

Aus dem Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH  
Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Hellstern

**Präoperative Hämostase und deren Assoziation mit Blutungen und Bedarf an Erythrozyten-  
und Thrombozytentransfusionen in der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie -  
eine prospektive Beobachtungsstudie**

***DISSERTATION***  
***zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde***  
***der Medizinischen Fakultät***  
***der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES***  
***2013***

vorgelegt von  
Nahit Oguz EMEKLIBAS  
geb. am 13.12.1987 in Ludwigshafen am Rhein

**Tag der Promotion:**

**Dekan:**

**1. Gutachter:**

**2. Gutachter:**

Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung / Summary</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
2.1	Perioperative Blutungen in der operativen Medizin und deren klinische Relevanz	7
2.2	Perioperative Blutungen – der Stellenwert hämorrhagischer Diathesen	7
2.3	Präoperative Diagnostik von hämorrhagischen Diathesen und deren Grenzen	8
2.4	Strategien zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese	12
2.5	Assoziation zwischen präoperativen diagnostischen Maßnahmen und perioperativen Blutungen und Bluttransfusionen	14
2.6	Besonderheiten der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie (CPB-Chirurgie)	16
2.7	Bisheriger Kenntnisstand zur Assoziation zwischen präoperativen Variablen, perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf in der CPB-Chirurgie	18
2.8	Problemstellung, Fragestellungen	22
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1	Studiendesign	23
3.2	Labormethoden	29
3.3	OP-Methoden	37
3.4	Statistische Analysen	40
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>42</b>
4.1	Basisdaten	42
4.2	Patienten und Transfusionsbedarf	43
4.3	Univariater Vergleich der unabhängigen Parameter in Bezug auf das postoperative 24 h Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK)	44
4.4	Receiver-operating-curve-Analyse (ROC-Analyse)	50
4.5	Multivariate Regressionsmodelle zur Prüfung des Einflusses der unabhängigen Parameter auf postoperative Blutungen und Transfusionsbedarf	52
4.5.1	Einfluss der unabhängigen Parameter auf das postoperative 24 h	52

	Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK), Prüfung mit multipler linearer Regression	
4.5.2	Einfluss der unabhängigen Parameter auf das postoperative 24 h Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK), Prüfung mit logistischer Regression	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
5.1	Klinische Relevanz von perioperativen Blutungen als Folge von Hämostasestörungen und Studienziele	56
5.2	Definitionen schwerer perioperativer Blutungen	57
5.3	Probandenauswahl, Ausschlusskriterien und Parameterauswahl	57
5.4	Diskussion der Ergebnisse	58
5.4.1	Verhältnis Männer/Frauen	58
5.4.2	Blutungsanamnese	58
5.4.3	Präoperative Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, Thrombozytenfunktion mit Multipler Elektroden Aggregometrie (MEA), Thrombozytenzahl	60
5.4.4	Von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag), Faktor VIII (FVIII) und ABO-Blutgruppe	63
5.4.5	Hämoglobin (Hb)	64
5.4.6	Tests der plasmatischen Gerinnung	65
5.4.7	Klinische Parameter	67
5.5	Limitierungen	69
5.6	Schlussfolgerungen	70
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Publikationen/Dank</b>	<b>83</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>84</b>

# Abkürzungsverzeichnis

---

<b>µL</b>	Mikroliter
<b>AA</b>	Arachidonsäure, Arachidonic acid
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACB</b>	Aortokoronarer Bypass, Aortocoronary bypass
<b>ACS</b>	Akutes Koronarsyndrom, Acute coronary syndrome
<b>ACT</b>	Aktivierete Gerinnungszeit, Activated clotting time
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat, Adenosine diphosphate
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>APTT</b>	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit, Activated partial thromboplastin time
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>ASS-NR</b>	ASS-Nichtansprechen, ASS-nonresponsiveness
<b>AU</b>	aggregation units
<b>AUC</b>	Fläche unter der Kurve, Area under the curve
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>Bzw.</b>	Beziehungsweise
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>C-Index</b>	Konkordanzindex, Concordance index
<b>CI</b>	Konfidenzintervall, Confidence interval
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CPB</b>	Kardiopulmonaler Bypass, Cardiopulmonary bypass
<b>D 24</b>	Drainagevolumen 24 Stunden postoperativ
<b>dL</b>	Deziliter
<b>ECC</b>	Extrakorporale Zirkulation, Extracorporeal circulation
<b>E</b>	Einheiten
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>F</b>	Faktor
<b>FM</b>	Fibrinmonomere
<b>g</b>	Gramm
<b>GFP</b>	Gefrorenes Frischplasma
<b>h</b>	Stunde
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>Hk</b>	Hämatokrit
<b>HLM</b>	Herzlungenmaschine
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>Kg</b>	Kilogramm
<b>KREA</b>	Kreatinin
<b>L</b>	Liter
<b>LMWH</b>	niedermolekulares Heparin, Low molecular weight heparin
<b>MAA</b>	Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation
<b>MADP</b>	Adenosindiphosphat-induzierte Multiple Elektroden Aggregation
<b>MEA</b>	Multiple Elektroden Aggregometrie, Multiple Elektroden Aggregation
<b>min</b>	Minuten
<b>mL</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter

<b>nL</b>	Nanoliter
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NPV</b>	Negativer Vorhersagewert, Negative predictive value
<b>NSAID</b>	Nicht steroidale Antiphlogistika, Non steroidal antiinflammatory drugs
<b>OP</b>	Operation
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PC</b>	Platelet concentrate
<b>PFA</b>	Platelet Function Analyzer
<b>POC</b>	Point-of-Care
<b>PPV</b>	Positiver Vorhersagewert, Positive predictive value
<b>PT</b>	Thromboplastinzeit, Prothrombin time
<b>PTCA</b>	Perkutane transluminale Koronarangioplastie, Percutaneous transluminal coronary angioplasty
<b>R<sup>2</sup></b>	Adjustiertes Bestimmtheitsmaß
<b>RBCs</b>	Red blood cells
<b>RIVA</b>	Ramus interventricularis anterior
<b>ROC-Analyse</b>	Receiver-operating-curve-Analyse
<b>ROTEM<sup>®</sup></b>	Rotationsthrombelastometrie
<b>S</b>	Sekunden
<b>TEG<sup>®</sup></b>	Thrombelastografie
<b>TF</b>	Gewebefaktor, Tissue factor
<b>TK</b>	Thrombozytenkonzentrat
<b>TRALI</b>	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
<b>TRAP</b>	Thrombin-Rezeptor-aktivierende Protease für Multiplate™-Analyser
<b>Vs</b>	Versus
<b>VWF:Ag</b>	Von Willebrand-Faktor-Antigen
<b>VWS</b>	Von Willebrand-Syndrom
<b>Z. B.</b>	Zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abbildung 1.</b> Diagnostische Strategie zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese ohne obligatorisches Labor	<b>13</b>
<b>Abbildung 2.</b> Diagnostische Strategie zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese mit obligatorischem Labor	<b>14</b>
<b>Abbildung 3.</b> Prädiktiver Wert und Prävalenz – Beispiele	<b>15</b>
<b>Abbildung 4.</b> Fragebogen Blutungsneigung	<b>27</b>
<b>Abbildung 5.</b> Multiplate™-Aggregometer. Homepage Roche: <a href="http://www.roche-diagnostics.de">http://www.roche-diagnostics.de</a>	<b>33</b>
<b>Abbildung 6.</b> Messeinheit für die Impedanz-Aggregometrie mit Multiplate™-Analyser Homepage Roche: <a href="http://www.roche-diagnostics.de">http://www.roche-diagnostics.de</a>	<b>33</b>
<b>Abbildung 7.</b> Multiple Elektroden Aggregometrie mit Multiplate™-Analyser. Messeinheit und Messprinzip, Erklärungen siehe Text Homepage Roche: <a href="http://www.roche-diagnostics.de">http://www.roche-diagnostics.de</a>	<b>33</b>
<b>Abbildungen 8 a-d.</b> Darstellungen verschiedener Aggregationskurven unter Medikation mit Thrombozytenfunktionshemmern im Multiplate™-Aggregometer Homepage Roche: <a href="http://www.roche-diagnostics.de">http://www.roche-diagnostics.de</a>	<b>35-36</b>
<b>Abbildung 9.</b> Prozentuale Geschlechtsverteilung	<b>42</b>
<b>Abbildung 10.</b> Altersverteilung bei Männern (N = 79) und Frauen (N = 25)	<b>43</b>
<b>Abbildung 11.</b> Anzahl der Patienten mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK)	<b>44</b>
<b>Abbildung 12.</b> ROC-Kurve für Blutungsanamnese-Score, Zielvariable: D 24	<b>51</b>
<b>Abbildung 13.</b> ROC-Kurve für Blutungsanamnese-Score, Zielvariable: EK-Bedarf	<b>51</b>

# Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle 1.</b> Ursachen einer abnormalen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) oder eines verminderten Quick-Wertes	<b>11</b>
<b>Tabelle 2.</b> Basisdaten	<b>42</b>
<b>Tabelle 3.</b> Perioperative Parameter aller Patienten und der Patienten, die innerhalb von 24 h $\leq 1660$ mL oder $>1660$ mL bluteten	<b>46-47</b>
<b>Tabelle 4.</b> Perioperative Parameter bei Patienten, die perioperativ Erythrozytenkonzentrate (EK) erhielten oder nicht erhielten	<b>48</b>
<b>Tabelle 5.</b> Perioperative Parameter bei Patienten, die perioperativ Thrombozytenkonzentrate (TK) erhielten oder nicht erhielten	<b>49</b>
<b>Tabelle 6.</b> Receiver-operating-curve-Analyse (ROC)	<b>50</b>
<b>Tabelle 7.</b> Assoziation zwischen den unabhängigen Parametern und dem 24 h postoperativen Drainagevolumen (D 24) und der Anzahl transfundierter EK und TK. Multiple lineare Regression	<b>53</b>
<b>Tabelle 8.</b> Assoziation zwischen den unabhängigen Parametern und dem 24 h postoperativen Drainagevolumen (D 24) und der Anzahl transfundierter EK und TK. Logistische Regression	<b>55</b>



# 1. Zusammenfassung

---

Blutungen sind eine häufige Komplikation der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie (CPB-Chirurgie). Sie machen in vielen Fällen Bluttransfusionen notwendig, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen und die Kosten erheblich steigern.

Hämostasestörungen tragen zu Blutungen und Transfusionsbedarf in der CPB-Chirurgie signifikant bei, da viele Patienten noch unmittelbar präoperativ Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen und die Operationsverfahren regelmäßig komplexe Gerinnungsstörungen verursachen. Ein Ansatz zur Verminderung von Blutungen und ihrer Folgen sind präoperative Parameter der Hämostase, die ein erhöhtes Blutungsrisiko und einen erhöhten Bedarf an Transfusionen von Blutbestandteilen anzeigen und in eine Risikostratifizierung mit präoperativen Maßnahmen zur Minimierung des Blutungsrisikos einbezogen werden können.

Ziel dieser Arbeit war es, präoperative Variablen der Hämostase mit einer Assoziation zu perioperativen Blutungen und dem Bedarf an Blutprodukten zu identifizieren. Deshalb führten wir in einer prospektiven Studie an 104 Patienten der CPB-Chirurgie präoperative Hämostasetests unter Einschluss von Thrombozytenfunktionsuntersuchungen durch. Die Thrombozytenfunktion wurde im Impedanz-Aggregometer Multiplate™-Analyser mit den Agonisten Adenosindiphosphat (ADP) und Arachidonsäure (AA) bestimmt (ADP- bzw. AA-induzierte Multiple Elektroden Aggregation, MEA). Zusätzlich erhoben wir eine standardisierte Blutungsanamnese mit Scores für die verschiedenen Blutungssymptome. Die Scores beruhten auf Erfahrungswerten von zehn klinisch erfahrenen Hämostaseologen. Weitere untersuchte Parameter der Hämostase waren Thrombozytenzahl, Quick-Wert (Thromboplastinzeit), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), gerinnbares Fibrinogen, Fibrinmonomere (FM), Faktor VIII (FVIII), von Willebrand-Faktor (VWF) und der Tag des Absetzens von Acetylsalicylsäure (ASS) und Thienopyridinen vor OP. Die Bypass-Zeit, das Hämoglobin (Hb), die Leukozytenzahl und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurden ebenfalls in die Untersuchungen einbezogen, da frühere Studien eine Beziehung dieser Parameter zu Blutungen und Transfusionsbedarf beobachtet hatten. Wir schlossen auch die ABO-Blutgruppe in die Untersuchungen ein, da diese die FVIII- und VWF-Spiegel beeinflusst.

Die Zielvariablen waren das 24 Stunden (h) postoperative Drainagevolumen (D 24) und der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK).

In der univariaten Analyse hatten Patienten, die 24 h postoperativ (= D 24) stärker bluteten (>1660 mL, unteres Limit des oberen Quartils), signifikant schwächere Thrombozytenaggregationen in der ADP-induzierten MEA (MADP;  $P = 0,04$ ). Diese Patienten benötigten signifikant mehr EK und TK ( $P = 0,002$  bzw.  $P = 0,0001$ ) und setzten ASS signifikant später vor OP ab ( $P = 0,02$ ). Sie hatten einen grenzwertig signifikant höheren Anamnese-Score ( $P = 0,05$ ). Weiterhin zeigte der univariate Vergleich, dass das weibliche Geschlecht ( $P = 0,005$ ), ein höherer Anamnese-Score ( $P = 0,03$ ), ein geringeres Hb ( $P < 0,0001$ ), eine längere Thromboplastinzeit ( $P = 0,007$ ), höheres Fibrinogen ( $P = 0,004$ ) und längere Bypass-Zeiten ( $P = 0,01$ ) mit erhöhtem EK-Bedarf assoziiert waren. Der TK-Bedarf wurde durch den Tag des Absetzens von ASS ( $P = 0,008$ ), MADP ( $P = 0,002$ ), FVIII ( $P = 0,01$ ) und den VWF beeinflusst ( $P = 0,01$ ).

Die Receiver-Operating-Curve (ROC)-Analyse zeigte für den Blutungsanamnese-Score in Bezug auf das D 24 eine Sensitivität, Spezifität sowie einen Positiven Vorhersagewert (Positive predictive value, PPV) und Negativen Vorhersagewert (Negative predictive value, NPV) von 58 %, 65 %, 36 % und 82 %. Das präoperative Hb hatte in Bezug auf das D 24 eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 64 %, 84 %, 90 % und 58 %.

Die multiple lineare Regression konnte nachweisen, dass der Blutungsanamnese-Score ( $P = 0,009$ ), die MADP ( $P = 0,0008$ ), die Bypass-Zeit ( $P = 0,0009$ ) und das Hb ( $P = 0,014$ ) unabhängig mit dem D 24 assoziiert waren. Diese Parameter konnten 21,3 % der Variabilität des D 24 erklären (adjustiertes Bestimmtheitsmaß  $R^2$ ). Der Blutungsanamnese-Score ( $P = 0,0007$ ), die AA-induzierte MEA (MAA;  $P = 0,01$ ), die Bypass-Zeit ( $P = 0,0001$ ) und die Thromboplastinzeit ( $P = 0,0007$ ) zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Bedarf an EK. Das adjustierte Bestimmtheitsmaß  $R^2$  betrug 30 %. Weiterhin waren MADP ( $P = 0,009$ ) und der Tag des Absetzens von ASS ( $P = 0,04$ ) mit dem Bedarf an TK assoziiert ( $R^2 = 8$  %). Das logistische Regressionsmodell zeigte, dass die MADP ( $P = 0,03$ ), der Tag des Absetzens von ASS ( $P = 0,04$ ) und die Bypass-Zeit ( $P = 0,02$ ) prädiktiv für das D 24 waren. MAA ( $P = 0,007$ ), Bypass-Zeit ( $P = 0,002$ ), Hb ( $P = 0,0005$ ) und Thromboplastinzeit ( $P = 0,011$ ) waren Prädiktoren für den EK-Bedarf. MADP ( $P = 0,005$ ), der Tag des Absetzens von ASS ( $P = 0,03$ ),

Thromboplastinzeit ( $P = 0,02$ ) und VWF ( $P = 0,005$ ) erwiesen sich als prädiktiv für den TK-Bedarf.

Zusammenfassend kann eine standardisierte Blutungsanamnese unter Verwendung von Scores für die verschiedenen Blutungssymptome bei Patienten der CPB-Chirurgie helfen, ein erhöhtes Blutungsrisiko und einen erhöhten Transfusionsbedarf zu identifizieren.

Postoperative Blutungen und der Bedarf an EK- und TK-Transfusionen hängen in der CPB-Chirurgie offenbar von der präoperativen Funktionstüchtigkeit der Thrombozyten ab. Die MADP war mit dem perioperativen Blutverlust und dem Bedarf an TK-Transfusionen assoziiert, während die MAA und das präoperative Hb für EK-Transfusionen prädiktiv waren. Der Tag des Absetzens von ASS vor dem Eingriff beeinflusste die perioperativen Drainagevolumina und den Bedarf an TK. Die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) war prädiktiv für den EK- und TK-Bedarf, während der VWF ausschließlich die Gabe von TK anzeigte.

# 1. Summary –

## Preoperative hemostasis and its association with bleeding and blood component transfusion requirements in cardiopulmonary bypass surgery

---

Bleeding is a common complication during cardiopulmonary bypass surgery (CPB). It often involves the need for blood transfusions, which elevate morbidity and mortality while significantly contributing to rising costs. Hemostatic disorders are common contributors to bleeding and transfusion requirements during CPB, first because patients persist in taking antiplatelet agents right up to the time of surgery, but also because complex coagulopathies are regularly a consequence of the surgical procedures themselves. One approach towards reducing bleeding and its consequences are the preoperative parameters of hemostasis that indicate elevated risk of bleeding and increased need for blood transfusions. These can be incorporated into risk stratification with preoperative steps to minimize the risk of bleeding.

The purpose of this study was to identify those preoperative variables of hemostasis that associate with perioperative bleeding and the need for blood product transfusion. This was done in a prospective study of 104 CPB patients using preoperative hemostasis tests including tests for platelet function. Platelet function testing was performed with the agonists adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA) using the Multiplate™-Analyzer (ADP- and AA-induced multiple electrode aggregation, MEA). Additionally, we gathered bleeding histories using a standardized bleeding history questionnaire, scoring for the different bleeding symptoms. Scoring was empiric based on the combined professional evaluation of ten experienced clinical hemostaseologists. Other parameters of hemostasis studied included platelet count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, fibrin monomers (FM), Factor VIII (FVIII), von Willebrand factor (VWF) and the day of withdrawal of acetylsalicylic acid and thienopyridines prior to operation. Bypass time, hemoglobin, leukocyte count and glomerular filtration rate were also investigated, because earlier studies had found these variables to be associated with bleeding and transfusion requirements. We also surveyed ABO blood group, because of its influence on FVIII and VWF. The dependent variables were chest tube blood volume 24 hours postoperative (D 24), number of transfused red blood cell units (RBCs) and platelet concentrates (PCs).

Univariate analysis demonstrated that patients with D 24 >1660 mL (upper quartile) had significant lower platelet aggregation in ADP-induced MEA (MADP;  $P = 0.04$ ). They also needed more RBCs and PCs ( $P = 0.002$  and  $P = 0.0001$ ) and had stopped preoperative acetylsalicylic acid intake significantly later ( $P = 0.002$ ). They also had borderly significantly higher bleeding history scores ( $P = 0.05$ ). Univariate analysis revealed female sex ( $P = 0.005$ ), higher bleeding history score ( $P = 0.03$ ), lower hemoglobin ( $P < 0.0001$ ), longer PT ( $P = 0.007$ ), higher fibrinogen ( $P = 0.004$ ) and longer bypass time ( $P = 0.01$ ) to be associated with RBCs requirements. PCs transfusion was influenced by the day of withdrawal of acetylsalicylic acid ( $P = 0.008$ ), MADP ( $P = 0.002$ ), FVIII ( $P = 0.01$ ) and VWF ( $P = 0.01$ ).

Receiver operating curve analysis (ROC) demonstrated a low sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the bleeding history score for identifying patients with excessive bleeding (58 %, 65 %, 36 %, 82 %). The preoperative hemoglobin had sensitivity, specificity, PPV and NPV of 64 %, 84 %, 90 % and 58 % for identifying elevated risk of bleeding.

Multiple linear regression revealed bleeding history score ( $P = 0.009$ ), MADP ( $P = 0.0008$ ), bypass time ( $P = 0.0009$ ) and hemoglobin ( $P = 0.014$ ) to be independently associated with postoperative bleeding. These variables might account for 21.3 % of the variability of D 24 (adjusted coefficient of determination,  $R^2$ ). Bleeding history ( $P = 0.0007$ ), AA-induced MEA (MAA;  $P = 0.01$ ), bypass time ( $P = 0.0001$ ) and PT ( $P = 0.0007$ ) were associated with RBC transfusion ( $R^2 = 30$  %). Additionally, MADP ( $P = 0.009$ ) and the day of acetylsalicylic acid withdrawal ( $P = 0.04$ ) showed an association with PC transfusion ( $R^2 = 8$  %).

Logistic regression demonstrated MADP ( $P = 0.03$ ), day of acetylsalicylic acid withdrawal ( $P = 0.04$ ) and bypass time ( $P = 0.02$ ) to be predictive for D 24. MAA ( $P = 0.007$ ), bypass time ( $P = 0.002$ ), hemoglobin ( $P = 0.0005$ ) and PT ( $P = 0.0005$ ) were predictors for RBC transfusion requirements while MADP ( $P = 0.005$ ), day of acetylsalicylic acid withdrawal ( $P = 0.03$ ), PT ( $P = 0.002$ ) and VWF ( $P = 0.005$ ) were predictive for PC transfusion.

In summary, a standardized bleeding history is a useful tool to identify patients whose risk of bleeding and transfusion requirements is elevated when undergoing CPB surgery. Platelet function influences postoperative bleeding and transfusion of RBCs and PCs. MADP was associated with postoperative blood loss and the need for PCs, while MAA and hemoglobin were predictive for RBC transfusions. The day of withdrawal of acetylsalicylic acid before

operation influenced D 24 and PC transfusion. PT was a predictor for RBC and PC requirements, while VWF was only indicative for PC transfusion.

## 2 Einleitung

---

### **2.1 Perioperative Blutungen in der operativen Medizin und deren klinische**

#### **Relevanz**

Operative Eingriffe können mit verstärkten, mitunter transfusionsbedürftigen Blutungen einhergehen. Perioperative Blutungen und Bluttransfusionen sind gefürchtet, da sie mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind [Marik et al. 2008; Dixon et al. 2013], bedingt durch Infektionen, Sepsis, Ischämie inklusive Schlaganfall und Herzinfarkt, Nierenversagen, Thromboembolien, Multiorganversagen, Systemic Inflammatory Response-Syndrom und Acute Respiratory Distress-Syndrom [Czer 1989; Chatterjee et al. 2013]. Mit der Transfusion von Blutprodukten können zudem unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Thrombozytenkonzentrate (TK), Erythrozytenkonzentrate (EK) und Gefrorenes Frischplasma (GFP) können eine transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) [Rawn 2008; Pereboom et al. 2009] oder als Folge einer bakteriellen Kontamination lebensbedrohliche Septikämien verursachen [Burger et al. 2008; Sarani et al. 2008]. Die häufigsten, zum Teil schweren unerwünschten Wirkungen der Transfusion von Blutprodukten sind allergische und anaphylaktische Reaktionen [Cohen et al. 2011]. Schwere hämolytische Transfusionsreaktionen als Folge ABO-inkompatibler Erythrozytentransfusionen kommen trotz aller Sicherheitsmaßnahmen vor [Rawn 2008]. Schließlich steigern perioperative Blutungen und deren Folgen die Kosten erheblich [Yavari et al. 2009]. Somit ist eine deutliche Senkung der Rate an perioperativen Blutungskomplikationen von hohem medizinischem und wirtschaftlichem Interesse.

