

Aus der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schaible)

Evaluation des Antikoagulationsprotokolls bei neonataler Extrakorporaler
Membranoxygenierung mittels Implementierung der Messung der Anti-
Faktor Xa-Aktivität und Nutzung der Thromboelastometrie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Alba Perez-Ortiz

aus
Sabadell
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. Dr. med. Neysan Rafat

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Extrakorporale Membranoxygenierung	2
1.1.1 Komplikationen der neonatalen ECMO	5
1.1.2 Prävention und Management der hämorrhagischen Komplikationen bei neonataler ECMO	6
1.1.3 Prävention und Management der thrombotischen Komplikationen: Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO	8
1.1.4 Monitoring der Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO	9
1.1.5 Antikoagulationstherapie und deren Monitoring im ECMO-Zentrum der Klinik für Neonatologie in der Universitätsmedizin Mannheim	14
1.2 Hypothese	15
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	15
2 MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 Design der Studie und Zielpopulation	17
2.2 Ablauf der Studie	17
2.2.1 ECMO-Therapie und Antikoagulation	17
2.2.2 Monitoring der Antikoagulationstherapie	17
2.2.3 Erhobene Daten	18
2.3 Statistische Auswertung	19
2.3.1 Besondere Berücksichtigungen	20
3 ERGEBNISSE	22
3.1 Demographische und klinische Eigenschaften der Studienpopulation ..	22
3.2 UNFH-Verbrauch, Verteilung der Werte der Gerinnungstests und Korrelationsanalysen	24
3.3 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante Komplikationen	27
3.3.1 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen	27

3.3.2	Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen	28
3.3.3	Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests bei einer Verbrauchskoagulopathie	30
3.4	Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante Komplikationen	31
3.4.1	Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen.....	31
3.4.2	Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen.....	34
4	DISKUSSION	36
4.1	Steuerung der Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO	36
4.1.1	ACT	36
4.1.2	aPTT	37
4.1.3	Anti-Faktor Xa-Aktivität.....	38
4.1.4	Viskoelastische Tests	40
4.2	Klinische Relevanz.....	42
4.2.1	Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen.....	42
4.2.2	Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen.....	45
4.2.3	Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne Verbrauchskoagulopathie	46
4.3.	Schlussfolgerung	47
4.4.	Limitationen der Studie.....	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	LEBENS LAUF	59
8	DANKSAGUNG	60

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
PT	Prothrombinzeit
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
UNFH	Unfraktioniertes Heparin
AT	Antithrombin
FFP	Gefrorenes Frischplasma
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
ACT	<i>Activated Clotting Time</i>
POCT	<i>Point-of-care-Testing</i>
ELSO	<i>Extracorporeal Life Support Organization</i>
EK	Erythrozyten-Konzentrat
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
Anti-Xa- Aktivität	Anti-Faktor Xa-Aktivität
CT-INTEM	Gerinnungszeit bei INTEM
CT-Diff	Differenz zwischen der Gerinnungszeit bei INTEM und HEPTM
IQA	Interquartilabstand
IE	Internationale Einheit
AUC	<i>Area under the curve</i>

1 EINLEITUNG

1.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine komplexe Form des extrakorporalen Verfahrens, das zur Behandlung des therapierefraktären schwere Lungen- und/oder Herzversagen eingesetzt wird. Die angeborene Zwerchfellhernie ist die häufigste Indikation einer ECMO-Therapie bei Lungenversagen im Neugeborenenalter.¹ Bei der angeborenen Zwerchfellhernie handelt es sich um eine Anomalie der Entwicklung des Zwerchfells, welche den Durchtritt der Bauchorgane in den Brustkorb *in utero* ermöglicht.¹ Die Herniation der abdominalen Organe in den Thorax führt zu einer pathologischen Entwicklung des Lungenparenchyms und der Lungengefäße.¹ Sowohl das verbleibende Lungenvolumen als auch die aus dieser pathologischen Entwicklung der Lungengefäße resultierende pulmonale Hypertension sind entscheidend für den postnatal klinischen Verlauf des Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie.¹ Wenn die Stabilisierung des Patienten, trotz einer optimalen Beatmungs- und Kreislauftherapie, nicht gelingt, kann der Beginn einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)-Therapie in Betracht gezogen werden.¹ Die Klinik der Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim ist zu einem Zentrum geworden, das europaweit die meisten Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie pro Jahr behandelt. von 321 Neugeborenen, die zwischen Januar 1987 und Dezember 2006 in unserem Zentrum eine ECMO-Therapie bekamen, war die angeborene Zwerchfellhernie die häufigste Diagnose (53%).²

Seit dem ersten erfolgreichen berichteten Einsatz der ECMO bei einem Neugeborenen im Jahre 1975 sind bis heute über 40.000 Neugeborene weltweit mit ECMO behandelt worden.³(*Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and*

ECLS >Registry >Statistics >International Summary, n.d.) Trotz der seit über 40 Jahren andauernden Anwendung der ECMO-Therapie in der Neonatologie, der technischen Fortschritte und der Verbesserung der benutzten Biomaterialien und Komponenten des extrakorporalen Systems ist das optimale Koagulationsmanagement nach wie vor umstritten und variiert stark unter den verschiedenen ECMO-Zentren weltweit.⁵ Das liegt daran, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, die akute Entzündungsreaktion, in Folge von der Interaktion zwischen dem Blut des Patienten und den Biomaterialien des ECMO-Systems, und die dadurch ausgelöste Gerinnungsaktivierung vollständig zu verstehen und zu kontrollieren.⁶ Aufgrund dessen liegt heutzutage die Komplikationsrate in Folge der Koagulationsdysregulation, einschließlich lebensbedrohlicher Blutungen und thrombotischen Ereignissen, noch immer auf einem hohen Niveau (10-33%) und bleibt eine wichtige Ursache der Morbidität und Mortalität dieser Patienten.^{3,5,7}

Die während der ECMO-Therapie nötige Interaktion des Blutes des Patienten mit dem künstlichen Biomaterial des extrakorporalen Systems löst eine Störung der Hämostase des Patienten in Form eines hyperkoagulablen Zustandes aus, welcher zu einem sehr erhöhten Risiko von Thrombosebildungen in dem Patienten oder dem extrakorporalen System führt. Um diese Gerinnungsaktivierung zu unterdrücken und einer Thrombosebildung vorzubeugen, benötigt die Fortführung der ECMO-Therapie eine systemische Antikoagulation, welche zu Blutungskomplikationen führen kann. Ziel dieser antithrombotischen Therapie sollte idealerweise sein, die Aktivität der Thrombozyten und der Gerinnungsfaktoren so weit zu hemmen, dass ein sehr geringes Risiko für eine Thrombosebildung innerhalb des ECMO-Systems entsteht, jedoch eine ausreichend endogene prokoagulante Aktivität noch bleibt, um eine Blutung des Patienten zu verhindern. Die Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichtes der Hämostase kann jedoch sehr schwierig sein.

Das sich noch in der Entwicklung befindliche hämostatische System eines Neugeborenen stellt bei der Erreichbarkeit dieses optimalen Gleichgewichts eine zusätzliche Herausforderung dar. Nach der Geburt sind die Konzentrationen der meisten Gerinnungsfaktoren bei ca. 50% der Werte eines Erwachsenen. Aufgrund dessen sind die Prothrombinzeit (PT) und die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) typischerweise und physiologisch verlängert. Die Konzentrationen vieler *Gerinnungshemmerfaktoren*, einschließlich Antithrombin, Protein C und S, sowie der Plasminogen-Spiegel sind ebenfalls geringer.³ Trotz dieser Unterschiede zu den Erwachsenen haben gesunde Neugeborene eine effektive Hämostase.³ Aber aufgrund des geringen Vorrates kann dieses Gleichgewicht bei Neugeborenen im Rahmen z.B. einer Krankheit einfacher gestört werden und eine Blutung und/oder thrombotische Komplikation auftreten. Außerdem haben diese physiologischen Unterschiede einen Einfluss auf sowohl die Wirksamkeit, als auch auf das Monitoring der unter ECMO benötigten Antikoagulationstherapie.³

Heutzutage können zwei verschiedene Pumpentypen (Rollenpumpen oder Zentrifugalpumpen) eingesetzt werden, um eine ECMO-Therapie bei Neugeborenen durchzuführen.³ Während die Rollenpumpen mittels der Kompression des Schlauchsystems einen festgelegten Blutfluss generieren, wird der Blutfluss bei den Zentrifugalpumpen durch zentrifugale Kräfte generiert und ist von der Nachlast abhängig.⁸ Die unterschiedlichen Eigenschaften dieser Pumpentypen erschweren einen direkten Vergleich bezüglich Antikoagulationsmanagement und Komplikationen in Folge einer Koagulationsdysregulation zwischen verschiedenen ECMO-Zentren.³ Es ist umstritten, welcher Pumpentyp der Bessere ist. Die Zentrifugalpumpen zeigen gegenüber der Rollenpumpen folgende Vorteile: es ist möglich ein kleineres und mobiles System aufzubauen und es erfolgt keine wiederholende Kompression des Schlauchsystems.⁸ Auf der anderen Seite wird in der Literatur über höhere Raten von

Komplikationen und Mortalität bei Neugeborenen unter ECMO-Therapie, bei denen eine Zentrifugalpumpe eingesetzt wurde, berichtet.⁸

1.1.1 Komplikationen der neonatalen ECMO

1.1.1.1 Hämorrhagische Komplikationen

Eine Blutungskomplikation wird bei der *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) definiert als eine Blutung welche über 24 Stunden größer als 20mL/kg ist, einen Hämoglobin-Abfall von mindestens 2g/dL verursacht oder eine Transfusion von mindestens 10mL/kg Erythrozyten-Konzentrat (EK) notwendig macht.⁹ Retroperitoneale Blutungen, Lungenblutungen, Blutungen des Zentralnervensystems, sowie Blutungen, deren Stillstand einen chirurgischen Eingriff benötigen, werden ebenfalls durch die ELSO als hämorrhagische Komplikationen eingestuft.⁹ Sowohl die Blutungskomplikationen, als auch einen hohen Bedarf von Blutprodukttransfusionen sind mit einer erhöhten Mortalität unter ECMO-Therapie verbunden.⁹

1.1.1.2 Thrombotische Komplikationen

Die ELSO-Definition einer thrombotischen Komplikation schließt die Thrombosen ein, die einen Wechsel eines Teiles oder des kompletten ECMO-Systems verursachen, sowie die folgenden thrombotischen Komplikationen des Patienten: Hirninfarkt und/oder Extremitätenischämie.^{3,9,10} Ein Wechsel des Systems ist mit erhöhtem Risiko von Komplikationen und höheren Kosten verbunden.¹¹

1.1.1.3 Verbrauchskoagulopathie

Aktuell gibt es keine validierte Definition für eine Verbrauchskoagulopathie unter ECMO-Therapie.¹² Da es keine spezifischen Kriterien oder Scores, die die Besonderheiten der Hämostase des Patienten unter ECMO-Therapie

berücksichtigen, gibt, wird in der Literatur über diese Komplikation ohne eine klare und einheitliche Definition berichtet, wie zum Beispiel eine Zusammensetzung von persistierenden Thrombozytopenie trotz Thrombozyten-Transfusionen, verlängerter ACT-Werte trotz niedriger UNFH-Dosierung, höhere Prothrombinzeiten und klinischer Blutung oder erhöhter D-Dimer-Werte >10.000 IE/l und Fibrinogenwerte <150 mg/dl.¹²

1.1.2 Prävention und Management der hämorrhagischen Komplikationen bei neonataler ECMO

Der notwendige chirurgische Eingriff für die Anlage der ECMO-Kanülen, die Antikoagulationstherapie, die grundlegende Erkrankung des Patienten sowie die durch das ECMO-System ausgelöste Gerinnungsaktivierung sind die wichtigsten Risikofaktoren einer hämorrhagischen Komplikation unter ECMO-Therapie.^{3,13} Beim Auftreten einer Blutung sollte die Ursache der Blutung identifiziert werden, damit ein gezieltes Management erfolgen kann. Folgende allgemeine Maßnahmen sollten jedoch umgehend erfolgen: Reduktion der Antikoagulationstherapie und Versuch durch Transfusion von Blutprodukten (Thrombozyten, gefrorenes Frischplasma (FFP), Kryopräzipitat und EK) die Gerinnung des Patienten zu normalisieren.³ Aufgrund der Gerinnungsaktivierung und dem Verbrauch der Thrombozyten tritt eine Thrombozytopenie während der ECMO-Therapie häufig auf, welche besonders bei Neugeborenen eine lebensbedrohliche intrakranielle Blutung verursachen kann.³ Deswegen wird bei der neonatalen ECMO durch Thrombozytentransfusionen versucht, während der ersten 72 Therapiestunden eine Thrombozytenanzahl von über 80.000 - 100.000 Zellen/ μ L zu erreichen.³ In der Folge kann die Anzahl auf 50.000 - 75.000 Zellen/ μ L reduziert werden. Außerdem muss die Gerinnung des Patienten streng überwacht werden. Der Fibrinogenspiegel sollte über 100 - 150 mg/dl gehalten werden und die International Normalized Ratio (INR) unter $1,5$ - 2 .^{3,9} Für die

Normalisierung bzw. Optimierung dieser Gerinnungsparameter kann FFP oder Kryopräzipitat verabreicht werden.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die in den ECMO-Zentren benutzten Protokolle bezüglich Transfusion von Blutprodukten meistens nicht evidenzbasiert sind, sondern eher auf klinischen Guidelines, historischer Literatur und klinischer Erfahrung basieren. Infolge dessen variieren die Grenzwerte zur Indikation einer Transfusion unter den verschiedenen ECMO-Zentren und werden außerdem in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und des ECMO-Systems angepasst.⁹

Erworbenes von-Willebrand-Syndrom sowie FXIII-Mangel bei Patienten unter ECMO-Therapie sind in der Literatur beschrieben.^{14,6} Bei Patienten mit schwerer Blutung trotz normaler Thrombozytenzahl und Fibrinogenspiegel sollten diese erworbenen Gerinnungsstörungen berücksichtigt werden.¹⁴

Die Anwendung anderer Gerinnungsfaktoren (wie z.B. Faktor VIIa oder PPSB) bei schwerer lebensbedrohlicher Blutung bei Patienten unter ECMO-Therapie ist nicht gut untersucht und nicht etabliert. Die Literatur beschreibt sowohl erfolgreiche Anwendungen, als auch fatale massive Thrombosen nach der Nutzung dieser Produkte.^{3,9,15,16} Daher sollte ihre Anwendung mit hoher Vorsicht erfolgen. Weitere klinische Untersuchungen sind erforderlich, um die Sicherheit der Anwendung solcher prothrombotischen Produkte bei Patienten unter ECMO-Therapie besser bewerten zu können.

