

Aus der
Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

Blutungsgefahr unter Argatroban zur Antikoagulation in
der frühen postoperativen Phase nach
kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Heparin

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

Vorgelegt von:

Julia Enkel

Geboren am 12.07.1991 in Tübingen

- 1. Tag der Promotion:**
- 2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Menger**
- 3. Berichterstatter:**

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	11
1.2 Summary	13
2 Einleitung	15
2.1 Postoperative Antikoagulation nach kardiochirurgischen Eingriffen auf Intensivstation	16
2.2 Heparin	18
2.3 Argatroban	22
2.4 Blutungskomplikationen	25
2.5 Ziel der Arbeit	26
3 Material und Methoden	27
3.1 Patientengut	27
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.3 Beobachtungszeitraum	28
3.4 Erfasste Parameter und Definitionen	29
3.5 Statistische Datenanalyse	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Patientengut	33
4.2 Patientendaten der drei Studiengruppen	36
4.3 Blutungskomplikationen	45
4.4 Gerinnungssituation	55
4.5 Korrelationsanalysen	62
4.6 Logistische Regressionsanalyse	73
4.7 Vergleich der Blutungen unter laufender Antikoagulation	76
5 Diskussion	91
5.1 Methodenkritik	91
5.2 Blutungskomplikationen	93
5.3 Potentielle Risikofaktoren für Blutungskomplikationen	98
5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	106

6	Literaturverzeichnis	107
7	Publikationen	114
8	Danksagung	115

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikoagulation
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BK	Blutungskomplikation
BMI	Body-Mass-Index
CABP	Coronary Artery Bypass
CHE	Cholinesterase
CPB	Cardiopulmonary Bypass
CRP	C-Reaktives Protein
CVVHD	Chronisch veno-venöse Hämodialyse
Da	Dalton
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent-Assay
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
gGT	Gamma-Glytamytransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HIPAA	Heparin-induzierter Plättchen-Aggregationsassay
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICU	Intensive-Care-Unit
i.v.	intravenös

KST	Kreislaufstillstand
LAE	Lungenarterienembolie
LOS	Low-Output-Syndrom
MELD	Model of End Stage Liver Disease
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOMI	Non-Occlusive Mesenteric Ischemia
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase Chain Reaction
PF4	Plättchenfaktor 4
PHT	Pulmonale Hypertonie
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
SAPS II-Score	Simplified Acute Physiology Score - II
SD	Standardabweichung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TK	Thrombozytenkonzentrat
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Schaubild zur Sekundären Hämostase (vereinfacht)	19
<i>Abbildung 2:</i> 4T-Score als Pre-Test Scoring-System bei HIT, in Anlehnung an [69]	21
<i>Abbildung 3:</i> Flussdiagramm zur initialen Studienpopulation	33
<i>Abbildung 4:</i> Flussdiagramm der eingeschlossenen Patientenpopulation.....	34
<i>Abbildung 5:</i> Flussdiagramm zur Patientendynamik im Beobachtungsverlauf	35
<i>Abbildung 6:</i> Vorbekannter Leberzellschaden	39
<i>Abbildung 7:</i> Postoperativ maximaler MELD bzw. Bilirubin-Wert	40
<i>Abbildung 8:</i> Streuung des postoperativ maximalen Bilirubin-Wertes	40
<i>Abbildung 9:</i> Postoperativer Leberzellschaden im Verlauf	41
<i>Abbildung 10:</i> Postoperative Blutungskomplikation	45
<i>Abbildung 11:</i> Übersicht Re-OPs.....	47
<i>Abbildung 12:</i> Hb-Verlauf über die ersten drei postoperativen Tage.....	50
<i>Abbildung 13:</i> Anzahl transfundierter EKs/Tag am OP Tag, Tag 1-3, 4-6 und 7-Ende.....	52
<i>Abbildung 14:</i> EK-Verbrauch über alle Patienten.....	52
<i>Abbildung 15:</i> EK-Verbrauch über den gesamten Beobachtungszeitraum.....	53
<i>Abbildung 16:</i> Abfall des Hb ≥ 2 Punkte präoperativ zu Tag 1 vs. EK-Bedarf am OP Tag.....	53
<i>Abbildung 17:</i> Hb-Abfall unter 10 g/dl und EK-Bedarf Tag 1-3, 4-6, 7-Ende.....	54
<i>Abbildung 18:</i> aPTT-Verlauf aller Gruppen, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe ...	56
<i>Abbildung 19:</i> Minimale Thrombozytenzahlen im Verlauf und Anzahl transfundierter TKs/Tag	61
<i>Abbildung 20:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und maximale aPTT an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe	62
<i>Abbildung 21:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und minimale Anzahl der Thrombozyten an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe	63
<i>Abbildung 22:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Dosis Heparin im Schnitt/h Alle Patienten, Heparin- und Wechsler-Gruppe	64
<i>Abbildung 23:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Dosis Heparin im Schnitt/h Alle Patienten, Heparin- und Wechsler-Gruppe.....	64
<i>Abbildung 24:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Dosis Argatroban im Schnitt/h Alle Patienten, Argatroban- und Wechsler-Gruppe	65
<i>Abbildung 25:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Dosis Argatroban im Schnitt/h Alle Patienten, Argatroban- und Wechsler-Gruppe	65
<i>Abbildung 26:</i> Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und tiefster Hb an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe	66