### **2.2 Perioperative Blutungen – der Stellenwert hämorrhagischer Diathesen**

Hämorrhagische Diathesen können angeboren oder erworben sein und betreffen die primäre Hämostase und/oder die plasmatische Gerinnung inklusive Fibrinolyse. Das von Willebrand-Syndrom (VWS) ist mit Abstand die häufigste angeborene Hämostasestörung, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. Die Prävalenz wird mit bis zu 1 % angegeben [Rodeghiero et al. 2005]. Erworbene Hämostasedefekte, die das perioperative Blutungsrisiko erhöhen, sind zum größten Teil durch Antithrombotika wie

Acetylsalicylsäure (ASS), andere Thrombozytenfunktionshemmer oder Antikoagulanzen induziert und kommen häufiger vor als angeborene Hämostasestörungen. Der überwiegende Anteil perioperativer Blutungen ist jedoch chirurgisch bedingt [Gabriel et al. 2000]. Somit sind Gerinnungsstörungen zwar nur zu einem relativ geringen Anteil an allen perioperativen Blutungen beteiligt, tragen aber dennoch zu schweren, im schlimmsten Fall lebensbedrohenden Blutungen bei. Deshalb sollten diese Gerinnungsstörungen präoperativ ausgeschlossen werden.

Der Stellenwert präoperativer Maßnahmen zum Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese wird dadurch beeinträchtigt, dass betroffene Patienten nicht zwangsläufig bluten.

Verdoppelt etwa eine hämorrhagische Diathese wie z. B. ein leichtes VWS das Blutungsrisiko nach Tonsillektomie von 6 % auf 12 %, so bedeutet dies, dass dennoch 88 % aller Patienten mit dieser Gerinnungsstörung nach Tonsillektomie nicht bluten. Patienten mit angeborenem Faktor XI-Mangel mit Restaktivitäten <20 % können perioperativ völlig asymptomatisch sein, während andere mit sogar höheren Faktor XI-Restaktivitäten bluten können. Dagegen verursachen andere seltene Hämostasestörungen wie die Hämophilie A auch in milder Form mit hoher Wahrscheinlichkeit postoperative Blutungen [Greaves et al. 2007].

### **2.3 Präoperative Diagnostik von hämorrhagischen Diathesen und deren**

#### **Grenzen**

Trotz geringer Prävalenz klinisch relevanter Gerinnungsstörungen muss eine Blutungsneigung ausgeschlossen werden, da diese lebensbedrohlich sein und enorme Kosten verursachen kann. Die Identifizierung präoperativer Parameter, die ein erhöhtes Risiko für perioperative Blutungen aufgrund von Gerinnungsstörungen anzeigen, ermöglicht eine Risikostratifizierung und erlaubt die frühzeitige Einleitung von Gegenmaßnahmen. Der präoperative Ausschluss einer Blutungsneigung umfasst

- die Blutungsanamnese und
- das hämostaseologische Labor-Screening.

Auf keine dieser Maßnahmen kann verzichtet werden, da die Blutungsanamnese unzuverlässig ist und hämostaseologische Screening-Tests fehlen, die mit hinreichender



Sensitivität und Spezifität alle relevanten hämorrhagischen Diathesen erfassen [Albert et al. 2009]. Den klinischen Blutungssymptomen kommt in diesem Zusammenhang eine untergeordnete Bedeutung zu.

### **Blutungsanamnese**

Die Bedeutung der Blutungsanamnese für die Erkennung oder den Ausschluss einer Blutungsneigung bzw. für die Vorhersage von perioperativen Blutungen wird häufig überbewertet. Dies liegt möglicherweise daran, dass hinreichend sensitive, spezifische und prädiktive Laborparameter für diese Fragestellungen fehlen. Licameli et al. [2008] und Gabriel et al. [2000] konnten keine Korrelation zwischen der mittels Fragebogen erhobenen Blutungsanamnese und postoperativen Blutungen bei Patienten mit Tonsillektomien ermitteln. Dagegen zeigten Sramek et al. [1995], dass die Blutungsanamnese zwischen Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und mit normaler Hämostase diskriminieren kann und dass ein aufwendigerer Fragebogen keine Vorteile gegenüber einem einfachen zeigt. Tosetto et al. [2006] wiesen nach, dass ein standardisierter Fragebogen zur Blutungsneigung mit Erstellung eines Blutungs-Scores nützlich für die Erkennung von Patienten mit VWS ist. Ein wesentlicher Vorteil der Blutungsanamnese besteht in ihrem geringen Aufwand und der schnellen Anwendbarkeit. Ihre Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit sind jedoch zwangsläufig wegen einer Reihe von Gründen eingeschränkt. Mangelnde Sprachverständlichkeit, Aggravation oder Dissimulation, fehlende Erinnerung, sowie die eingeschränkte Erhebbarkeit bei noch nie operierten Personen oder bei unbekannter Familienanamnese bestimmen die Grenzen der Blutungsanamnese.

### **Labor-Screening**

Das präoperative hämostaseologische Labor-Screening besteht in der Regel aus folgenden Parametern:

- Thrombozytenzahl
- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)
- Quick-Wert in Prozent der Norm (analog Thromboplastinzeit in s; englisch: prothrombin time)
- Fibrinogen.

Die APTT wird für die Überwachung einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin und als Suchtest für Hämostasedefekte verwendet. Der Quick-Wert wird primär für die Überwachung der oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten eingesetzt. APTT und Quick-Wert erfassen nicht alle klinisch relevanten Hämostasestörungen, da sie unzureichend sensitiv und spezifisch sind und ihre Präanalytik problematisch ist. Zudem können diese Tests weder Thrombozytopathien, noch ein VWS, noch einen Faktor XIII-Mangel erfassen. Die niedrige Sensitivität kann sich z. B. darin zeigen, dass ein klinisch relevanter Faktor VIII-Mangel von 30 % nicht mit einer verlängerten APTT einhergeht [Chee et al. 2003]. Andererseits geht ein Faktor XII-Mangel mit einer verlängerten APTT, aber nicht mit einer Blutungsneigung einher. Bei einem erhöhten Hämatokrit kann der Quick-Wert vermindert sein, ohne dass die Hämostase gestört ist. Präanalytische Fehler wie z. B. traumatische Venenpunktion oder zu langes Stauen oder ein falsches Antikoagulans-Blut-Verhältnis in der Probe können die Messwerte beeinflussen [Albert et al. 2009]. Eine vollständige Zusammenfassung der Ursachen abnormaler APTT- und Quick-Werte zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1. Ursachen einer abnormalen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) oder eines verminderten Quick-Wertes**

<b>APTT verlängert</b>	Assoziiert mit Blutung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangel an Fibrinogen und Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI</li> <li>• Vitamin K-Mangel oder –Antagonismus durch orale Antikoagulanzen oder Beta-Laktam-Antibiotika</li> <li>• Spezifische Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII</li> <li>• Unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulare Heparine</li> <li>• Thrombininhibitoren, z. B. Hirudine, Argatroban, Dabigatran; FXa-Inhibitoren, z.B. Rivaroxaban</li> </ul>
	Keine Assoziation mit Blutung oder Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unspezifisch, Ursache unklar</li> <li>• Mangel an Prekallikrein oder hochmolekularem Kininogen, schwerer Faktor XII-Mangel</li> <li>• Transiente Phospholipidantikörper, vorwiegend bei Kindern mit Infektionen</li> <li>• Erhöhter Hämatokrit</li> <li>• Heparinkontamination der Probe</li> <li>• Partiiell aktivierte Probe</li> </ul>
	Assoziiert mit Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus-Antikoagulans</li> <li>• Moderater Faktor XII-Mangel?</li> </ul>
<b>APTT verkürzt</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Plasmaspiegel an Fibrinogen, Faktoren VIII und IX, aktivierte Hämostase</li> </ul>
<b>Verminderter Quick-Wert in % der Norm</b>	Assoziiert mit Blutung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangel an Fibrinogen und Faktoren II, V, VII, X</li> <li>• Spezifische Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor V</li> <li>• Vitamin K-Mangel oder –Antagonismus durch orale Antikoagulanzen oder Beta-Laktam-Antibiotika</li> <li>• Hohe Dosen an unfraktioniertem Heparin</li> <li>• Thrombininhibitoren, z. B. Hirudine, Argatroban, Dabigatran; FXa-Inhibitoren, z.B. Rivaroxaban</li> <li>• Hemmung der Fibrinpolymerisation: Fibrin(ogen)spaltprodukte, monoklonale Gammopathien, Dysfibrinogenämie</li> </ul>
	Keine Assoziation mit Blutung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Hämatokrit</li> <li>• Hemmung der Fibrinpolymerisation: Dysfibrinogenämie</li> </ul>
	Assoziiert mit Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus-Antikoagulans</li> <li>• Hemmung der Fibrinpolymerisation: Dysfibrinogenämie</li> </ul>

Modifiziert nach Albert et al. 2009

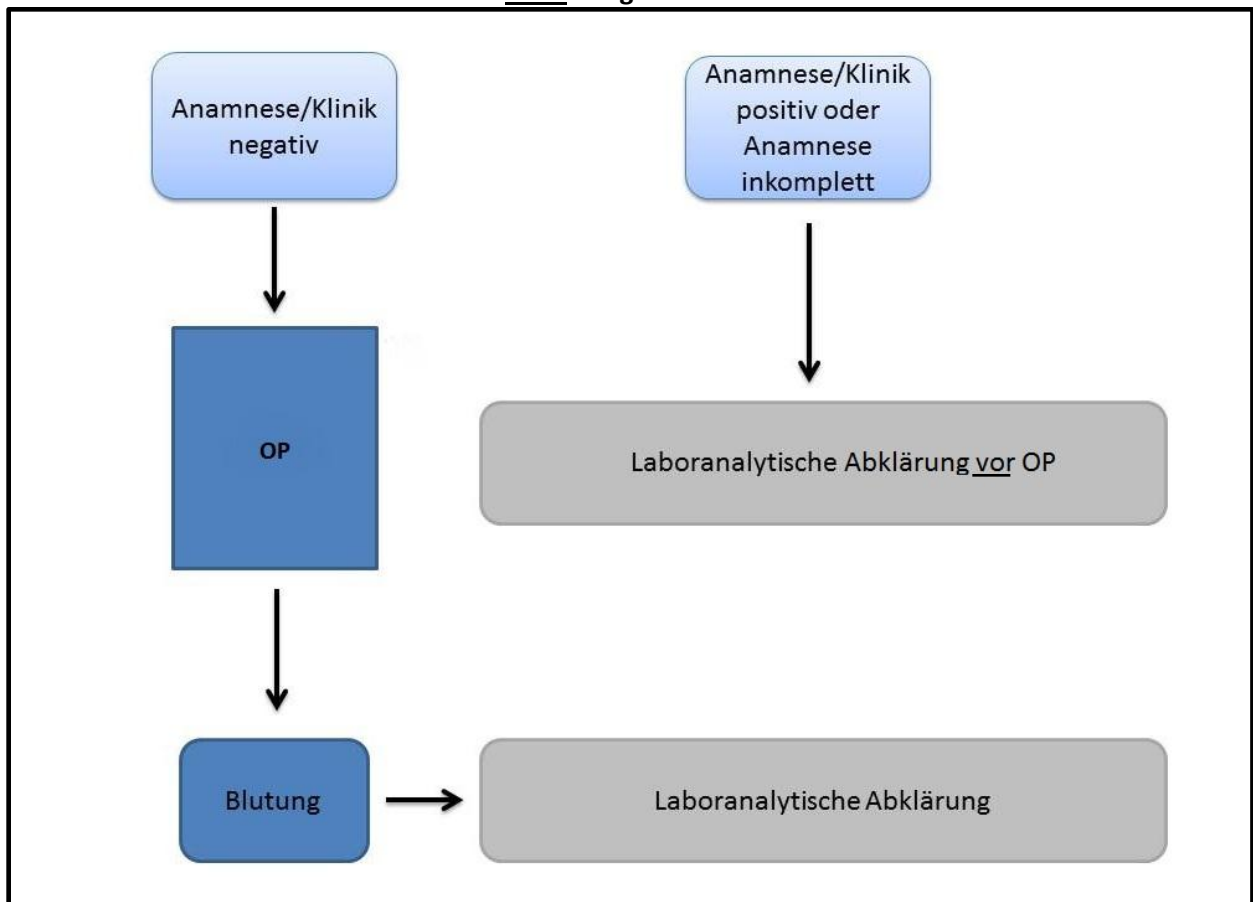
### **Klinische Blutungssymptome**

Art, Lokalisation und zeitliches Auftreten von Blutungen nach operativen Eingriffen lassen bedingt Rückschlüsse auf die Art der zu Grunde liegenden Gerinnungsstörung zu. Thrombozytopathien und –penien verursachen bevorzugt Petechien und sofortige postoperative Schleimhautblutungen, während Koagulopathien eher großflächige Hämatome und zeitlich verzögerte Nachblutungen induzieren. Letztere beeinträchtigen die Wundheilung stärker als die Defekte der primären Hämostase [Albert et al. 2009]. Da die meisten Patienten mit klinisch relevanten Gerinnungsstörungen präoperativ asymptomatisch sind, haben klinische Blutungssymptome nur einen geringen diagnostischen Wert.

### **2.4 Strategien zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese**

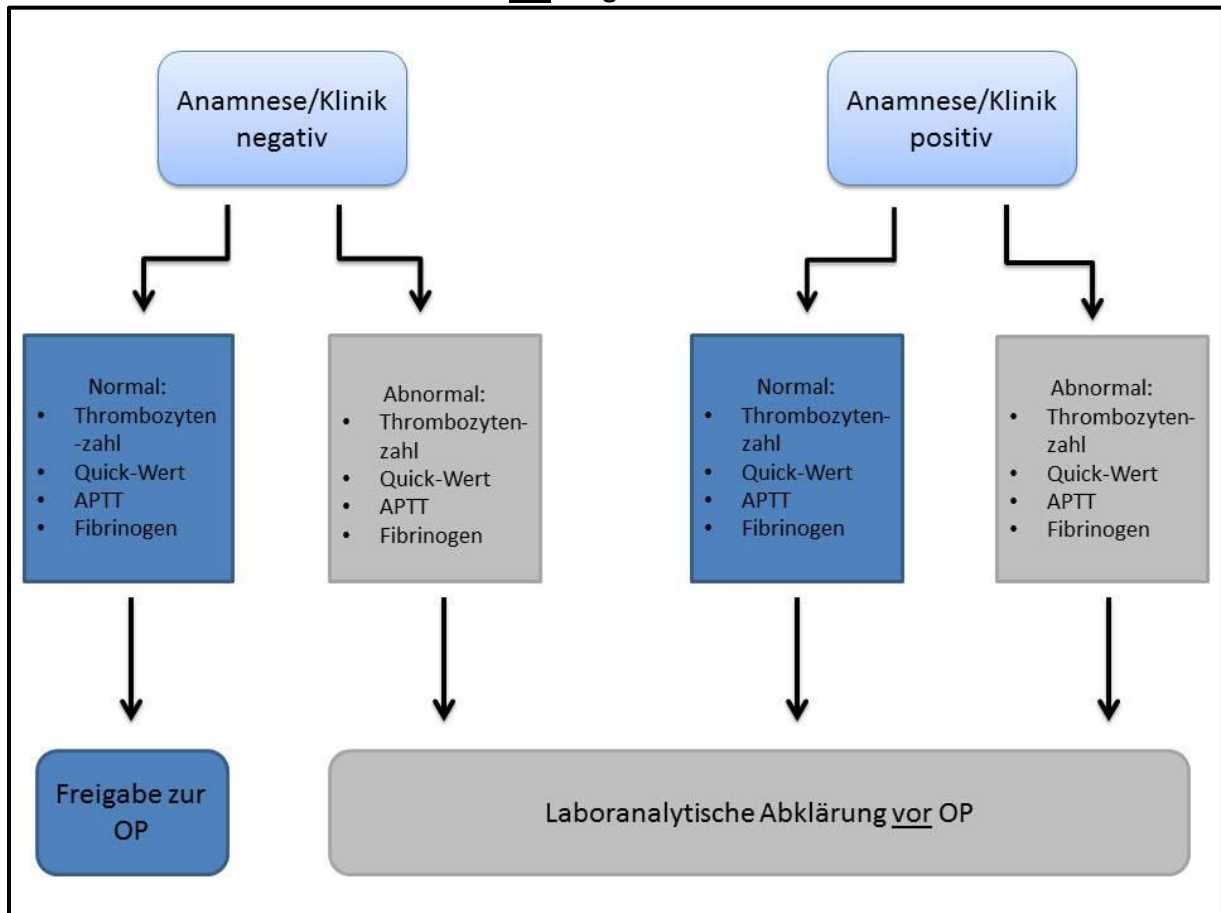
Zum Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese gibt es im Wesentlichen zwei Herangehensweisen. Zum einen empfehlen einige Arbeitsgruppen präoperative Gerinnungstests nur durchzuführen, wenn anamnestische und klinische Zeichen einer erhöhten Blutungsneigung bestehen (siehe Abb. 1). Die routinemäßige Durchführung der Tests resultiere aufgrund ihrer unzureichenden Sensitivität und Spezifität und wegen der geringen Prävalenz von Hämostasestörungen in einer hohen Zahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse und sei nicht kosteneffizient [Chee et al. 2003; Bidlingmaier et al. 2009]. Andere Autoren empfehlen trotz der Einschränkungen der präoperativen hämostaseologischen Laborparameter, auf diese niemals zu verzichten. Im Einzelfall können Hämostasestörungen übersehen werden, die lebensbedrohliche perioperative Blutungen hervorrufen. Die Kosten für die Behandlung dieser Blutungen können jene für das Labor-Screening weit übersteigen [Albert et al. 2009]. Gemäß dieser diagnostischen Strategie können die in Abb. 2 dargestellten Algorithmen eingesetzt werden.

Abbildung 1. Diagnostische Strategie zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese ohne obligatorisches Labor



OP = Operation.

**Abbildung 2. Diagnostische Strategie zum präoperativen Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese mit obligatorischem Labor**



Modifiziert nach Albert et al. 2009.

APTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; OP = Operation.

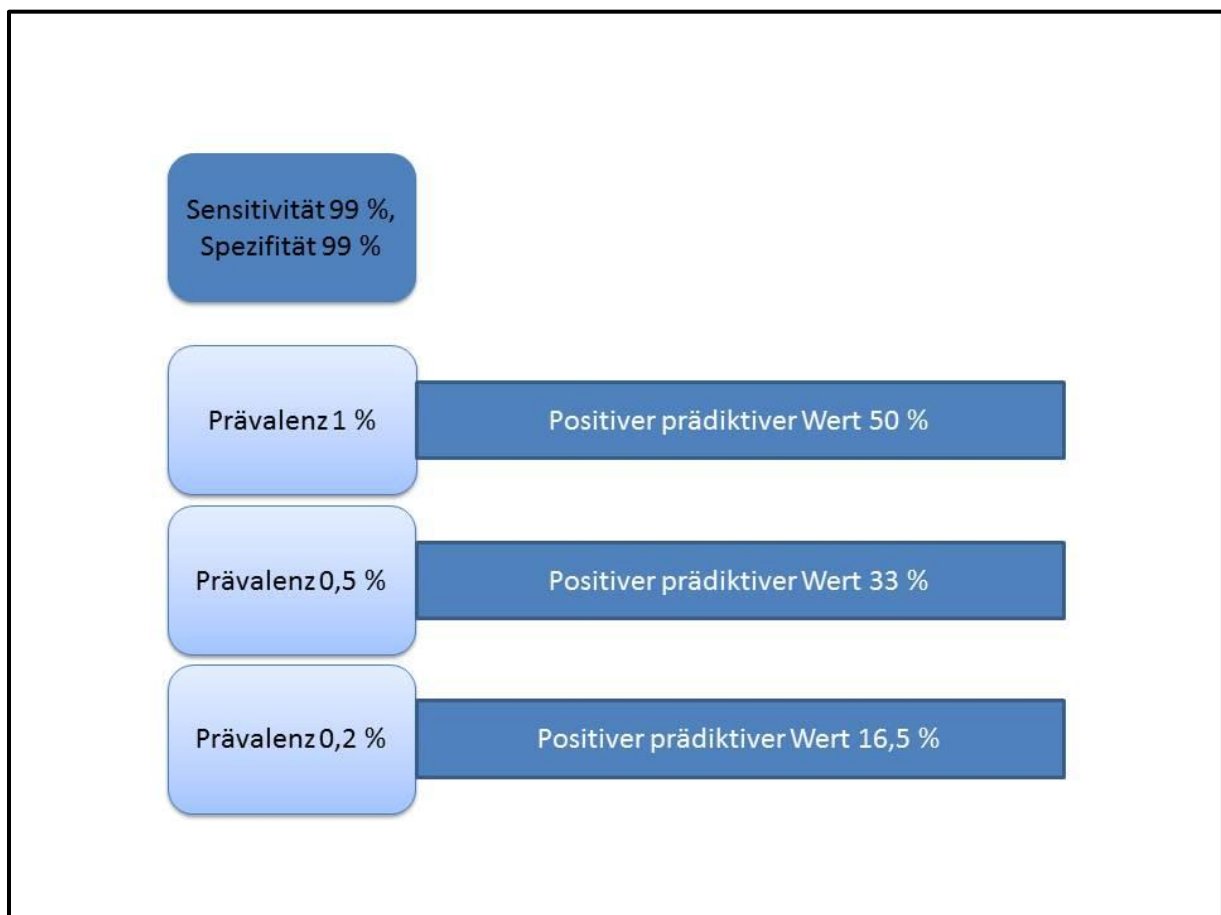
## **2.5 Assoziation zwischen präoperativen diagnostischen Maßnahmen und perioperativen Blutungen und Bluttransfusionen**

Gabriel et al. [2000] und Howells et al. [1997] fanden eine niedrige Prädiktivität des Quick-Wertes und der APTT für Blutungen im Rahmen von Tonsillektomien und Adenotomien. In einer multizentrischen, prospektiven Studie an Patienten der Allgemeinen Chirurgie waren Quick-Wert, APTT und Thrombozytenzahl nur wenig prädiktiv [Houry et al. 1995]. Hieraus schlussfolgerten die Autoren, dass diese Parameter nur bei präoperativen klinischen Zeichen einer hämorrhagischen Diathese bestimmt werden sollten. Suchman et al. [1986] beobachteten keine Assoziation zwischen APTT und erhöhtem Blutungsrisiko bei Patienten, die sich invasiven diagnostischen Maßnahmen unterzogen. Daher solle der Screening-Test

lediglich bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren wie Koagulopathien oder Leberinsuffizienz bestimmt werden.

Die geringe Prävalenz angeborener und vieler erworbener hämorrhagischer Diathesen schränkt die Prädiktivität der hämostaseologischen Screening-Tests für Blutungen und Transfusionsbedarf ein [Clarke et al. 1981]. Die Ursache hierfür liegt darin, dass aus mathematischen Gründen eine geringe Prävalenz selbst dann zwangsläufig in einer niedrigen Positiven Prädiktivität (Positive predictive value, PPV) resultiert, wenn Sensitivität und Spezifität der verwendeten Tests hoch sind, z. B. jeweils 99 % [Chee et al. 2003; Keller 1991, Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis; siehe Abb. 3].

**Abbildung 3. Prädiktiver Wert und Prävalenz - Beispiele**



## **2.6 Besonderheiten der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie (CPB-Chirurgie)**

Im Gegensatz zu anderen chirurgischen Disziplinen werden die meisten Patienten aufgrund ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen präoperativ mit Plättchenfunktionshemmern wie ASS oder Thienopyridinen und mit niedermolekularen Heparinen behandelt. Folglich hat ein großer Teil der Patienten bereits präoperativ eine erworbene, medikamenteninduzierte Thrombozytopathie und/oder Koagulopathie. Intraoperativ führt der Einsatz der Herzlungenmaschine (HLM) zu einer komplexen Koagulopathie und verstärkt auf diese Weise die medikamenteninduzierten Hämostasestörungen. Weiterhin resultieren die ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen in großen Wundflächen [Czer 1989], an denen Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Thrombozyten verbraucht werden. Alle diese Faktoren begünstigen eine hohe Rate an schweren, transfusionsbedürftigen Blutungen [Bracey et al. 2006].