Antifibrinolytica (wie Tranexamsäure und Aminocaprinsäure) sind bei Patienten unter ECMO-Therapie erfolgreich angesetzt worden, um chirurgische Blutungen zu kontrollieren¹⁷.

1.1.3 Prävention und Management der thrombotischen Komplikationen: Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO

Um thrombotische Komplikationen des ECMO-Systems und des Patienten zu vermeiden ist eine Antikoagulationstherapie zwingend erforderlich. Obwohl es kein standardisiertes Protokoll gibt, ist unfraktioniertes Heparin (UNFH) das weltweit meist verwendete systemische Antikoagulans während der ECMO-Therapie sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern und Neugeborenen.^{3,5,18,19} Das liegt daran, dass UNFH eine kurze Halbwertszeit von 90 Minuten hat und seine Wirkung durch Protamin schnell antagonisiert werden kann.^{3,20}

Heparin ist eine heterogene Mischung von Glykosaminoglykane bestehend aus einer variablen Anzahl von Aminozuckern mit einer molaren Masse zwischen 3.000 und 30.000 kDa.^{21,22} Es ist ein indirektes Antikoagulans, da seine gerinnungshemmende Wirkung auf seiner Bindung mit *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) und Antithrombin (AT), ein endogener Proteaseinhibitor, der die aktivierte Gerinnungsfaktoren Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa hemmt, beruht.^{22,23} Die Bindung des UNFHs mit AT findet über ein besonderes Glykosaminoglykan, welches eine spezifische Pentasaccharide-Sequenz enthält, statt. Die gerinnungshemmende Wirkung des UNFH-AT-Komplexes erfolgt dann unmittelbar und tausendfach schneller als die von dem AT alleine.^{3,22} Aber nur ein Drittel der verabreichten UNFH-Dosis enthält diese spezifische Pentasaccharide-Sequenz, so dass zwei Drittel der UNFH-Dosis nur eine minimale gerinnungshemmende Wirkung haben.^{21,22} Nur UNFH-Moleküle, die Ketten mit mehr als 18 Sacchariden erhalten, können die Interaktion zwischen AT und Thrombin katalysieren.²² Daher ist das gerinnungshemmende Profil des Heparins durch die Länge der Polysaccharide-Ketten der UNFH-Moleküle beeinflusst²². Außerdem kann

der UNFH-AT-Komplex freies Thrombin inaktivieren, aber es hat keine hemmende Wirkung auf das an dem ECMO-System oder an Gerinnseln gebundene Thrombin.^{22,23} Diese Eigenschaften und Heterogenität der gerinnungshemmenden Wirkung des UNFHs haben zur Folge, dass die gerinnungshemmende Wirkung des UNFHs extrem variabel ist und erschweren das Monitoring der Antikoagulationstherapie.

Zudem und wie oben genannt, haben Neugeborene physiologisch niedrigere AT-Spiegel als Erwachsene, was zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit des UNFHs führen könnte.^{3,16} Obwohl die optimale AT-Aktivität bei Patienten unter ECMO-Therapie, sowie die Effektivität der AT-Substitution bei Neugeborenen unklar sind, versuchen viele pädiatrische ECMO-Zentren durch die regelmäßige Bestimmung und ggf. Supplementierung des AT die Wirkung des Heparins zu optimieren.^{9,24}

1.1.4 Monitoring der Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO

Bei kritisch kranken Patienten ist das Koagulationsmanagement sehr komplex. Wenn diese Patienten im Rahmen der ECMO-Therapie außerdem eine systemische Antikoagulation benötigen, wird diese Komplexität zu einer Herausforderung.

Im Laufe der Zeit sind verschiedene Tests, mit dem Ziel ein adäquates Monitoring der Antikoagulationstherapie unter ECMO zu erreichen, entwickelt worden.^{3,9,23} Dennoch ist es bisher noch nicht gelungen, einen geeigneten Test (oder eine Kombination von Tests) zu entwickeln. Heutzutage gibt es verschiedene *in vitro* Vollblut- und Plasma-Tests (siehe unten) zum Monitoring der Gerinnung und der Antikoagulationstherapie.^{3,9,22,23} All diese Tests haben im Rahmen einer ECMO-Therapie Einschränkungen. Der Mangel einer Standardisierung, insbesondere in der Neonatologie und in der Pädiatrie, ist die Größte dieser Einschränkungen.^{9,18}

In den meisten Zentren basiert heutzutage die Dosistitration des Heparins auf Werten der Activated Clotting Time (ACT) und/oder der Gerinnungsstandardlaborparametern (aPTT).^{3,5}

1.1.4.1 ACT

Die ACT gibt an, nach welcher Zeit Vollblut durch die Zugabe von einem Aktivierungsmittel (z.B. Kaolin) zu gerinnen beginnt und ist der meist verwendete Test weltweit um die Heparindosierung unter ECMO-Therapie zu steuern.⁹ Der Hauptvorteil dieses Tests ist, dass es sich um eine sogenannte patientennahe Labordiagnostik (englisch, *Point-of-Care-Testing, POCT*) handelt. Außerdem muss das Patientenblut vor dem Test nicht zentrifugiert werden, so dass Messwerte in wenigen Minuten und direkt am Krankenbett zur Verfügung stehen.

Die durch die ELSO Guidelines empfohlenen Zielwerte bei einem unkomplizierten Verlauf der ECMO-Therapie sind 180-220 Sekunden.³

1.1.4.2 aPTT

Die aPTT ist der zweithäufigste verwendete Test für die UNFH-Titration unter ECMO-Therapie.³ Für den Test wird im Labor zuvor ungerinnbar gemachtes Citratblut verwendet. Die Blutgerinnung wird durch Zugabe von Phospholipiden, Calcium und Aktivatoren (z.B. Kaolin) in Gang gesetzt und die Zeit bis zum Eintreten der Gerinnselbildung in Abwesenheit zellulärer Komponenten gemessen.⁹ Die empfohlenen Zielwerte bei Patienten unter ECMO-Therapie sind 50-80 Sekunden.³

Aufgrund der historisch erfolgreichen Nutzung des ACT-Tests in der Herzchirurgie für das Monitoring der Antikoagulationstherapie während des Einsatzes der Herz-Lunge-Maschine, ist der ACT-Test weitverbreitet worden und wird als Standardmethode für die Antikoagulationstherapie-Steuerung bei extrakorporalen Verfahren, inklusive der ECMO-Therapie, verwendet. Aber es ist bekannt, dass ACT-

Werte durch Hypothermie, Hämodilution, Hypofibrinogenämie, Anämie, Thrombozytopenie und anderen Gerinnungsfaktorenmängel beeinflusst werden können.⁹ Außerdem suggerieren aktuelle Studien, dass eine lediglich auf ACT-Messungen basierende Antikoagulationssteuerung zu einer suboptimalen Antikoagulationstherapie des Patienten führt.^{25,26,27,28}

Kinder und Neugeborene haben physiologisch verlängerte aPTT-Werte, was in Frage stellt, ob deren Bestimmung bei pädiatrischen Patienten eine zuverlässige Methode zur Steuerung der Antikoagulationstherapie ist.^{3,9}

Aus diesen Gründen benutzen immer mehr ECMO-Zentren zusätzliche Gerinnungsuntersuchungsmethoden, mit dem Versuch das Koagulationsmanagement unter ECMO zu verbessern.^{5, 10,26,28}

1.1.4.3 Anti-Faktor Xa- Aktivität (anti-Xa-Test)

Der anti-Xa-Test liefert keine direkte Messung der UNFH-Konzentration, sondern der UNFH-Wirkung. Die Messung dieser Wirkung beruht auf der Fähigkeit des UNFH die ATs Hemmungswirkung auf den Faktor Xa zu katalysieren.⁹ Dessen Wert scheint für die Heparinsteuerung spezifischer zu sein, da er nicht durch Koagulopathie, Thrombozytopenie, Gerinnungsfaktorenmangel oder Verdünnung beeinflusst wird.⁹ Wenn für die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität chromogene Tests verwendet werden, könnten allerdings die Messungen durch Hyperlipidämie, Hyperbilirubinämie und Hämolyse beeinflusst werden.⁹

Auf dem Markt gibt es heutzutage zwei verschiedene Typen von Anti-Xa-Tests. Welche, die den AT-Spiegel durch die Ergänzung von exogener ATIII normalisieren und weitere, die keine exogene ATIII hinzufügen.³ Dieser Unterschied bei der Bestimmungsmethode der anti-Faktor Xa-Aktivität muss bei der Interpretation der Messung berücksichtigt werden, denn der Wert kann je nach AT-Spiegel des Patienten sehr unterschiedlich sein. Da, wie oben genannt, Neugeborene einen

niedrigeren endogenen AT-Spiegel als Erwachsene haben, scheint der zweite Typ von Anti-Xa-Tests die besseren Messergebnisse der Heparinwirkung bei Neugeborenen zu liefern. Einige Studien bei pädiatrischen Patienten und Neugeborenen unter ECMO-Therapie haben eine gute Korrelation zwischen dem anti-Xa-Test und der UNFH-Dosis gezeigt. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine schlechte Korrelation zwischen anti-Xa-Test und ACT.^{11,25,27,28,29} Die meisten ECMO-Zentren, die den anti-Xa-Test benutzen, um die Antikoagulationstherapie zu steuern, empfehlen Zielwerte von 0,3-0,7 IE/ml.^{3,9}

Die Einschränkung dieser Methode zur Steuerung der Antikoagulationstherapie unter ECMO ist, dass die UNFH-Dosis und die daraus folgende Hemmung der Fibrinbildung nicht die einzigen Faktoren sind, die in der gesamten Hämostase des Neugeborenen unter ECMO-Therapie eine wichtige Rolle spielen.

1.1.4.4 Thromboelastometrie (ROTEM®) und Thrombelastographie (TEG®)

Die Thromboelastometrie (ROTEM; Tem Innovations GmbH, München) und die Thrombelastographie (TEG; Haemonetics®) sind Vollblut-*Point-of-care*-Gerinnungsuntersuchungen, die Informationen über die gesamte Kinetik der Hämostase (Gerinnungszeit, Gerinnselformung, Gerinnselfestigkeit und Lysis), sowie über die Interaktionen zwischen Gerinnungsfaktoren, Erythrozyten, Thrombozyten und Gerinnungsinhibitoren liefern.⁹ Solche Informationen könnten potenziell wichtig für Patienten unter ECMO-Therapie sein, da diese Patienten (wie oben beschrieben) verschiedene mögliche Gründe für eine Störung der Gerinnung haben können.

Durch die Anwendung verschiedener Reagenzien erlaubt die Thromboelastometrie differenzialdiagnostische Aussagen bezüglich des Gerinnungszustandes des Patienten. Während mit INTEM (Kontaktaktivierung) die Gerinnselformung, die Fibrinpolymerisation und die Fibrinolyse über den intrinsischen

Weg der Gerinnung bevorzugt getestet werden, testet EXTEM (Aktivator: Tissue factor) den extrinsischen Weg.³⁰ Durch die Hemmung der Thrombozytenfunktion ermöglicht FIBTEM eine qualitative Analyse des Fibrinogens.³⁰ APTEM kann das Vorhandensein einer Hyperfibrinolyse aufzeigen.³⁰ HEPTEM (Kontaktivierung und Heparinase) kann die Wirkung von Heparin identifizieren,³¹ sodass der Heparineffekt durch einen Vergleich von INTEM und HEPTEM spezifisch nachgewiesen werden kann.^{9,30}

Allerdings ist die Nutzung dieser Untersuchungen unter ECMO-Therapie aktuell nicht weitverbreitet und die eventuelle Rolle, die diese viskoelastischen Tests für das Monitoring der Antikoagulationstherapie unter ECMO haben könnten, wird erst seit kurzem untersucht. Im Jahr 2014 meldeten nur 18% der weltweit gefragten ECMO-Zentren eine regelmäßige Anwendung solcher Tests, während 57% berichteten, nie viskoelastische Analysen durchzuführen.⁵ Wesentliche Hindernisse für die Nutzung der Thromboelastometrie und der Thromboelastographie für das Koagulationsmanagement bei neonataler ECMO sind die bislang nicht ausreichend ermittelten Referenzwerte der durch diese Methoden gelieferten Parameter für Neugeborene und pädiatrische Patienten, sowie der bisherige Mangel eines etablierten therapeutischen Bereiches dieser Parameter, um die Antikoagulationstherapie steuern zu können.³²

Allerdings zeigten Northrop et al. nach der Implementierung eines Antikoagulationsmanagement-Protokolls, welches die regelmäßige Messung der anti-Faktor Xa-Aktivität und der Thrombelastographie benutzte, eine Reduktion des Transfusionsbedarfs, der Blutungskomplikationen sowie der thrombotischen Komplikationen bei pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie.²⁶

1.1.5 Antikoagulationstherapie und deren Monitoring im ECMO-Zentrum der Klinik für Neonatologie in der Universitätsmedizin Mannheim

1.1.5.1 Antikoagulationstherapie

Im ECMO-Zentrum der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim wird als systemisches Antikoagulans während der ECMO-Therapie eine Dauerinfusion unfraktionierten Heparins benutzt. Die Blutkontaktflächen des ECMO-Systems sind heparinbeschichtet, während die ECMO-Kanülen (Bio-Medicus®, Medtronic, Inc.) nicht heparinbeschichtet sind.