<i>Abbildung 27: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und OP-Dauer Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 28: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und SAPS-II-Score Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 29: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und EURO-Score II Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe.....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 30: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Cystatin C präoperativ Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 31: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und eGFR (Cockroft-Gault) präoperativ Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe... </i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 32: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und MELD bei Aufnahme Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 33: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und präoperatives NYHA-Stadium Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe.....</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 34: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Patienten-Alter Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 35: Blutungskomplikation ohne bzw. während Antikoagulation</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 36: Übersicht Blutungskomplikationen insgesamt und Blutungskomplikationen unter Antikoagulation vs. ohne Antikoagulation</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 37: Blutungskomplikationen unter laufender Antikoagulation nach Gruppen</i>	<i>76</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Patientendaten und Komorbiditäten	36
<i>Tabelle 2:</i> Präoperative Laborwerte	37
<i>Tabelle 3:</i> Prä- und postoperative Leberfunktion	39
<i>Tabelle 4:</i> OP-Daten.....	42
<i>Tabelle 5:</i> Outcome	43
<i>Tabelle 6:</i> Übersicht der Blutungskomplikationen	45
<i>Tabelle 7:</i> Blutungskomplikationen und Re-OP im zeitlichen Zusammenhang zur OP.....	46
<i>Tabelle 8:</i> Klinisches Erscheinungsbild der Blutungskomplikation	48
<i>Tabelle 9:</i> Hb-Verlauf.....	49
<i>Tabelle 10:</i> Transfundierte Erythrozytenkonzentrate	51
<i>Tabelle 11:</i> Übersicht Gerinnungssituation	55
<i>Tabelle 12:</i> Basisdaten Antikoagulation.....	57
<i>Tabelle 13:</i> Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Gerinnung	59
<i>Tabelle 14:</i> Thrombozytenzahlen, -verlauf und TK-Transfusionen.....	60
<i>Tabelle 15:</i> Logistische Regressionsanalyse Argatroban versus Heparin (n=186) - Blutungskomplikationen.....	73
<i>Tabelle 16:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Zeitpunkt der Blutungskomplikation.....	77
<i>Tabelle 17:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Klinisches Erscheinungsbild der Blutungskomplikation.....	77
<i>Tabelle 18:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Basisdaten.....	78
<i>Tabelle 19:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Antikoagulation, PTT-Verlauf und Thrombozytenzahlen	79
<i>Tabelle 20:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Hb-Verlauf und EK- Transfusionen	80
<i>Tabelle 21:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Thrombozytenzahlen und TK-Transfusionen	81
<i>Tabelle 22:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Leberfunktion.....	82
<i>Tabelle 23:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Krankheitsschwere und Komorbiditäten	82
<i>Tabelle 24:</i> Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – OP-Daten und Outcome.....	83
<i>Tabelle 25:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe - Basisdaten	84
<i>Tabelle 26:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Antikoagulation	85

<i>Tabelle 27:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Hb-Verlauf und EK-Transfusionen.....	86
<i>Tabelle 28:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Thrombozytenzahlen und TK-Transfusionen	87
<i>Tabelle 29:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe - Leberfunktion .	88
<i>Tabelle 30:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Krankheitsschwere und Komorbiditäten	88
<i>Tabelle 31:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – postoperative Laborparameter.....	89
<i>Tabelle 32:</i> Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – OP-Daten und Outcome.....	90

1 Zusammenfassung

Die Verwendung von Argatroban nach Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen als alternatives postoperatives Antikoagulans zu Heparin ist bisher wenig untersucht. Argatroban ist ein direkter Thrombininhibitor, der hepatisch metabolisiert wird. Die Steuerung der Antikoagulation mit Argatroban ist schwierig bei Leberfunktionsstörung und bei kritisch Kranken, zudem existiert kein Antidot. Zahlen zu Blutungskomplikationen bei Patienten nach Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen im Vergleich zur Standardantikoagulation mit Heparin sind nicht beschrieben. Ziel dieser Arbeit war es, einen quantitativen Vergleich der Blutungsraten unter Argatroban und Heparin in der frühen postoperativen Phase nach Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen anzustellen sowie mögliche Ursachen dafür aufzuzeigen.

Ausgewertet wurden die Daten von 215 Patienten, die zwischen 02/2010 und 03/2011 am Universitätsklinikum des Saarlandes eine Herz-Thorax-chirurgische Operation erhielten, nachfolgend mindestens 48 Stunden auf der Intensivstation verbrachten und dort mit Heparin (n=143) oder Argatroban (n=43) antikoaguliert oder im Verlauf von Heparin auf Argatroban umgestellt wurden (n=29).

Als Blutungskomplikation wurden in der Akte dokumentierte Blutungen, ein Hb-Abfall $\geq 2\text{g/dl}$ innerhalb von 72 Stunden ohne Verdünnung (MW d. Volumenbilanz + 1 SD) oder ein erhöhter EK-Verbrauch/Tag (MW + 2 SD) gewertet. Die prä- sowie postoperative Leberfunktion wurde über MELD- und Child-Pugh-Scores sowie Bilirubin-, GOT-, GPT- und gGT-Werte erfasst. Zum Gerinnungsmonitoring wurden die aPTT sowie Thrombozytenzahlen dokumentiert. Basisdaten der OP sowie das postoperative Outcome der drei Gruppen wurden miteinander verglichen. In einem zweiten Schritt wurden potentiell bedeutende Parameter wie die Krankheitsschwere, das Alter etc. mit dem Auftreten einer Blutungskomplikation korreliert und zuletzt eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss aller Parameter auf das tatsächliche Blutungsrisiko zu messen.

Insgesamt traten 57 Blutungsereignisse auf. 2,5-mal häufiger und somit signifikant waren Argatroban- und Wechsler-Patienten als die Heparin-Gruppe betroffen (46,5% und 41,2% vs. 17,5%; $p < 0,001$ und $p = 0,011$). Das Blutungsrisiko zeigte sich in der Argatroban-Gruppe zunächst deutlich erhöht (OR: 4,1 $p < 0,001$). Der Vergleich der Krankheitsschwere (SAPS II-Score), postoperativer Leberfunktion, Thrombozytenzahlen, Komorbiditäten und OP-Dauer fiel jedoch deutlich zu Ungunsten der Argatroban-Patienten aus. Diese Parameter sowie das Patientenalter zeigten zudem in Korrelationsanalysen einen Einfluss auf das Risiko einer Blutungskomplikation. In einem an diese Confounder adjustierten Modell relativierte sich das

erhöhte Blutungsrisiko unter Argatroban (OR: 2,2 p=n.s. (0,06)) und blieb auch nach Hinzunahme weiterer Faktoren in der Sensitivitätsanalyse nicht signifikant erhöht.