### **Präoperative, medikamenteninduzierte Hämostasestörungen**

ASS wird in der Regel nicht mehr wie früher üblich 7-10 Tage vor der OP abgesetzt, da die Unterbrechung der Medikation die Mortalität signifikant erhöhen kann [Dacey et al. 2000]. Der Plättchenfunktionshemmer schützt vor Bypass-Verschlüssen und anderen thromboembolischen Komplikationen und bewirkt einen Überlebensvorteil, wenn er präoperativ nicht abgesetzt wird [Alghamdi et al. 2007]. Ob dieser klinische Vorteil bei Fortführung der ASS-Therapie bis zum OP-Tag durch ein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko erkaufte wird, ist umstritten [Alghamdi et al. 2007; Mahla et al. 2010; Hijazi 2011].

In den meisten Fällen wird ASS präoperativ nicht abgesetzt, da die Prophylaxe von Thromboembolien und Ischämien wichtiger eingeschätzt wird als das möglicherweise erhöhte Blutungsrisiko. Die ASS-Medikation wird lediglich bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko unterbrochen.

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen eine duale Thrombozytenfunktionshemmung [Hamm et al. 2011]. Diese wird am häufigsten mit dem ADP-Rezeptorenblocker und Thienopyridin Clopidogrel in Kombination mit ASS durchgeführt. Die beiden Medikamente wirken synergistisch und führen zu einer hochpotenten Thrombozytenfunktionshemmung [Bracey et al. 2006]. Clopidogrel kann durch Prasugrel ersetzt werden. Die duale



Thrombozytenfunktionshemmung hat sich gegenüber der Monotherapie mit ASS in Bezug auf die Senkung der Myokardinfarktrate als überlegen erwiesen [Main et al. 2004] und wird deshalb bereits bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom zum frühestmöglichen Zeitpunkt verabreicht [Fitchett et al. 2009]. Pickard et al. [2008] und Bracey et al. [2006] zeigten, dass die Einnahme von Clopidogrel innerhalb von 7 Tagen vor der CPB-OP mit einem signifikanten Anstieg perioperativer Blutungen, insbesondere mikrovaskulärer Blutungen und ihrer Komplikationen, sowie mit erhöhtem Transfusionsbedarf und Reoperationen assoziiert ist. Deshalb wird empfohlen, Thienopyridine 5-7 Tage präoperativ abzusetzen, um schwerwiegende Blutungen zu vermeiden [Chen et al. 2004]. Kann bei dringlichen OPs die Medikation nicht rechtzeitig abgesetzt werden, muss mit vermehrten Blutungen gerechnet werden.

### **Herzlungenmaschine (HLM), Extrakorporale Zirkulation (ECC)**

Das Blut des Patienten wird in einen extrakorporalen Kreislauf umgeleitet, wo es oxygeniert und anschließend zurückgeführt wird. Die ECC führt durch Kontaktaktivierung von Plasmaproteinen und Blutzellen an den unphysiologischen Oberflächen und in den Verwirbelungen im Oxygenator der HLM zu einer komplexen Koagulopathie mit Hyperfibrinolyse und Thrombozytopathie. Zur Verminderung der Aktivierungsphänomene wird im Rahmen einer ECC eine Vollheparinisierung durchgeführt [Paparella et al. 2004]. Das Vorfüllvolumen der HLM bedingt eine ausgeprägte Hämodilution und verstärkt auf diese Weise die Hämostasestörungen im Sinne einer Verdünnungskoagulopathie. Auch die Hypothermie, die zur Verbesserung der Ischämietoleranz der Organe erzeugt wird, verstärkt die Koagulopathie und erhöht das Blutungsrisiko zusätzlich [Valeri et al. 2007].

### **Maßnahmen zur Senkung des Blutungsrisikos und des Transfusionsbedarfs**

Eine Reihe von Verbesserungen konnte das hohe Risiko für schwere perioperative Blutungen und den hohen Verbrauch an Blutprodukten in der CPB-Chirurgie bereits senken. Hierzu gehören biokompatiblere Oberflächen der HLM-Sets, Einsatz von Membran- statt Bläschenoxygenatoren, verkürzte Bypass-Zeiten, niedrigere Heparindosen und deren laborgesteuerte Neutralisierung mit Protamin, sowie die moderate Hypothermie. Weiterhin haben sich neuere Point-of-Care-Methoden (POC) zur Überwachung der Hämostase bewährt, die perioperativ zum Einsatz kommen, wie z. B. die Vollblutaggregometrie mit dem

Multiplate™-Analyzer und die Rotationsthrombelastometrie mit ROTEM® [Weber et al. 2012]. Diese Verfahren erlauben zeitnahe, präzise Aussagen über die Thrombozytenfunktionen und die plasmatische Gerinnung, sowie die Einleitung und Überwachung geeigneter medikamentöser Behandlungen. Die Implementierung und Anwendung standardisierter Therapiealgorithmen kann den Transfusionsbedarf und deren Folgen signifikant reduzieren [Görlinger et al. 2011].

Trotz dieser erfolgreichen Maßnahmen bleibt die Rate an schweren, transfusionsbedürftigen Blutungen in der CPB-Chirurgie hoch. Dies gibt Anlass, nach weiteren Möglichkeiten zur Senkung des Blutungsrisikos zu suchen. Ein Ansatz ist die Risikostratifizierung anhand präoperativer hämostaseologischer Parameter, die mit perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf assoziiert sind. Im Gegensatz zu anderen chirurgischen Disziplinen treten bei Patienten der CPB-Chirurgie erworbene, zumeist medikamenteninduzierte hämorrhagische Diathesen präoperativ häufig auf und werden durch die ECC, die damit verbundenen pharmakotherapeutischen Maßnahmen und die großen Wundflächen erheblich verstärkt. Die hohen Raten an erworbenen präoperativen Hämostasestörungen einerseits und postoperativen Blutungen andererseits erlauben somit zu prüfen, ob Beziehungen zwischen präoperativen hämostaseologischen Befunden und Blutungen bzw. Transfusionsbedarf bestehen.

## **2.7 Bisheriger Kenntnisstand zur Assoziation zwischen präoperativen Variablen, perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf in der CPB-Chirurgie**

Die vorliegenden Studien zu hämostaseologischen Laborparametern und zur Blutungsanamnese in der CPB-Chirurgie zeigen keine einheitlichen Ergebnisse.

### **Blutungsanamnese**

Bisher liegen keine Arbeiten vor, die sich mit der Assoziation zwischen der Blutungsanamnese und postoperativen Blutungen und/oder Transfusionsbedarf in der CPB-Chirurgie beschäftigt haben.

### **Laborparameter zum Screening der Hämostase: Quick-Wert (Thromboplastinzeit), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Fibrinogen, Thrombozytenzahl**

Die Ergebnisse klinischer Studien sind widersprüchlich. So waren Fibrinogen und Thrombozytenzahl in einigen Studien mit perioperativen Blutungen und dem Bedarf an Blutprodukten assoziiert [Blome et al. 2005; Karlsson et al. 2008], während andere diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten [Gelb et al. 1996]. Watson et al. fanden 2008 keinen Zusammenhang zwischen exzessivem Bluten und Quick-Wert und APTT. Dagegen konnten Coakley et al. [2011] eine signifikante Korrelation zwischen präoperativer APTT und postoperativen Blutungen in der CPB-Chirurgie nachweisen. Despotis et al. [1996] fanden eine Assoziation von Quick-Wert und APTT mit erhöhten postoperativen Drainagevolumina und dem Bedarf an Blutprodukten.

### **Thrombelastometrie bzw. Thrombelastografie, Faktor XIII und Fibrinmonomere (FM)**

Die Thrombelastografie (TEG) und ihre Weiterentwicklung, die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) sind dynamische Verfahren zur Erfassung der Fibrinbildung, Gerinnselfestigkeit und Fibrinolyse. Sie können exogene und endogene Störungen, funktionelles und stabilisiertes Fibrinogen, eine Fibrinolyse und deren Hemmung, sowie Heparin erfassen. Zur Erkennung einer Thrombozytopathie sind die Verfahren unzureichend. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass in der CPB-Chirurgie mithilfe des ROTEM® unter Verwendung von Algorithmen der Bedarf an zellulären Blutprodukten, Plasma und Plasmaderivaten signifikant gesenkt werden kann [Ak et al. 2009; Görlinger et al. 2011]. Anderson et al. [2006] wiesen nach, dass die Überwachung der Patienten nach CPB-Chirurgie mit TEG die Transfusionen von GFP und TK signifikant senkte. Demgegenüber beobachteten Davidson et al. [2008], dass ROTEM® für die Identifizierung von Patienten der CPB-Chirurgie, die in der frühen postoperativen Phase mehr als 200 mL bluteten, nicht hinreichend prädiktiv war.

Faktor XIII wandelt das lösliche Fibrinnetz in ein kovalent verbundenes, wesentlich stabileres und gegen Lyse widerstandsfähigeres Fibrinnetz um. Shainoff et al. [1994] zeigten, dass nach Beginn der ECC der Faktor XIII-Plasmaspiegel absinkt und ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem Faktor XIII und stärkeren postoperativen Blutungen besteht. Gödje et al. [2006] bestätigten diesen Zusammenhang und fanden zudem, dass die postoperative Gabe von

Faktor XIII-Konzentraten die postoperative Drainagemenge und Gabe von Blutprodukten reduziert. Dagegen beobachteten Blome et al. [2005] keine Assoziation zwischen der Faktor XIII-Aktivität und dem Ausmaß von postoperativen Blutungen.

Korte et al. [2005] untersuchten FM zur Risikoabschätzung von intraoperativen Blutungen, allerdings nicht in der CPB-Chirurgie, sondern bei anderen elektiven chirurgischen Eingriffen. Sie wollten die Hypothese überprüfen, ob präoperativ erhöhte Plasmakonzentrationen an FM mit einer erhöhten perioperativen Blutungsneigung einhergehen. Tatsächlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Die Autoren vertraten die Hypothese, dass bei einem Ungleichgewicht zwischen Thrombin und Faktor XIII der Faktor XIII sein komplettes Potenzial als Stabilisator des Fibrinnetzes nicht mehr ausschöpfen kann. Bei einer verminderten Faktor XIII-Aktivität würden noch lösliche FM im Fibringerinnsel nicht mehr verknüpft werden und abdiffundieren. Die Folge sind höhere FM-Plasmaspiegel und eine geringere Stabilität des Fibringerinnsels und somit erhöhte Blutungsneigung. Daher könnten FM ein Parameter zur Abschätzung von perioperativen Blutungen in der CPB-Chirurgie sein.

### **Induzierte Thrombozytenaggregationen in Vollblut, gemessen mit der Impedanz-Aggregometrie (Multiplate™-Analyzer)**

Die Vollblutaggregometrie mit dem Multiplate™-Analyzer (Multiple Platelet Function Analyzer) ist eine POC-Methode, mit der ein schneller Überblick über die Aggregabilität der Thrombozyten gewonnen werden kann. Durch Einsatz unterschiedlicher Agonisten (Adenosindiphosphat, ADP; Arachidonsäure, AA; Thrombinrezeptor-aktivierende Protease, TRAP; Kollagen) wird das Monitoring von Thienopyridin-, ASS- und Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren-assoziiierter Thrombozytenfunktionshemmung ermöglicht [Görlinger et al. 2008]. Rahe-Meier et al. [2009] und Ranucci et al. [2011] zeigten, dass die präoperativ mit dem Multiplate™ gemessene ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in Vollblut (MADP) mit dem Ausmaß postoperativer Blutungen und dem Bedarf an TK assoziiert war. In einer früheren Studie wiesen Rahe-Meyer et al. [2008] einen Zusammenhang zwischen erniedrigter AA-induzierter Thrombozytenaggregation (MAA) und vermehrtem TK-Bedarf nach.

### **AB0-Blutgruppe**

Patienten mit Blutgruppe 0 und A<sub>2</sub> haben durchschnittlich um 25 % geringere Plasmaspiegel des von Willebrand-Faktors (VWF) und des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) [Gallinaro et al. 2008; Müllner et al. 2011]. Somit könnte die AB0-Blutgruppe mit perioperativen Blutungen in der CPB-Chirurgie assoziiert sein. Die Ursache für die niedrigeren VWF- und FVIII-Spiegel bei Individuen mit Blutgruppe 0 und A<sub>2</sub> ist eine modifizierte Glykolisierung bei der Synthese der Proteine, die in einer erhöhten Clearance des VWF in der Leber resultiert [Gallinaro et al. 2008]. Nur wenige Arbeiten haben sich bislang mit dem Einfluss der AB0-Blutgruppe auf perioperative Blutungen befasst. Alberth et al. [2001] stellten keinen Unterschied in der postoperativen Blutungsmenge und dem Bedarf an Blutprodukten bei Patienten mit unterschiedlichen AB0-Blutgruppen bei prothetischem Hüftgelenksersatz fest. Welsby et. [2007] fanden keine signifikanten Unterschiede in der Blutungsrate bei Patienten mit unterschiedlichen AB0-Blutgruppen, die sich einem aortokoronaren Bypass (ACB) unter ECC unterzogen. Dagegen konnten Dentali et al. [2013] in einem systematischen Review nachweisen, dass Personen mit Blutgruppe 0 ein leicht erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. 2011 zeigten Müllner et al. in einem Review, dass die Non-0- und Non-A<sub>2</sub>-Blutgruppen mit einem signifikant höheren Risiko für venöse Thromboembolien verbunden sind.

### **Basisdaten und sonstige Parameter**

Höheres Alter und Körpergewicht, weibliches Geschlecht, sowie höhere präoperative Serumkreatininspiegel sollen mit Blutungen in der CPB-Chirurgie assoziiert sein [Ranucci et al. 2011; Prohaska et al. 2008]. Präoperative Anämie und erniedrigter Hämatokrit stellen signifikante Risikofaktoren für Blutungskomplikationen und Bluttransfusionen dar [Karkouti et al. 2008]. Weiterhin steigt mit zunehmender Bypass-Zeit das Risiko für schwere Blutungen [Williams et al. 2011].

## **2.8 Problemstellung, Fragestellungen**

Schwere, zum großen Teil transfusionsbedürftige perioperative Blutungen stellen in der Herzchirurgie nach wie vor eine Herausforderung dar. Etwa jeder 5. Patient blutet stark und einer von 20 benötigt eine Rethorakotomie als Folge von Blutungen [Paparella et al. 2004]. Häufigkeit und Ausmaß perioperativer Blutungen und die Anzahl transfundierter Blutkomponenten korrelieren mit Morbidität und Mortalität [Marik et al. 2008; Dixon et al. 2013].

Präoperative diagnostische Verfahren, die mit hoher Sensitivität, Spezifität und Prädiktivität perioperative Blutungen und Transfusionsbedarf anzeigen, sind daher wünschenswert. Die Ermittlung prädiktiver präoperativer Variablen wäre eine Voraussetzung für die Etablierung von therapeutischen Interventionen, letztlich zur Senkung der Morbidität, der Mortalität und der Kosten.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet: Aufgrund der hohen Prävalenz von erworbenen hämorrhagischen Diathesen vor und während der CPB-Chirurgie sind präoperative Parameter der Hämostase signifikant enger mit Blutungen und Bluttransfusionen assoziiert als in anderen operativen Disziplinen.

Die bisherigen Arbeiten zu diesen Fragestellungen zeigten teilweise methodische Schwächen, hatten zu geringe Fallzahlen oder fokussierten nur auf wenige Parameter, ohne Interaktionen mit anderen Variablen wie Basisdaten, Blutungsanamnese, Medikation und nicht hämostaseologischen Laborparametern hinreichend zu beachten. Es verwundert daher nicht, dass die Ergebnisse dieser Studien heterogen und teilweise widersprüchlich sind. Der Stellenwert der standardisierten Blutungsanamnese zur Abschätzung des Blutungsrisikos wurde in der CPB-Chirurgie bislang überhaupt noch nicht untersucht.

Diese Arbeit soll feststellen, welche präoperativ ermittelten Variablen der Hämostase, einschließlich Thrombozytenfunktionstests und standardisierter Blutungsanamnese, eine Risikoabschätzung für Häufigkeit und Ausmaß von perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf erlauben. Die Assoziation und Prädiktivität der Variablen wurde deshalb an einem gut charakterisierten Patientenkollektiv mit angemessener Fallzahl geprüft. Um die Homogenität des Kollektivs und die Aussagekraft der Studie zu erhöhen, wurden weder Notfälle noch Patienten mit bekannten angeborenen hämorrhagischen Diathesen eingeschlossen.

# 3 Material und Methoden

---

## **3.1 Studiendesign**

In einer prospektiven, unkontrollierten klinischen Beobachtungsstudie wurden 104 Patienten aus der Klinik für Herzchirurgie am Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rheing GmbH eingeschlossen. Diese unterzogen sich elektiv einer Bypass-Operation der Koronararterien (ACB) oder einer ACB-OP in Kombination mit einem Aortenklappenersatz (AKE). Von den 104 Fällen waren zehn Kombinationseingriffe.

### **Ausschlusskriterien**

- Notfälle
- Bekannte hämorrhagische Diathesen, die zuvor mit TK, GFP und/oder Gerinnungsfaktorenkonzentraten behandelt wurden
- Terminale, dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Thrombozytenzahl  $<100/nL$
- Fibrinogen  $<1,5\text{ g/L}$
- APTT  $>40\text{ s}$ , aufgrund von FVIII-, FIX- oder FXI-Mangel und wenn die Verlängerung der APTT nicht aufgrund einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen vermutet werden konnte (LMWH, low molecular weight heparin)
- Quick-Wert  $<50\%$
- Einnahme von anderen Antithrombotika als ASS, Thienopyridine, unfraktioniertes Heparin oder LMWH innerhalb von fünf Tagen vor OP.

Kein Patient musste wegen zu geringem Fibrinogen, zu langer APTT oder wegen eines verminderten Quick-Wertes ausgeschlossen werden.

### **Votum der Ethikkommission, Aufklärung der Patienten**

Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz lag vor. Die Patienten wurden präoperativ mit einem standardisierten Formular über die Studie aufgeklärt und unterschrieben, sofern sie mit ihrer Teilnahme einverstanden waren. Insbesondere wurden sie darüber aufgeklärt, dass präoperativ eine zusätzliche Hirudin-

Monovette™ (Sarstedt, Nümbrecht) mit Vollblut für die Thrombozytenfunktionstests mit der Multiplen Elektroden Aggregometrie (MEA) abgenommen wird. Die MEA wurde mit dem Multiplate™-Aggregometer (Instrumentation Laboratory, Kirchheim) durchgeführt.

### **Standardisierter Fragebogen zur Blutungsanamnese mit Scores (siehe Abb. 4)**

Mit seinem Einverständnis füllte jeder Patient unter Aufsicht eines Prüfarztes 1-3 Tage vor der OP einen standardisierten Fragebogen zur Blutungsneigung aus. Dieser hatte den Zweck, präoperativ zusätzlich zur klinischen Symptomatik und zur Labordiagnostik anamnestisch eine erhöhte Blutungsneigung zu erkennen bzw. auszuschließen, da es bislang keine Daten zur Assoziation zwischen Blutungsanamnese und perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf in der Herzchirurgie gibt. Der standardisierte Fragebogen wurde auf empirischer Basis von zehn Hämostaseologen aus sechs verschiedenen Zentren entwickelt [Albert et al. 2009].

### **Blutentnahme 1-3 Tage präoperativ (zwischen 8:00 und 9:00 Uhr)**

Die Blutentnahme erfolgte unter kurzer und leichter Stauung und Blutfluss ohne starke Aspiration in Plastikröhrchen (Monovetten™, Sarstedt, Nümbrecht, oder Hirudinröhrchen, Dynabyte, München) mit entsprechendem Antikoagulans. Folgende Proben wurden entnommen:

- 2,5 mL Kalium-EDTA-Röhrchen für das kleine Blutbild
- 7,5 mL Kalium-EDTA-Röhrchen für die Blutgruppenbestimmung
- 3 mL Zitrat-Röhrchen (0,106 mol/L Trinatriumzitrat) für die Gerinnungsparameter APTT, Quick-Wert, Fibrinogen, FVIII, von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag), FM
- 4,5 mL Hirudin-Röhrchen (20 µg/mL rekombinantes Hirudin) für die MEA mit dem Multiplate™-Aggregometer
- 9 mL Serum-Röhrchen für klinisch-chemische Parameter.



## Dokumentation der Patientendaten präoperativ

- Basisdaten:
  - Alter
  - Geschlecht
  - Body-Mass-Index (BMI)
  - Vorerkrankungen (Ja oder Nein): Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen
  - Rauchen in Pack-Years
- Medikation:
  - LMWH, Fondaparinux oder Danaparoid-Natrium (Ja oder Nein)
  - Nichtsteroidale Antiphlogistika (non steroidal antiinflammatory drugs, NSAID), wie z. B. Diclofenac oder Ibuprofen (Ja oder Nein)
  - Einnahme von ASS, Clopidogrel und Prasugrel vor OP mit Ziffer (9→ 8 Tage vor OP abgesetzt, 8→ 7 Tage vor OP abgesetzt, 7→ 6 Tage vor OP abgesetzt, 6→ 5 Tage vor OP abgesetzt, 5→ 4 Tage vor OP abgesetzt, 4→ 3 Tage vor OP abgesetzt, 3→ 2 Tage vor OP abgesetzt, 2→ 1 Tag vor OP abgesetzt und 1→ kein Absetzen vor OP, 0→ keine präoperative Einnahme. Für die statistische Auswertung wurde die 0 als 10 deklariert. Alle Ziffern wurden bei der Auswertung reziprok verwendet: 10→ 1/10, 9→ 1/9, 8→ 1/8, 7→ 1/7, 6→ 1/6, 5→ 1/5, 4→ 1/4, 3→ 1/3, 2→ 1/2. Die reziproken Ziffern erlaubten eine direkte Korrelation zu den abhängigen Zielvariablen (siehe unten).
  - Die meisten Patienten erhielten ASS bis zum OP-Tag (N = 89). Die ASS-Therapie wurde ab dem 3. postoperativen Tag fortgesetzt. 19 Patienten nahmen präoperativ Clopidogrel ein, 3 Prasugrel. 11 der 22 Patienten, die Thienopyridine bekamen, setzten diese erst innerhalb von fünf Tagen vor der OP ab. Lediglich zwei erhielten nur Thienopyridine statt einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS plus Thienopyridin. 96 der 104 Patienten standen präoperativ unter Therapie mit unfraktioniertem Heparin. Heparin wurde subkutan oder intravenös über periphere Zugänge verabreicht. Ein Patient erhielt präoperativ Diclofenac, einer Ibuprofen und vier Novaminsulfon.

- Laborwerte:
  - ABO-Blutgruppe einschließlich A<sub>1</sub>- und A<sub>2</sub>-Untergruppe und Rhesuseigenschaft D (positiv oder negativ)
  - Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl
  - Fibrinogen, APTT, Quick-Wert (für die statistische Auswertung als Thromboplastinzeit in s), MAA, MADP, FM, VWF:Ag, FVIII
  - Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Blutungsanamnese-Score (siehe Abb. 4):

Abbildung 4. Fragebogen Blutungsneigung

## Fragebogen Blutungsneigung

Datum.....

Name:.....Vorname(n):.....Geburtsdatum:.....

Ihre Telefonnummer:.....

**Bitte beantworten Sie folgende Fragen durch Ankreuzen:**

Haben oder hatten Sie			Score
Starkes Nachbluten nach Operationen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	3
Bluttransfusionen während oder nach Operationen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	1
Verzögerte, schlechte Wundheilung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	2
Große blaue Flecke nach leichten Verletzungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	1,5
Langes Nachbluten nach Schnittverletzungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	1
Auffällig langes Nachbluten nach Zähneziehen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	3
Wiederholte Einblutungen in Gelenke	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	3
Blutungsneigung bei Eltern, Geschwistern, Großeltern, sonst. Verwandten, z. B. Nachbluten nach Operationen, Verletzungen oder Zähneziehen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	2
Häufiges Nasenbluten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	0,5
<b>Nur für Frauen: haben oder hatten Sie</b>			
Starke und/oder verlängerte Monatsblutungen Mehr als 3 Tampons/Vorlagen pro Tag und/oder Dauer mehr als 6 Tage	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	2
Nachbluten nach Geburten oder Fehlgeburten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	2
Fehlgeburten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

Zusätzliche Bemerkungen:.....