Die für das Priming des ECMO-Systems benutzte Flüssigkeit und Blutprodukte enthalten ca. 0,5 IE UNFH pro Milliliter. Nach der Kanülierung und Beginn der ECMO-Therapie wird eine Dauerinfusion-UNFH mit 100 IE/h begonnen, welche schrittweise reduziert wird, bis die ACT-Werte im Zielbereich liegen (160-180 Sekunden).³³

1.1.5.2 Aktuelles Gerinnungsmanagement

Die UNFH-Steuerung erfolgt lediglich nach regelmäßigen Bestimmungen der ACT-Werte. Die ACT wird stündlich gemessen und die UNFH-Dosierung wird titriert, um einen ACT-Wert im Zielbereich aufrecht zu erhalten. Abhängig vom Zustand der Gerinnung des Patienten und von der Thrombosenbildung im ECMO-System, werden im Laufe der Therapie die Zielbereiche der ACT-Werte angepasst (160-180 Sekunden oder 180-200 Sekunden). Außerdem erfolgt zweimal täglich die Bestimmung der aPTT und einmal täglich wird die AT-Aktivität bestimmt und ggf. bei Werten unterhalb 60% systematisch substituiert.

Die Hämostase und der Transfusionsbedarf des Neugeborenen werden zweimal täglich durch Bestimmungen der Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert, Prothrombinzeit und Fibrinogenspiegel überwacht. Durch

Thrombozytentransfusionen (15 ml/kg) wird versucht, während der ersten 72 Stunden der ECMO-Therapie eine Thrombozytenzahl über 80.000 Zellen/ μ L und danach über 60.000 Zellen/ μ L zu erzielen. Der Fibrinogenspiegel soll über 100 mg/dl gehalten werden und der Quick-Wert über 40%. Für die Normalisierung bzw. Optimierung dieser Gerinnungsparameter wird FFP (15 ml/kg) verabreicht.

1.2 Hypothese

Eine lediglich auf ACT-Messungen basierende Heparin-Steuerung unter ECMO-Therapie bei Neugeborenen könnte zu einer suboptimalen Antikoagulationstherapie des Patienten führen.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die zusätzliche Bestimmung des Anti-Faktor Xa- Spiegels und die Verwendung der Thromboelastometrie könnte eine präzisere Aussage über die Koagulation unter ECMO-Therapie bei Neugeborenen liefern und damit die Entwicklung eines neuen Antikoagulationsprotokolls ermöglichen, welches das Blutungs- sowie Thrombose-Risiko reduzieren könnte.

Mit dieser Dissertation sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Zeigt die von uns bisher für die Heparin-Steuerung benutzte Methode (die ACT) bei Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO eine gute Korrelation mit der UNFH-Dosis?
2. Zeigen die anderen zur Heparin-Steuerung verfügbaren Tests (aPTT, Anti-Faktor Xa-Aktivität, Thromboelastometrie) bei Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO eine gute Korrelation mit der UNFH-Dosis? Ist diese Korrelation besser als die bei der ACT beobachtete Korrelation?

3. Stellt die zusätzliche Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität in unserer Patientengruppe einen Mehrwert für die Heparin-Steuerung dar? Könnten dadurch hämorrhagische bzw. thrombotische Komplikationen minimiert werden?
4. Stellt die Implementierung der Thromboelastometrie in unserer Patientengruppe einen Mehrwert für die Heparin-Steuerung dar? Könnten dadurch hämorrhagische bzw. thrombotische Komplikationen minimiert werden?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Design der Studie und Zielpopulation

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie, die zwischen März 2018 und Januar 2019 in der Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim versorgt wurden und nach Geburt eine veno-arterielle ECMO-Therapie benötigten.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg genehmigt und die Sorgeberechtigten der Patienten haben ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie schriftlich gegeben.

2.2 Ablauf der Studie

2.2.1 ECMO-Therapie und Antikoagulation

Die ECMO-Therapie aller Patienten erfolgte mit einer Rollenpumpe vom Typ Jostra HL20 (Maquet Cardiopulmonary AG), einem QUADROX-i Neonatal Oxygenator (Maquet Cardiopulmonary AG) und einem mit Heparin beschichteten System (Maquet Bioline (Maquet Cardiopulmonary AG)). Das Priming des ECMO-Systems sowie die Antikoagulation des Patienten bei Beginn der ECMO-Therapie erfolgten nach aktuellem Standard unseres ECMO-Zentrums (siehe 1.1.5.1). Bei allen Patienten erfolgte die systemische Antikoagulation mit einer Dauerinfusion unfraktionierten Heparins.

2.2.2 Monitoring der Antikoagulationstherapie

Die Steuerung der UNFH während der ECMO-Therapie wurde weiterhin gemäß dem bisherigen Antikoagulationsprotokoll durchgeführt, das heißt basierend auf den

stündlichen Messungen der ACT (siehe 1.1.5.2). Zusätzlich erfolgte zweimal täglich die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität sowie eine Thromboelastometrie.

Die Anti-Faktor Xa-Aktivität wurde im Institut für Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mannheim bestimmt. Die Bestimmung erfolgte mit einem chromogenen Einstufentest ohne Ergänzung von exogener ATIII (INNOVANCE® Heparin-Test (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH)).

Die Thromboelastometrie erfolgte als *Point-of-care*-Untersuchung mittels ROTEM® delta (Tem Innovations GmbH, München). Bei jeder ROTEM-Analyse wurden gleichzeitig vier thromboelastometrische Tests durchgeführt: EXTEM, INTEM, FIBTEM und HEPTEM. Da durch den Vergleich von INTEM und HEPTEM die Wirkung von Heparin spezifisch nachgewiesen werden kann, wurde sowohl die Gerinnungszeit bei INTEM (CT-INTEM) als auch die Differenz zwischen der Gerinnungszeit bei INTEM und HEPTEM (CT-Diff) benutzt, um den Heparineffekt zu analysieren.

2.2.3 Erhobene Daten

Grundsätzliche demografische Informationen (Geschlecht, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, Alter bei Beginn der ECMO-Therapie), Laborwerte, UNFH-Dosierung, Dauer der ECMO-Therapie, Blutprodukttransfusionen, thrombotische und Blutungskomplikationen, sowie klinische Ergebnisse der Patienten wurden erhoben und aufgezeichnet.

2.2.3.1 Laborwerte

Zweimal täglich erfolgte eine gleichzeitige Bestimmung folgender Parameter: Thrombozyten, Hämoglobin, Bilirubin, ACT, Gerinnungsparameter (Quick, aPTT und Fibrinogenspiegel), Anti-Faktor Xa-Aktivität sowie eine Thromboelastometrie. AT-Spiegel und D-Dimere wurden einmal täglich bestimmt.

2.2.3.2 Komplikationen

Die Definition einer thrombotischen oder hämorrhagischen Komplikation erfolgte gemäß den ELSO-Definitionen (siehe 1.1.1.).⁹ Eine Standardisierung der Schweregrade der Blutungskomplikationen erfolgte gemäß *Bleeding Academic Consortium score* in 5 Kategorien:³⁴

0. Keine Blutung.
1. Blutung, welche entweder eine Reduktion der Heparindosierung oder eine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erfordert.
2. Blutung, welche eine Reduktion der Heparindosierung sowie eine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erfordert.
3. Lebensbedrohliche Blutung, die zur Therapie eine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats sowie einen chirurgischen Eingriff erfordert oder die Beendigung der ECMO-Therapie zur Folge hat.
4. Fatale Blutung.

Da keine einheitliche und spezifische Definition von Verbrauchskoagulopathie unter ECMO-Therapie (siehe 1.1.1.3) existiert, wurden für diese Studie folgende Kriterien benutzt: Zusammensetzung von persistierender Thrombozytopenie (<60.000 Zellen/ μ l), höhere Prothrombinzeiten, erhöhter D-Dimer-Werte (>20.000 IE/l) und Fibrinogenwerte <100mg/dl.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde der ECMO-Verlauf jedes Patienten in zwei tägliche Abschnitte unterteilt. Die zu diesen Zeitpunkten entsprechende UNFH-Dosierung, Laborwerte und Gerinnungsanalyse (ACT, Thromboelastometrie, Anti-Faktor Xa-Aktivität und Gerinnungslaborparameter) wurden aufgezeichnet.

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SAS® Version 9.4 (SAS Institute GmbH, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt. Um die demographischen Eigenschaften der Patienten, den Verlauf der ECMO-Therapie, den UNFH-Verbrauch und die Verteilung der Gerinnungsparameter zu analysieren, wurden deskriptive Statistiken benutzt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Minimum-Maximum) gezeigt. Korrelationsanalysen wurden verwendet, um die für das Monitoring der Antikoagulationstherapie benutzten verschiedenen Gerinnungstests zu vergleichen. Zur Prüfung der Homogenität der Verteilung der analysierten Gerinnungsparameter in den Gruppen mit und ohne klinische Komplikationen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Logistische Regressionsanalysen wurden benutzt, um herauszufinden, welche Gerinnungsparameter eine thrombotische und/oder eine hämorrhagische Komplikation vorhersagen. Chi-Quadrat-Tests wurden für die Bestimmung eines optimalen Abschnittes (cutoff) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

2.3.1 Besondere Berücksichtigungen

Wie oben beschrieben (siehe 1.1.5.1.), enthalten die für das Priming des ECMO-Systems benutzte Flüssigkeiten und Blutprodukte UNFH in einer Konzentration von ca. 0,5 IE/ml. Außerdem wird nach der Kanülierung und Beginn der ECMO-Therapie eine Dauerinfusion-UNFH mit 100 IE/h begonnen, welche schrittweise reduziert wird. Aufgrund dieser von uns gewünschten einmaligen überdosierten Heparin-Gabe nach Anschluss der ECMO-Therapie sind die Werte der verschiedenen Gerinnungsanalysen in den ersten Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie außerhalb des Messbereiches (ACT > 999 s, Anti-Faktor Xa-Aktivität > 1,9, aPTT > 151 s) und, um Blutungskomplikationen zu vermeiden, muss die Dosierung der

Dauerinfusion-UNFH in diesen ersten Stunden, bis die ACT-Werte im Zielbereich liegen (160-180 Sekunden), stark reduziert werden. Um sicherzustellen, dass diese einmalige Überdosierung des Heparins bei Beginn der ECMO-Therapie keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat, wurden diese Ausreißer der Gerinnungsparameter sowie die entsprechende UNFH-Dosierung und die eventuell assoziierte Blutungskomplikation (wie z.B. Blutung der ECMO-Kanülen direkt nach Kanülierung) von den statistischen Analysen ausgeschlossen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische und klinische Eigenschaften der Studienpopulation

Im Zeitraum der Studie bekamen 23 Neugeborene mit pränatal bekannter angeborener Zwerchfellhernie in unserem pädiatrischen ECMO-Zentrum eine veno-arterielle ECMO-Therapie. Eine Übersicht über die demographische und die klinische Eigenschaften der Studienpopulation bietet Tabelle 1.

Die meisten Patienten waren männlich (n = 16, 69,6%) und reife Neugeborene. Der Median der Schwangerschaftswoche war 38+1 (34+5- 39+4). Zwei Patienten (8,7%) waren späte Frühgeborene (34+5 und 36+0). Alle Patienten erhielten eine ECMO-Therapie in den ersten 48 Stunden nach Geburt, 78,3% der Patienten (n= 18) bekamen die Therapie im ersten Lebenstag. Der Median des Gewichts lag bei 2894 (2160-3890) Gramm.

Drei Patienten benötigten im Verlauf der Therapie einen Wechsel des ECMO-Systems, sodass insgesamt 26 ECMO-Durchläufe analysiert wurden. Der Median der Dauer der ECMO-Therapie betrug 10 (1-20) Tage. Neun Patienten starben (39,1%) insgesamt; vier davon (17,4%) starben vor Beendigung der ECMO-Therapie.

Bei vier Patienten (17,4%) trat eine wesentliche thrombotische Komplikation des ECMO-Systems auf, welche einen ungeplanten Wechsel des Systems oder eine ungeplante Beendigung der ECMO-Therapie erforderte.

Acht Patienten (34,8%) hatten im Verlauf der ECMO-Therapie hämorrhagische Komplikationen. Sechs Blutungen traten direkt nach Kanülierung und Beginn der ECMO-Therapie auf. Dabei handelte es sich um Blutungen der ECMO-Kanülen-Eintrittsstelle, welche in drei Fällen eine chirurgische Revision erforderten. Nach dem ersten Tag der ECMO-Therapie erlebten zwei Patienten

(8,7%) lebensbedrohliche hämorrhagische Komplikationen (Blutungen Typ 3). Bei keinem Patienten trat eine letale Blutung auf.

Insgesamt wurden 30 Fälle von Verbrauchskoagulopathie festgestellt, welche bei elf Patienten (47,8%) auftraten.