Im Zuge der näheren Untersuchung des Zeitpunkts einer Blutungskomplikation zeigte sich, dass rund die Hälfte der Blutungskomplikationen vor dem Start der Antikoagulation aufgetreten war. Da die Gruppenzugehörigkeit aber auf Basis des im Verlauf verwendeten Antikoagulans definiert wurde, kam es zu der scheinbar erhöhten Blutungsrate unter Argatroban. Gerade bei Patienten, die mit Argatroban antikoaguliert wurden, lag der Anteil des Auftretens einer Blutungskomplikation vor Beginn der Antikoagulation bei rund 70%.

Ein daher nochmals vorgenommener Vergleich zwischen Patienten mit Blutungskomplikation nach Starten der Antikoagulation mit denjenigen, welche zu keinem Zeitpunkt auf der Intensivstation eine Blutungskomplikation aufwiesen, bestätigte die Annahme, dass weniger das postoperativ applizierte Antikoagulans, sondern vielmehr begleitende Faktoren wie Komorbiditäten, Krankheitsschwere und Gerinnungsparameter maßgeblichen Einfluss auf das Blutungsrisiko haben.

Anhand der Daten kann daher festgestellt werden, dass es postoperativ nach Herz-Thoraxchirurgischen Eingriffen zu Blutungskomplikationen kam, noch ehe eine Antikoagulation gestartet wurde. Blutungskomplikationen zeigten sich zudem deutlich abhängig von Faktoren der Gerinnung, des Alters oder der Krankheitsschwere. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte war die Zahl der eingeschlossenen Patienten zu gering, um statistisch valide Angaben zum tatsächlichen Blutungsrisiko unter Argatroban im Vergleich zu Heparin machen zu können. Allerdings zeigte sich unter Argatroban kein erkennbar erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Aufgrund eines bislang fehlenden Antidots sollte die Indikation zur Gabe von Argatroban zur postoperativen Antikoagulation nach Herz-Thoraxchirurgischen Eingriffen jedoch weiterhin individuell evaluiert und kritisch geprüft werden.

1.2 Summary

The use of argatroban after cardiac surgery as an alternative postoperative anticoagulant to heparin has been poorly studied. Argatroban is a direct thrombin inhibitor that is hepatically metabolized. Controlling the anticoagulation with argatroban is difficult in liver dysfunction and critically ill patients, in addition, there is no antidote. There are no studies reporting numbers of bleeding complications in patients undergoing cardiac surgery compared to standard heparin anticoagulation. The aim of this study was to provide a quantitative comparison of bleeding events among argatroban and heparin in the early postoperative setting after cardiothoracic surgery, as well as the identification of possible causes.

Data were evaluated from 215 patients who underwent cardiothoracic surgery at Saarland University Hospital between 02/2010 and 03/2011, subsequently spent at least 48 hours in the intensive care unit and were treated with heparin (n = 143) or argatroban (n = 43) or switched from heparin to argatroban during their ICU stay (n = 29).

Bleeding complication was defined as documented bleeding complications, decrease of hemoglobine by more than 2 g/dl without dilution (mean value of volume balance plus one standard deviation) or increased need of red blood cell transfusion/day (average transfusion rate + 2 standard deviations). Pre- and postoperative liver function was assessed by MELD and Child-Pugh scores as well as bilirubin, GOT, GPT and gGT values. Coagulation was monitored by aPTT and platelet counts. Basic surgical data and the postoperative outcome of the three groups were compared.

Secondary potentially significant parameters, such as disease severity, age etc. were correlated with the incidence of bleeding complications and finally a multivariate logistic regression analysis was performed to measure the influence of all parameters on actual bleeding risk.

A total of 57 bleeding events occurred. Argatroban and switched patients were 2,5 times more often and significantly more affected than the heparin group (46,5% and 41,2% vs. 17,5%, $p < 0,001$ and $p = 0,011$). The risk of bleeding initially was significantly increased in the argatroban group (OR: 4,1 $p < 0,001$). However, comparison of disease severity (SAPS II score), postoperative liver function, platelet counts, comorbidities and duration of surgery was significantly less favourable among argatroban patients. These parameters as well as the age of the patient showed an influence on the risk of bleeding complications in correlation analyzes. Including these confounders the increased bleeding risk with argatroban was reduced (OR: 2,2 $p = \text{n.s. (0,06)}$), and was not longer significantly higher, even after additional factors were included in the sensitivity analysis.

Closer examination of the time point of a bleeding complication revealed that approximately half of the bleeding complications occurred prior to initiation of anticoagulation. However, since group affiliation was defined on the anticoagulant used in the course, argatroban appeared to have an increased bleeding rate. Especially in patients who were anticoagulated with argatroban, around 70% of bleeding complications occurred before initiation of anticoagulation.

Therefore, a further comparison between patients with bleeding complications after starting the anticoagulation with those who had no bleeding complication at any time at intensive care unit, confirmed the assumption that less postoperatively applied anticoagulant, but rather concomitant factors such as comorbidities, disease severity and coagulation parameters have a significant influence on the risk of bleeding.

Based on this study, it can therefore be established that postoperative bleeding complications after cardiothoracic surgery occur even before anticoagulation is started. Bleeding complications were also significantly dependent on factors of coagulation, age or disease severity. Taking into account the above-mentioned aspects, the number of patients included was too small to provide statistically valid information on the actual risk of bleeding under argatroban compared to heparin. However, argatroban was not associated with a significantly increased risk of bleeding complications. However, due to the lack of an antidote, the indication for the administration of argatroban for postoperative anticoagulation after cardiothoracic surgery should actually be individually and critically evaluated.

2 Einleitung

Eine Antikoagulation, zusammengesetzt aus dem griechischen „anti“ (gegen) und dem lateinischen „coagulare“ (gerinnen, stocken), bezeichnet im medizinischen Sprachgebrauch das aktive Verhindern der Blutgerinnung.

Physiologisch führen die verschiedenen Mechanismen der Blutgerinnung bei Verletzungen zu einem raschen Verschluss verletzter Blutgefäße und schützen so vor einer übermäßigen Blutung. Dabei wird die Blutgerinnung lediglich durch Kontakt des Blutes mit Luft oder verschiedenen Gewebestrukturen, wie er bei Gewebstraumata zustande kommt, aktiviert.