.....

.....

Bei Ankreuzen von "Ja" wurde präzisierend nachgefragt, um die Validität der Aussage zu prüfen. Gab ein Patient z. B. an, dass er vor einigen Jahren häufig Nasenbluten hatte, daraufhin der HNO-Arzt Gefäße in der Nase verödete und seitdem kein Nasenbluten mehr zeigte, wurde "Nein" angekreuzt.

### **Dokumentation der Patientendaten intra- bzw. postoperativ**

- OP-Zeit in Minuten (min), Bypass-Zeit in min, Operateur (anonym als Ziffern 1-5)
- Drainage-Volumina (mL) 24 h postoperativ (D 24) über die liegenden Drainagen (Redon-Drainagen: substernal, intraperikardial und/oder Bülau-Drainge) inklusive intraoperatives Blutungsvolumen aus Saugkanistern und Tupfern
- Bedarf an Blutprodukten und Hämostyptika:
  - EK (Einheiten, E)
  - TK (Einheiten, E)
  - GFP (mL)
  - Fibrinogenkonzentrat (g)
  - Prothrombinkomplexkonzentrate (E)
  - Novoseven ( $\mu\text{g}$ )
  - Faktor XIII-Konzentrat (E)
  - Tranexamsäure (Ja oder Nein)
  - Desmopressin (Ja oder Nein)

### **Zielvariablen**

Die abhängigen Zielvariablen waren das D 24 und der Bedarf an EK und TK. Andere Blutprodukte wurden wegen zu geringer Fallzahlen nicht in die statistische Auswertung einbezogen (GFP, N = 10; Fibrinogenkonzentrat, N = 7). Es wurden 20 unabhängige Variablen determiniert, die mit den abhängigen Zielvariablen assoziiert sein konnten. Diese waren Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme von ASS und der Tag des Absetzens vor der OP, Einnahme von Thienopyridinen und der Tag des Absetzens vor OP, ABO-Blutgruppe, GFR, präoperatives Hb, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Blutungsanamnese-Score, Quick-Wert, APTT, Fibrinogen, FM, FVIII, VWF:Ag, MADP, MAA. Zusätzlich wurde die Bypass-Zeit als intraoperative Variable in die unabhängigen Variablen einbezogen. Die Variablen Hyperlipoproteinämie, DM, PY, Hypertonie und Operateur wurden nicht in die statistische

Auswertung einbezogen, da die Angaben unzuverlässig waren und nicht präzise genug erfasst wurden. Außerdem wurden die Parameter Hk und Rhesuseigenschaft D nicht in die Auswertung einbezogen.

## **3.2 Labormethoden**

### **Herstellung von Plasma und Serum**

Plasma und Serum wurden mit einer Rotixa 50 RS-Zentrifuge durch Zentrifugation bei 4000 Umdrehungen pro min (3345 g) über 20 min (2x10 min) hergestellt. Für die Bestimmung von FVIII, FM und VWF:Ag wurden Aliquote von 0,5 mL in Eppendorf-Hütchen pipettiert, in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bei -70°C bis zum Tag der Analytik aufbewahrt. Das Auftauen der Proben erfolgte bei 37°C.

### **Bestimmung des kleinen Blutbildes**

Aus dem kleinen Blutbild wurden das Hb und die Thrombozyten- und Leukozytenzahl dokumentiert. Diese Werte wurden in einem SYSMEX Hämatologie-System XE-5000 (Norderstedt) bestimmt.

Die Methode zur Bestimmung des Hämatokrit und der Thrombozytenzahl ist die Impedanzmessung mittels hydrodynamischer Fokussierung. 4 µL des EDTA-Blutes wurden mit einem Verdünnungsreagenz (Cellpack) in einem Verhältnis von 1:500 vermischt. Von dieser Verdünnungslösung wurde ein bestimmtes Volumen in eine Kammer gespritzt und durch eine Kapillaröffnung gesaugt. Beim Durchtritt von Zellen durch die Kapillaröffnung werden Änderungen in den elektrischen Widerständen erzeugt, die als elektrische Impulse gemessen werden. So entspricht jeder Impuls einer durchgetretenen Zelle, wobei zwischen Thrombozyten und den größeren Erythrozyten unterschieden wird. Die hydrodynamische Fokussierung (jede Zelle in der Kapillare wird von einem Mantelstrom umgeben) garantiert, dass jede Zelle nur einmal durchfließt und somit keine doppelten Zählungen oder Verstopfungen auftreten. Die Anzahl der hindurch geflossenen Zellen, zurückgerechnet auf die Verdünnung, ergibt den Hk (kumulative Impulshöhensummierung), bzw. die Anzahl der Thrombozyten alleine, die hindurch geflossen sind, ergeben deren Zahl pro µL.

Um das Hb zu bestimmen, wurde eine Probe mit dem Reagenz Sulfolyser versetzt, welches die Erythrozyten lysiert und das Hb freisetzt. Gleichzeitig bewirkt das Reagenz, dass das freigesetzte Hb zu Met-Hb oxidiert wird, dessen Konzentration fotometrisch bei 555 nm bestimmt wird. Die Met-Hb-Konzentration entspricht der Hb-Konzentration.

Die Zählung der Leukozyten erfolgt mit Hilfe der Durchflusszytometrie, bei der eine Durchflusszelle von Fotodioden beleuchtet wird. Für die Zählung der Leukozyten wird eine Diode mit Vorwärtsstreulicht benötigt, welche die Zellgröße reflektiert, und eine weitere mit Seitwärtsstreulicht, die die innere Struktur einer Zelle erfasst. Zuvor wird die Plasmaprobe des Patienten mit dem Reagenz Stromatolyser-FB im Verhältnis 1:50 verdünnt, wodurch alle Erythrozyten in der Probe lysiert werden.

### **Bestimmung der Parameter der plasmatischen Gerinnung**

#### *Quick-Wert (Thromboplastinzeit)*

- Bestimmung mit dem Reagenz RecombiPlasTin 2G in einem ACL-Top-Analysesystem (Instrumentation Laboratory, Kirchheim). Das Reagenz enthält rekombinanten Gewebefaktor (tissue factor, TF) und Kalziumionen. Bei Vermischung mit dem Patientenplasma wird die extrinsische Gerinnungskaskade initiiert, indem Gewebefaktor mit Faktor VII einen Komplex bildet. Am Ende der Kaskade wird Fibrinogen in Fibrin umgewandelt, die Fibrinbildung wird turbidimetrisch gemessen und quantifiziert. Das Ergebnis wird in Sekunden bis zur Gerinnung oder in % der Norm angegeben. Die Referenzbereiche liegen zwischen 9,4 und 12,5 s (Thromboplastinzeit, PT) bzw. 70 – 130 % (Quick-Wert). Auf die Angabe in International Normalized Ratio (INR) wurde verzichtet, da diese in erster Linie zur Kontrolle einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten dient.

#### *Fibrinogen*

- Die quantitative Fibrinogenbestimmung nach Clauss wurde mit dem Fibrinogen-C XL Kit in einem ACL-Top-Analysesystem (Instrumentation Laboratory, Kirchheim) durchgeführt. Die Methode ist eine funktionelle Bestimmung und basiert auf der Gerinnbarkeit des Fibrinogens nach Zugabe eines Überschusses an bovinem Thrombin zum Patientenplasma. Das Thrombin bewirkt die Umwandlung in Fibrin. Die Gerinnungszeit verhält sich umgekehrt proportional zur Fibrinogenkonzentration, die

über die Fibrinbildung turbidimetrisch gemessen und in mg/dL oder g/L angegeben wird. Der Referenzbereich liegt zwischen 190 und 440 mg/dL

#### *Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)*

- Die Bestimmung erfolgte mit dem SynthASil Kit in einem ACL-Top-Analysesystem (Instrumentation Laboratory, Kirchheim). Das Reagenz besteht aus synthetischen Phospholipiden, die in Anwesenheit von Kalziumionen und einem geeigneten Oberflächenaktivator, in diesem Fall Silicagel, die intrinsische Gerinnungskaskade initiieren. Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels ist die APTT in Sekunden. Der Referenzbereich liegt zwischen 25 und 36 s.

#### *Fibrinmonomere (FM)*

- Die FM-Konzentration im Plasma der Probanden wurde mit dem STA-LIATEST® FM Kit (Stago, Asnières, Frankreich) im ACL-Top-Analysegerät bestimmt. Die Methode basiert auf einer immunoturbidimetrischen Messung einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Die Probe wird mit einem Reagenz aus Latexpartikeln vermischt, die mit monoklonalen Antikörpern gegen FM beschichtet sind. Durch die stattfindende Reaktion zwischen Antikörpern und FM kommt es zur Agglutination der Latexpartikel und einer Zunahme der Trübung in der Probe, die turbidimetrisch gemessen wird. Je mehr FM vorhanden sind, desto stärker ist die Trübung. Das Ergebnis wird angegeben in µg/mL. Bei einem gesunden Menschen liegt die FM-Konzentration unter 6 µg/mL.

#### *von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag)*

- Das VWF:Ag wurde mit einem Latex-Immunoassay in einem ACL-Top-Analysesystem (Instrumentation Laboratory, Kirchheim) bestimmt. Das Messprinzip ist turbidimetrisch. Polyklonale Antikörper reagieren mit VWF:Ag und agglutinieren. Mit zunehmender VWF:Ag-Konzentration nimmt die Trübung zu, Messung bei 405 nm. Das Ergebnis wird in % der Norm angegeben (entspricht Units/dL). Der Referenzbereich liegt zwischen 60 und 200 %.

### *Faktor VIII (FVIII)*

- Die Methode zur Bestimmung von FVIII basiert auf einer modifizierten APTT. Zunächst wird Patientenplasma mit Puffer im Verhältnis 1:5 vorverdünnt. Dann wird zu einem Teil verdünnten Patientenplasmas ein Teil FVIII-Mangelplasma zugesetzt. FVIII-Mangelplasma enthält alle Gerinnungsfaktoren in physiologischer Konzentration und lediglich FVIII fehlt gänzlich. Anschließend werden der Oberflächenaktivator Silicagel, Phospholipide und Kalziumionen hinzugegeben, um die Gerinnung zu starten. Anhand einer Bezugskurve werden die Gerinnungszeiten in FVIII in % der Norm umgerechnet. Referenzbereich 60 – 200 %.

### *Thrombozytenfunktionstest mit Multipler Elektroden Aggregometrie (MEA) in Vollblut mit dem Multiplate™-Aggregometer (Synonym: Impedanz-Vollblutaggregometrie)*

- Das Prinzip des Thrombozytenfunktionstests mit dem Multiplate™-Analyser von Instrumentation Laboratory, Kirchheim, ist die Impedanz-Aggregometrie. Das Gerät verfügt über fünf Messeinheiten, wodurch mehrere Tests mit unterschiedlichen Reagenzien parallel gefahren werden können (Abb. 5). Jede Messeinheit hat zwei unabhängige Sensoreinheiten, wodurch die Validität der Messung durch Mittelung der beiden Messwerte verbessert wird (Abb. 6). In einer gerührten Vollblutprobe wird die Thrombozytenaggregation registriert, die durch einen Agonisten (Aktivator) induziert wird. Die Aggregation wird durch eine Änderung des elektrischen Widerstands zwischen zwei Elektroden über 6 min gemessen und grafisch als Kurve dargestellt. Dabei setzen sich Thrombozytenaggregate auf den Elektroden ab. Je mehr Thrombozytenaggregate auf den Elektroden, desto höher der elektrische Widerstand (Abb. 7).



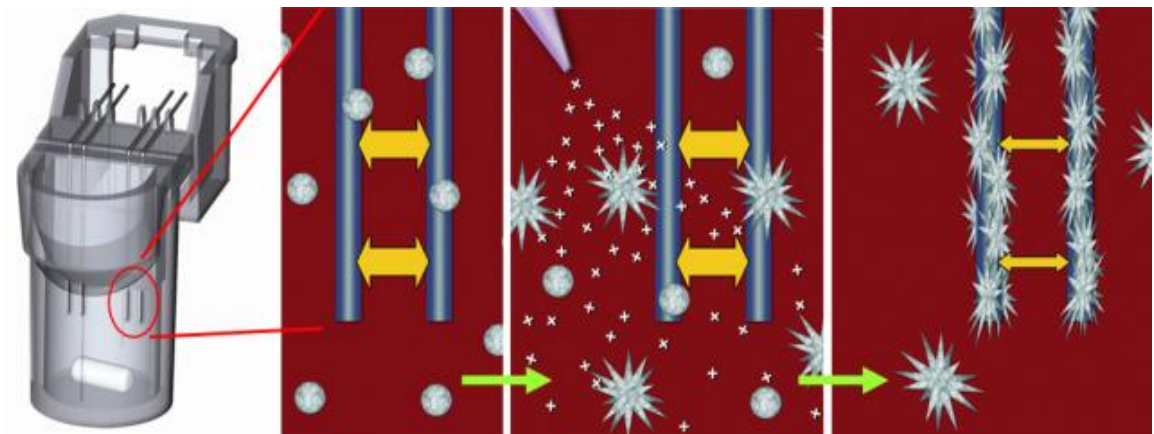
Abbildung 5. Multiplate™-Aggregometer. Homepage Roche: <http://www.roche-diagnostics.de>



Abbildung 6. Messeinheit für die Impedanz-Aggregometrie mit Multiplate™-Analyser. Homepage Roche: <http://www.roche-diagnostics.de>



Abbildung 7. Multiple Elektroden Aggregometrie mit Multiplate™-Analyser. Messeinheit und Messprinzip, Erklärungen siehe Text. Homepage Roche: <http://www.roche-diagnostics.de>



Die Analyse wird nur akzeptiert, wenn der Unterschied der Ergebnisse zwischen beiden Sensoreinheiten  $<20\%$  ist. Die Messzellen sind Einwegartikel. Mit einer elektronischen Pipette werden pro Messzelle  $300\ \mu\text{L}$  Natriumchlorid und  $300\ \mu\text{L}$  Hirudin-Vollblut in die Messzellen pipettiert und  $3\ \text{min}$  bei  $37,5^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$  inkubiert. Durch Zugabe von  $20\ \mu\text{L}$  des entsprechenden Agonisten und Durchmischung mit einem Teflon-bezogenen Rührstab wird die Thrombozytenaggregation induziert. In dieser Studie wurden die Agonisten ADP und AA in den Endkonzentrationen  $6,5\ \mu\text{mol/L}$  bzw.  $0,5\ \text{mmol/L}$  verwendet (Progen, Heidelberg). Die MADP erfasst den Effekt der Thienopyridine Clopidogrel und Prasugrel und die MAA den ASS-Effekt. Darüber hinaus erfasst vor allem die MADP auch Thrombozytopathien mit anderen Ursachen, z. B. traumatische Thrombozytenschädigung durch ECC.

Wenn die Messung startet, wird auf einem Monitor eine Aggregationskurve aufgezeichnet, die den Verlauf der Aggregation darstellt. Abhängig von der Dynamik der Aggregation entsteht eine Fläche unter der Kurve (AUC = „area under the curve“), womit die Aggregation charakterisiert und quantifiziert werden kann. Der absolute Impedanzanstieg (Aggregation) wird als „arbitrary units“ (AU) angegeben. Ebenfalls wird die Steilheit des Aggregationsanstiegs („Velocity“, AU/min) angezeigt. Die Messungen wurden innerhalb von  $30\text{-}120\ \text{min}$  nach der Blutentnahme durchgeführt. Beispiele für Aggregationskurven unter unterschiedlicher Medikation zeigen die Abbildungen 8 a-d.

### Abbildungen 8 a-d

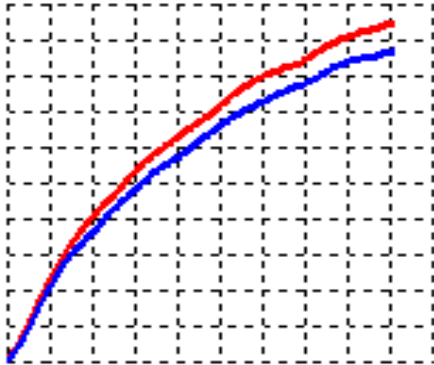
Darstellungen verschiedener Aggregationskurven unter Medikation mit Thrombozytenfunktionshemmern im Multiplate™-Aggregometer

x-Achse: Zeit; y-Achse: absolute Aggregation in AU („arbitrary units“)

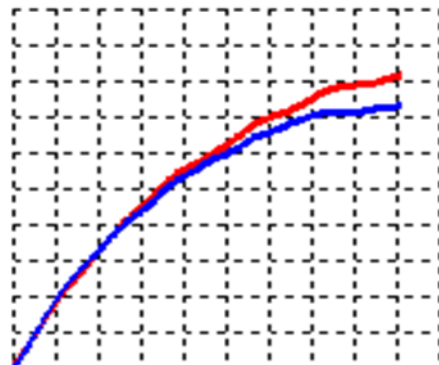
AA-Test: Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA)

ADP-Test: Adenosindiphosphat-induzierte MEA; Homepage Roche: <http://www.roche-diagnostics.de>

#### 8 a. Beispiel für Aggregationen ohne Thrombozytenfunktionshemmer

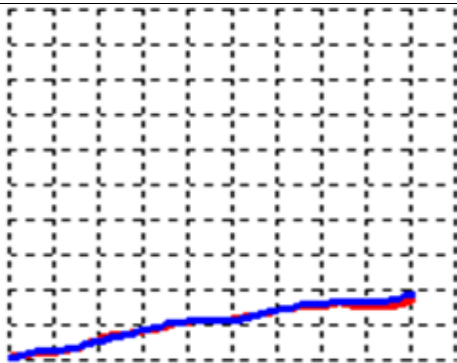


AA-Test

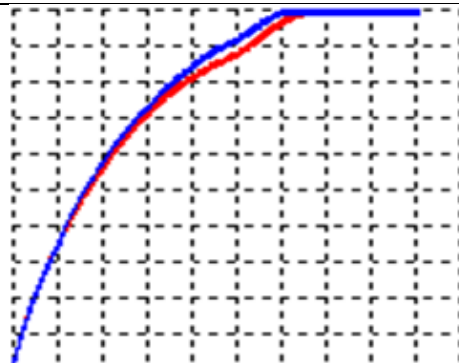


ADP-Test

#### 8 b. Beispiel für Aggregationen unter Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS

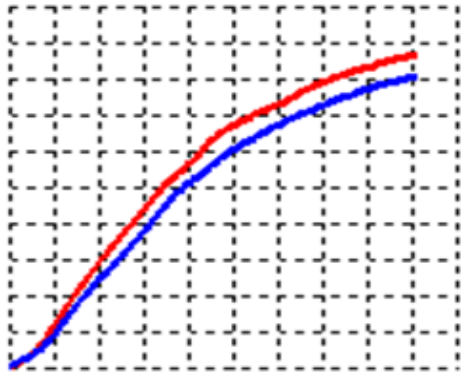


AA-Test

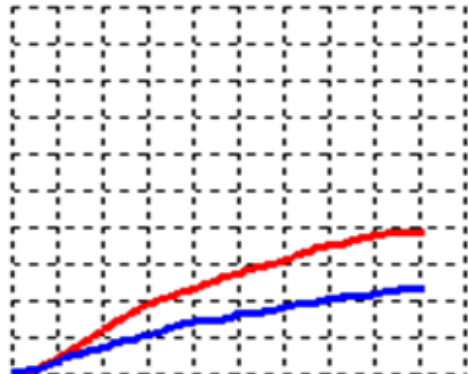


ADP-Test

**8 c. Beispiel für Aggregationen unter Thrombozytenfunktionshemmung mit Thienopyridinen (Clopidogrel bzw. Prasugrel)**

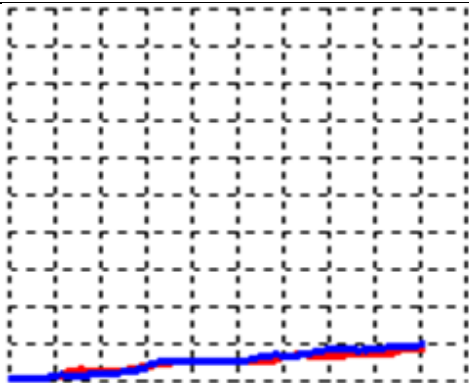


AA-Test

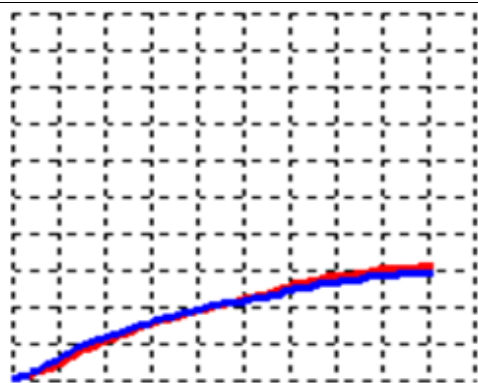


ADP-Test

**8 d. Beispiel für eine Aggregation unter dualer Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Thienopyridinen (Clopidogrel bzw. Prasugrel)**



AA-Test



ADP-Test

### **Bestimmung von Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate (GFR)**

Kreatinin ist das Abbauprodukt von Kreatininphosphat im Muskel. Es wird abhängig von der Muskelmasse konstant im Körper gebildet und renal ausgeschieden. Bei einer deutlichen Schädigung der Glomeruli steigt die Kreatininkonzentration (KREA) im Serum des Patienten an. Die Bestimmung der KREA erfolgte nach der Jaffé-Methode, bei der Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure zu einem gelb-orangefarbenen Farbkomplex reagiert. Die Bestimmung wurde mit Patientenserum in einem Roche/Hitachi MODULAR Gerät durchgeführt. Die Bildungsgeschwindigkeit des Farbkomplexes ist proportional zur KREA. Die GFR wurde mit der MDRD- Formel berechnet, die auf der MDRD-Studie von 1994 basiert (Modification of Diet Renal Disease):

#### **Korrigierte MDRD-Formel [Levey 2005]**

**$GFR(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Kreatinin im Serum} / 0,95)^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bei Frauen}) \times (1.21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$**

Die Referenzbereiche liegen zwischen 0,3 - 1,3 mg/dL für KREA und 80 - 140 mL/min für die GFR.

### **3.3 OP-Methoden**

#### **Indikationen für eine chirurgische Intervention**

Patienten dieser Studie unterzogen sich entweder einem alleinigen ACB oder einem ACB in Kombination mit einem AKE. Die Indikation für einen ACB wurde nach dem Programm für nationale Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer 2013] gestellt. Demnach ist bei einer Mehrgefäßerkrankung mit proximalen Stenosen von  $\geq 70\%$  und einer Hauptstammstenose der linken Koronararterie von  $\geq 50\%$  die Indikation zur chirurgischen Intervention gegeben, da die Prognose und die Lebensqualität mittel- und langfristig im Vergleich zu einer konventionell medikamentösen Therapie und/oder einer endoskopischen Dilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie, PTCA) und Stent-Einführung signifikant besser ist. Bei einer Ein- bis Zweigefäßerkrankung mit proximaler RIVA-Stenose (Ramus

interventricularis anterior) ist gegenüber der PTCA keine Priorisierung zu stellen. Jedoch kann die Ein- bis Zweigefäßerkrankung auch durchaus mit einem ACB therapiert werden.

Die Indikationen für einen AKE wird bei einer Klappenöffnungsfläche  $\leq 1 \text{ cm}^2$  oder einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von  $\geq 50 \text{ mmHg}$  bzw. einer signifikant erniedrigten linksventrikulären Funktion bei unauffälligem transvalvulären Druckgradienten gestellt. Dabei kann es sich sowohl um eine alleinige Aortenklappenstenose, alleinige Aortenklappeninsuffizienz oder eine Kombination aus beiden handeln.