Tab.1: Übersicht der demographischen und klinischen Eigenschaften und Komplikationen der Studienpopulation

Eigenschaft bzw. klinisches Ereignis	
Männlich, n (%)	16 (69,6%)
Schwangerschaftswoche bei Geburt, n (%)	
- Reife Neugeborenes	21 (91,3%)
- Frühgeborenes	2 (8,7%)
Geburtsgewicht, Mittelwert (Standardabweichung)	2894 (\pm 434) g
Alter bei Beginn der ECMO-Therapie, n (%)	
- Innerhalb des ersten Lebensstages	18 (78,3%)
- Innerhalb des zweiten Lebensstages	5 (21,7%)
Dauer der ECMO-Therapie, Mittelwert (Standardabweichung)	10,3 (\pm 3,9) d
Thrombotische Komplikationen, n (%)	
- Ungeplante Wechsel des ECMO-Systems	3 (13%)
- Ungeplante Beendigung der ECMO-Therapie	1 (4,3%)
Blutungskomplikationen, n (%)	
- Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie	8 (34,7%)
- Nach den ersten 12 Stunden seit Beginn der ECMO-Therapie	2 (8,7%)
Überleben, n (%)	
- Bei Dekanülierung	19 (82,6%)
- Bei Entlassung	14 (60,9%)
Verbrauchskoagulopathie, n (%)	
- Patienten, n (%)	11 (42,3%)

3.2 UNFH-Verbrauch, Verteilung der Werte der Gerinnungstests und Korrelationsanalysen

Bei unseren Patienten lag der Median des UNFH-Verbrauches während der ECMO-Therapie bei 21,2 IE/kg/h (3,7-53,1). Die Tabelle 2 zeigt die Mediane von den für das Monitoring der Antikoagulationstherapie benutzten verschiedenen Gerinnungstests.

Tab.2: Mediane der verschiedenen Gerinnungstests

Gerinnungstest	Messungen	Median (IQA)
ACT (s)	500	181 (118-301)
aPTT (s)	496	59,9 (35,6-135,6)
anti-Xa-Test (IE/ml)	455	0,26 (0,09-0,68)
CT-INTEM (s)	409	277 (164-856)
CT-Diff (s)	380	56 (-148-560)

Keine der untersuchten Gerinnungsanalysemethoden zeigte eine starke Korrelation mit der UNFH-Dosierung (siehe Tabelle 3).

Tab.3: Spearmans Korrelationskoeffizienten zwischen UNFH-Dosierung und den verschiedenen Gerinnungstests

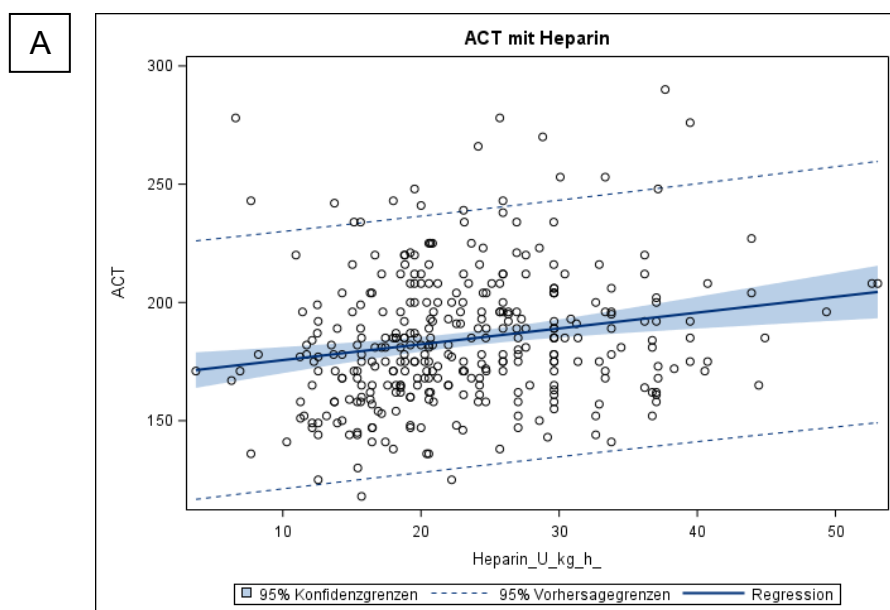
	ACT	aPTT	Anti-Xa-Test	CT-INTEM	CT-Diff
<i>R</i>	0,19	0,20	0,38	0,03	0,17
<i>P</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,46	0,0006

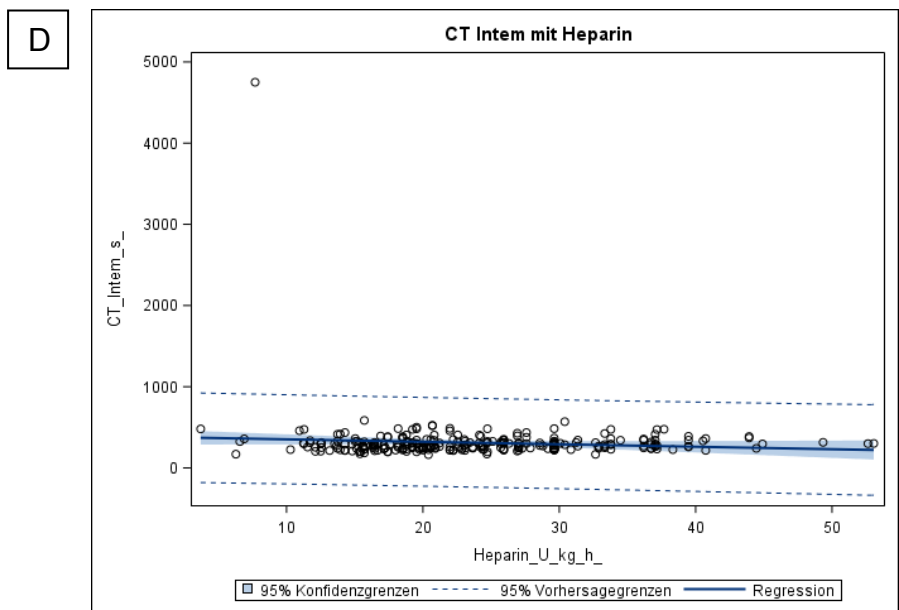
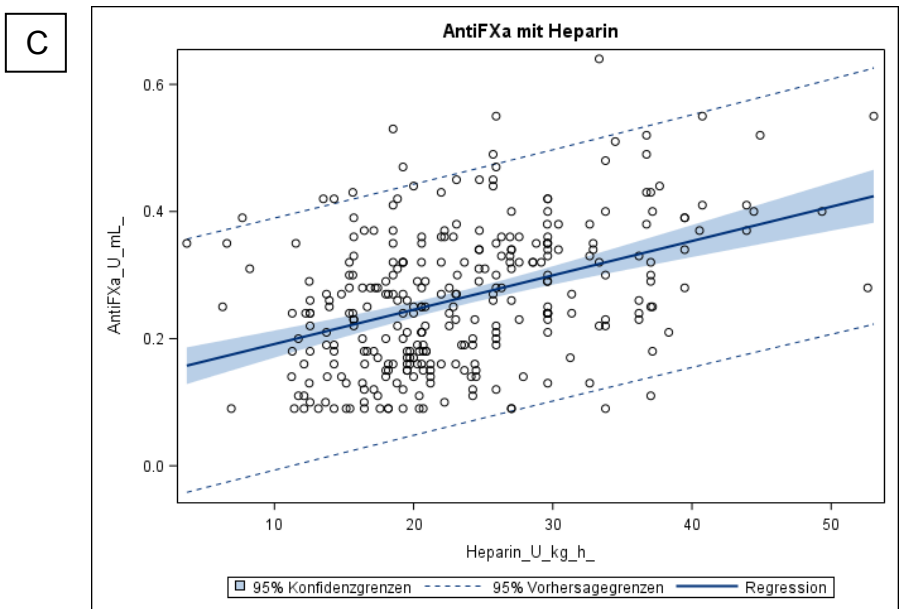
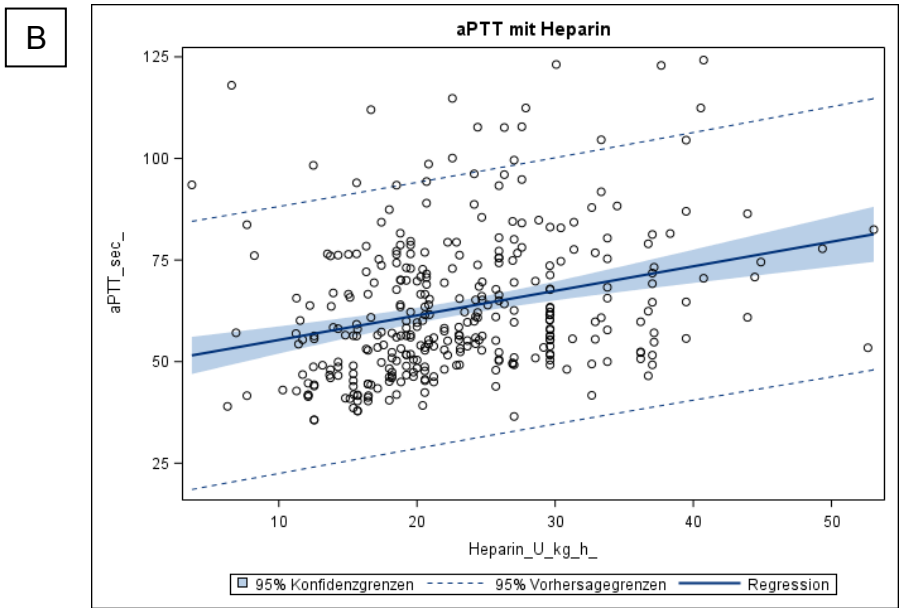
r , Spearman Korrelationskoeffizient

Der Anti-Xa-Test zeigte eine positive mäßige Korrelation mit der Heparin-Dosierung, während die anderen Methoden nur schwach korrelierten. Zwischen Heparin-Dosierung und CT-INTEM zeigte sich keine signifikante Korrelation.

In der Abbildung 1 sind die Korrelationen zwischen der Heparin-Dosierung und den Werten der verschiedenen untersuchten Gerinnungsanalysenmethoden graphisch dargestellt. Die fast horizontale Linien, die in den Abbildungen 1D und 1E zu sehen sind, weisen auf einen Mangel an Sensitivität der thromboelastometrischen Tests als Antwort auf eine Veränderung der Heparin-Dosierung hin. Im Gegensatz dazu steigen bei einer Erhöhung der Heparin-Dosierung die Werte der ACT, der aPTT und des Anti-Xa-Tests (Abb. 1A, 1B und 1C). Allerdings ist bei einer bestimmten Heparin-Dosierung keine starke Veränderung der Werte der drei Untersuchungsmethoden zu sehen.

Die stärkere Steilheit der Regressionslinie in der Abbildung 1C weist auf eine stärkere Korrelation zwischen dem Anti-Xa-Test und der Heparin-Dosierung hin, im Vergleich mit den anderen zwei Methoden.





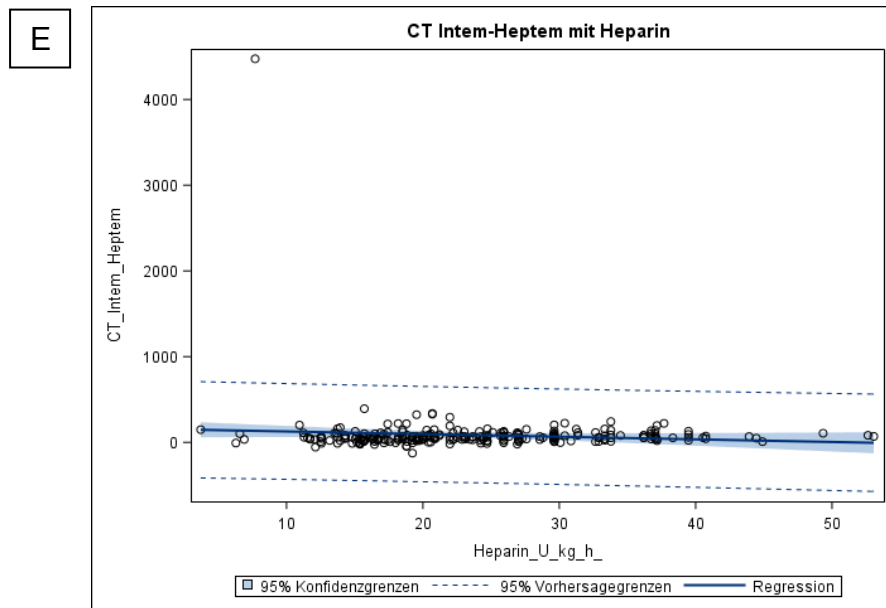


Abb.1: Streudiagramme zur Darstellung des Verhältnisses zwischen der UNFH-Dosierung und den verschiedenen Gerinnungstests: ACT (A), aPTT (B), anti-Xa-Test (C), CT-INTEM (D) und CT-Diff (E). Die blaue Zone stellt die 95% Konfidenzgrenzen von den vorhergesagten Mittelwerten der Regressionslinie dar.

3.3 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante Komplikationen

3.3.1 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen

Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Medianen der verschiedenen analysierten Gerinnungsanalysemethode in den Gruppen mit und ohne relevante thrombotische Komplikationen wurde mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test geprüft. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 4 gezeigt.

Tab. 4: Vergleich der Mediane der verschiedenen Gerinnungsanalysemethoden zwischen den Gruppen mit und ohne thrombotische Komplikationen

	Thrombotische Komplikation		<i>p</i> (nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test)
	Ja	Nein	
UNFH (IE/kg/h)	21,2 (0-60,6)	20,6 (0-161,3)	0,39
Messungen	83	478	
ACT (s)	185 (125-999)	182 (118-999)	0,85
Messungen	79	459	
aPTT (s)	57,6 (36,7-151)	60,8 (28,7-151)	0,89
Messungen	82	471	
Anti-Xa-Test (IE/ml)	0,23 (0,09-0,78)	0,27 (0,09-1,9)	0,002
Messungen	72	409	
CT-INTEM (s)	267 (195-1881)	285,5 (154-5126)	0,14
Messungen	65	380	
CT-Diff (s)	49 (-148-1597)	60 (-126-4785)	0,07
Messungen	62	351	

Der Anti-Faktor Xa-Test war der Einzige der untersuchten Methoden, dessen Wert in der Gruppe mit einer klinisch relevanten thrombotischen Komplikation statistisch signifikant niedriger war als in der Gruppe ohne thrombotische Komplikationen.

