



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

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

Autor: Alba Perez-Ortiz
Institut / Klinik: Klinik für Neonatologie
Doktorvater: Prof. Dr. N. Rafat

Einleitung: Trotz der seit über 40 Jahren andauernden Anwendung der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in der Neonatologie, existiert kein Konsensus bezüglich des optimalen Koagulationsmanagements. Die Komplikationsrate in Folge der Koagulationsdysregulation liegt immer noch auf einem hohen Niveau und bleibt eine wichtige Ursache der Morbidität und Mortalität dieser Patienten. Unfraktioniertes Heparin (UNFH) ist das meist verwendete systemische Antikoagulans während der ECMO-Therapie. In unserem neonatologischen/pädiatrischen ECMO-Zentrum erfolgt aktuell die UNFH-Titration nach regelmäßigen Bestimmungen der ACT-Werte. Aktuelle Studien suggerieren aber, dass eine lediglich auf ACT-Messungen basierende Antikoagulationssteuerung zu einer suboptimalen Antikoagulationstherapie des Patienten führt. Die vorliegende Studie soll analysieren, ob die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität und die Verwendung der Thromboelastometrie eine präzisere Aussage über die Koagulation unter ECMO-Therapie bei Neugeborenen liefern könnte und eine Korrelation mit thrombotischen Ereignissen, Blutungen sowie Verbrauchskoagulopathien besteht.

Material und Methoden: 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 venoarterielle ECMO-Therapie benötigten. Die Steuerung der UNFH während der ECMO-Therapie wurde weiterhin gemäß dem bisherigen Antikoagulationsprotokoll durchgeführt. Zusätzlich erfolgten täglich die Messung des Anti-Faktor Xa-Spiegels sowie eine Thromboelastometrie. Die UNFH-Dosierung, sowie die Komplikationen in Folge einer Koagulationsdysregulation (thrombotische Ereignisse, Blutungen und Verbrauchskoagulopathie) wurden mit den Gerinnungsparametern korreliert.

Ergebnisse: In dem Zeitraum wurden 23 Neugeborene mit angeborener Zwerchfellhernie in der Studie eingeschlossen. Drei Patienten benötigten einen Wechsel des ECMO-Systems, sodass 26 ECMO-Durchläufe analysiert wurden. Es wurden insgesamt 500 Analysen durchgeführt. Bei vier Patienten (17,4%) trat eine wesentliche thrombotische Komplikation des ECMO-Systems auf. Nach dem ersten Tag der ECMO-Therapie erlebten zwei Patienten (8,7%) eine lebensbedrohliche hämorrhagische Komplikation. Bei elf Patienten (47,8%) trat eine Verbrauchskoagulopathie auf. Keine der untersuchten Gerinnungsanalysemethoden zeigte eine starke Korrelation mit der UNFH-Dosierung. Der Anti-Xa-Test zeigte eine positive mäßige Korrelation (r 0,38) mit der Heparin-Dosierung, während die anderen Methoden 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. Der Anti-Xa-Test und die aPTT zeigten eine signifikante Diskriminierung, wenn es darum ging, einen ungeplanten Wechsel oder ein ungeplantes Ende der ECMO-Therapie vorherzusagen.

Die aPTT war der einzige Parameter, der eine signifikante Diskriminierung zeigte, wenn es darum ging, eine Blutungskomplikation unter ECMO-Therapie vorherzusagen.

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 UFNH-Dosis als die aPTT, die untersuchten Parameter der Thromboelastometrie sowie die von uns bisher 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. 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 Tests, die Informationen über die Hämostase des Patienten liefern können, notwendig sind, um hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden. Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu Folge könnte das Monitoring der aPTT eine gute Maßnahme sein, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie ist das optimale Management der Antikoagulationstherapie unklar. Aufgrund dieser Erkenntnisse werden wir in einer Folgestudie das neue 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.