### **Anästhesie**

Alle Patienten wurden einer standardisierten Anästhesie unterzogen, die eine Kombination aus Opiaten, Benzodiazepinen und neuromuskulären Blockern beinhaltet. Die Prämedikation bestand aus Flunitrazepam. Mit Midazolam und Fentanyl wurde die Anästhesie eingeleitet. Vor der Intubation mit einem Dreilumen-Endotrachealtubus erhielten die Patienten Pancuronium und Etomidate.

Ein initialer Volumenersatz durch den Anästhesisten wurde primär mit kolloidalen Lösungen durchgeführt.

Alle Patienten erhielten 2 g Tranexamsäure vor Einleitung der ECC. 3 g Tranexamsäure wurden gegeben, wenn der Patient  $>90 \text{ kg}$  wog und 1 g wenn das Gewicht  $<50 \text{ kg}$  war.

### **Operativer Zugang zum Herzen**

Der alleinige ACB und die Kombination mit einer AKE wurden am offenen Herzen durchgeführt. Der Zugang bestand immer aus einer medianen Sternotomie. Hierfür wurde ein Schnitt in der Thoraxmedianen von zirka 2 cm unterhalb des Jugulum bis zum Xyphoid durchgeführt. Nach Durchtrennung der Epidermis, Dermis und des subkutanen Bindegewebes wurde die Mitte der Faszie der Musculi pectorales aufgesucht und längs durchtrennt. Danach wurde mit einer Säge das Sternum median durchtrennt. Mit einem Thoraxspreizer wurde der Zugang zum Mediastinum dargestellt und das Perikard präpariert, bis man freie Sicht auf das schlagende Herz hatte.

### **Extrakorporale Zirkulation (ECC)**

Die ECC wurde regelhaft mittels einer Herzlungenmaschine (HLM) unter moderater Hypothermie bei zirka  $34^\circ\text{C}$  (Minimum  $32^\circ\text{C}$ ) durchgeführt. Der Patient wurde vor Einleitung

der ECC systemisch mit unfraktioniertem Heparin antikoaguliert, wobei die Dosis bei zirka 300 Einheiten (E) pro kg Körpergewicht lag. Um eine initiale antikoagulierte Perfusion durch die HLM zu gewährleisten, wurde das Vorfüllvolumen (zirka 150-200 mL), welches aus einer Ringer-Lösung bestand, mit 5000 E/L unfraktioniertem Heparin versetzt. Die Oberfläche der HLM war nicht mit Heparin beschichtet. Die Antikoagulation wurde durch Bestimmung der aktivierten Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT) kontrolliert, wobei diese immer >450 s betragen musste. Cellsaving wurde nicht durchgeführt. Nach Beenden der ECC wurde das Heparin unter Kontrolle der ACT mit Protaminsulfat neutralisiert (1 mg Protamin/100 E Heparin).

Bei jeder ECC wurde entweder St. Thomas- (zirka 1 L) oder Brettschneider-Kardioplegielösung (zirka 1-2 L) für die Kardioprotektion gegeben.

Bestand der Verdacht auf eine Hypervolämie, wurde eine Hämofiltration durchgeführt (37 Patienten wurden hämofiltriert).

### **Operationsablauf**

Ziel des ACB war es, die stenosierte Stelle im Koronargefäß distal mit einem anderen Gefäß zu überbrücken, um die ausreichende Vaskularisation in der Endstrombahn des Herzens zu gewährleisten. Meistens wurde die linke Arteria mammaria interna, die aus der linken Arteria subclavia entspringt und paramedian des Sternums nach kaudal verläuft, distal der Stenose im Ramus interventricularis anterior (RIVA) anastomosiert. Andere Stenosen wie etwa des rechten Koronargefäßes wurden dagegen meistens mit einer oder mehreren Venen überbrückt. Die am häufigsten verwendete Vene war die Vena saphena magna. Ein AKE wurde ausschließlich mit gestenteten biologischen Herzklappen durchgeführt. Die biologischen Klappen waren entweder xenologe Materialien vom Schwein, homologe einer menschlichen Leiche oder autologe von der Pulmonalklappe des Patienten.

Vor Verschluss des Thorax wurden Redon-Drainagen substernal und intraperikardial, sowie bei Bedarf Bülow-Drainagen in den Pleuraspalt eingelegt. Die Drainagevolumina wurden in Vakuumbehälter gesaugt und registriert.

### **Transfusion von Blutprodukten**

EK, TK, Fibrinogenkonzentrate und GFP wurden nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer verabreicht [Bundesärztekammer 2009].

EK wurden unter Beachtung klinischer Zeichen wie Tachykardie, Hypotension, Anzeichen einer Ischämie im Elektrokardiogramm (EKG), Laktatazidose und Dynamik von Blutungen transfundiert, um eine Hb-Konzentration zwischen 8-10 g/dL aufrecht zu erhalten.

TK wurden bei Patienten mit mikrovaskulären Blutungen und Thrombozytenzahlen unter  $100 \times 10^9/L$  und/oder MADP unter 300 AU transfundiert.

Bei diffusen Blutungen und Gerinnselbildungszeiten von  $>90$  s im EXTEM-Test der ROTEM®-Thrombelastometrie oder einem Quick-Wert  $<50$  % wurde GFP gegeben.

Patienten mit mikrovaskulären Blutungen und einer maximalen Gerinnselstabilität nach 10 min unter 40 mm im EXTEM-Test oder unter 10 mm im FIBTEM-Test oder Fibrinogen unter 1,5 g/L bekamen Fibrinogenkonzentrate.

### **3.4 Statistische Analysen**

Mit dem D'Agostino-Pearson Omnibus-Test wurden alle Parameter auf Normalverteilung überprüft. Da die meisten Parameter nicht normalverteilt waren, wurden die Daten als Mediane, 10. und 90. Perzentile oder als Mediane mit Verteilung (Minimum - Maximum) angegeben. Vergleiche zwischen Gruppen wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test gerechnet, da die meisten Parameter nicht normalverteilt waren.

Unterschiede zwischen Proportionen wurden mit dem Fisher's Exact-Test ermittelt. Jede zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit  $P < 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

Der Einfluss der unabhängigen Variablen auf das D 24 und die Anzahl der transfundierten EK und TK wurde mit schrittweiser multipler linearer Regression überprüft. Multiple lineare Regression setzt eine Normalverteilung voraus. Deshalb wurden die Daten log-transformiert, wenn sich zeigte, dass dadurch eine bessere Normalverteilung in Bezug auf den D'Agostino-Pearson Omnibus-Test erreicht wurde. Es wurde eine Korrelationsmatrix erstellt, um eventuelle Multikolaritäten zwischen den Parametern zu erkennen. Die Ergebnisse wurden in dem optimalsten Modell präsentiert, das durch das adjustierte Bestimmtheitsmaß  $R^2$  festgelegt wurde.  $R^2$  erklärt den Einfluss der unabhängigen Parameter auf die Varianz des abhängigen Parameters. Jeder P-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant festgelegt.

Mit Hilfe der schrittweisen logistischen Regression wurde die Prädiktivität der Parameter für erhöhtes D 24, sowie für den Verbrauch von EK und TK untersucht. Der abhängige Parameter wurde als binäre Angabe dargestellt (z. B. starke Blutung Ja oder Nein). Ein D 24 von



>1660 mL wurde als erhöht definiert (Werte des oberen Quartils). Dasselbe Modell wurde verwendet, um die prädiktiven Parameter für die Transfusion von EK und TK ( $\geq 1$ ) zu bestimmen. Jede zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit  $P < 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Mittels „Odds ratios“ wurde die Prädiktivität der unabhängigen Parameter näher charakterisiert. Um die Qualität der Ergebnisse der logistischen Regression zu überprüfen, wurde der Hosmer-Lemeshow-Test angewandt. Dieser zeigt die Anpassungsgüte eines statistischen Modells („goodness of fit“) an. Als ausreichend prädiktiv konnte ein logistisches Regressionsmodell bezeichnet werden, wenn hierbei der P-Wert  $> 0,05$  lag.

Die Receiver-operating-curve-Analyse (ROC-Analyse) wurde durchgeführt, um die diagnostische Wertigkeit eines bestimmten Verfahrens zu überprüfen. Anhand der ROC-Kurve können Sensitivität, Spezifität, Positiver Vorhersagewert (Positive Predictive Value, PPV) und Negativer Vorhersagewert (Negative Predictive Value, NPV) ermittelt werden. Die Fläche unter der Kurve wird als „area under the curve“ (AUC) oder C-Index angegeben und bestimmt die Fähigkeit eines diagnostischen Verfahrens zur Diskriminierung zwischen einem binären Ergebnis (z. B. starke Blutung/keine starke Blutung). Der C-Index wird zwischen 0,5 und 1 angegeben, wobei 1 die höchste Diskriminierungsfähigkeit darstellt. Es wird ein „Cut-off“-Punkt festgelegt, der dem optimalsten Wert für Sensitivität und Spezifität, sowie für PPV und NPV entspricht. Dargestellt wurden nur Parameter mit einem P-Wert  $\leq 0,05$ .

Die Analysen wurden mit SAS Statistical Software Version 9.2 vom SAS Institute Inc, Cary, NC, USA und MedCalc statistical software Version 12.2.1.0 von MedCalc Software, Mariakerke, Belgien, durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basisdaten

Tabelle 2 zeigt die Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, die Abbildungen 9 und 10 die prozentuale Geschlechtsverteilung und die Altersverteilung bei Männern und Frauen.

89 Patienten nahmen vor der OP ASS ein. Drei Patienten aus der Thienopyridin-Gruppe erhielten Prasugrel und 19 Clopidogrel. Sechs mussten sich einer Rethorakotomie unterziehen (Daten in Tabelle 2 nicht gezeigt). Innerhalb des Beobachtungszeitraums gab es keine Todesfälle.

Tabelle 2. Basisdaten				
Parameter	Gesamt N = 104	Männer (M) N = 79	Frauen (F) N = 25	P-Wert† M vs F
<b>Alter, in Jahren</b>				
Median	70	70	72	0,08
10. und 90. Perzentil	52-79	51-79	61-80	
Min-Max	47-88	47-88	52-84	
<b>Body-Mass-Index (BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Median	28,4	28,4	28,3	0,78
10. und 90. Perzentil	23,4-34,1	23,5-34,3	23,4-32,5	
Min-Max	18,3-71,8	18,3-71,8	23,3-37,5	
<b>Blutgruppe O und A<sub>2</sub>, N</b>	50	39	11	0,65
<b>Einnahme von ASS präoperativ, N</b>	89	67	22	1
<b>Einnahme von Thienopyridinen präoperativ††, N</b>	22	18	4	1

†P-Wert errechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's Exact-Test  
 ††Clopidogrel oder Prasugrel.

Abbildung 9. Prozentuale Geschlechtsverteilung

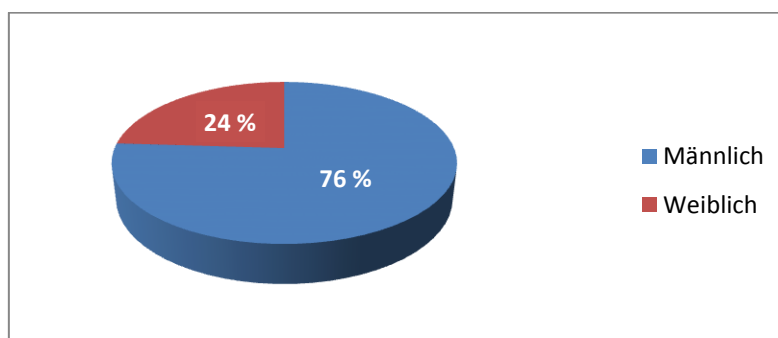
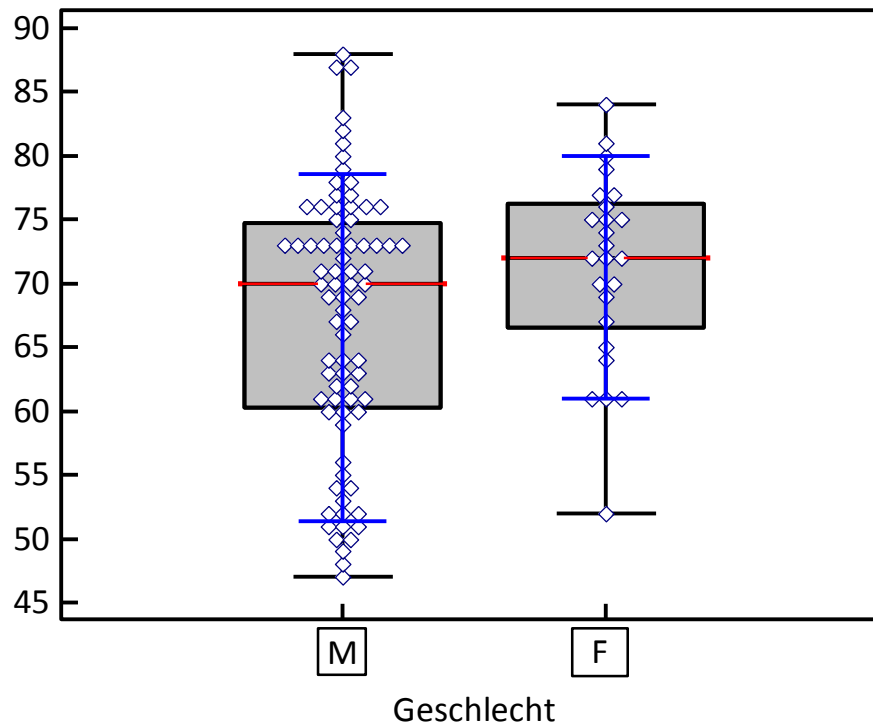


Abbildung 10. Altersverteilung bei Männern, N = 79 und Frauen, N = 25

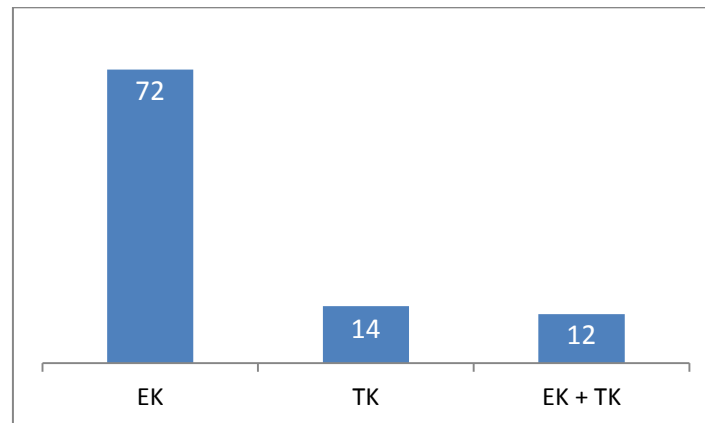


M, Männer; F, Frauen; Darstellung Minimum und Maximum (schwarz), 10. und 90. Perzentil (blau), 25. und 75. Perzentil (Ober- und Unterkante des Rechtecks), Median (rot), Patienten (Punkte)

## 4.2 Patienten und Transfusionsbedarf

- 72 Patienten erhielten EK, 14 Patienten TK und 12 beides (Abb. 10). Davon erhielten 10 Patienten 1 EK, 25 Patienten 2 EK, 6 Patienten 3 EK, 13 Patienten 4 EK und 18 Patienten 5 oder mehr EK; 13 Patienten erhielten 2 TK und ein Patient erhielt 6 TK (Daten nicht gezeigt).
- Zehn Patienten erhielten GFP, 7 Patienten Fibrinogenkonzentrate (aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Verabreichung von GFP und Fibrinogenkonzentraten erfolgte diesbezüglich keine statistische Auswertung).

**Abbildung 11. Anzahl der Patienten mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK)**



### **4.3 Univariater Vergleich der unabhängigen Parameter in Bezug auf das postoperative 24 h Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK)**

Tabelle 3 zeigt die Daten aller Patienten und die Daten der Patienten mit einem Blutverlust von  $\leq 1660$  mL und  $>1660$  mL in den ersten 24 h postoperativ (D 24). 1660 mL markiert die Grenze zwischen dem oberen Quartil und dem 3. Quartil. Patienten mit einem D 24  $>1660$  mL setzten ASS präoperativ signifikant später ab als jene mit einem D 24  $\leq 1660$  mL ( $P = 0,02$ ). Die MADP war in der Gruppe mit einem D 24  $>1660$  mL signifikant niedriger als in der Gruppe mit D 24  $\leq 1660$  mL ( $P = 0,04$ ). Patienten mit einem D 24  $>1660$  mL benötigten signifikant häufiger EK und TK ( $P = 0,002$  bzw.  $P < 0,0001$ ). Der Blutungsanamnese-Score war in der Gruppe mit D 24  $>1660$  mL höher und an der Grenze zur Signifikanz ( $P = 0,05$ ).

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen den Einfluss der unabhängigen Parameter auf die Transfusion von EK und TK. Die Patienten wurden in jeweils zwei Gruppen unterteilt: Kein Transfusionsbedarf vs.  $\geq 1$  EK bzw.  $\geq 1$  TK. Ein signifikant höherer Anteil an Frauen als Männer benötigte Erythrozytentransfusionen ( $P = 0,005$ ). Patienten mit EK-Bedarf hatten einen signifikant höheren Blutungsanamnese-Score ( $P = 0,03$ ). In der Gruppe mit Erythrozytentransfusionen war das präoperative Hb signifikant niedriger ( $P < 0,0001$ ), die Thromboplastinzeit signifikant länger ( $P = 0,007$ ) und der präoperative Fibrinogenspiegel signifikant höher ( $P = 0,004$ ). In dieser Gruppe waren die Bypass-Zeiten signifikant länger

( $P = 0,01$ ). Bei Patienten mit Thrombozytentransfusionen wurde ASS signifikant später präoperativ abgesetzt als bei Patienten ohne Thrombozytentransfusionen ( $P = 0,008$ ). In der Gruppe mit TK-Bedarf waren MADP, FVIII und VWF:Ag signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe ( $P = 0,002$  bzw.  $P = 0,01$  bzw.  $P = 0,01$ ).

**Tabelle 3.** Perioperative Parameter aller Patienten und der Patienten, die innerhalb von 24 h  $\leq 1660$  mL oder  $>1660$  mL bluteten

Parameter	Alle Patienten N = 104	A Blutung 24 h postoperativ $\leq 1660$ mL† N = 78	B Blutung 24 h postoperativ $>1660$ mL† N = 26	P-Wert†† A vs B
Alter, in Jahren				0,28
<i>Median</i>	70	71	64	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	52-79	51-79	55-77	
<i>Min-Max</i>	47-88	47-88	52-87	
Weiblich/Männlich	25/79	21/57	4/22	0,29
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>				0,88
<i>Median</i>	28,4	28,5	28	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	23,4-34,1	23,4-34,1	23,4-33,1	
<i>Min-Max</i>	18,3-71,8	21,1-71,8	18,3-34,9	
Blutgruppe O oder A <sub>2</sub> , N	50	40	10	0,36
Aspirin-Einnahme, N	89	65	24	0,34
Tag des Absetzens vor OP				<b>0,02</b>
<i>Median</i>	2	2	1	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	1-10	1-10	1-5,7	
<i>Min-Max</i>	1-10	1-10	1-10	
Thienopyridin-Einnahme, N	22	19	3	0,26
Tag des Absetzens vor OP				0,19
<i>Median</i>	10	10	10	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	4-10	3-10	7-10	
<i>Min-Max</i>	1-10	1-10	1-10	
Blutungsanamnese-Score				<b>0,05</b>
<i>Median</i>	0	0	1	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	0-3,5	0-3,5	0-4,3	
<i>Min-Max</i>	0-8	0-8	0-7,5	
MAA, AU*min				0,79
<i>Median</i>	177	180	165	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	78-763	70-786	87-582	
<i>Min-Max</i>	32-1098	32-1098	58-970	
MADP, AU*min				<b>0,04</b>
<i>Median</i>	570	640	457	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	179-1008	176-1018	248-805	
<i>Min-Max</i>	95-1284	95-1284	160-905	
Präoperatives Hb, g/dL				0,12
<i>Median</i>	13,4	13	13,7	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	10,8-15,4	10,7-15,1	11,9-15,4	
<i>Min-Max</i>	8,8-16,6	8,8-16,6	10,5-16,6	
Thrombozytenzahl, *10 <sup>9</sup> /L				0,16
<i>Median</i>	235	237	222	
<i>10. und 90. Perzentil</i>	151-324	159-328	130-303	
<i>Min-Max</i>	89-463	89-463	109-359	

†Unteres Limit des oberen Quartils, Grenze zwischen oberem und 3. Quartil. ††P-Wert, errechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's Exact-Test ( $P \leq 0.05$  hervorgehoben). APTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AU = "arbitrary units"; D 24 = postoperatives 24 h Drainagevolumen; EK = Erythrozytenkonzentrate; FM = Fibrinmonomere; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MAA = Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA); MADP = ADP-induzierte MEA; TK = Thrombozytenkonzentrate; VWF:Ag = von Willebrand-Faktor-Antigen; Tag des Absetzens eines Medikamentes: 1, kein Absetzen vor der Operation; 10, keine Einnahme.

**Fortsetzung Tabelle 3.** Perioperative Parameter aller Patienten und der Patienten, die innerhalb von 24 h  $\leq 1660$  mL oder  $>1660$  mL bluteten

Parameter	Alle Patienten N = 104	A Blutung 24 h postoperativ $\leq 1660$ mL <sup>†</sup> N = 78	B Blutung 24 h postoperativ $>1660$ mL <sup>†</sup> N = 26	P-Wert <sup>††</sup> A vs B
Leukozytenzahl, $\cdot 10^9$ /L				0,66
Median	75	74	77	
10. und 90. Perzentil	53-106	53-16	53-101	
Min-Max	35-169	35-169	38-116	
GFR, mL/min				0,11
Median	73,5	68	77	
10. und 90. Perzentil	45-90	44-90	47-90	
Min-Max	11-118	15-118	11-103	
Thromboplastinzeit, s				0,89
Median	11,1	11	11,1	
10. und 90. Perzentil	10,1-12,5	10,1-12,4	10,3-12,6	
Min-Max	9,4-16,9	9,4-16,9	9,5-14,1	
APTT, s				0,73
Median	28	28	27	
10. und 90. Perzentil	25-34	25-33	26-37	
Min-Max	21-43	21-39	25-43	
Fibrinogen, g/L				0,82
Median	3,4	3,4	3,5	
10. und 90. Perzentil	2,7-4,5	2,7-4,6	2,8-4,2	
Min-Max	2-5,5	2-5,5	2,2-4,9	
FM, $\mu$ g/mL				0,18
Median	2,3	2,4	1,9	
10. und 90. Perzentil	0,9-4,2	1,2-4,4	0,9-3,5	
Min-Max	0-91	0,7-91	0-5,4	
Faktor VIII, IU/dL				0,14
Median	118	118	114	
10. und 90. Perzentil	78-161	78-166	77-141	
Min-Max	60-783	60-783	68-161	
VWF:Ag, IU/dL				0,24
Median	160	177	142	
10. und 90. Perzentil	88-255	93-253	85-265	
Min-Max	52-330	52-301	65-330	
Bypass-Zeit, min				0,12
Median	72	69	88	
10. und 90. Perzentil	48-109	48-107	45-137	
Min-Max	41-286	41-150	44-286	
D 24, mL				<b>&lt;0,0001</b>
Median	1185	1055	2090	
10. und 90. Perzentil	719-2315	675-1567	1761-3518	
Min-Max	430-4640	430-1660	1670-4640	
EK, $\geq 1$ Einheit, N	72	48	24	<b>0,002</b>
TK, $\geq 1$ Einheit, N	14	3	11	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>†</sup>Unteres Limit des oberen Quartils, Grenze zwischen oberem und 3. Quartil. <sup>††</sup>P-Wert, errechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's Exact-Test (P  $\leq 0.05$  hervorgehoben). APTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AU = "arbitrary units"; D 24 = postoperatives 24 h Drainagevolumen; EK = Erythrozytenkonzentrate; FM = Fibrinmonomere; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MAA = Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA); MADP = ADP-induzierte MEA; TK = Thrombozytenkonzentrate; VWF:Ag = von Willebrand-Faktor-Antigen; Tag des Absetzens eines Medikamentes: 1, kein Absetzen vor der Operation; 10, keine Einnahme.