3.3.2 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen

Wie oben schon beschrieben, wurden die Blutungskomplikationen, die innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie auftraten, von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Medianen der verschiedenen analysierten Gerinnungsanalysemethoden in den Gruppen mit und ohne relevante Blutungskomplikationen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Eine Übersicht der Ergebnisse bietet Tabelle 5.

Tab. 5: Vergleich der Mediane der verschiedenen Gerinnungsanalysemethoden zwischen den Gruppen mit und ohne hämorrhagische Komplikationen

	Hämorrhagische Komplikation		p (nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test)
	Ja	Nein	
UNFH (IE/kg/h) Messungen	26,3 (0-44) 49	20,6 (0-161,3) 512	0,03
ACT (s) Messungen	185 (141-999) 47	182 (118-999) 491	0,90
aPTT (s) Messungen	69,4 (35,1-151) 49	59,8 (28,7-151) 504	0,01
Anti-Xa-Test (IE/ml) Messungen	0,28 (0,09-0,75) 38	0,27 (0,09-1,9) 443	0,42
CT-INTEM (s) Messungen	297 (204-1235) 43	279 (154-5126) 402	0,15
CT-Diff (s) Messungen	61 (-46-960) 39	58 (-148-4785) 374	0,60

Der Median der Dosierung der UNFH-Dauerinfusion war statistisch signifikant höher in der Gruppe mit hämorrhagischen Komplikationen. Die aPTT war die Einzige der untersuchten Gerinnungsanalysemethoden, die in der Gruppe mit einer klinischen relevanten hämorrhagischen Komplikation statistisch signifikant höher war als in der Gruppe ohne Blutungskomplikationen.

3.3.3 Analyse der Verteilung der untersuchten Gerinnungstests bei einer Verbrauchskoagulopathie

Die Tabelle 6 zeigt die Unterschiede der Mediane der verschiedenen untersuchten Gerinnungsanalysemethoden bei Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie im Vergleich mit den Medianen im Rahmen der ECMO-Therapie ohne Verbrauchskoagulopathie. Um die statistische Signifikanz dieser Unterschiede zu prüfen, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet.

Tab. 6: Vergleich der Mediane der verschiedenen Gerinnungsanalysemethoden unter Berücksichtigung des Auftretens einer Verbrauchskoagulopathie

	Verbrauchskoagulopathie		<i>p</i> (nach Wilcoxon-Mann-Whitney-Test)
	Ja	Nein	
UNFH (IE/kg/h) Messungen	15,1 (0-37,2) 30	20,8 (0-161,3) 526	0,004
ACT (s) Messungen	189,5 (143-289) 28	182 (118-999) 506	0,27
aPTT (s) Messungen	64,7 (47,4-151) 30	60,2 (28,7-151) 522	0,04
Anti-Xa-Test (IE/ml) Messungen	0,16 (0,09-1,2) 28	0,27 (0,09-1,9) 452	<0,0001
CT-INTEM (s) Messungen	298 (237-1157) 23	278 (154-5126) 420	0,13
CT-Diff (s) Messungen	56 (-148-788) 21	58 (-126-4785) 390	0,60

Während sich bei der ACT keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, war der Median des Anti-Xa-Tests bei einer Verbrauchskoagulopathie statistisch signifikant niedriger. Dasselbe konnte bei der Dosierung der UNFH-Dauerinfusion

beobachtet werden. Im Gegensatz dazu war der Median der aPTT statistisch signifikant höher. Wie bei der ACT zeigten die thromboelastometrischen Tests keinen Unterschied.

3.4 Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante Komplikationen

3.4.1 Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen

Der Anti-Xa-Test und die aPTT waren die einzigen Methoden, die eine signifikante Diskriminierung zeigten, wenn es darum ging, einen ungeplanten Wechsel oder ein ungeplantes Ende der ECMO-Therapie vorherzusagen (Anti-Xa-Test (AUC= 0,85; $p < 0,0001$); aPTT (AUC= 0,72; $p = 0,002$; Odds Ratio=0,94, 95% Konfidenzintervalle: 0,90-0,98)). Bei dem Anti-Xa-Test war die Größe der Stichprobe nicht ausreichend, um das Odds Ratio schätzen zu können (Odds Ratio $<0,001$, 95% Konfidenzintervalle: $<0,001$ - $<0,001$).

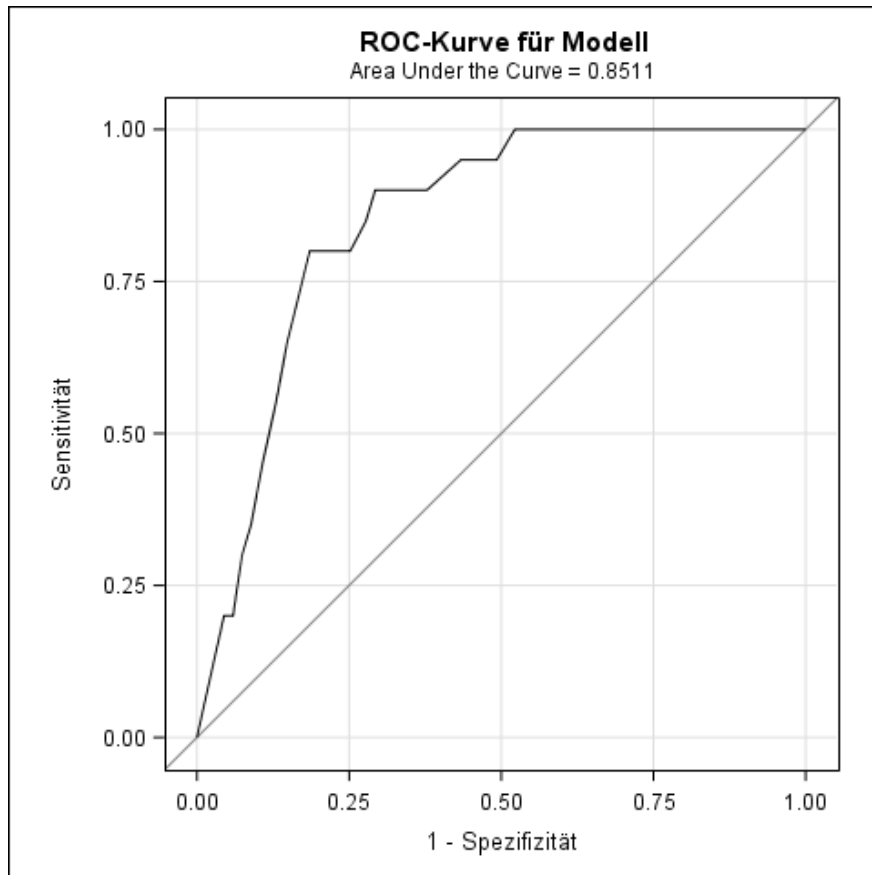


Abb.2: Der Anti-Xa-Test zeigt eine signifikante Diskriminierung, um eine thrombotische Komplikation vorherzusagen (AUC= 0,85; $p < 0,0001$).

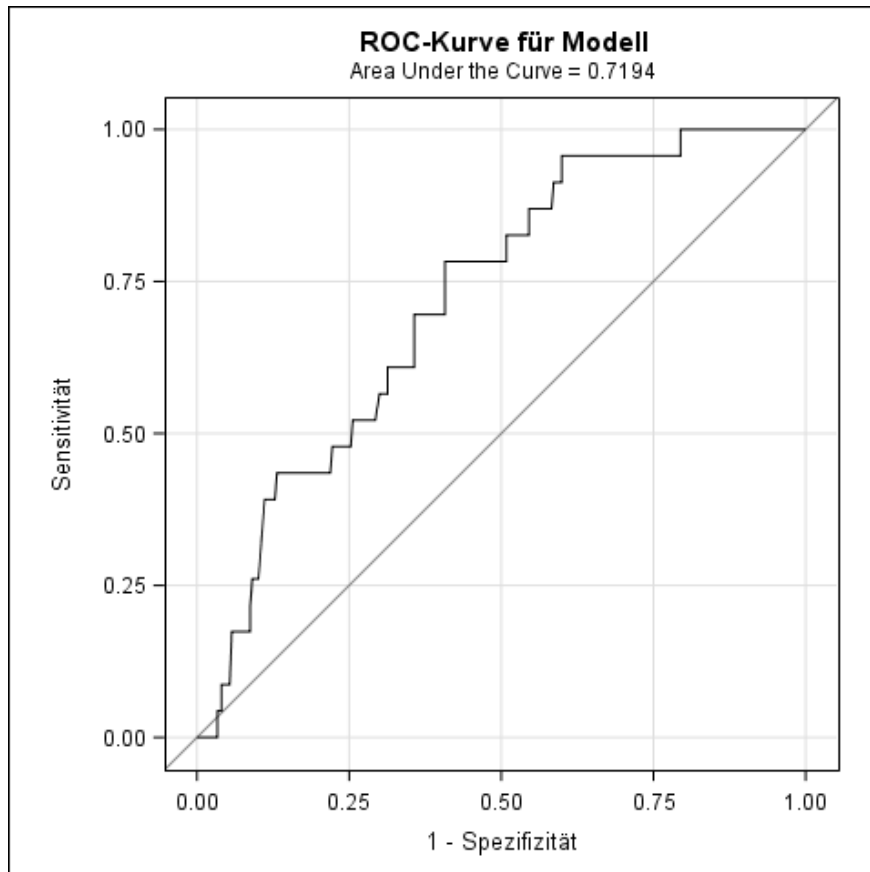


Abb.3: Die aPTT zeigt eine signifikante Diskriminierung, um eine thrombotische Komplikation vorherzusagen (AUC= 0,72; $p=0,002$).

Die ACT (AUC= 0,55, $p= 0,43$) und die thromboelastometrischen Tests (CT-INTEM (AUC=0,48; $p=0,85$) und CT-Diff (AUC= 0,52; $p=0,78$)) zeigten dagegen keine signifikante Diskriminierung bei der Vorhersage einer thrombotischen Komplikation.

Ein Wert des Anti-Xa-Tests von 0,16 IE/ml zeigte sich als optimales Cutoff (Sensibilität = 80%, Spezifität = 81%, Positiver Prädiktiver Wert = 24%, Negativer Prädiktiver Wert = 98%), um eine klinisch relevante thrombotische Komplikation vorherzusagen.

Ein Wert der aPTT von 57,2 Sekunden zeigte sich als optimales Cutoff (Sensibilität = 76%, Spezifität = 59%, Positiver Prädiktiver Wert = 13%, Negativer

Prädiktiver Wert = 97%), um eine klinisch relevante thrombotische Komplikation vorherzusagen.

3.4.2 Logistische Regressionsanalysen der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen

Die aPTT war der einzige Parameter, der eine signifikante Diskriminierung zeigte, wenn es darum ging, eine Blutungskomplikation unter ECMO-Therapie vorherzusagen (AUC=0,67; $p=0,0005$; Odds Ratio=1,03, 95% Konfidenzintervallen: 1,01-1,05).

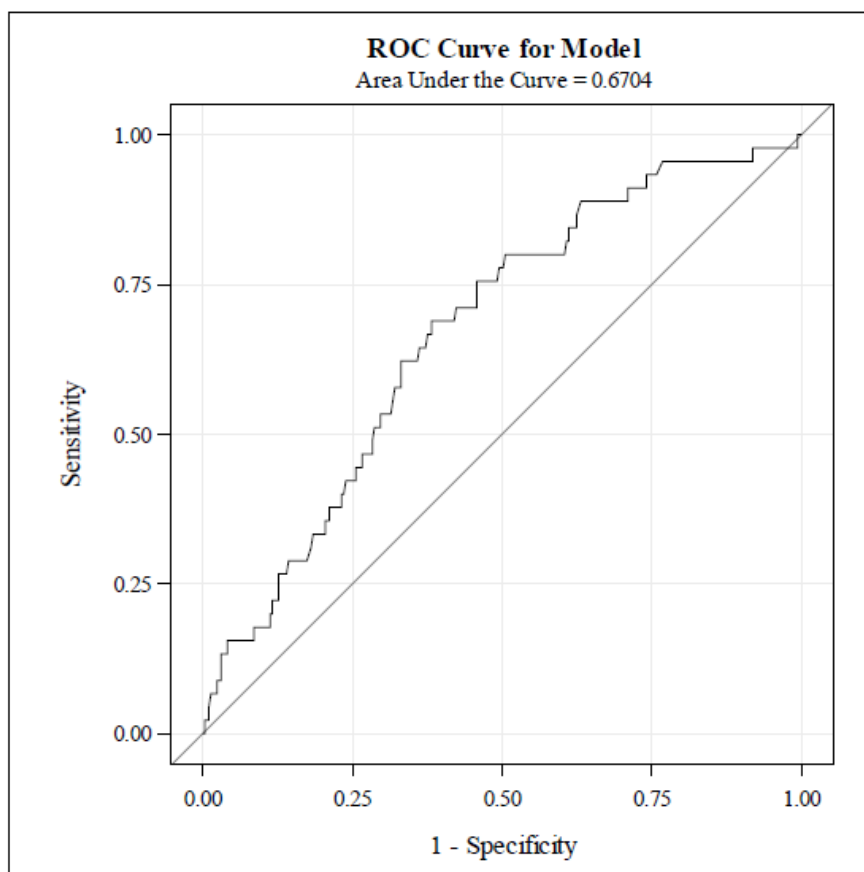


Abb.4: Die aPTT zeigt auch eine signifikante Diskriminierung, um eine Blutungskomplikation unter ECMO-Therapie vorherzusagen (AUC=0,67; $p=0,0005$).