Dieses System kann jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören Endothelalterationen durch Traumata, Entzündungen, Operationen oder ähnliches, Blutstromveränderungen wie beispielsweise Verlangsamungen durch Immobilität oder Verwirbelungen, sowie Veränderungen der Blutzusammensetzung etwa durch Duretika- oder Cumarin-Therapie oder Protein C- bzw. S- und Antithrombin-III-Mangel (Leberfunktionsstörungen). Veränderungen in diesen drei Bereichen, der sogenannten Virchow-Trias, können dazu führen, dass die Blutgerinnung auch ohne das Vorliegen der genannten physiologischen Faktoren aktiviert wird und Thrombosen entstehen. Somit liegt bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff eine erhöhte Gerinnungsneigung vor. Ihre Gefahr, eine Thrombose zu entwickeln, ist um ein vielfaches erhöht.

Zur Thromboseprophylaxe wird daher bei hospitalisierten Patienten, insbesondere nach chirurgischen Eingriffen, routinemäßig eine Antikoagulation durchgeführt. Hierbei ergibt sich in der Praxis ein Konflikt zwischen postoperativer Blutungs- und Thromboseneigung, dem durch die Wahl des geeigneten Antikoagulans und seiner Dosierung sowie durch Berücksichtigung individueller Kofaktoren begegnet werden muss.

Bislang existieren nur wenige Daten zur Antikoagulation mit Argatroban in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen.

2.1 Postoperative Antikoagulation nach kardiochirurgischen Eingriffen auf Intensivstation

2.1.1 Hintergrund

Die postoperative Antikoagulation nach kardiochirurgischen Eingriffen zielt zunächst einmal auf die Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen wie Tiefe Venenthrombosen (TVT) oder Lungenarterienembolien (LAE) ab.

Postoperative Immobilität, Art der durchgeführten Anästhesie, OP-Dauer und -Verfahren beeinflussen bzw. erhöhen das Risiko für derlei Ereignisse [30]. Nach gefäß- oder kardiochirurgischen Eingriffen liegt das postoperative 30-Tage-Risiko für eine TVT rund 3-fach über dem nach allgemeinchirurgischen Eingriffen [4]. Ebenso zeigen Patienten auf Intensivstationen ein hohes Risiko (10-30%), eine TVT zu entwickeln [3, 19].

Zwar werden diese nach kardiochirurgischen Eingriffen nur sehr selten diagnostiziert (<1%), verschiedene Studien zeigen jedoch hohe Raten an „stummen“, also wenig- bis asymptomatischen Ereignissen (10-48%, im Mittel 20%), bei Patienten mit rein mechanischer Prävention (Kompressionsstrümpfe, Intermittierende pneumatische Kompression), bzw. Aspirin-Prophylaxe [32, 83, 86].

Lungenarterienembolien treten nach CABP-OPs je nach Studie, Diagnostik und Präventionsmaßnahmen in 1-9,5% der Fälle auf [32, 82]. Neuere Studien lassen jedoch vermuten, dass auch hier höhere Inzidenzen bei klinisch unauffälligen Patienten ohne Antikoagulation vorliegen (10-25,%) [57, 61, 95].

Dies liegt daran, dass die Symptome der Patienten wie Dyspnoe, Thoraxschmerz, Tachykardie, Schwellungen der Beine, niedrige Sauerstoffsättigung oder Fieber teilweise unspezifisch sind und häufig auf Komorbiditäten, Überwässerung oder OP-Traumata zurückgeführt oder dadurch kaschiert werden [33, 81, 95].

Potentiell stellt eine LAE, symptomatisch oder nicht, eine vitale Bedrohung dar, thrombembolische Komplikationen erhöhen das Risiko einer erneuten TVT oder der Manifestation eines postthrombotischen Syndroms [28, 78].

Sowohl die hohen Raten an unentdeckten thrombembolischen Ereignissen, als auch deren mögliche langfristige Folgeschäden bzw. hohe Mortalitätsraten und das bis zu dreifach erhöhte Risiko für TVTs nach Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen, insbesondere im Intensivstations-Setting, machen somit eine postoperative Prophylaxe unter Einbeziehung einer adäquaten Antikoagulation notwendig.

Die aktuelle S3 AWMF-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thrombembolie (Stand 15.10.2015) empfiehlt zur standardmäßigen Antikoagulation nach mittleren bis großen Herz-Thorax-Chirurgischen Eingriffen unfraktioniertes- (UFH) oder niedermolekulares Heparin (NMH). Beide reduzieren die Rate an TVTs und Lungenarterienembolien deutlich [2]. Hierbei gibt es bislang nur wenige und meist kleine oder nicht randomisierte Studien, die keinem der beiden Verfahren den Vorzug geben [79]. Vielmehr zeigen diese eine Tendenz, die beiden Alternativen in Bezug auf Sicherheit und Effektivität als gleichwertig anzusehen [14, 27, 72, 73]. Die bessere Antagonisierbarkeit des UFH gegenüber dem niedrigeren Risiko einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie (HIT) unter NMH sollten jedoch individuell bedacht werden.

2.2 Heparin

Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin wurde im frühen 20. Jahrhundert entdeckt, sein Wirkmechanismus wurde letztlich in den 1970er Jahren geklärt [29].