**Tabelle 4.** Perioperative Parameter bei Patienten, die perioperativ **Erythrozytenkonzentrate (EK)** erhielten oder nicht erhielten

Parameter	A Keine EK N = 32	B ≥1 EK N = 72	P-Wert† A vs B
Weiblich/Männlich	2/30	23/49	<b>0,005</b>
Blutungsanamnese-Score			
Median	0	0	<b>0,03</b>
10. und 90. Perzentil	0-3,15	0-4	
Min-Max	0-6,5	0,8	
MAA, AU*min			
Median	219	166	0,13
10. und 90. Perzentil	77-766	77-800	
Min-Max	39-1046	32-1098	
Präoperatives Hb, g/dL			
Median	14,6	12,7	<b>&lt;0,0001</b>
10. und 90. Perzentil	12,8-15,6	10,7-14,9	
Min-Max	9,4-16,6	8,8-16,6	
GFR, mL/min			
Median	78	71	0,16
10. und 90. Perzentil	50-90	43-90	
Min-Max	39-103	11-118	
Thromboplastinzeit, s			
Median	10,7	11,1	<b>0,007</b>
10. und 90. Perzentil	9,9-11,6	10,2-12,7	
Min-Max	9,4-13,5	9,5-16,9	
Fibrinogen, g/L			
Median	3,2	3,6	<b>0,004</b>
10. und 90. Perzentil	2,5-4,4	2,8-4,5	
Min-Max	2-5,5	2,2-4,9	
Bypass-Zeit, min			
Median	62	76	<b>0,01</b>
10. und 90. Perzentil	49-93	47-112	
Min-Max	47-119	41-286	

†P-Wert assoziiert mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's Exact-Test; nur Parameter mit P-Werten <0,20 sind gezeigt (P-Werte ≤0,05 hervorgehoben). AU = "arbitrary units" ; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; Hb = Hämoglobin; MAA = Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA).



**Tabelle 5.** Perioperative Parameter bei Patienten, die perioperativ **Thrombozytenkonzentrate (TK)** erhielten oder nicht erhielten

Parameter	A Keine TK N = 90	B ≥1 TK N = 14	P-Wert† A vs B
Weiblich/Männlich	22/68	3/11	1
Tag des Absetzens von ASS vor OP			
Median	2	1	<b>0,008</b>
10. und 90. Perzentil	1-10	1-2,1	
Min-Max	1-10	1-3	
MADP, AU*min			
Median	640	380	<b>0,002</b>
10. und 90. Perzentil	183-1013	154-648	
Min-Max	95-1284	103-742	
Präoperatives Hb, g/dL			
Median	13,3	14,7	0,15
10. und 90. Perzentil	10,8-15,2	10,8-15,5	
Min-Max	8,8-16,6	10,1-15,7	
GFR, mL/min			
Median	69,5	89	0,08
10. und 90. Perzentil	44,5-90	49-92	
Min-Max	11-118	35-103	
Thromboplastinzeit, s			
Median	11,1	11,5	0,11
10. und 90. Perzentil	10,1-12,1	10,4-13,6	
Min-Max	9,4-16,9	10,3-14,1	
Faktor VIII, IU/dL			
Median	119	103	<b>0,01</b>
10. und 90. Perzentil	79-161	68-125	
Min-Max	60-783	68-135	
VWF:Ag, IU/dL			
Median	171	123	<b>0,01</b>
10. und 90. Perzentil	95-260	83-221	
Min-Max	52-330	65-221	

†P-Wert assoziiert mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's Exact-Test; nur Parameter mit P-Werten <0,20 sind gezeigt (P-Werte ≤0,05 hervorgehoben). AU = "arbitrary units"; ASS = Acetylsalicylsäure; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; Hb = Hämoglobin; MADP = ADP-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA); VWF:Ag = von Willebrand-Faktor-Antigen. Tag des Absetzens eines Medikamentes: 1 = kein Absetzen vor der Operation; 10 = keine Einnahme.

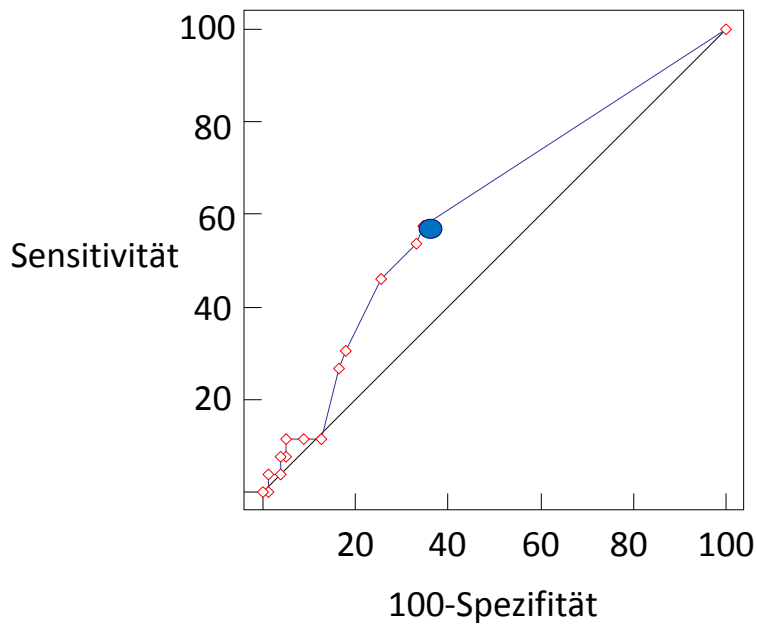
#### 4.4 Receiver-operating-curve-Analyse (ROC-Analyse)

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse. Berechnet wurden die Diskriminierungsfähigkeiten der unabhängigen Parameter für die Zielvariablen D 24 und EK-Bedarf. Wegen der nahezu dichotomen Verteilung der Anzahl transfundierter TK wurde auf die ROC-Analyse für den TK-Bedarf verzichtet. Lediglich 14 Patienten erhielten TK. Von diesen bekamen 13 Patienten zwei TK und einer sechs TK. Abbildungen 12 und 13 zeigen die ROC-Kurven für die Blutungsanamnese mit den Zielvariablen D 24 bzw. EK-Bedarf. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung aller ROC-Kurven verzichtet.

<b>Tabelle 6. Receiver-operating-curve-Analyse (ROC)</b>					
<b>Zielparameter 24 h postoperatives Drainagevolumen (D 24)</b>					
Parameter	C-Index [95 % CI] <b>P-Wert</b>	Sensitivität [95 % CI] %	Spezifität [95 % CI] %	PPV [95 % CI] %	NPV [95 % CI] %
Blutungsanamnese-Score	0,61 [0,51-0,70] <b>0,05</b>	58 [36 - 76]	65 [53 - 75]	36 [21 - 52]	82 [70 - 90]
MADP	0,63 [0,53-0,72] <b>0,01</b>	73 [52 - 88]	55 [43 - 66]	35 [22 - 49]	86 [73 - 94]
<b>Zielparameter EK-Bedarf</b>					
Parameter	C-Index [95 % CI] <b>P-Wert</b>	Sensitivität [95 % CI] %	Spezifität [95 % CI] %	PPV [95 % CI] %	NPV [95 % CI] %
Blutungsanamnese-Score	0,61 [0,51-0,71] <b>0,02</b>	46 [34 - 58]	78 [60 - 90]	83 [67 - 92]	39 [27 - 52]
Präoperatives Hb	0,75 [0,66 - 0,83] <b>&lt;0,0001</b>	64 [51 - 74]	84 [67 - 94]	90 [67 - 94]	51 [36 - 64]
Thromboplastinzeit	0,66 [0,56 - 0,75] <b>0,003</b>	61 [48 - 72]	69 [50 - 83]	82 [68 - 90]	44 [30 - 58]
Fibrinogen	0,67 [0,57 - 0,76] <b>0,003</b>	68 [56 - 78]	75 [56 - 88]	86 [74 - 93]	51 [36 - 65]
Bypass-Zeit	0,65 [0,55 - 0,74] <b>0,005</b>	49 [36 - 60]	81 [63 - 92]	85 [70 - 94]	41 [27,3-94,2]

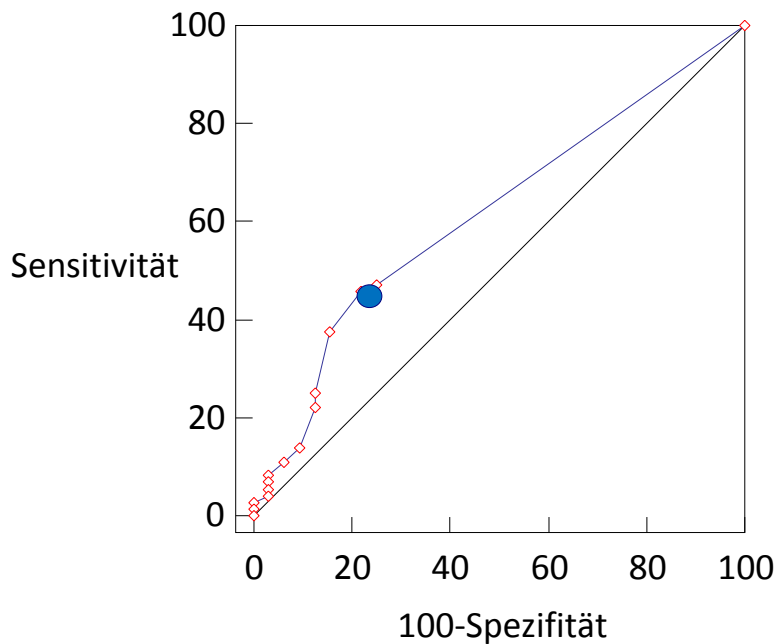
Nur Parameter mit  $P \leq 0,05$  sind gezeigt, P-Werte hervorgehoben. CI = "confidence interval", Konfidenzintervall; EK = Erythrozytenkonzentrate; Hb = Hämoglobin; MADP = ADP-induzierte Multiple Elektroden Aggregation; NPV = "negative predictive value", negativer Vorhersagewert; PPV = "positive predictive value", positiver Vorhersagewert.

**Abbildung 12. ROC-Kurve für Blutungsanamnese-Score**  
Zielvariable: D 24



Rote Punkte: alle Wertepaare für Sensitivität und Spezifität; blauer Punkt: optimaler „Cut-off“-Punkt.

**Abbildung 13. ROC-Kurve für Blutungsanamnese-Score**  
Zielvariable: EK-Bedarf



Rote Punkte: alle Wertepaare für Sensitivität und Spezifität; blauer Punkt: optimaler „Cut-off“-Punkt.

## **4.5 Multivariate Regressionsmodelle zur Prüfung des Einflusses der unabhängigen Parameter auf postoperative Blutungen und Transfusionsbedarf**

### **4.5.1 Einfluss der unabhängigen Parameter auf das postoperative 24 h Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK), Prüfung mit multipler linearer Regression**

Tabelle 7 zeigt, dass folgende Parameter signifikant mit dem D 24 assoziiert waren:

- Der Blutungsanamnese-Score ( $P = 0,009$ ), der mit dem Fragebogen in Tabelle 1 erhoben wurde,
- die MADP ( $P = 0,0008$ ),
- das präoperative Hb ( $P = 0,0014$ ),
- die Bypass-Zeit ( $P = 0,0009$ ).

Diese Parameter erklärten die Variabilität von D 24 zufriedenstellend mit einem adjustierten  $R^2$  (Bestimmtheitsmaß) von 21,3 % (siehe Tab. 7).

Weiterhin zeigt Tabelle 7, dass folgende Parameter signifikant mit dem EK-Bedarf assoziiert waren:

- Der Blutungsanamnese-Score ( $P = 0,0007$ ),
- die MAA ( $P = 0,01$ ),
- die Bypass-Zeit ( $P = 0,0001$ ),
- die Thromboplastinzeit ( $P = 0,0007$ ).

Es konnten 30 % der Variabilität des EK-Bedarfs durch den Einfluss dieser Parameter nach dem adjustierten Bestimmtheitsmaß  $R^2$  erklärt werden (siehe Tab. 7).

Der Tag des Absetzens von ASS vor OP und die MADP beeinflussten den Bedarf an TK signifikant ( $P = 0,04$  bzw.  $P = 0,009$ ). Das adjustierte Bestimmtheitsmaß  $R^2$  war mit 8 % niedrig. Dies lag an der nahezu dichotomen Verteilung des abhängigen Parameters.

**Tabelle 7.** Assoziation zwischen den unabhängigen Parametern und dem 24 h postoperativen Drainagevolumen (D 24) und der Anzahl transfundierter EK und TK. Multiple lineare Regression.

Parameter	Unabhängige Parameter vs 24 h postoperatives Drainagevolumen			Unabhängige Parameter vs Anzahl transfundierter EK			Unabhängige Parameter vs Anzahl transfundierter TK		
	P-Wert	Adjustiertes R <sup>2</sup> , %	P-Wert	P-Wert	Adjustiertes R <sup>2</sup> , %	P-Wert	P-Wert	Adjustiertes R <sup>2</sup> , %	P-Wert
<b>Finales Modell</b>		21,3	<0,001		30,0	<0,001		8,0	0,004
<b>Blutungsanamnese-Score</b>	0,009			0,0007			n.s.		
<b>MADP</b>	0,0008			n.s.			0,009		
<b>MAA</b>	n.s.			0,01			n.s.		
<b>Bypass-Zeit</b>	0,0009			0,0001			n.s.		
<b>Präoperatives Hb</b>	0,014			n.s.			n.s.		
<b>Thromboplastinzeit</b>	n.s.			0,0007			n.s.		
<b>Tag des Absetzens von ASS</b>	n.s.			n.s.			0,04		

Adjustiertes R<sup>2</sup>: Prozentualer Anteil der Variabilität der abhängigen Parameter, der durch die unabhängigen Parameter erklärt werden kann, "goodness of fit". N = 104.; ASS = Acetylsalicylsäure; EK = Erythrozytenkonzentrate; Hb = Hämoglobin; MAA = Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MEA); MADP = ADP-induzierte MEA; n.s. = nicht signifikant; TK = Thrombozytenkonzentrate.

#### 4.5.2 Einfluss der unabhängigen Parameter auf das postoperative 24 h Drainagevolumen (D 24) und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK), Prüfung mit logistischer Regression

Folgende unabhängige Parameter waren prädiktiv für das D 24 (Tabelle 8):

- Die MADP (P = 0,03),
- der Tag des Absetzens von ASS vor OP (P = 0,04),
- die Bypass-Zeit (P = 0,02).

Die Odds-Ratios betragen pro steigendem 100 AU\*min bei MADP und pro Tag, an dem ASS früher abgesetzt wurde 0,82. Das bedeutet, dass sich mit einem Anstieg der Thrombozytenaggregabilität in der MADP von 100 AU\*min das Blutungsrisiko um den Faktor 0,82 verminderte. Gleichmaßen sank mit jedem Tag, an dem ASS früher abgesetzt wurde, das Blutungsrisiko um den Faktor 0,82. Für 10 min längere Bypass-Zeit betrug das Odds-Ratio 1,23. Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte mit P = 0,16 eine suffiziente Anpassung an das

logistische Regressionsmodell. Die Diskriminierungsfähigkeit des Modells war mit einem C-Index von 0,74 in der ROC-Analyse gut.

Weiterhin zeigt Tabelle 8, dass folgende Parameter prädiktiv für den EK-Bedarf waren:

- Die MAA ( $P = 0,007$ ; OR = 0,74 pro 100 AU\*min),
- die Bypass-Zeit ( $P = 0,002$ ; OR = 1,5 pro 10 min),
- das präoperative Hb ( $P = 0,0005$ ; OR = 0,49 pro g/dL),
- die Thromboplastinzeit ( $P = 0,011$ ; OR = 2,47 pro s).

Das Modell zeigte eine gute Anpassung an das logistische Regressionsmodell ( $P = 0,09$ ), sowie eine gute Diskriminierungsfähigkeit (C-Index = 0,84).

In Bezug auf den Bedarf an TK waren folgende Parameter prädiktiv:

- Der Tag des Absetzens von ASS vor OP ( $P = 0,03$ ; OR = 0,25 pro Tag),
- die MADP ( $P = 0,005$ ; OR = 0,57 pro 100 AU\*min),
- die Thromboplastinzeit ( $P = 0,02$ ; OR = 2,52 pro s),
- das VWF:Ag ( $P = 0,005$ ; OR = 0,79 pro 10 IU/dL).

Der Hosmer-Lemeshow-Test ergab  $P = 0,91$ , der C-Index betrug 0,93.

**Tabelle 8.** Assoziation zwischen den unabhängigen Parametern und dem 24 h postoperativen Drainagevolumen (D 24) und der Anzahl transfundierter EK und TK. Logistische Regression.

<b>Abhängige Variable: 24 h postop. Drainagevolumen, ≤1660 mL vs &gt;1660 mL (unteres Limit des oberen Quartils)</b>				
Parameter	OR (95 % CI)	P-Wert	Hosmer-Lemeshow P-Wert	C-Index
			0,16	0,74
<b>MADP, AU*min/10<sup>2</sup></b>	0,82 (0,68-0,98)	0,03		
<b>Absetzen von Aspirin, Tag vor der Operation</b>	0,82 (0,68-0,99)	0,04		
<b>Bypass-Zeit, min/10</b>	1,23 (1,03-1,48)	0,02		
<b>Abhängige Variable: EK-Transfusion, keine Transfusion vs ≥1 EK-Transfusion</b>				
Parameter	OR (95 % CI)	P-Wert	Hosmer-Lemeshow P-Wert	C-Index
			0,09	0,84
<b>MAA, AU*min/10<sup>2</sup></b>	0,74 (0,60-0,92)	0,007		
<b>Bypass-Zeit, min/10</b>	1,50 (1,15-1,95)	0,002		
<b>Hb, g/dL</b>	0,49 (0,33-0,73)	0,0005		
<b>Thromboplastinzeit, s</b>	2,47 (1,22-5,00)	0,011		
<b>Abhängige Variable: TK-Transfusion, keine Transfusion vs ≥1 TK-Transfusion</b>				
Parameter	OR (95 % CI)	P-Wert	Hosmer-Lemeshow P-Wert	C-Index
			0,91	0,93
<b>MADP, AU*min/10<sup>2</sup></b>	0,57 (0,39-0,84)	0,005		
<b>Absetzen von Aspirin, Tag vor der Operation</b>	0,25 (0,07-0,90)	0,03		
<b>Thromboplastinzeit, s</b>	2,52 (1,13-5,61)	0,02		
<b>VWF:Ag, IU/dL/10</b>	0,79 (0,67-0,93)	0,005		

AU = "arbitrary units"; C-Index = "concordance index", durch "Receiver-operating-curve"-Analyse ermittelte Diskriminierungsfähigkeit, syn. AUC = "area under the curve"; CI = "confidence interval"; EK = Erythrozytenkonzentrate; MAA = Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation; MADP = ADP-induzierte MEA; OR = "odds ratio"; TK = Thrombozytenkonzentrate; VWF:Ag = von Willebrand-Faktor-Antigen; Nicht-signifikante OR sind nicht gezeigt.

# 5 Diskussion

---

## **5.1 Klinische Relevanz von perioperativen Blutungen als Folge von Hämostasestörungen und Studienziele**

Patienten mit hämorrhagischen Diathesen unterliegen einem Risiko, perioperativ verstärkt zu bluten. Blutungen und Bluttransfusionen sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [Dixon et al. 2013; Marik et al. 2008; Pereboom et al. 2009] und verursachen hohe Kosten. Es stellt sich daher die Frage, ob präoperative Parameter der Hämostase einschließlich Blutungsanamnese eine Abschätzung des Risikos für perioperative Blutungen und Transfusionsbedarf erlauben. Im Wesentlichen konnten bisherige Arbeiten keine Assoziation zwischen entsprechenden diagnostischen Maßnahmen und postoperativen Blutungen und Transfusionsbedarf nachweisen. Dies liegt an der niedrigen Prävalenz von hämorrhagischen Diathesen im Vergleich zur Häufigkeit chirurgischer Blutungen bei den meisten Patientenkollektiven. Zudem zeigen viele Arbeiten methodische Schwächen mit geringen Fallzahlen, heterogenen Kollektiven und retrospektiven Analysen. Nur selten wurde eine zuverlässigere, standardisierte Blutungsanamnese erhoben.

Im Gegensatz zu anderen operativen Disziplinen kommen präoperativ erworbene hämorrhagische Diathesen in der CPB-Chirurgie häufiger vor, da viele Patienten Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen. Oft wird eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Thienopyridinen durchgeführt, die schwerere Thrombozytenfunktionsstörungen verursacht als eine ASS-Monotherapie. Hinzu kommt, dass die extrakorporale Zirkulation (ECC) die Hämostase erheblich beeinträchtigt. Lange Bypass-Zeiten und ausgedehnte chirurgische Maßnahmen steigern das Blutungsrisiko zusätzlich. Somit resultiert eine deutlich höhere Prävalenz schwerer perioperativer Blutungen im Vergleich zu anderen chirurgischen Fachgebieten. Diese Blutungen werden zu einem hohen Prozentsatz durch Hämostasestörungen mitverursacht. Hieraus resultieren eine engere Assoziation und eine höhere Prädiktivität präoperativer Parameter der Hämostase mit Blutungen und Transfusionsbedarf. In diesem Zusammenhang wurden moderne Thrombozytenfunktionstests kaum und eine standardisierte Blutungsanamnese noch nie an herzchirurgischen Patienten untersucht. Deshalb prüften wir an einem gut



charakterisierten, hinreichend großen Kollektiv, welche Parameter der Hämostase mit perioperativen Blutungen und Bluttransfusionen assoziiert sind. Wir untersuchten Basisdaten, eine standardisierte Blutungsanamnese, Thrombozytenfunktionstests, Parameter der plasmatischen Gerinnung und klinische Variablen. Die Endpunkte waren das 24 h postoperative Drainagevolumen (D 24), sowie der Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK bzw. TK).

## **5.2 Definitionen schwerer perioperativer Blutungen**

Die Definition einer schweren Blutung ist uneinheitlich. Häufig gilt ein Drainagevolumen  $\geq 1000$  mL innerhalb von 24 h postoperativ als schwere Blutung in der CPB-Chirurgie [Coakley et al. 2011; Despotis et al. 1996; Jimenez et al. 2007]. Wir fanden höhere Drainagevolumina als die meisten anderen Autoren, da wir zum postoperativen Drainagevolumen den intraoperativen Blutverlust addierten. Andere Arbeitsgruppen lehnen die Erfassung intraoperativer Blutverluste ab, weil diese überwiegend chirurgisch bedingt seien und stark vom Operateur und der Technik abhängen. Wir wählten 1660 mL als Grenze für eine schwere postoperative Blutung innerhalb von 24 h postoperativ. Dies markierte das untere Limit des oberen Quartils bei unseren Patienten.

Eine andere Definition für eine schwere Blutung ist ein Hb-Abfall von mindestens 2 g/dL. Dieser wird jedoch von Bluttransfusionen und Hämodilution erheblich beeinflusst und verliert dadurch an Aussagekraft. Daher verzichteten wir wie die meisten Studien an herzchirurgischen Patienten auf die Auswertung des Hb-Abfalls.

## **5.3 Probandenauswahl, Ausschlusskriterien und Parameterauswahl**

ACB-Operationen sind die häufigsten Eingriffe in der CPB-Chirurgie. Deshalb wurden Patienten mit alleiniger ACB-OP oder in Kombination mit einem AKE in diese Arbeit eingeschlossen. Lediglich zehn Patienten hatten einen Kombinationseingriff. Durch die Hinzunahme der Kombinationseingriffe konnten wir rascher eine angemessene Fallzahl erreichen, ohne die Homogenität des Patientenkollektivs wesentlich zu beeinträchtigen. Patienten mit Thrombozytopenien ( $<100/nL$ ) und Hypofibrinogenämien ( $<1,5$  g/dL), verlängerter APTT ( $>40$  s) aufgrund von FVIII-, FIX- oder FXI-Mangel und vermindertem

Quick-Wert (<50 %) sollten ausgeschlossen werden, um ein homogenes Patientenkollektiv zu erreichen. Während der Einschlussphase waren jedoch keine Personen nach diesen Kriterien auszuschließen. Ein Patient wurde wegen terminaler Niereninsuffizienz ausgeschlossen, da stark erhöhte Kreatininwerte perioperative Blutungen begünstigen können.