Die ACT (AUC=0,52; p=0,85), der Anti-Xa-Test (AUC=0,54; p=0,52) und die thromboelastometrischen Tests (CT-INTEM (AUC= 0,60; p=0,87) und CT-Diff (AUC=0,46; p=0,84)) zeigten dagegen keine signifikante Diskriminierung bei der Vorhersage einer Blutungskomplikation.

Ein Wert der aPTT von 62,4 Sekunden zeigte sich als optimales Cutoff (Sensibilität = 62%, Spezifität = 69%, Positiver Prädiktiver Wert = 22%, Negativer Prädiktiver Wert = 93%), um eine hämorrhagische Komplikation vorherzusagen.

4 DISKUSSION

In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie zeigte keine der untersuchten Gerinnungsanalysemethoden eine starke Korrelation mit der UNFH-Dosis. Die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität zeigte eine positive mäßige Korrelation ($r=0,38$) mit der Heparin-Dosierung, während die aPTT, die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie sowie die von uns bisher benutzte Methode, die ACT nur schwach korrelierten ($r<0,2$). Patienten mit einer klinisch relevanten thrombotischen Komplikation wiesen als einzigen signifikanten Parameter niedrigere Anti-Xa-Werte auf als Patienten ohne thrombotische Komplikationen. In Bezug auf klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen zeigte sich die aPTT als einziger signifikanter Parameter, die signifikant höher war bei Patienten mit klinisch relevanten hämorrhagischen Komplikationen. Bei einer Verbrauchskoagulopathie war der Median des Anti-Xa-Tests und die Dosierung der UNFH statistisch signifikant niedriger, während sich bei der ACT und der thromboelastometrischen Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

4.1 Steuerung der Antikoagulationstherapie bei neonataler ECMO

4.1.1 ACT

Die Messung der ACT ist heutzutage der weltweit meist verwendete Test, um die Antikoagulation unter ECMO-Therapie zu steuern^{5,35}. Gründe dafür sind, dass es sich um einen kosteneffektiven Test handelt, der einfach durchzuführen ist, am Krankenbett erfolgen kann und schnelle Ergebnisse liefert. Allerdings sind in den letzten Jahren verschiedene Studien veröffentlicht worden, welche die Hypothese unterstützen, dass die Messung der ACT ein ungenauer Test ist, um die Wirkung der

UNFH bei pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie zu messen^{25,27,29,36,20}. Diese Studien zeigen bei pädiatrischen Patienten und Neugeborenen unter ECMO-Therapie keine oder eine schlechte Korrelation zwischen den ACT-Werten und der UNFH-Dosierung und behaupten zugleich, dass eine lediglich auf ACT-Messungen basierende UNFH-Steuerung unter ECMO-Therapie zu einer suboptimalen Antikoagulationstherapie des Patienten führen kann.^{25,26,27,28}

Die vorliegende Studie bestätigt, dass auch in der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie die ACT nur eine schwache Korrelation mit der UNFH-Dosierung zeigt. Erklärungen, warum die ACT kein optimaler Test ist, um die UNFH-Dosierung unter ECMO-Therapie zu steuern, sind folgende: Die ACT-Werte können durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Hypothermie, Hämodilution, Hypofibrinogenämie, Anämie, Thrombozytopenie und Gerinnungsfaktorenmängel beeinflusst werden^{3,9,22}. All diese Faktoren treten sehr häufig im Rahmen einer ECMO-Therapie auf. Außerdem liefert die Messung der ACT bei Patienten unter ECMO-Therapie Informationen über die gesamte Gerinnung des Patienten unter dem Einfluss von der Antikoagulationstherapie. Jedoch ist bei einem bestimmten Wert der ACT eine Differenzierung zwischen einer Störung der Hämostase des Patienten und der Wirkung der Antikoagulationstherapie nicht möglich.

4.1.2 aPTT

Zum Monitoring der UNFH in verschiedenen klinischen Szenarios wurde traditionell die Messung der aPTT verwendet. Die aPTT reflektiert die Funktion des intrinsischen Wegs und der gemeinsamen Endstrecke der Koagulationskaskade und ist der zweithäufigste verwendete Test für die UNFH-Titration unter ECMO-Therapie.⁵ Obwohl Kinder und Neugeborene physiologisch verlängerte aPTT-Werte haben,

zeigen verschiedene Veröffentlichungen eine bessere Korrelation zwischen aPTT und UNFH-Dosierung im Vergleich mit ACT bei pädiatrischer und neonataler ECMO-Therapie^{25,36,37}. Daher wird behauptet, dass die Messung der aPTT eine zuverlässigere Methode für die Steuerung der UNFH-Titration als die ACT ist.

In unserer Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie korrelierte die aPTT mit der UNFH-Dosierung nur schwach ($r=0,20$) und die Korrelation war nicht besser als mit der ACT.

4.1.3 Anti-Faktor Xa-Aktivität

Im Vergleich zu der ACT- und der aPTT-Messung zeigen verschiedene Studien eine stärkere Korrelation zwischen UNFH-Dosierung und Anti-Faktor Xa-Aktivität bei pädiatrischen Patienten und Neugeborenen unter ECMO-Therapie.^{10,25, 27,29} Zudem zeigt eine Studie von O'Meara et al. eine statistisch signifikante Reduktion der Zahl von Blutentnahmen pro Tag (mindestens 20 Blutentnahmen weniger pro Tag) in der Patientengruppe, in der die Steuerung der UNFH basierend auf Werten des Anti-Xa-Tests erfolgte, im Vergleich mit der Patientengruppe, in der die UNFH-Steuerung basierend auf ACT-Messungen erfolgte. Es wurden keine Unterschiede bezüglich thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen. Als Erklärung dafür wird behauptet, dass eine auf Anti-Faktor Xa-Aktivität basierende UNFH-Steuerung zu einer stabileren Dosierung des Heparins führt. Infolgedessen sind wenige Anpassungen an der Dosierung notwendig, was zu einer Reduktion der Blutuntersuchungen führt. Dieser Reduktion von Blutentnahmen bedeutet für den Patienten einen täglichen geringeren Verlust von mindestens 20 ml Blut, welcher für ein Neugeborenes fast 10% seines Blutvolumens beträgt.³⁸ Dalton et al. fanden in ihrer multizentrischen, prospektiven

Studie bei pädiatrischen und Neugeborenen unter ECMO-Therapie heraus, dass bei 42,2% der untersuchten Patienten der Blutverlust durch Blutentnahmen verantwortlich für mindestens eine Bluttransfusion war.³⁹

In unserer Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie korrelierte die Anti-Faktor Xa-Aktivität ebenfalls am stärksten mit der UNFH-Dosierung. Während Nankervis et al. eine starke Korrelation zwischen der Anti-Faktor Xa-Aktivität und der verabreichten UNFH-Dosis ($r=0,75$) feststellten, war die Korrelation in der vorliegenden Studie nur mäßig ($r=0,38$).²⁷ Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der von Bembea et al. ($r=0,33$).²⁹ Während in dieser Studie die Mediane der UNFH-Dosierung bei 21,2 IE/kg/h und der Anti-Faktor Xa-Aktivität bei 0,26 IE/ml lagen, waren die Mediane in der Studie von Nankervis et al. deutlich höher (42,2 IE/kg/h und 0,7 IE/ml).²⁷ Bei Bembea et al. lag der Median der UNFH-Dosierung bei 34 IE/kg/h und von der Anti-Faktor Xa-Aktivität bei 0,4 IE/ml.²⁹ Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass je höher die UNFH-Dosierung ist, desto besser die Korrelation mit der Anti-Faktor Xa-Aktivität ist.

Obwohl der Anti-Xa-Test eine zuverlässigere Methode als der bisher von uns benutzte Test für die Steuerung der UNFH zu sein scheint, ist nichts desto trotz die bei unseren Patienten gefundene mäßige Korrelation zwischen verabreichter UNFH und Anti-Faktor Xa-Aktivität ein Hinweis darauf, dass es sich nicht um den idealen Test handelt. In vitro misst der Anti-Faktor Xa-Test die Hemmungskapazität des Plasmas des Patienten von hinzugefügtem exogenem Faktor Xa. Dennoch hat die UNFH andere Wirkungen, die von dem Test nicht berücksichtigt werden: die Inhibition des Faktors IIa, sowie die Stimulation der Freisetzung von TFPI durch die Endothelzellen. So stellt die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität nur ein Surrogat der Messung der gesamten antikoagulativen Funktion der UNFH dar.³⁵ Zudem

werden für die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität chromogene Tests verwendet, deren Ergebnisse durch Hyperlipidämie, Hyperbilirubinämie und erhöhtes freies Hämoglobin im Plasma beeinflusst werden können und dadurch einen falschen (zu niedrigen) Wert der Anti-Faktor Xa-Aktivität ergeben.⁹

Des Weiteren liefert der Anti-Xa-Test keine Information über den Zustand der Hämostase des Patienten. Das heißt, selbst wenn die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität als Grundtest für die Titration der Antikoagulationstherapie benutzt wird, sind zusätzliche Tests, die die Hämostase des Patienten beurteilen können, nötig, um ein optimales Management der Gerinnung unter ECMO-Therapie zu ermöglichen und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden.

4.1.4 Viskoelastische Tests

Die Tatsache, dass die viskoelastischen Tests Informationen sowohl über die gesamte Kinetik der Hämostase (inklusive Fibrinolyse) des Patienten, als auch über die Wirkung der UNFH liefern können, macht die Nutzung dieser POCT-Untersuchungen sehr attraktiv, um die Gerinnung unter ECMO-Therapie zu beurteilen und die Antikoagulationstherapie zu steuern.

Obwohl die Nutzung der viskoelastischen Tests unter ECMO-Therapie noch nicht weit verbreitet ist, wird in der Literatur über Vorteile ihrer Nutzung berichtet. Panigada et al. zeigten bei erwachsenen Patienten eine sichere und zuverlässige Steuerung der UNFH-Dosierung unter ECMO-Therapie mittels der Nutzung der Thromboelastographie. Im Vergleich mit der auf aPTT-Werte basierten UNFH-Steuerung ermöglichte die Steuerung mittels Thromboelastographie sogar die Verabreichung niedrigerer UNFH-Dosierung, ohne eine Erhöhung der thrombotischen Komplikationen zu verursachen.⁴⁰

Die bislang nicht ausreichend ermittelten Referenzwerte der gelieferten Parameter für Neugeborene und Kinder sind das größte Hindernis für die Nutzung dieser Untersuchungen bei neonataler und pädiatrischer ECMO. Nichts desto trotz zeigten Northrop et al. nach der Implementierung eines Antikoagulationsmanagement-Protokolls, welches die regelmäßige Messung der anti-Faktor Xa-Aktivität und der Thromboelastographie benutzte, eine Reduktion des Transfusionsbedarfs, der Blutungskomplikationen sowie der thrombotischen Komplikationen bei pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie.²⁶ Henderson et al. zeigten eine mögliche Steuerung der UNFH-Dosierung bei pädiatrischen Patienten und Neugeborenen unter ECMO-Therapie mittels der Nutzung eines thromboelastographischen Parameters und ermittelten einen optimalen thromboelastographischen Cutoff-Wert, der eine thrombotische Komplikation vorhersagen kann.¹⁰

Im Gegensatz zu diesen veröffentlichten Ergebnissen fanden wir in unserer Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie keine gute Korrelation zwischen den untersuchten thromboelastometrischen Parametern und der UNFH-Dosierung. Während CT-Diff nur schwach ($r=0,17$) korrelierte, zeigte sich zwischen Heparin-Dosierung und CT-INTEM keine signifikante Korrelation. Die graphische Darstellung der erhobenen thromboelastometrischen Werte zeigte einen Mangel an Sensitivität des Tests als Antwort auf eine Veränderung der Heparin-Dosierung.

Obwohl die viskoelastischen Tests auf den ersten Blick alle Kriterien, die die optimale Methode für das Management der Gerinnung und der Antikoagulation unter ECMO-Therapie haben sollte, erfüllen könnten, stellt die Thromboelastometrie für die UNFH-Steuerung in unserer Patientengruppe keinen Mehrwert dar.

Die Nutzung der Thromboelastometrie bei pädiatrischer und neonataler ECMO sollte allerdings weiter erforscht werden, da es sich um einen Vollbluttest handelt, der am Krankenbett ermöglicht, die gesamte Kinetik der Hämostase, die Fibrinolyse, die Stabilität des Gerinnsels und die Funktion der Thrombozyten zu untersuchen. Die Etablierung von Referenzwerten der verschiedenen viskoelastischen Analysen bei Neugeborenen und pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie, die die Auswertung und Interpretation der thromboelastometrischen bzw. thromboelastographischen Analyse standardisiert, könnte behilflich sein, um den Zustand der Hämostase des Patienten am Krankenbett zu beurteilen, das Ziel der Antikoagulationstherapie festzulegen und eventuell um ein gezielteres Transfusionsregime durchzuführen.

4.2 Klinische Relevanz

Das Ziel der Antikoagulationstherapie unter ECMO sollte sein, die Thrombosenbildung in dem Patienten und dem ECMO-System zu minimieren, ohne Blutungskomplikationen zu verursachen. Daher sollte idealerweise eine Studie, die die verschiedenen Gerinnungstests vergleicht, diese Komplikationen als Endpunkt in Betracht ziehen.