2.2.1 Aufbau, Wirkung und Pharmakokinetik

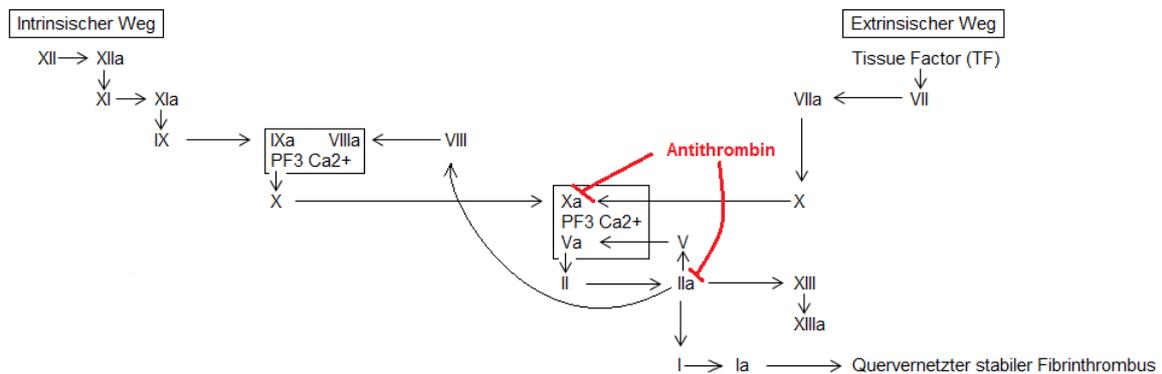
Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein heterogenes Gemisch verzweigter Glykosaminoglykane mit einem Molekulargewicht zwischen 3.000 und 30.000 kDa. Um antikoagulativ wirken zu können benötigt es Antithrombin III (AT III), dessen Aktivität es durch Bindung an selbiges und eine darauffolgende Konformationsänderung im AT III auf das bis zu 4.000-fache steigert. Diese Konformationsänderung ist verantwortlich für die effizientere Inhibition von Faktor Xa. Längerkettige Heparin-Moleküle binden zudem an Thrombin (IIa) und hemmen dieses somit [20, 58, 77].

UFH weist eine hohe Plasmaeiweißbindung auf, wodurch - insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit erhöhten Akute-Phase-Proteinen - eine starke Wirkungsvariabilität vorliegen kann [43, 110]. Eliminiert wird UFH dosisunabhängig renal und in höherer Dosis vor allem über einen sättigbaren zellulären Mechanismus. Längere Ketten werden dabei schneller eliminiert als kürzere Moleküle [21, 29].

Niedermolekulares Heparin (NMH) ist ein Gemisch aus Glykosaminoglykanen mit einem Molekulargewicht zwischen 2.000 und 9.000 kDa, welche durch enzymatische oder chemische Spaltung aus UFH gewonnen werden. NMH bindet ebenfalls an AT III. Aufgrund der kürzeren Ketten, welche größtenteils nicht an Faktor IIa binden können, wird jedoch vor allem und stärker Faktor Xa gehemmt [38]. Durch eine geringere Plasmaproteinbindung variiert die therapeutische Breite weniger als bei UFH. Die Elimination erfolgt dosisunabhängig renal, weshalb bei Nierenfunktionseinschränkung eine Dosisanpassung vorgenommen werden sollte [13, 29, 105].

UFH kann durch i.v. Gabe von Protamin antagonisiert werden [17].

Abbildung 1: Schaubild zur Sekundären Hämostase (vereinfacht)



2.2.2 Anwendung

UFH kann sowohl intravenös als auch subkutan angewendet werden. Je nach Darreichungsform variieren die Bioverfügbarkeit und der Wirkungsbeginn. Direkt postoperativ wird eine intravenöse Applikation aufgrund der besseren Steuerbarkeit bevorzugt. Im weiteren postoperativen Verlauf kann auf eine subkutane Applikation umgestellt werden. Dies kann entweder zweimal mittels UFH oder einmal täglich mit NMH erfolgen. Dieser Umstand ist bei gleichwertiger (in einigen Studien besserer) Effektivität in Bezug auf die Prävention thrombembolischer Ereignisse ein klarer Vorteil des NMH [44, 46].

Die Therapieüberwachung und Dosisanpassung erfolgt bei UFH-Therapie über eine engmaschige Kontrolle der aPTT. Der Zielwert sollte dabei das 2-3-fache des Ausgangswertes erreichen. Die Therapie mit NMH muss nicht routinemäßig kontrolliert werden. Bei Bedarf (Nierenfunktionseinschränkungen o.ä.) kann auf die Anti-Xa-Aktivität zurückgegriffen werden. Beide Kontrollverfahren haben jedoch Einschränkungen. Die aPTT ist durch vielerlei Faktoren beeinflussbar (Gerinnungsfaktoren, Akute Phase-Proteine, etc.) und über- bzw. unterschätzt dadurch leicht die tatsächliche Gerinnungssituation und somit das Risiko für Thrombembolien oder Blutungen [93]. Verschiedene Studien legen nahe, dass das standardisierte Monitoring der UFH-Therapie mittels aPTT überdacht und durch Anti-Xa-Aktivitäts-Kontrollen [7, 93] oder sogar durch die Anti-Thrombin-Aktivität ersetzt werden sollten [40]. Dies wird aufgrund der schnelleren und kostengünstigeren Verfügbarkeit der aPTT im klinischen Alltag derzeit jedoch nicht durchgeführt.

2.2.3 Komplikationen

Trotz des erwiesenen Nutzens von Heparin zur Thrombembolie-Prophylaxe ist der Einsatz nicht unproblematisch.

Grundsätzlich ist das Risiko für Blutungsereignisse unter Antikoagulation erhöht, so auch unter Heparin. In einer multizentrischen Studie mit etwa 3.700 medizinisch-chirurgischen Patienten auf der Intensivstation wurde unter Heparin-Therapie eine Blutungsrate von 13,1% festgestellt, 6% hatten schwere Blutungen [59]. Zahlreiche weitere Studien befassen sich mit dem Blutungsrisiko unter Heparin-Therapie. Die Rate an Blutungskomplikationen jeglicher Art liegt dabei zwischen 2 und 24% [12], wobei die Daten zum Risikovergleich zwischen UFH und NMH divergieren.

Ein weiteres Problem unter Heparin-Therapie ist die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II (im Folgenden HIT II). Dabei werden IgG-Antikörper gegen Komplexe aus Heparin und Plättchen Faktor 4 (PF4) auf der Oberfläche von Thrombozyten gebildet. Durch Bindung entstehen IgG-Heparin-PF4-Komplexe. Über ihren Fc-Teil können die IgG-Antikörper dann an Rezeptoren der Thrombozyten binden und diese somit aktivieren. Es kommt zur weiteren Freisetzung von PF4, welche über einen positiven Feedback-Mechanismus die Reaktion verstärkt, sowie zur Thrombozytenaggregation [101]. Durch diese Vorgänge wird das Heparin neutralisiert. Zudem kann bei HIT-Patienten eine vermehrte Thrombin-Bildung beobachtet werden [102]. Die Folge sind ein Abfall der Thrombozytenzahl, venöse und arterielle Thrombosen mit den potentiell lebensbedrohlichen Folgen der Lungenarterienembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, TVT und folgend notwendige Amputationen betroffener Extremitäten [68].