## **5.4 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.4.1 Verhältnis Männer/Frauen**

Wie erwartet waren männliche Patienten deutlich in der Überzahl (76 %). Dies wird bestätigt durch Ergebnisse anderer Studien [Nuttall et al. 1997; Ranucci et al. 2011; Velik-Salchner et al. 2008]. Eine der Ursachen dürfte darin liegen, dass Männer häufiger rauchen als Frauen und damit ein höheres Risiko für koronare Herzerkrankungen haben. Wir konnten dies an unseren Patienten bestätigen ( $P = 0,012$ ).

### **5.4.2 Blutungsanamnese**

Erstmals konnte an Patienten der CPB-Chirurgie gezeigt werden, dass die präoperativ erhobene, standardisierte Blutungsanamnese signifikant mit perioperativen Blutungen und dem EK-Bedarf assoziiert ist, wenngleich Sensitivität und Spezifität und der Positive Vorhersagewert (PPV) in der ROC-Analyse unbefriedigend waren. Die Ergebnisse sind zunächst überraschend, da die meisten früheren Studien keine Zusammenhänge zwischen Blutungsanamnese und Blutungen fanden. Licameli et al. [2008] und Howells et al. [1997] konnten bei Patienten mit (Adeno-)Tonsillektomien keine signifikante Assoziation zwischen einer standardisierten Blutungsanamnese und postoperativen Blutungen feststellen. Die Autoren begründeten ihre Ergebnisse damit, dass postoperative Blutungen nach (Adeno-)Tonsillektomien Ereignisse mit geringer Prävalenz seien. Zudem verabreichten Licameli et al. Patienten mit Hämostasedefekten prophylaktisch  $\epsilon$ -Aminokapronsäure oder DDAVP. Dies dürfte zu einer erheblichen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Dennoch empfehlen beide Arbeitsgruppen eine Blutungsanamnese, da der Aufwand gering sei. Trotz fehlendem Zusammenhang mit postoperativen Blutungen meinen beide Arbeitsgruppen, die Blutungsanamnese solle die Entscheidungsgrundlage für die präoperative Durchführung von Hämostasetests sein. Quick-Wert und APTT sollen nur bei positiver Blutungsanamnese bestimmt werden. Diese Schlussfolgerung erscheint unlogisch, da ein Verfahren mit

fehlender Assoziation zu Blutungen herangezogen werden soll, um Labortests mit gleichermaßen niedriger Prädiktivität für Blutungen durchzuführen. Auch Gabriel et al. [2000] bestätigten in einer multizentrischen prospektiven Studie, dass die Blutungsanamnese bei Tonsillektomien nicht prädiktiv ist und auch keine Beziehung zu Hämostasetests aufweist. In einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie an 3242 Patienten aus der Allgemeinchirurgie hatten Patienten mit auffälliger Blutungsanamnese keine signifikant höheren perioperativen Blutverluste als Patienten mit unauffälliger Blutungsanamnese [Houry et al. 1995]. Dagegen zeigten Sramek et al. [1995], dass ein einfacher Fragebogen zur Erhebung der Blutungsanamnese gut zwischen Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und gesunden Probanden diskriminieren konnte. Ein ausführlicherer Fragebogen führte nicht zu einer besseren Diskriminierung. Sramek et al. untersuchten den Fragebogen an 341 gesunden Probanden und 221 Personen mit bekannten Hämostasestörungen. Tosetto et al. [2006] konnten nachweisen, dass ein Blutungsanamnese-Score bei der Erkennung von Patienten mit von Willebrand-Syndrom (VWS) nützlich ist. Der entscheidende Unterschied zwischen den Patienten der Allgemeinchirurgie und Hals-, Nasen- und Ohren-Chirurgie (HNO) einerseits und den Kollektiven von Sramek et al. und Tosetto et al. andererseits bestand darin, dass in letzteren die Prävalenz von Hämostasestörungen deutlich höher war. Diese höheren Prävalenzen resultieren zwangsläufig in einer höheren Assoziation der Blutungsanamnese mit Blutungen bzw. hämorrhagischen Diathesen (siehe Einleitung). Somit kann eine Beziehung zwischen Verfahren zur präoperativen Diagnostik von hämorrhagischen Diathesen und postoperativen Blutungen nur dann erwartet werden, wenn hämorrhagische Diathesen bei den zu operierenden Patienten relativ häufig sind. Diese Voraussetzung ist bei den meisten präoperativen Patientenkollektiven nicht gegeben, wie z. B. in der Allgemeinchirurgie oder HNO-Chirurgie. In unserem Kollektiv waren die Prävalenz von präoperativen Hämostasestörungen und die Rate an postoperativen, transfusionsbedürftigen Blutungen hoch, sodass die Voraussetzungen zur Bearbeitung der Fragestellungen dieser Arbeit gegeben waren. Es wurde gezeigt, dass die Blutungsanamnese in der Herzchirurgie eine nützliche Maßnahme zur Risikostratifizierung im Hinblick auf Blutungen und Transfusionsbedarf ist.

Anders als in früheren klinischen Studien soll nicht außer Acht gelassen werden, dass Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit der Blutungsanamnese aus einer Reihe von

Gründen zwangsläufig eingeschränkt sind. Mangelnde Sprachverständlichkeit, Aggravation oder Dissimulation, Gedächtnisprobleme, sowie die problematische Erhebung bei noch nie operierten Personen oder bei unbekannter Familienanamnese bestimmen die Grenzen der Blutungsanamnese. Um diese Schwächen zu minimieren, ist die Standardisierung unter Verwendung von Scores und die Durchführung durch geschultes Personal unerlässlich.

#### **5.4.3 Präoperative Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, Thrombozytenfunktion mit Multipler Elektroden Aggregometrie (MEA), Thrombozytenzahl**

Unsere Befunde bestätigten in Teilen die Ergebnisse ähnlicher Studien. Eine Meta-Analyse [Alghamdi et al. 2007] teilte die Patienten aller zehn einbezogenen Studien in zwei Gruppen ein. Die erste Gruppe umfasste Patienten, die innerhalb von sieben Tagen noch ASS einnahmen, die andere bestand aus Personen, die innerhalb von sieben Tagen vor OP kein ASS mehr erhielten. Die Patienten aus der ersten Gruppe bluteten signifikant stärker und häufiger und benötigten signifikant mehr EK und gefrorenes Frischplasma (GFP). Im Einklang mit dieser Meta-Analyse fanden wir eine Assoziation zwischen Zeitpunkt des Absetzens von ASS vor OP und Schwere der postoperativen Blutungen. Im Gegensatz zu Alghamdi et al. konnten wir jedoch keine Assoziation zwischen dem Zeitpunkt des Absetzens von ASS und dem Bedarf an EK nachweisen. Umgekehrt zeigte unsere Studie, anders als die Meta-Analyse, dass das Risiko für perioperative Thrombozytentransfusionen mit abnehmendem Zeitintervall zwischen Absetzen von ASS und OP-Tag stieg. Die integrierten Studien der Meta-Analyse waren jedoch heterogen und von geringer methodischer Qualität, sodass Alghamdi et al. weitere hoch-qualitative prospektive Studien forderten. Unterschiedliche Transfusionsleitlinien in den verschiedenen Studien könnten einen Teil der diskrepanten Befunde erklären. Eine Studie von Hijazi [2011] konnte bei Patienten, die ASS bis zum OP-Tag einnahmen, weder einen erhöhten Blutverlust noch einen erhöhten Transfusionsbedarf feststellen. Die Arbeitsgruppe bezog 756 Patienten mit ACB ein und empfahl zur Minimierung des Risikos für Thromboembolien die Gabe von ASS bis zum OP-Tag. Ein systematisches Review von Sun et al. [2008] zeigte bei Patienten mit ASS-Dosen <325 mg einen fehlenden Zusammenhang zwischen Zeitpunkt des Absetzens von ASS vor OP und verstärkten postoperativen Blutungen bzw. erhöhtem Transfusionsbedarf. Schließlich stellte eine multizentrische Studie an 1056 Patienten der Herzchirurgie fest, dass die präoperative

Einnahme von ASS innerhalb von sieben Tagen vor OP in einer signifikanten Reduktion der Mortalität und Morbidität resultiert und im Vergleich zu Absetzen von ASS bereits mehr als sieben Tage vor OP nicht zu vermehrten Blutungskomplikationen führt [Dacey et al. 2000]. Im Gegensatz zu allen früheren Studien wiesen wir mit Hilfe der logistischen Regression eindeutig nach, dass das Risiko für perioperative Blutungen und die Gabe von TK umso niedriger wird, je früher man ASS absetzt.

Neben unterschiedlichen Transfusionsleitlinien dürfte ein weiterer Grund für unterschiedliche Ergebnisse in der hohen Variabilität des sogenannten ASS Nicht-Ansprechens liegen (ASS-Resistenz oder "ASS-nonresponsiveness", ASS-NR). Ursachen der ASS-NR, von der bis zu einem Drittel der Patienten betroffen sein können, sind mangelnde Compliance, Medikamenten-Interaktionen, Malabsorption, inadäquate Dosen und erhöhter oder gestörter Metabolismus [Tran et al. 2007; Bach et al. 2009]. Eine ASS-NR soll das Risiko für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse um das zwei- bis vierfache erhöhen [Mahla et al. 2010]. Weitere Gründe für Diskrepanzen zwischen den Studien dürften in der variablen Anwendung von Antifibrinolytika und in unterschiedlichen Operationsverfahren liegen. So ist Aprotinin stärker antifibrinolytisch wirksam als Tranexamsäure oder  $\epsilon$ -Aminokapronsäure [Henry et al. 2011]. Da perioperative Thromboembolien meistens schwerer wiegen als Blutungen, hat sich heute die präoperative ASS-Gabe bis zum OP-Tag trotz eines möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos durchgesetzt. Dennoch kann die Kenntnis eines erhöhten Blutungsrisikos bei spätem Absetzen von ASS in Einzelfällen mit besonders hohem Blutungsrisiko klinisch wichtig sein.

Im Gegensatz zu anderen Autoren fanden wir keinen Zusammenhang zwischen präoperativer Einnahme von Clopidogrel oder Prasugrel und höheren Blutverlusten und/oder Transfusionsbedarf [Main et al. 2004; Bracey et al. 2006; Pickard et al. 2008]. Dies dürfte auf die geringe Zahl an Patienten unter Thienopyridinen in unserer Studie zurückzuführen sein (N = 22). Es ist unbestritten, dass im Vergleich zur ASS-Monotherapie Thienopyridine in Kombination mit ASS mit einer effizienteren Thromboembolieprophylaxe, aber auch mit vermehrten Blutungskomplikationen einhergehen [Mahla et al. 2010]. Die meisten Autoren empfehlen deshalb, Thienopyridine 5-7 Tage vor der OP abzusetzen.

Die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in Vollblut (MADP) korrelierte signifikant mit dem D 24 und der Gabe von TK. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit zwei kleinen früheren Studien. Ranucci et al. [2011] untersuchten 87 Patienten der CPB-Chirurgie und

fanden, dass MADP und Bypass-Zeit signifikant mit postoperativen Blutungen und Thrombozytentransfusionen assoziiert waren. Der PPV der MADP für verstärkte Blutungen war mit 29 % jedoch niedrig. In einer Studie an 60 Patienten der CPB-Chirurgie bestätigten Rahe-Meyer et al. [2009] eine inverse Beziehung zwischen MADP und Bedarf an TK. Die Arachidonsäure-induzierte Multiple Elektroden Aggregation (MAA) war in unserer Studie signifikant mit der Zahl der transfundierten EK assoziiert. Rahe-Meyer et al. [2008] zeigten in einer prospektiven Studie an 100 Patienten der CPB-Chirurgie, dass Individuen mit abnormaler MAA signifikant mehr TK erhielten, jedoch keinen höheren EK-Bedarf hatten als Patienten mit normaler MAA. Warum MAA in unserer Studie mit dem EK-Bedarf und nicht mit dem TK-Bedarf assoziiert war, bleibt unklar, zumal sowohl MAA als auch MADP Thrombozytenfunktions-Parameter sind. Grundsätzlich überrascht aber nicht, dass ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenfunktion und Bedarf an EK besteht. In der Herzchirurgie tragen Thrombozytenfunktionsstörungen durch Plättchenfunktionshemmer und die ECC zu Blutungen erheblich bei. Dass in unserer Studie die MADP, nicht aber die MAA mit Thrombozytentransfusionen assoziiert war, könnte an der geringen Variationsbreite der Zahl transfundierter TK und an der geringen Zahl der Patienten mit TK-Transfusionen liegen. Nur 14 Patienten erhielten TK, und es wurden mit einer Ausnahme (6 TK) im Falle einer TK-Transfusion immer zwei TK-Einheiten verabreicht.

Die MEA mithilfe des Multiplate™-Analyzers ist eine „Point-of-Care“-Methode (POC). Die Vorteile liegen in ihrer schnellen Anwendbarkeit und der wesentlich kürzeren „turn-around-time“ im Vergleich zu konventionellen Hämostasetests. Dadurch wird die Ursache einer Hämostasestörung frühzeitig entdeckt, und eine Therapie z. B. mit Tranexamsäure, TK oder Gerinnungsfaktorenkonzentraten kann zielgerichtet durchgeführt werden [Görlinger et al. 2011]. Hinzu kommt, dass die Thrombozytenfunktionen in Vollblut und somit in Gegenwart von anderen Zellen gemessen und daher die In-vivo-Verhältnisse besser widerspiegelt werden als bei Thrombozytenfunktionstests in plättchenreichem Plasma.

Wie Korte et al. [2005] konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Blutverlusten oder Transfusionsbedarf finden. Dagegen zeigten andere Arbeitsgruppen, dass mit abnehmender Thrombozytenzahl Blutungen zunehmen [Dorman et al. 1993; Blome et al. 2005; Coakley et al. 2011]. Gründe für die widersprüchlichen Befunde dürften unter anderem an unterschiedlichen statistischen Analysen, vor allem der multivariaten Modelle,

sowie an verschiedenen Studiendesigns, variierenden OP-Techniken und niedrigen Fallzahlen liegen. Die Thrombozytenzahl scheint für die Abschätzung des Blutungsrisikos und des Transfusionsbedarfs eine geringere Rolle als die Thrombozytenfunktion zu spielen.

#### **5.4.4 Von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag), Faktor VIII (FVIII) und ABO-Blutgruppe**

Der VWF ist das Trägerprotein für FVIII. Die Plasmaspiegel beider Faktoren korrelieren eng [Welsby et al. 2007]. Während FVIII alleine für die plasmatische Gerinnung essentiell ist, wird der VWF zur funktionstüchtigen Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand im Rahmen der primären Hämostase benötigt. Verminderte Plasmaspiegel des VWF gehen mit einer erhöhten Blutungsneigung einher mit Symptomen wie Blutungen in Haut und Schleimhäute, starke und verlängerte Menstruationsblutungen und längeres Bluten nach Traumata. Es verwundert nicht, dass Perrin et al. [1995] bei 52 Patienten in der CPB-Chirurgie eine inverse Korrelation zwischen VWF:Ag und postoperativen Blutungen fanden. In einer doppelblinden, randomisierten Studie an 70 Personen hatten Patienten mit verstärkten Blutungen präoperativ geringere VWF:Ag-Plasmaspiegel als jene ohne Blutungskomplikationen [Salzman et al. 1986]. In unserer Studie konnten wir diesen Zusammenhang aber nicht finden. Jedoch war das VWF:Ag ein Prädiktor für die Gabe von TK. Die Ursache der Diskrepanzen zu unseren Ergebnissen dürfte unter anderem in unterschiedlichen Statistiken liegen. Perrin et. al haben lediglich eine einfache lineare Korrelation durchgeführt, ohne den Einfluss anderer Parameter als Ko-Variablen zu berücksichtigen. Die Bedeutung des präoperativen VWF-Spiegels für postoperative Blutungen und Transfusionsbedarf in der CPB-Chirurgie ist bislang unzureichend untersucht und bedarf weiterer Klärung.

Die Plasmaspiegel des VWF und des FVIII sind bei Individuen mit Blutgruppe 0 und A<sub>2</sub> um zirka 25 % geringer als bei Personen mit Blutgruppe A<sub>1</sub>, AB oder B [Gallinaro et al. 2008; Müllner et al. 2011]. Dies führte zur Überlegung, ob eine blutgruppenassoziierte Verminderung des VWF bzw. FVIII stärkere perioperative Blutungen und höheren Transfusionsbedarf verursachen kann. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppe und Blutungen oder Transfusionsbedarf. Dies steht im Einklang mit einer Untersuchung von Welsby et al. [2007] an 877 Patienten mit ACB. Die Autoren fanden trotz abnormaler primärer Hämostase bei Individuen mit Blutgruppe 0 keine Unterschiede in der

postoperativen Blutungsmenge. Dabei wurde die primäre Hämostase mit dem "Platelet Function Analyzer 100" (PFA-100) gemessen. Patienten mit Blutgruppe 0 hatten signifikant längere Verschlusszeiten als andere. Als möglichen Grund für den fehlenden Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Blutungen führten die Autoren an, dass der Effekt von Ristocetin auf Thrombozyten bei Blutgruppe 0 größer sei und somit die geringeren Plasmaspiegel an VWF:Ag und FVIII kompensiere. Weiterhin fanden Alberth et al. [2001] keine Assoziation zwischen Blutgruppe und Blutverlust bei 540 Patienten, die einen prothetischen Hüftersatz erhielten. Im Gegensatz dazu wiesen Dentali et al. [2013] in einem systematischen Review nach, dass die Prävalenz der Blutgruppe 0 bei Patienten, die stärker bluteten, signifikant höher war. Sie errechnet ein OR über alle eingeschlossenen Studien von 1,33 für die Blutgruppe 0 in Bezug auf vermehrte Blutungen. Die unterschiedlichen Ergebnisse dürften auf die Kollektivgrößen zurückzuführen sein. Dentali et al. [2013] bezogen über 450000 Patienten aus allen operativen Gebieten ein, sodass auch kleine statistische Unterschiede festzustellen waren.

Die Erkenntnis, dass Individuen mit verschiedenen ABO-Blutgruppen unterschiedlich stark bluten können, wird ergänzt durch Studien von Müllner et al. [2011] und Wolpin et al. [2010], wonach die Blutgruppen 0 und A<sub>2</sub> wegen der geringeren Plasmaspiegel an VWF und FVIII eine protektive Wirkung gegenüber venösen Thromboembolien zeigten. Dentali et al. [2012] wiesen in einem systematischen Review nach, dass Patienten mit Blutgruppe A, AB und B wesentlich häufiger venöse Thromboembolien entwickeln als jene mit Blutgruppe 0. Zwei prospektive Kohortenstudien zeigten, dass Personen mit Blutgruppe 0 ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit haben [He et al. 2012].

#### **5.4.5 Hämoglobin (Hb)**

Das präoperative Hb zeigte eine signifikante Assoziation zum D 24 und dem EK-Bedarf. Dies bestätigt teilweise die Ergebnisse einer Studie an 168 Patienten der Aorten Chirurgie, wonach unter anderem das präoperative Hb signifikant mit vermehrten Transfusionen von Erythrozyten ( $\geq 5$  EK) assoziiert war [Williams et al. 2011]. Prohaska et al. [2008] zeigten, dass das präoperative Hb unter anderem prädiktiv für den Bedarf an EK war. Patienten mit geringerem Hb fallen intra- und postoperativ schneller unter die Transfusionsgrenze und werden dementsprechend häufiger transfundiert. Die Ursache für eine verstärkte Blutungsneigung bei niedrigerem Hb dürfte darin liegen, dass eine Anämie die



Thrombozytenfunktion beeinträchtigt [Valeri et al. 2007]. Eine In-vitro-Studie wies nach, dass Erythrozyten die Thrombozytenfunktion unterstützen, indem sie ADP freisetzen [Turitto et al. 1980]. Patienten, die unter renaler Anämie erkrankt waren, zeigten nach Transfusion von EK bzw. Verabreichung von Erythropoetin signifikant kürzere Blutungszeiten, als Zeichen einer verbesserten Thrombozytenfunktion [Fernandez et al 1985].

Die Beurteilung des präoperativen Hb erscheint somit auch wichtig zur Abschätzung des Blutungsrisikos und des Transfusionsbedarfs.

#### **5.4.6 Tests der plasmatischen Gerinnung**

##### **Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) und Quick-Wert**

Im Hinblick auf die Vorhersage von Blutungen und Bluttransfusionen zeigten APTT und Quick-Wert in bisherigen klinischen Studien widersprüchliche Ergebnisse. So konnten Blome et al. [2005] und Nuttall et al. [1997] an Patienten der CPB-Chirurgie zeigen, dass APTT und Quick-Wert mit perioperativen Drainagevolumina assoziiert waren. Coakley et al. [2011] bestätigten an 77 Patienten der CPB-Chirurgie, dass die APTT, nicht jedoch der Quick-Wert, bei Individuen signifikant länger war, die >1000 mL postoperativ bluteten. Dagegen konnten Karlsson et al. [2008] in einer prospektiven Studie keine Assoziation der APTT und des Quick-Wertes mit Blutungen und Bluttransfusionen finden. In unserer Studie hatte die APTT als Prädiktor für verstärktes Bluten und Transfusionsbedarf keine Bedeutung. Jedoch war der Quick-Wert für die Gabe von EK und TK prädiktiv.

Die widersprüchlichen Ergebnisse lassen keine abschließenden Aussagen über den Stellenwert dieser Hämostasetests zu. Die Unterschiede zu den anderen Arbeiten dürften unter anderem durch unterschiedliche Transfusionsrichtlinien und verschiedene Definitionen von verstärkten Blutungen und Transfusionsbedarf, sowie durch unterschiedliche statistische Methoden entstanden sein. In der Allgemeinchirurgie und HNO-Chirurgie waren APTT und Quick-Wert nicht mit Blutungskomplikationen assoziiert [Houry et al. 1995; Howells et al. 1997; Gabriel et al. 2000]. Dies sollte an der niedrigen Prävalenz von präoperativen Hämostasedefekten und Blutungskomplikationen in diesen operativen Disziplinen liegen.

Der Stellenwert von APTT und Quick-Wert in Bezug auf die Erfassung von Hämostasestörungen ist zwangsläufig aus einer Reihe von Gründen eingeschränkt. Beide Tests spiegeln lediglich einen isolierten Teil der Gerinnung wider. Die APTT wird zur Überwachung einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin und als Suchtest für Hämostasedefekte eingesetzt, insbesondere Hämophilie A und B. Der Quick-Wert wird primär für die Überwachung einer Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten verwendet. Zur Vorhersage von perioperativen Blutungen und Transfusionsbedarf eignen sich beide Parameter nur bedingt. Aufgrund unzureichender Sensitivität und Spezifität sowie einer problematischen Präanalytik erfassen sie nicht alle klinisch relevanten Hämostasestörungen. So kann sich z. B. die niedrige Sensitivität darin zeigen, dass ein relevanter FVIII-Mangel von 30 % nicht mit einer verlängerten APTT einhergeht [Chee et al. 2003]. Thrombozytopathien, ein VWS und ein Faktor XIII-Mangel werden gar nicht erfasst. Die vielen verschiedenen Reagenzien für APTT und Quick-Wert sind unterschiedlich sensitiv und spezifisch, sodass die Ergebnisse aus verschiedenen Studien eingeschränkt vergleichbar sein können. Das sogenannte Lupus-Antikoagulans und der Faktor XII-Mangel kommen relativ häufig vor und führen zu verlängerter APTT ohne Blutungsneigung. Weitere Ursachen abnormaler APTT- und Quick-Werte sind in Tabelle 1 der Einleitung zusammengefasst.