4.2.1 Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante thrombotische Komplikationen

Irby et al. veröffentlichten 2014 die erste Studie bei pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie, die eine Verbindung zwischen Anti-Faktor Xa-Spiegel und klinisch relevanter thrombotischer Komplikationen zeigte. Diese Studie deutete darauf hin, dass höhere Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-Werte mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit eines Wechsels des ECMO-Systems verbunden waren.¹¹

Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie können wir eine ähnliche Schlussfolgerung ziehen. In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller Therapie war der anti-Faktor-Xa-Test der Einzige von den untersuchten Methoden, der zwischen den Gruppen mit und ohne thrombotische Komplikationen statistisch signifikant unterschiedlich war. Bei einer auf ACT-Messungen basierten UNFH-Steuerung, lagen die Mediane der Anti-Faktor Xa-Aktivität in beiden Gruppen unter 0,3IE/ml. Solche Werte liegen laut der bisher veröffentlichten Literatur im subtherapeutischen Bereich. Nichts desto trotz war der Median der Anti-Faktor Xa-Aktivität in der Gruppe mit klinisch relevanten thrombotischen Komplikationen statistisch signifikant niedriger im Vergleich mit der Gruppe ohne thrombotische Komplikationen. Dieser Beobachtung zur Folge könnte behauptet werden, dass eine auf Anti-Faktor Xa-Aktivität-Werten basierende UNFH-Steuerung nicht nur zu höherer Anti-Faktor Xa-Aktivität-Werte führen würde, sondern auch zu einem noch größeren Unterschied bezüglich thrombotischer Komplikationen. Die ACT-, die aPTT-Werte und die aus der Thromboelastometrie erhobenen Werte zeigten keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Äquivalent zu Henderson et al. versuchten wir herauszufinden, welche von den untersuchten Gerinnungstests in unserer Patientengruppe eine thrombotische Komplikation vorhersagen könnten.¹⁰ Anders als bei Henderson et al. waren der Anti-Faktor Xa-Test und die aPTT die einzigen Methoden, die eine signifikante Diskriminierung zeigten, wenn es darum ging, einen ungeplanten Wechsel oder ein ungeplantes Ende der ECMO-Therapie vorherzusagen. Während Henderson et al. zeigten, dass eine Anti-Faktor Xa-Aktivität $> 0,25$ IE/ml das Risiko einer thrombotischen Komplikation bei Neugeborenen und pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie zu minimieren scheint, ergab die Analyse unserer Daten einen niedrigeren optimalen Cutoff-Wert (0,16 IE/ml). Es darf aber nicht vergessen werden,

dass es sich bei unserer Studie um eine Beobachtungsstudie handelt, in der die Steuerung der UNFH während der ECMO-Therapie basierend auf den Messungen der ACT erfolgte und in Folge dessen, lagen die Mediane der Anti-Faktor Xa-Aktivität unter dem empfohlenen Zielbereich. Auf der anderen Seite liegt mit 17,4% die Rate thrombotischer Komplikationen bei unseren Patienten deutlich niedriger als die Berichteten von Henderson et al. (61,5%).¹⁰ Dalton et al. berichten in einer relativ neuen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie bei Neugeborenen und pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie über eine Rate thrombotischer Komplikationen von 37%.³⁹ Ein genauerer Blick in die Ergebnisse dieser Studie zeigt, dass die Rate von thrombotischen Komplikationen in der Subgruppe mit 151 Neugeborenen unter ECMO-Therapie bei respiratorischem Versagen, die vergleichbar mit unserer Studiengruppe wäre, bei 40,3% lag, was ebenfalls noch deutlich höher als unsere Rate wäre.³⁹ Ein Faktor, der auch berücksichtigt werden sollte, ist die Dauer der Benutzung unserer ECMO-Systeme mit einem Mittelwert von 10,3 (\pm 3,9) Tagen. Im Gegensatz dazu berichten Henderson et al. eine deutliche kürzere Dauer der ECMO-Therapie: 147 (\pm 38,5) Stunden (6,1 Tagen).¹⁰

Trotz allem sind unsere Ergebnisse aufgrund der Limitation der Studie (Beobachtungsstudie mit einer relativ kleinen Stichprobe) mit Vorsicht zu interpretieren. In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie scheint die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität einen besseren Test für die UNFH-Steuerung als die ACT, die aPTT und die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie darzustellen, um thrombotische Komplikationen, die zu einem ungeplanten Wechsel des ECMO-Systems oder zu einem ungeplanten Ende der ECMO-Therapie führen können, zu minimieren. Die Erhaltung der Anti-Faktor Xa-Aktivität über 0,16 IE/ml scheint das Risiko von thrombotischen Komplikationen bei dieser Patientengruppe zu reduzieren.

4.2.2 Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne klinisch relevante hämorrhagische Komplikationen

In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller Therapie war die aPTT die Einzige von den untersuchten Gerinnungsanalysemethoden, die in der Gruppe mit einer klinisch relevanten hämorrhagischen Komplikation statistisch signifikant höher als in der Gruppe ohne Blutungskomplikationen war. Der Median der Dosierung der UNFH-Dauerinfusionen war auch statistisch signifikant höher in der Gruppe mit hämorrhagischen Komplikationen. Außerdem und im Gegensatz zu Henderson et al.¹⁰, zeigte die aPTT in unserer Patientengruppe eine signifikante Diskriminierung, wenn es darum ging, eine Blutungskomplikation unter ECMO-Therapie vorherzusagen. Die ACT, der Anti-Xa-Test und die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie (CT-INTEM und CT-Diff) zeigten dagegen keine signifikante Diskriminierung bei der Vorhersage einer Blutungskomplikation. Obwohl die empfohlenen Zielwerte bei Patienten unter ECMO-Therapie 50-80 Sekunden sind³, scheint ein aPTT-Wert über 62,4 Sekunden in unserer Patientengruppe das Risiko einer Blutungskomplikation zu erhöhen.

Auch hier sind unsere Ergebnisse aufgrund der Limitationen unserer Studie mit Vorsicht zu interpretieren. Eine der größten Einschränkungen bezüglich der Analyse der Blutungskomplikationen ist der von uns gewünschte Ausschluss aus der statistischen Analyse von Ausreißern der Gerinnungsparameter, sowie die entsprechende UNFH-Dosierung und die eventuell assoziierte Blutungskomplikationen in den ersten Stunden der ECMO-Therapie, um sicherzustellen, dass die einmalige Überdosierung des Heparins bei Beginn der ECMO-Therapie, keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat (siehe 2.3.1). Das heißt, dass von den acht Patienten (34,7%), die eine Blutungskomplikation unter ECMO-

Therapie erlebten, nur die zwei hämorrhagischen Komplikationen (8,7%), die nach dem ersten Tag der ECMO-Therapie auftraten, in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden. Nichts desto trotz, liegt diese Rate deutlich niedriger als die bei Dalton et al. berichtete Rate (60,3%) in der vergleichbaren Subgruppe von Neugeborenen unter ECMO-Therapie bei respiratorischen Versagen.³⁹

4.2.3 Vergleich der untersuchten Gerinnungstests in den Gruppen mit und ohne Verbrauchskoagulopathie

Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie ist das Blutungsrisiko aufgrund einer schweren Störung der Hämostase des Patienten sehr hoch. Aufgrund dieser Störung der Hämostase sind die ACT- und aPTT-Werte typischerweise erhöht, sodass bei einer auf ACT-Werten basierende UNFH-Steuerung die UNFH reduziert wird, damit die ACT im Zielbereich bleibt. Diese Zusammenstellung wird in unserer Studie bestätigt: während der Median der ACT keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, war der Median der Dosierung der UNFH-Dauerinfusion im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie statistisch signifikant niedriger. Dasselbe konnte bei dem Anti-Xa-Test beobachtet werden. Im Gegensatz dazu, war der Median der aPTT statistisch signifikant höher. Die thromboelastometrische Parameter CT-INTEM und CT-Diff zeigten auch hier keinen Unterschied. Diese Beobachtung bestätigt die bessere Korrelation zwischen der UNFH-Dosierung und der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Vergleich mit der ACT, der aPTT und den zwei Parametern der Thrombelastometrie.

Der Nutzen des Anti-Xa-Tests für die UNFH-Steuerung im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie ist unklar. Obwohl die ELSO Coagulation-Guideline bei einer vorzeitigen Verbrauchskoagulopathie eine Erhöhung der UNFH-Dosierung empfiehlt⁹, ist es schwierig, sich in so einer Situation mit stark erhöhtem

Blutungsrisiko für eine Intensivierung der Antikoagulationstherapie zu entscheiden. In vielen Fällen ist der Grund der Verbrauchskoagulopathie die Thrombosenbildung im ECMO-System, so dass der Auftritt dieser Komplikation normalerweise zu einem Wechsel des ECMO-Systems führt.

4.3. Schlussfolgerung

In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie zeigt die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität eine bessere Korrelation mit der UNFH-Dosis als die aPTT, die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie und die von uns bisher für die Heparin-Steuerung benutzte Methode, die ACT. Außerdem könnte in dieser Patientengruppe eine auf Messungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität basierende Heparin-Steuerung die thrombotische Komplikationen, die zu einem ungeplanten Wechsel des ECMO-Systems oder zu einem ungeplanten Ende der ECMO-Therapie führen, minimieren. Die Nutzung der Thromboelastometrie stellt für diesen Zweck keinen Mehrwert dar.

In unserem Zentrum ist der Anti-Faktor Xa-Test als Labortest jederzeit verfügbar und deren Ergebnisse sind in ca. einer Stunde abrufbar. Daher scheint es sinnvoll zu sein, die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität als Erstwahlmethode zu benutzen, um die UNFH zu titrieren. Zielwerte der Anti-Faktor Xa-Aktivität zwischen 0,3 IE/ml und 0,7 IE/ml sind in der Literatur beschrieben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen allerdings bei dieser Patientengruppe eine niedrige Rate von thrombotischen Komplikationen trotz niedrigerer Mediane der Anti-Faktor Xa-Aktivität. Eine zukünftige, prospektive Studie mit dem Ziel der Evaluierung eines neuen Antikoagulationsprotokolls, in dem die UNFH-Steuerung basierend auf Messungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität erfolgt, sollte aufgrund dessen Zielwerte der Anti-Faktor Xa-Aktivität zwischen 0,25 IE/ml und 0,35 IE/ml anstreben.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu Folge könnte das Monitoring der aPTT eine gute Maßnahme sein, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Allerdings und aufgrund der Einschränkungen dieser Studie kann so eine kategorische Schlussfolgerung nicht getroffen werden. Da die Messung der ACT Informationen über die gesamte Gerinnung des Patienten unter dem Einfluss der Antikoagulationstherapie liefert, scheint es sinnvoll zu sein, in einer zukünftigen Studie zu evaluieren, ob die ACT bei einer auf Messungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität basierenden UNFH-Steuerung ein wichtiger Parameter für die Vermeidung von hämorrhagischen Komplikationen sein könnte. Von den verschiedenen Parametern, die die Thromboelastometrie liefert, wurden nur die zwei Parameter, die die Wirkung des Heparins nachweisen können, evaluiert. Eine Analyse von den anderen thromboelastometrischen Parametern, welche den Zustand der Hämostase des Patienten einschätzen können und deren mögliche Rolle bezüglich Vorhersage einer hämorrhagischen Komplikation, war nicht Ziel dieser Studie und sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie ist das optimale Management der Antikoagulationstherapie unklar. Als Folge dessen sind die Zielwerte der Anti-Faktor Xa-Aktivität nicht definiert. Da in vielen Fällen der Grund einer Verbrauchskoagulopathie unter ECMO-Therapie die Thrombosenbildung im ECMO-System ist, sollte ein verbessertes Management der Antikoagulationstherapie diese Komplikation reduzieren. In der zukünftigen Evaluierung der auf Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-Werte basierenden UNFH-Steuerung sollte der Auftritt dieser Komplikation als Endpunkt betrachtet werden.

4.4. Limitationen der Studie

Die erste Limitation dieser Studie ist, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, in der die Steuerung der UNFH während der ECMO-Therapie lediglich basierend auf den Messungen der ACT erfolgte. Aufgrund der Größe der Stichprobe und der relativ niedrigen Rate von Komplikationen sind die Ergebnisse bezüglich klinischer Relevanz mit Vorsicht zu interpretieren.

Eine weitere Limitation ist die Homogenität unserer Stichprobe. Unterschiede der Hämostase und der Steuerung der Antikoagulationstherapie unter ECMO-Therapie zwischen Neugeborenen und pädiatrischen Patienten sind oft in der Literatur berichtet ^{10,26,29,32}. Daher ist der Fakt, dass alle unsere Patienten Neugeborene sind, nicht unbedingt eine Limitation. Allerdings und aufgrund der Homogenität der Diagnose unserer Patienten könnten unsere Ergebnisse bei Neugeborenen mit anderen Diagnosen schwer extrapoliert werden.

Die dritte Limitation bezieht sich auf die Thromboelastometrie. Da das Ziel unserer Studie war, herauszufinden, ob die Verwendung der Thromboelastometrie eine präzisere Aussage für die Steuerung der Antikoagulationstherapie als die ACT liefern könnte, wurden von den verschiedenen Parametern, die eine thromboelastometrische Analyse liefern kann, nur zwei Parameter (CT-INTEM und CT-Diff) untersucht. Es wurden diese zwei Parameter ausgewählt, da durch den Vergleich von der Gerinnungszeit (CT) von INTEM und HEPTM die Wirkung von Heparin spezifisch nachgewiesen werden kann. Allerdings wäre es möglich, dass andere durch die Thromboelastometrie gelieferte Parameter, wie zum Beispiel die Gerinnselbildungszeit (CFT), der Alpha-Winkel (alpha) oder die maximale Gerinnselfestigkeit (MFC), für dieses Ziel nützlicher sein könnten. Deren Nützlichkeit könnte in zukünftigen Recherchen evaluiert werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Etablierung und Fortführung einer ECMO-Therapie löst eine Störung der Hämostase des Patienten aus, welche zu Thrombosebildungen führt. Um diese Gerinnungsaktivierung zu unterdrücken wird eine systemische Antikoagulation benötigt, welche zu Blutungskomplikationen führen kann. Die Dauerinfusion von UNFH ist die Goldstandard-Antikoagulationstherapie unter ECMO. Durch diese Antikoagulationstherapie sollte idealerweise ein Gleichgewicht der Hämostase des Patienten aufrecht gehalten werden, so dass die durch die ECMO-Therapie ausgelöste Gerinnungsaktivierung so weit gehemmt werden sollte, dass ein sehr geringes Risiko für eine Thrombosebildung entsteht, während eine ausreichend endogene prokoagulante Aktivität noch bleibt, um eine Blutung des Patienten zu verhindern.