Nach herzchirurgischen Eingriffen entwickeln ca. 50% der Patienten HIT-IgG-Antikörper [96]. Nur ein Bruchteil dieser Antikörper ist jedoch in der Lage, Thrombozyten zu aktivieren, wovon wiederum nur ein kleiner Teil einen Thrombozytenabfall zeigt und ein noch geringerer Anteil eine Thrombose entwickelt [35]. So tritt eine HIT II bei ca. 1-5% der Patienten unter Heparin-Therapie auf, wobei UFH ein höheres Risiko als NMH birgt [62, 89, 104]. Klinisch kann der 4T-Score (4 T's = **T**hrombocytopenia, **T**iming, **T**hrombosis and the absence of **o**ther explanation(s)) einen Hinweis auf das Vorliegen einer HIT II geben [100]. Wichtig ist dabei auch der zeitliche Rahmen: Eine HIT II tritt in den allermeisten Fällen zwischen Tag 5 und 10-14 nach Heparin-Erstgabe auf [34, 103].

Abbildung 2: 4T-Score als Pre-Test Scoring-System bei HIT, in Anlehnung an [69]

4Ts	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Thrombozytenabfall > 50%, Nadir $\geq 20.000 \cdot 10^9/l$	Thrombozytenabfall 30-50%, Nadir $10-19 \cdot 10^9/l$	Thrombozytenabfall < 30%, Nadir $< 10 \cdot 10^9/l$
Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls	5-10 Tage nach Heparin-gabe oder ≤ 1 Tag (bei Heparin-Exposition innerhalb der letzten 30 Tage)	> 10 Tage nach Heparin-gabe oder ≤ 1 Tag (bei Heparin-Exposition innerhalb der letzten 31-100 Tage)	< 4 Tage nach Heparin-gabe ohne vorherige Heparin-Exposition
Thrombose oder andere Komplikation	Neue Thrombose (bestätigt), Hautnekrose, akute systemische Reaktion nach Heparin-Bolus	Progressive oder wiederholte Thrombose, nicht nekrotisierende (erythematöse) Hautläsionen, Thromboseverdacht (nicht bestätigt)	Keine Thrombose oder andere Komplikation
Andere Ursachen für eine Thrombozytopenie	Keine andere Ursache	Mögliche andere Ursache	Andere Ursache nachgewiesen

Bei klinischem Verdacht (T-Score > 4) sollte ein sofortiger Stopp der Heparin-Therapie und eine Umstellung auf eine Heparin-freie Antikoagulation eingeleitet werden. Sinnvoll sind dabei aufgrund der erhöhten Thrombin-Produktion direkte Thrombin-Inhibitoren [35]. Zur Sicherung der Diagnose wird ein HIT-ELISA durchgeführt, als Bestätigungstest kann ein Heparin-induzierter Plättchen-Aggregationsassay (HIPAA) dienen [6].

Oftmals sind chirurgische Patienten schon vor der eigentlichen Operation hospitalisiert und im Zuge dessen antikoaguliert worden. Schon während dieser Phase können sich Antikörper gebildet haben, ohne dass dieses immunologische Phänomen bemerkt worden wäre. In diesem Fall kann eine HIT II auch direkt nach Heparin-Gabe auftreten, die zeitliche Bedingung träge dann nicht zu. Erschwert wird die Diagnose bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine. Oftmals kommt es dabei bereits intraoperativ zu einem Abfall der Thrombozytenzahl [39, 71], teilweise wird dieser durch mögliche intraoperative Blutungen noch aggraviert.

Letztlich ist in diesen Fällen die Genese einer Thrombozytopenie nicht unmittelbar sicher zu eruieren. Im Falle einer tatsächlich vorliegenden HIT II hätte eine Fortführung der Antikoagulation mit Heparin jedoch schwerwiegende oder gar lebensgefährliche Komplikationen zur Folge, sodass im klinischen Alltag häufig bereits jeder unklare Thrombozytenabfall bis zum Beweis des Gegenteils als HIT II behandelt und eine alternative Antikoagulation eingeleitet wird.

2.3 Argatroban

Argatroban ist ein selektiver direkter Thrombin-Inhibitor, der in den 1980er Jahren erstmals entdeckt wurde [75, 76].

2.3.1 Aufbau, Wirkung und Pharmakokinetik

Argatroban ist ein synthetisch hergestelltes L-Arginin-Derivat mit einem Molekulargewicht von 527 Da [8, 15]. Es gehört zu den direkten Thrombin-Inhibitoren und wirkt durch reversible, AT-III-unabhängige Bindung an das aktive Zentrum des Thrombins [24]. Dabei kann es sowohl freies als auch Fibrin-gebundenes Thrombin inaktivieren [106]. Als Folge wird die Fibrin-Bildung und die Aktivierung der Faktoren V, VIII, XIII und Protein C gehemmt [91].

Argatroban wird in der Leber metabolisiert und biliär ausgeschieden, weswegen eine Dosisanpassung bei hepatischer Dysfunktion vorgenommen werden sollte. Eine Einschränkung der Nierenfunktion hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit. Diese liegt bei Gesunden bei ca. 45 Minuten, etwa vier Stunden nach Beendigung der intravenösen Applikation ist Argatroban nicht mehr nachweisbar [91].

Für Argatroban steht derzeit kein Antidot zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung bleibt lediglich die Option der symptomatischen Therapie.

2.3.2 Indikation

Primär zugelassen ist Argatroban als alternatives Antikoagulans bei Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesener HIT II.