### **Fibrinogen und Fibrinmonomere (FM)**

Im Gegensatz zu anderen Autoren konnten wir keinen Zusammenhang zwischen präoperativem Fibrinogenspiegel und perioperativen Blutungen und Bluttransfusionen beobachten [Blome et al. 2005; Karlsson et al. 2008; Prohaska et al. 2008]. Dies könnte daran liegen, dass in unserer Studie mehr Parameter in die multivariaten Modelle einbezogen wurden. Lediglich im univariaten Vergleich zeigte sich, dass Patienten mit EK-Bedarf ein signifikant höheres Fibrinogen als Patienten ohne EK-Bedarf hatten. Dieses Ergebnis ist überraschend und lässt sich nicht schlüssig erklären. Die Variationsbreite des Fibrinogenspiegels war in unserem Kollektiv nicht ausreichend groß, um signifikante Assoziationen zu Blutungen oder Transfusionsbedarf erwarten zu können. Kein Patient hatte eine Konzentration unter 2,0 g/L. Anders als Korte et al. [2005] konnten wir nicht bestätigen, dass die FM-Spiegel eine Risikoabschätzung für Blutverluste erlauben. Ursächlich für die Unterschiede dürften unter anderem die verschiedenen operativen Fachgebiete sein. Das Patientenkollektiv von Korte et al. war aus der Allgemeinchirurgie und beinhaltete unter

anderem Tumorchirurgie, Hernienchirurgie und Cholezystektomien. Somit war das Kollektiv deutlich heterogener als unseres. Außerdem registrierten Korte et al. lediglich intraoperative Blutverluste und keine postoperativen Blutungen. Weiterhin führten die Autoren keine multivariaten Statistiken durch, um eventuelle Multikolaritäten zu erfassen. Die Bedeutung der FM-Spiegel für die Abschätzung von Blutungskomplikationen bleibt unklar und bedarf weiterer Klärung.

#### **5.4.7 Klinische Parameter**

##### **Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI)**

Das Lebensalter war in unserer Studie weder mit verstärkten Blutungen noch mit dem Transfusionsbedarf assoziiert. Tendenziell waren Patienten, die >1660 mL bluteten, etwas jünger. Frauen wurden signifikant häufiger mit EK transfundiert als Männer, bluteten jedoch nicht stärker. Die häufigeren Erythrozytentransfusionen sind durch das in der Regel niedrigere Hb bei Frauen zu erklären, das schneller unter den Transfusionstrigger fällt.

Williams et al. [2011] wiesen an 168 Patienten der Aorten Chirurgie unter kardiopulmonalem Bypass nach, dass mit zunehmendem Alter der Bedarf an Blutprodukten steigt. Eine prospektive Studie an 487 Patienten der CPB-Chirurgie zeigte, dass ältere Patienten postoperativ mehr bluteten und insgesamt mehr Blutprodukte erhielten und dass Frauen häufiger mit EK transfundiert wurden [Despotis et al. 1996]. Karlsson et al. [2008] konnten bestätigen, dass weibliches Geschlecht ein Prädiktor für die Transfusion von Blutprodukten war, jedoch war das Alter nicht mit Blutungen und Transfusionsbedarf assoziiert. In keiner dieser Studien wurden die verabreichten Blutprodukte spezifiziert, wodurch die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse entstanden sein könnten.

Weitere Gründe für die Diskrepanzen dürften auf demografisch unterschiedliche sowie verschieden große Patientenkollektive zurückzuführen sein. Die Patienten von Despotis et al. waren im Durchschnitt 64 Jahre alt, und der Frauenanteil betrug 35 %. Unser Kollektiv war im Mittel 70 Jahre alt, wobei Patientinnen nur 24 % ausmachten. Wiederum waren auch die statistischen Methoden unterschiedlich.

Nur wenige Studien erhoben den BMI. Oft wird nur das Körpergewicht berücksichtigt, das keine zuverlässige Aussage zulässt, da das Körpergewicht nicht unabhängig von der Größe der Person beurteilt werden kann. Dennoch wurden auch Arbeiten verglichen, die nur das

Körpergewicht maßen, da nur eine Studie den BMI ermittelt hat. Wir konnten weder eine Assoziation des BMI mit perioperativen Blutungen noch mit dem Transfusionsbedarf finden. Im univariaten Vergleich fanden Karlsson et al. [2008], dass der BMI nahezu signifikant ( $P = 0,06$ ) mit postoperativen Blutungen assoziiert war. Nuttall et al. [1997] und Ranucci et al. [2011] konnten keinen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und postoperativen Blutungen nach CPB-Chirurgie nachweisen. Dagegen beobachteten Welsby et al. [2007] an 877 Patienten der CPB-Chirurgie eine unabhängige Assoziation des Körpergewichts mit schweren postoperativen Blutungen. Williams et al. [2011] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gewicht und Transfusionsbedarf bei Patienten der Aorten Chirurgie.

Tendenziell scheint ein höherer BMI bzw. ein höheres Körpergewicht das Risiko für Blutungskomplikationen und Transfusionsbedarf zu erhöhen. Zur Beurteilung des postoperativen Blutungsrisikos sollte der BMI beachtet werden.

### **Bypass-Zeit**

Despotis et al. [1996] wiesen an 487 Patienten der CPB-Chirurgie nach, dass verlängerte Bypass-Zeiten mit erhöhten postoperativen Drainagevolumina und mit steigendem Bedarf an Blutprodukten assoziiert waren. Die Autoren untersuchten vier Modelle mit verschiedenen Definitionen der schweren postoperativen Blutung:  $>100$  mL bzw.  $>150$  mL postoperatives Drainagevolumen pro Stunde und  $>1000$  mL bzw.  $>1600$  mL Drainagevolumen 24 h postoperativ. Hierbei waren die Bypass-Zeiten bei Patienten mit schwerer postoperativer Blutung in jedem Modell signifikant länger. Williams et al. [2011] bestätigten an 168 Patienten der Aorten Chirurgie, dass die Bypass-Zeit ein unabhängiger Prädiktor für Massivtransfusion war ( $>5$  EK). Das Risiko für Massivtransfusion pro min verlängerter Bypass-Zeit stieg um etwa 15 %. Ranucci et al. [2011] zeigten in einer retrospektiven Analyse an 87 Patienten der Herzchirurgie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bypass-Zeit und postoperativen Blutungen. Die Autoren legten 800 mL Drainageblutung 12 h postoperativ als Grenze für eine starke Blutung fest. In unserer Studie war die Bypass-Zeit unabhängig mit perioperativen Blutungen assoziiert und prädiktiv für EK-Transfusionen. Somit konnten wir die Ergebnisse der früheren Beobachtungen bestätigen. Trotz unterschiedlicher Definitionen von schweren Blutungen und erhöhtem Transfusionsbedarf ist die Bypass-Zeit für die Abschätzung des Blutungsrisikos

und des Transfusionsbedarfs offenbar von Nutzen. Unnötig lange Bypass-Zeiten sollten unbedingt vermieden werden.

### **Kreatinin im Serum, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)**

In einer univariaten Analyse fanden Ranucci et al. [2011] einen Zusammenhang zwischen Kreatininspiegel und postoperativen Blutungen. Welsby et al. [2010] entwickelten anhand prädiktiver Parameter ein diagnostisches Tool zur Vorhersage des EK-Bedarfs und zeigten, dass höhere Kreatininspiegel im Serum mit Erythrozytentransfusionen assoziiert waren. Aufgrund dieser Ergebnisse bestimmten auch wir das Kreatinin, bezogen aber die GFR in die statistische Auswertung ein, da diese Alter und Geschlecht der Patienten berücksichtigt. Nach unseren Resultaten hat die GFR zur Abschätzung des Blutungsrisikos und des Transfusionsbedarfs keine Bedeutung. Allerdings schlossen wir Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und somit sehr niedrigen GFR-Werten aus.

## **5.5 Limitierungen**

Obwohl die Anzahl der Patienten größer war als in anderen Studien mit ähnlichen Fragestellungen [Dorman et al. 1993; Rahe-Meyer et al. 2009; Coakley et al. 2011; Ranucci et al. 2011], war das Kollektiv zu klein, um statistisch geringe, aber signifikante Unterschiede feststellen zu können. Andererseits könnten einige signifikante Unterschiede nur zufällig zustande gekommen sein. Wir mussten die Laboranalysen begrenzen und untersuchten nicht alle Gerinnungsparameter, die signifikante Assoziationen zu Blutungen und Transfusionsbedarf hätten haben können. So bestimmten wir nur die AA- und ADP-induzierte und nicht die TRAP- oder Kollagen-induzierte MEA. Wir mussten auf Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®), PFA-100 und Thrombingenerationstests, sowie D-Dimer-Bestimmungen verzichten, obwohl diese möglicherweise aufschlussreiche Resultate geliefert hätten. Laboranalysen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und nach der OP konnten ebenfalls wegen begrenzter Mittel nicht durchgeführt werden. Einige Patienten erhielten zusätzlich andere Blutprodukte. Wegen zu geringer Fallzahlen erfolgte keine statistische Auswertung (GFP: N = 10; Fibrinogenkonzentrate: N = 7). Die Verabreichung dieser Präparate könnte unsere Ergebnisse beeinflusst haben.

## 5.6 Schlussfolgerungen

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte, standardisierte Blutungsanamnese war mit perioperativen Blutungen und dem Bedarf an EK assoziiert und kann zur präoperativen Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko beitragen. Die Anwendung von Scores für verschiedene Blutungssymptome ermöglichte die Quantifizierung der Blutungsneigung.

Die MADP ist prädiktiv für den perioperativen Blutverlust und den Verbrauch an TK. Die MAA ist ein Prädiktor für den Bedarf an EK.

Der Tag des Absetzens von ASS ist prädiktiv für perioperative Blutungen und den Bedarf an Thrombozytentransfusionen.

Das präoperative Hb erlaubt eine Abschätzung des Blutungsrisikos und EK-Bedarfs.

Längere Bypass-Zeiten steigern das Risiko, perioperativ verstärkt zu bluten und EK transfundiert zu bekommen erheblich und sollten deshalb vermieden werden.

Der Quick-Wert kann helfen, den EK- und TK-Bedarf einzuschätzen, während der VWF nur mit Thrombozytentransfusionen assoziiert ist.

## 6. Literaturverzeichnis

---

1. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A, Arsan S [2009]  
Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study.  
J Card Surg. 24:404-10
2. Albert FW, Eichler H, Haubelt H, Loreth R, Matzdorff A, Peetz D, Pindur G, Schinzel H, Seyfert U, Hellstern P [2009].  
Haemostatic testing prior to elective surgery? Yes!  
Hämostaseologie. 29:58-63.
3. Alberth G, Kettisen J, Lisander B [2001].  
Blood loss in prosthetic hip replacement is not influenced by the ABO blood group.  
Eur J Surg. 167:652-5.
4. Alghamdi AA, Moussa F, Fremes SE. [2007]  
Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis.  
J Card Surg. 22:247-56.
5. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W [2006]  
An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit.  
Transfus Med. 16:31-9.
6. Bach J, Kammerer I, Isgro F, Haubelt H, Vogt A, Saggau W, Hellstern P [2009]  
The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery.  
Platelets. 20:150-7.
7. Bidlingmaier C, Eberl W, Knöfler R, Olivieri M, Kurnik K [2009]  
Haemostatic testing prior to elective surgery in children? Not always!  
Hamostaseologie. 29:64-7.

8. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Kuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W [2005]  
Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery.  
Thromb Haemost. 93:1101-7.
9. Bracey AW, Grigore AM, Nussmeier NA [2006]  
Impact of platelet testing on presurgical screening and implications for cardiac and noncardiac surgical.  
Am J Cardiol. 98:25N-32N.
10. Bundesärztekammer [2009]  
Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.  
4.Auflage, Deutscher Ärzteverlag GmbH Köln
11. Bundesärztekammer [2013]  
Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK.
12. Burger R, Offergeld R [2008]  
Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten mit dem Ziel der Reduktion lebensbedrohlicher septischer Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination.  
Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 51:1484.
13. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D [2013]  
Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction: A Meta-analysis and Diversity-Adjusted Study Sequential Analysis.  
JAMA Intern Med. 173:132-9.
14. Chee YL, Greaves M [2003]  
Role of coagulation testing in predicting bleeding risk.  
Hematol J. 4:373-8.
15. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR Jr, Collard CD, Vaughn WK, Nussmeier NA [2004]  
Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting.  
J Thorac Cardiovasc Surg 128:425-31.



16. Clarke JR, Eisenberg JM [1981]  
A theoretical assessment of the value of the PTT as a preoperative screening test in adults.  
Med Decis Making. 1:40-3.
17. Coakley M, Hall JE, Evans C, Duff E, Billing V, Yang L, McPherson D, Stephens E, Macartney N, Wilkes AR, Collins PW [2011]  
Assessment of thrombin generation measured before and after cardiopulmonary bypass surgery and its association with postoperative bleeding.  
J Thromb Haemost. 9:282-92.
18. Cohen H [2011]  
The 2010 Annual SHOT Report.  
<http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2011/07/SHOT-2010-Summary1.pdf>
19. Czer LS [1989]  
Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations, and blood conservation methods.  
J Cardiothorac Anesth. 3:760-75.
20. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT [2000]  
Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients.  
Ann Thorac Surg. 70:1986-90.
21. Davidson SJ, McGrowder D, Roughton M, Kelleher AA [2008]  
Can ROTEM thromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery?  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 22:655-61.
22. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, Crestani S, Franchini M [2012]  
Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature.  
Semin Thromb Hemost. 38:535-48.

23. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, Steidl L, Franchini M [2013]  
Relationship between ABO blood group and hemorrhage: a systematic literature review and meta-analysis.  
*Semin Thromb Hemost.* 39:72-82.
24. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG [1996]  
Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients.  
*Anesth Analg.* 82:13-21.
25. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, Nixon I, Yii M, Rosalion A, Campbell DJ [2013]  
The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding?  
*Transfusion.* 53:19-27.
26. Dorman BH, Spinale FG, Bailey MK, Kratz JM, Roy RC [1993]  
Identification of patients at risk for excessive blood loss during coronary artery bypass surgery: thromboelastography versus coagulation screen.  
*Anesth Analg.* 76:694-700.
27. Fernandez F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, Boneu B [1985]  
Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions.  
*Br J Haematol.* 59:139-48.
28. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM [2009]  
Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society.  
*Can J Cardiol.* 25:683-9.
29. Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C [2000]  
Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics.  
*J Clin Anesth.* 12:288-91.

30. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, Bertomoro A, Daidone V, Pagnan A, Casonato A [2008]  
A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor.  
Blood. 111:3540-5.
31. Gelb AB, Roth RI, Levin J, London MJ, Noall RA, Hauck WW, Cloutier M, Verrier E, Mangano DT [1996]  
Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: lack of correlation with clinical bleeding.  
Am J Clin Pathol. 106:87-99.
32. Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H [2006]  
Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation.  
Thorac Cardiovasc Surg. 54:26-33.
33. Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, Dusse F, Hanke A, Adamzik M, Hartmann M, Philipp S, Weber AA, Rahe-Meyer N [2008]  
Platelet function analysis with point-of-care method.  
Herz. 33:297-305.
34. Görlinger K, Dirkmann D, Weber CF, Rahe-Meyer N, Hanke A [2011]  
Algorithms for transfusion and coagulation management in massive haemorrhage.  
Anästhesiologie Intensivmedizin. 52:98-159.
35. Greaves M, Watson HG [2007]  
Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders.  
J Thromb Haemost. 1:167-74.

36. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P [2011] ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 32:2999-3054.
37. He M, Wolpin B, Rexrode K, Manson JE, Rimm E, Hu FB, Qi L [2012] ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32:2314-20.
38. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K [2011] Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 16:CD001886.
39. Hijazi E. [2011] Aspirin does not increase bleeding and allogeneic blood transfusion in coronary artery surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 59:421-4.
40. Houry S, Georgeac C, Hay JM, Fingerhut A, Boudet MJ [1995] A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. *Am J Surg.* 170:19-23.

41. Howells RC 2nd, Wax MK, Ramadan HH [1997]  
Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy.  
Otolaryngol Head Neck Surg. 117:628-32.
42. Jimenez Rivera JJ, Iribarren JL, Raya JM, Nassar I, Lorente L, Perez R, Brouard M, Lorenzo JM, Garrido P, Barrios Y, Diaz M, Alarco B, Martinez R, Mora ML. [2007]  
Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass patients: a nested case-control study.  
J Cardiothorac Surg. 2007. 2:17.
43. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS [2008]  
Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study.  
Circulation 117:478-84.
44. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A [2008]  
Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study.  
Transfusion. 48:2152-8.
45. Keller H [1991]  
Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis.  
Georg Thieme-Verlag Stuttgart, New York
46. Korte W, Gabi K, Rohner M, Gähler A, Szadkowski C, Schnider TW, Lange J, Riesen W [2005]  
Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery.  
Thromb Haemost. 94:211-5.
47. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G [2005]  
Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).  
Kidney Int. 67:2089-100.

48. Licameli GR, Jones DT, Santosuosso J, Lapp C, Brugnara C, Kenna MA [2008]  
Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy.  
Otolaryngol Head Neck Surg. 139:546-550.
49. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel PA [2010]  
Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery.  
Ann Thorac Surg. 90:1040-51.
50. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, Henderson R, Sudlow C, Hawkins N, Riemsma R [2004]  
Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation.  
Health Technol Assess. 8:1-141.
51. Marik PE, Corwin HL [2008]  
Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature.  
Crit Care Med. 36:2667-74.
52. Müllner SK, Haut ER, Streiff MB, Holcomb JB, Cotton BA [2011]  
ABO blood group as a potential risk factor for venous thromboembolism in acutely injured patients.  
Thromb Haemost. 105:5-13
53. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ [1997]  
Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 11:815-23.
54. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR [2004]  
Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review.  
Intensive Care Med. 30:1873-81.
55. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ [2009]  
Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury.  
Anesth Analg 108:1083-91.

56. Perrin EJ, Ray MJ, Hawson GA [1995]  
The role of von Willebrand factor in haemostasis and blood loss during and after cardiopulmonary bypass surgery.  
Blood Coagul Fibrinolysis. 6:650-8.
57. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB [2008]  
Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting.  
Pharmacotherapy. 28:376-92.
58. Prohaska W, Zittermann A, Inoue K, Tenderich G, Lüth JU, Köster-Eiserfunke W, Körfer R, Kleesiek K [2008]  
Preoperative haemostasis testing does not predict requirement of blood products in cardiac surgery.  
Eur J Med Res. 13:525-30.
59. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Hartmann J, Pattison A, Hecker H, Calatzis A, Solomon C [2008]  
An evaluation of cyclooxygenase-1 inhibition before coronary artery surgery: aggregometry versus patient self-reporting.  
Anesth Analg. 107:1791-7.
60. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, Solomon C [2009]  
Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry.  
Acta Anaesthesiol Scand. 53:168-75.
61. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D [2011]  
Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines.  
Ann Thorac Surg. 91:123-9.
62. Rawn J [2008]  
The silent risks of blood transfusion.  
Curr Opin Anaesthesiol. 21:664-8.

63. Rodeghiero F, Castaman G, Toso A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A [2005]  
The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study.  
J Thromb Haemost. 3:2619-26.
64. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J [1986]  
Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial.  
N Engl J Med. 314:1402-6.
65. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L [2008]  
Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection.  
Crit Care Med. 36:1114-8.
66. Shainoff JR, Estafanous FG, Yared JP, DiBello PM, Kottke-Marchant K, Loop FD [1994]  
Low factor XIII levels are associated with increased blood loss after coronary artery bypass grafting.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 108:437-45.
67. Sramek A, Eikenboom JC, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR [1995]  
Usefulness of patient interview in bleeding disorders.  
Arch Intern Med. 155:1409-15.
68. Suchman AL, Mushlin AI [1986]  
How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage?  
JAMA. 256:750-3.
69. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, Teoh KH [2008]  
The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies.  
Eur Heart J. 29:1057-71.



70. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I [2006]  
A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD).  
J Thromb Haemost. 4:766-73.
71. Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW [2007]  
Aspirin resistance.  
Thromb Res. 120:337-46.
72. Turitto VT, Weiss HJ [1980]  
Red blood cells: their dual role in thrombus formation.  
Science. 207:541-3.
73. Valeri CR, Khuri S, Ragno G [2007]  
Nonsurgical bleeding diathesis in anemic thrombocytopenic patients: role of temperature, red blood cells, platelets, and plasma-clotting proteins.  
Transfusion. 47:206S-248S.
74. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klingler A, Kolbitsch C, Fries D [2008]  
Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study.  
Anesth Analg. 107:1798-806.
75. Watson HG, Greaves M [2008]  
Can we predict bleeding?  
Semin Thromb Hemost. 34:97-103.
76. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K [2012]  
Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients.  
Anesthesiology. 117:531-47.

77. Welsby IJ, Jones R, Pylman J, Mark JB, Brudney CS, Phillips-Bute B, Mathew JP, Campbell ML, Stafford-Smith M [2007]  
ABO blood group and bleeding after coronary artery bypass graft surgery.  
Blood Coagul Fibrinolysis. 18:781-5.
78. Welsby I, Crow J, Bandarenko N, Lappas G, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M [2010]  
A clinical prediction tool to estimate the number of units of red blood cells needed in primary elective coronary artery bypass surgery.  
Transfusion. 50:2337-43
79. Williams JB, Phillips-Bute B, Bhattacharya SD, Shah AA, Andersen ND, Altintas B, Lima B, Smith PK, Hughes GC, Welsby IJ [2011]  
Predictors of massive transfusion with thoracic aortic procedures involving deep hypothermic circulatory arrest.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 141:1283-8.
80. Wolpin BM, Kabrhel C, Varraso R, Kraft P, Rimm EB, Goldhaber SZ, Camargo CA Jr, Fuchs CS [2010]  
Prospective study of ABO blood type and the risk of pulmonary embolism in two large cohort studies.  
Thromb Haemost. 104:962-71.
81. Yavari M, Becker RC [2009]  
Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass.  
J Thromb Thrombolysis. 27:95-104.

## 7. Publikationen/Dank

---

- Emeklibas N, Kammerer I, Bach J, Sack FU, Hellstern P [2013].  
Preoperative hemostasis and its association with bleeding and blood component  
transfusion requirements in cardiopulmonary bypass surgery.  
Transfusion. 2013. 53:1226-34.

### **Danksagungen**

Ich möchte Hr. Prof. Hellstern für die Überlassung des Themas, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und außerordentliche Kompetenz bei der Betreuung dieser Arbeit aus tiefstem Herzen danken.

Ich danke dem gesamten Labor für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin im Klinikum Ludwigshafen für die Durchführung der zusätzlichen Arbeit im Rahmen der Studie. Vor allem Fr. Schleifer half, die Arbeit voranzubringen und war immer ein zuverlässiger Ansprechpartner.

Zuletzt danke ich insbesondere meiner Frau, die mir immer den Rücken freihielt und somit die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

## 8. Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

Name: Nahit Oguz Emeklibas  
Geburtsdatum: 13.12.1987  
Geburtsort: Ludwigshafen  
Anschrift: Weidenstraße 20,  
67069 Ludwigshafen  
Telefon: 0176 – 64 00 79 43  
E-Mail: oguz.emeklibas@yahoo.de  
Familienstand: verheiratet

### Schulische Ausbildung/Studium

1994 - 1998 Besuch der Grundschule Pfingstweide (Ludwigshafen)  
1998 - 2007 Besuch des Wilhelm-von-Humboldt Gymnasiums  
(Ludwigshafen)  
2007 Abitur am Wilhelm-von-Humboldt Gymnasium  
(Note 1,7)  
2007 - 2012 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Heidelberg  
2008 Vorphysikum (Note: sehr gut)  
2010 Physikum (Note: sehr gut)  
2012 Staatsexamen in Zahnheilkunde (Note: sehr gut)

### Beruflicher Werdegang

2013 Assistenzzahnarzt in der Zahnarztpraxis Dr. Frank  
Schneider in Dannstadt-Schauernheim