In der Patientengruppe von Neugeborenen mit angeborener Zwerchfellhernie unter veno-arterieller ECMO-Therapie zeigt die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität eine bessere Korrelation mit der UNFH-Dosis als die aPTT, die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie und die von uns bisher für die Heparin-Steuerung benutzte Methode, die ACT. Außerdem könnte in dieser Patientengruppe eine auf Messungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität basierenden Heparin-Steuerung, die thrombotische Komplikationen, die zu einem ungeplanten Wechsel des ECMO-Systems oder zu einem ungeplanten Ende der ECMO-Therapie führen, minimieren. Die Nutzung der Thromboelastometrie stellt zu diesem Zweck keinen Mehrwert dar.

Allerdings erfordert ein optimales Management der Antikoagulationstherapie unter ECMO die Berücksichtigung des Zustandes der Hämostase des Patienten. Diese Anforderung kann die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität nicht verwirklichen, so dass zusätzliche Vollbluttests, die Informationen über die Hämostase des

Patienten liefern können, notwendig sind, um hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden.

Obwohl es sich um keinen Vollbluttest handelt, scheint den Ergebnissen dieser Studie zur Folge das Monitoring der aPTT eine gute Maßnahme zu sein, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Allerdings und aufgrund der Einschränkungen dieser Studie kann so eine kategorische Schlussfolgerung nicht getroffen werden. Die mögliche Nutzung der viskoelastischen Tests bezüglich Einschätzung des Zustandes der Hämostase bei Patienten unter ECMO-Therapie und Vermeidung hämorrhagischer Komplikationen sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Das optimale Monitoring der Gerinnung unter ECMO-Therapie bleibt eine klinische Herausforderung. Der ideale Test bzw. die Kombination von Tests, welche ein perfektes Monitoring der Wirkung der UNFH ergeben, den Zustand der Hämostase des Patienten berücksichtigen und damit eine optimale Steuerung der Antikoagulationstherapie ermöglichen, ist aktuell noch unbekannt.

Aufgrund der Erkenntnisse dieser Studie werden wir in einer Folgestudie ein neues Antikoagulationsprotokoll, basierend auf Anti-Xa und aPTT, mit unserem bisher verwendeten Antikoagulationsprotokoll, basierend auf ACT, prospektiv und randomisiert vergleichen und die Rate von thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen, Verbrauchskoagulopathien sowie Mortalität und Morbidität in beiden Gruppen evaluieren. Eine mögliche Reduktion der Bluttransfusionen bei Einsatz dieses neuen Protokolls wird eine sekundäre Zielsetzung dieser Studie sein. Nichts desto trotz, sind prospektive, multizentrische Studien zwingend notwendig, um herauszufinden, welche Kombination von Tests klinisch am relevantesten ist, um die optimalen Zielwerte dieser Tests zu definieren und dadurch ein optimales Protokoll für das Monitoring der Gerinnung unter ECMO-Therapie festzulegen. Diese Studien sollten kontrolliert für multiple Variablen sein, welche einen Einfluss sowohl auf die

Ergebnisse der verschiedenen Tests, als auch auf die Gerinnung des Patienten haben können. Außerdem sollten sie zwischen Neugeborenen und pädiatrischen Patienten und zwischen Indikationen für die ECMO-Therapie unterscheiden und sowohl thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen, als auch Mortalität und Morbidität der Patienten als Endpunkte haben.

Auf der anderen Seite und aufgrund der schon oben genannten Variabilität der Wirkung des UNFHs und dessen Unfähigkeit, das an das Gerinnsel gebundene Thrombin zu hemmen, stellt sich die Frage, ob die Dauerinfusion von UNFH das optimale Antikoagulans bei ECMO-Therapie ist. Alternative neue Antikoagulantia, wie zum Beispiel direkte Thrombinhemmern, könnten manche Einschränkungen der UNFH vermeiden und das Monitoring ihrer Wirkung könnte eventuell einfacher sein. Um die Vorteile und die Sicherheit der Nutzung von diesen alternativen neuen Antikoagulantia unter ECMO zu beweisen, sind allerdings prospektive, umfangreiche Studien notwendig.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bridges, BC, Ranucci, M, Lequier, LL: Anticoagulation and Disorders of Hemostasis. In: *Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book. 5th ed.*, Herausgegeben von Brogan, TV, Lequier, L, Lorusso, R, MacLaren, G, Peek, G., Ann Arbor; Michigan, Extracorporeal Life Support Organization, 2017, S. 93-103.
2. Schaible T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V: A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med.* 36: 1229–1234, 2010
3. Van Ommen CH, Neunert CE, Chitlur MB: Neonatal ECMO. *Front. Med.* 5: 1–8, 2018
4. Extracorporeal Life Support Organization: ECLS Registry Report - International Summary, April, 2021. <https://www.else.org/Default.aspx?TabID=101>. Abgerufen 15.05.2021.
5. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P: Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: An international survey. *Pediatr. Crit. Care Med.* 14: e77-84, 2013
6. Doyle AJ, Hunt BJ: Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components. *Front. Med.* 5: 352, 2018
7. Yu JS, Barbaro RP, Granoski DA, Bauman ME, Massicotte MP, Lequier LL, Annich GM, Ryerson LM: Prospective side by side comparison of outcomes and complications with a simple versus intensive anticoagulation monitoring strategy in pediatric extracorporeal life support patients. *Pediatr. Crit. Care*

- Med.* 18: 1055–1062, 2017
8. O'Halloran CP, Thiagarajan RR, Yarlaga V V, Barbaro RP, Nasr VG, Rycus P, Anders M, Alexander PMA: Outcomes of Infants Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Centrifugal Versus Roller Pumps: An Analysis from the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr. Crit. Care Med.* 20: 1177–1184, 2019
 9. Extracorporeal Life Support Organization: ELSO Anticoagulation Guideline. ELSO. 1–17, 2014, <https://www.elseo.org/portals/0/files/elseoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>
 10. Henderson N, Sullivan JE, Myers J, Wells T, Calhoun A, Berkenbosch J, Tzanetos DT: Use of thromboelastography to predict thrombotic complications in pediatric and neonatal extracorporeal membranous oxygenation. *J. Extra. Corpor. Technol.* 50: 149–154, 2018
 11. Irby K, Swearingen C, Byrnes J, Bryant J, Prophan P, Fiser R: Unfractionated heparin activity measured by anti-factor xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: A retrospective pediatric study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 15: e175-82, 2014
 12. Bembea MM: Complications during extracorporeal membrane oxygenation: Why collaboration is key. *Pediatr. Crit. Care Med.* 16: 193–195, 2015
 13. Bolliger D, Zenklusen U, Tanaka KA: Point-of-care coagulation management algorithms during ECMO support: Are we there yet? *Minerva Anesthesiol.* 82: 1000–1009, 2016
 14. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R: Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial

- bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion* 30: 675–682, 2015
15. Hensch LA, Hui SKR, Teruya J: Coagulation and bleeding management in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Clinical scenarios and review. *Front. Med.* 5: 361, 2019
 16. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, Davis AK: Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus. Med. Rev.* 29: 90–101, 2015
 17. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP: A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. In: *Journal of Pediatric Surgery*, pp 1610–1613, 1998
 18. Cho HJ, Kim DW, Kim GS, Jeong IS: Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam Med. J.* 53: 110, 2017
 19. Mulder M, Fawzy I: Netherlands Journal of Critical Care ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care* 26: 6–13, 2018
 20. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B, Gandhi S, Burdis-Koch L, Tamblyn J, Munoz R, Fortich K, Pigula FA: Anticoagulation and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Impact of Activated Clotting Time and Heparin Dose on Survival. *Ann. Thorac. Surg.* 83: 912–920, 2007
 21. Hirsh J, Raschke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest*, pp 188S--203S, 2004
 22. Ryerson LM, Lequier LL: Anticoagulation management and monitoring during pediatric extracorporeal life support: A review of current issues. *Front. Pediatr.* 4: 67, 2016
 23. Barton R, Ignjatovic V, Monagle P: Anticoagulation during ECMO in neonatal

- and paediatric patients. *Thromb. Res.* 173: 172–177, 2019
24. Stansfield BK, Wise L, Ham PB, Patel P, Parman M, Jin C, Mathur S, Harshfield G, Bhatia J: Outcomes following routine antithrombin III replacement during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr. Surg.* 52: 609–613, 2017
25. Liveris A, Bello RA, Friedmann P, Duffy MA, Manwani D, Killinger JS, Rodriguez D, Weinstein S: Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 15: 72–79, 2014
26. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, Bridges BC: The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr. Crit. Care Med.* 16: 66–74, 2015
27. Nankervis CA, Preston TJ, Dysart KC, Wilkinson WD, Chicoine LG, Welty SE, Nelin LD: Assessing heparin dosing in neonates on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 53: 111–114, 2007
28. Sulkowski JP, Preston TJ, Cooper JN, Duffy VL, Deans KJ, Chicoine LG, Minneci PC: Comparison of routine laboratory measures of heparin anticoagulation for neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *J. Extra. Corpor. Technol.* 46: 69–76, 2014
29. Bembea MM: Anticoagulation monitoring during pediatric ECMO. *ASAIO J.* 59: 63–68, 2013
30. Whiting D, Dinardo JA: TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am. J. Hematol.* 89: 228–232, 2014

31. Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, Gantner MT, Hofer CK: Thrombelastography in the surgical patient. *Minerva Anesthesiol.* 76: 131–137, 2010
32. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmutz M, Strasak A, Innerhofer P, Haas T: Thromboelastometry (ROTEM®) in children: Age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br. J. Anaesth.* 105: 827–835, 2010
33. Klinik für Neonatologie, Universitätsmedizin Mannheim: Verfahrensanweisung: ECMO-Vorbereitung, -Priming und Medikamentengabe über ECMO-System für Neonaten und Kinder; Version: 0001/09-2020, Dokumenten-ID: 60385 im internen roXtra-System
34. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H: Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 123: 2736–2747, 2011
35. Nguyen T, Musick M, Teruya J: Anticoagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: Is anti-factor Xa assay (heparin level) a better test? *Pediatr. Crit. Care Med.* 15: 178–179, 2014
36. Khaja WA, Bilen O, Lukner RB, Edwards R, Teruya J: Evaluation of heparin assay for coagulation management in newborns undergoing ECMO. *Am. J. Clin. Pathol.* 134: 950–954, 2010
37. Maul TM, Wolff EL, Kuch BA, Rosendorff A, Morell VO, Wearden PD: Activated partial thromboplastin time is a better trending tool in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 13: 2012
38. O'Meara LC, Alten JA, Goldberg KG, Timpa JG, Phillips J, Laney D, Borasino

- S: Anti-Xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 61: 339–344, 2015
39. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A, Moler FW, Shanley T, Pollack M, Newth C, Berger J, Wessel D, Carcillo J, Bell M, Heidemann S, Meert KL, Harrison R, Doctor A, Tamburro RF, Dean JM, Jenkins T, Nicholson C: Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196: 762–771, 2017
40. Panigada M, E. Iapichino G, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, Occhipinti G, Novembrino C, Consonni D, Arcadipane A, Gattinoni L, Pesenti A: Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann. Intensive Care* 8: 7, 2018

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Perez-Ortiz, Alba
Geburtsdatum: 14. Juli 1985
Geburtsort: Sabadell (Barcelona, Spanien)
Familienstand: Verheiratet
Vater: Perez-Monge, Jose Luis
Mutter: Ortiz-Ortega, Maria del Carmen

SCHULISCHER WERDEGANG

1989 – 1997 Grundschule: CEIP Font Rosella (Sabadell, Spanien)
1997 – 2003 Gymnasium: IES Ferran Casablanca (Sabadell, Spanien)
06.2003 spanisches Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10.2003 Beginn des Medizinstudiums
 An der *Universidad Autonoma de Barcelona*
06.2009 Abschluss des Medizinstudiums
 An der *Universidad Autonoma de Barcelona*
2010 – 2014 Weiterbildung Fachärztin für Kinder und Jugendmedizin
 In *Hospital Universitari Vall d'Hebrón*, Barcelona
20.04.2015 Erhaltung der deutschen Approbation
2015 – 2020 Fachärztin für Kinder und Jugendmedizin
 Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim
Seit 10.2020 Oberärztin für Kinder und Jugendmedizin
 Klinik für Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim

8 DANKSAGUNG

Ich möchte an dieser Stelle den nachstehenden Personen danken, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Arbeit niemals hätte gelingen können:

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Schaible für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete Möglichkeiten, dieses zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. Rafat, meinen Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit. Die Tür zu seinem Büro stand mir immer offen, wenn ich eine Frage zu meiner Forschung oder der Anfertigung der Dissertation hatte. Er gab mir stets die notwendige Freiheit diese Arbeit selbstständig anzufertigen, lenkte mich aber immer dann, wenn er es für notwendig hielt.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dempfle vom Gerinnungszentrum Mannheim für alle wichtigen sachlichen Hinweise, die er mir gab, danken.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Weiß und Frau Dr. Hetjens für Ihre Hilfe bei der statistische Auswertung der Daten bedanken.

Ein außerordentlicher Dank gilt dem Förderverein ECMO Deutschland e.V., ohne seine großzügige Spende wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte meinem Ehemann, Hagen Schulz, meinen aufrichtigen Dank für seine anhaltende Unterstützung und Ermutigung aussprechen. Ich war immer wieder über seine Bereitschaft, unzählige Seiten meiner Doktorarbeit zu korrigieren, erstaunt.