Neben einer Thrombopenie stellen auch das Auftreten von Ischämien oder Embolien.(vgl. 2.2.3), ein ungewöhnliches Blutungsverhalten sowie eine gestörte Mikrozirkulation einen möglichen Hinweis auf eine HIT II dar. Eine gestörte Mikrozirkulation kann sich anhand des klinischen Eindrucks der Haut mit Marmorierung, Blässe etc. darstellen, aber auch unter dem klinischen Bild einer intestinalen Minderperfusion in Form einer non-okklusiven Darmischämie (NOMI). Solch eine NOMI ist mit einer Inzidenz zwischen 0,67/1.000 und 6,09/1.000 CPB-Patienten (je nach diagnostischen Mitteln) zwar eine seltene jedoch aufgrund der extrem hohen Mortalität (bis zu über 90%) hoch gefürchtete Komplikation nach kardiochirurgischen Operationen [31, 52].

Anders als bei Heparin kommt es dabei nicht zur Bildung von Argatroban-Antikörpern, die die Aktivität und Wirkung von Argatroban verändern [99], Kreuzreaktivitäten sind ebenfalls nicht beschrieben [98]. Argatroban gilt hierbei als sichere und effektive Alternative zu Heparin,

welche Komplikationen wie neuerliche Thrombosen, Tod und Amputationen aufgrund einer Thrombose verhindert ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko zu zeigen [22, 55, 64, 66, 92].

Verschiedene, meist kleinere Studien, befassen sich mit der Anwendung von Argatroban nach oder sogar während kardiovaskulären Operationen als primäre oder sekundäre Antikoagulation und bestätigen Argatroban auch bei diesem Einsatz als sicheres Antikoagulans [22, 74, 84, 109].

Auch in der Therapie des akuten Schlaganfalls [53, 97], als Antikoagulans bei Akutdialysen bei Intensivpatienten [51, 67], in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes [45] oder des akuten Koronarsyndroms [108] und einigen anderen Bereichen hat sich die Verwendung von Argatroban in jeweils einzelnen Studien als sicher und effektiv herausgestellt.

2.3.3 Anwendung

Argatroban wird ausschließlich intravenös angewendet. Zur Behandlung einer HIT II wird eine Dosis von initial 2 µg/kg/min empfohlen, bei kritisch kranken Patienten oder einer eingeschränkten Leberfunktion entsprechend reduzierte Initialdosen. Zwei Stunden nach Anwendungsbeginn ist die aPTT zu kontrollieren. Hierbei sollte der Zielwert das 1,5-3,0-fache des Ausgangswertes erreichen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Fortlaufende aPTT-Kontrollen sollten durchgeführt werden, um eine mögliche Über- oder Unterdosierung zu erkennen und die Dosis anpassen zu können.

2.3.4 Komplikationen

Probleme ergeben sich wie bereits erwähnt bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Aufgrund einer bei diesen Patienten verlangsamten Elimination verlängert sich die Halbwertszeit, die Zeit bis zur kompletten Wiederherstellung der Gerinnungssituation (5 bis 20 Stunden) und ebenso die Zeit bis zum Erreichen des therapeutischen Bereichs. Die Anfangsdosis sollte bei diesen Patienten auf 0,5 µg/kg/min reduziert und eine erste Kontrolle der aPTT erst nach 4-5 Stunden durchgeführt werden [63, 94].

Verschiedene Studien befassen sich mit dem Einsatz von Argatroban bei kritisch kranken Patienten mit (Verdacht auf) HIT II, insbesondere im Intensivstations-Setting. Auch hier sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Dabei reichen die Empfehlungen von 0,2 µg/kg/min bei Patienten mit Multiorgandysfunktion [11, 85] über 0,4 µg/kg/min [49] bis zu 0,5 µg/kg/min bei Patienten ohne und 1,0 µg/kg/min bei Patienten mit thrombembolischem Ereignis [1].

Eine Studie von Keyl et al. zum Einsatz von Argatroban nach herzchirurgischen Eingriffen zeigt, dass auch hier eine deutlich verlängerte Halbwertszeit vorliegt (2,7 h), insbesondere bei begleitender Leberdysfunktion. Eine Assoziation zwischen Argatrobanwirkung und erhöhten Bilirubin- sowie erniedrigten Albumin-Werten und dem Patientenalter scheint vorhanden zu sein [48].

2.4 Blutungskomplikationen

2.4.1 Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Operationen

Das Risiko für postoperative Blutungen nach herzchirurgischen Eingriffen ist Gegenstand verschiedener Studien. Christensen et al. fanden in einer retrospektiven Studie mit über 1.100 Patienten eine Blutungsrate von 6% nach CABP-Operationen, gemessen an erhöhten Drainagefördermengen [18]. Bei Stone et al. waren es in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 1.491 Patienten sogar 52,9% CABP-assoziierte Blutungen [90]. Lopes et al. haben in einem integrativen Review aus 17 Studien verschiedene Patienten- (z.B. männliches Geschlecht, niedriger BMI, Diabetes mellitus) OP- (z.B. CABP-OPs mit mehr als drei Bypassen, OP-Dauer, Klemmzeit) und postoperative (z.B. Fibrinogen-Level, metabolische Azidose) Prädiktoren für schwere Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen herausgearbeitet [70].

2.4.2 Blutungskomplikationen unter Argatroban-Therapie

HIT II Patienten unter Argatroban-Therapie haben in meist kleinen Studien mit bis zu 34 Patienten ein Blutungsrisiko von 6-22% [5, 50, 54, 65, 88]. In einer retrospektiven Studie von Lewis et al. mit 697 Patienten bluten 6% der HIT II-Patienten mit Argatroban [65], von 269 Patienten bei Hursting et al. sind es 7,1% [42].

Zur Blutungsgefahr unter Argatroban bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen gibt es nur wenige meist sehr kleine (bis zu 39 Patienten) Studien, in denen das Risiko für eine Blutung unter Argatroban zwischen 11,0% und 29% liegt [10, 11, 25, 47, 87].

Risikofaktoren für derlei Blutungen sind große und lange Operationen, Bilirubinwerte >3 mg/dl, Thrombozytenzahlen $<70 \cdot 10^9/l$ und ein Patientengewicht >90kg [25].

Die Datenlage bezüglich des Blutungsrisikos unter Argatroban nach herzchirurgischen Operationen ist relativ dünn. Nach CABP-Operationen kommt eine Studie mit 39 Patienten auf 10,2% signifikanter Blutungen [41], in einer weiteren Studie mit 31 Patienten sind es 64,5%, wobei die Autoren jedoch Ursachen wie niedrige postoperative Hb-Werte oder häufige Blutentnahmen für die zugrunde liegende hohe Zahl an Transfusionen annehmen [109].

2.5 Ziel der Arbeit

Nach kardiochirurgischen Eingriffen ist eine adäquate Antikoagulation zur Vermeidung thrombotischer Komplikationen unerlässlich. Im klinischen Alltag besteht hierbei die Herausforderung, der diametral hierzu bestehenden postoperativen Blutungsgefahr durch die Antikoagulation keinen Vorschub zu leisten.

Postoperativ erfolgt die Antikoagulation meist mittels Heparin. Bei Patienten mit einer Thrombopenie $<100.000/\mu\text{l}$ unter bestehender Antikoagulation mit Heparin könnte eine HIT II vorliegen, eine alternative Antikoagulation wäre dann zwingend notwendig. Im klinischen Alltag besteht häufig nicht die Zeit, eine HIT II-Abklärung abzuwarten, ehe die Antikoagulation von Heparin auf eine Alternative, z.B. Argatroban umgestellt werden muss. Erschwerend kommt bei Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine hinzu, dass im Anschluss an dieses Verfahren häufig Thrombopenien auftreten. Eine Differenzierung ist oftmals schwierig, insbesondere bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Mikrozirkulationsstörung. In solchen Fällen erfolgt eine Antikoagulation mit Argatroban und nicht mit Heparin. Bei kritisch kranken Patienten und solchen mit eingeschränkter Leberfunktion ist der Abbau von Argatroban verzögert, weshalb eine Akkumulation auftreten kann, verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko.

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich von Blutungskomplikationen unter Argatroban zur Antikoagulation in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Heparin. Hierbei ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Treten bei Patienten unter Argatroban mehr Blutungskomplikationen postoperativ auf im Vergleich zu Heparin?
2. Welche Faktoren beeinflussen das postoperative Blutungsrisiko?
3. Wie hoch ist das tatsächliche Risiko einer Blutungskomplikation unter Argatroban im Vergleich zu Heparin?

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Zwischen 02/2010 und 03/2011 wurden in einer Kooperation der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie und der Klinik der Inneren Medizin (IV) für Nephrologie des Universitätsklinikums des Saarlandes die Daten von 865 Patienten gesammelt. Diese wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Identifikation von Risikomarkern für die Entwicklung postoperativer Komplikationen und für das Outcome ausgewertet.

Eingeschlossen worden waren Patienten mit einem elektiven Herz-Thorax-Chirurgischen Eingriff und geplantem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die entsprechend dem Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes (Ha 199/09) über 18 Jahre alt waren und eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten.

Die aktuelle Arbeit basiert auf den Daten dieser Patienten. In einer retrospektiven Auswertung wurde die Blutungsgefahr unter Argatroban zur Antikoagulation in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Heparin untersucht.

Die postoperative Antikoagulation erfolgte bei Verdacht auf oder nachgewiesener HIT II mit Argatroban. Kriterien für einen solchen Verdacht waren eine Thrombopenie, ein thromboembolisches Ereignis bei Ausschluss anderweitiger Emboliequellen oder eine Mikrozirkulationsstörung einschließlich einer Non-occlusive-Mesenteric-Ischemia (NOMI) sowie ein ungewöhnliches intraoperatives Blutungsverhalten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die

- direkt postoperativ mindestens 48 Stunden auf der Intensivstation der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie lagen
- während dieser Zeit mit Heparin oder Argatroban antikoaguliert wurden.

Ausschlusskriterien waren

- ein Intensivstationsaufenthalt kürzer als 48 Stunden
- endogene Faktoren, die eine Blutungskomplikation begünstigen (Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom)
- Blutungen, die nicht direkt auf eine postoperative Antikoagulation zurückgeführt werden können (rupturiertes Bauchortenaneurysma)

3.3 Beobachtungszeitraum

Betrachtet wurde die gesamte postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Der OP-Tag bis 7 Uhr des Folgetages wurde als Tag 0 definiert, die folgenden 24 Stunden als Tag 1 festgesetzt. Ebenso wurde mit den darauffolgenden Tagen verfahren. Die Tage 1-3, 4-6 und 7 bis zum Ende des Intensivstationsaufenthaltes wurden jeweils zu einer Beobachtungsperiode zusammengefasst.

Nur der erste postoperative Aufenthalt von mindestens 48 Stunden ging in die Auswertung ein, auch wenn ggf. im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes eine oder mehrere Rückverlegungen auf die Intensivstation erfolgten.

3.4 Erfasste Parameter und Definitionen

3.4.1 Blutungskomplikationen

Der Endpunkt Blutungskomplikation wurde definiert als:

1. In der Akte dokumentierte klinische Aspekte einer Blutungskomplikation
2. Abfall des Hb um mehr als zwei Punkte
3. Erhöhter Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten

Die dokumentierten Blutungskomplikationen waren erhöhte Drainagefördermengen, Rethorakotomiebedarf aufgrund hämodynamischer Instabilität, Perikardtamponade und klinischer Verdacht auf intrathorakale Blutung.

Ein Abfall des Hb um mehr als zwei Punkte kann im perioperativen Setting einer Blutung aber auch einer Verdünnung aufgrund hoher Volumenzufuhr entsprechen. Eine Verdünnung wurde angenommen, wenn die Volumenbilanz ((Kolloide(ml/24h) + Kristalloide(ml/24h) + Freies Wasser (ml/24h))- Diurese (ml/24h)) größer als der Mittelwert aller Patienten plus eine Standardabweichung betrug. Nur wenn eine Verdünnung ausgeschlossen werden konnte, wurde ein Hb-Abfall um mehr als zwei Punkte als Blutungskomplikation gewertet.

Ein erhöhter Erythrozyten-Transfusions-Bedarf wurde angenommen, wenn der Bedarf eines Patienten größer als der durchschnittliche Bedarf an Erythrozytentransfusionen aller Patienten plus zwei Standardabweichungen war, um einen Ziel-Hb von mindestens 10 g/dl zu halten.

Für alle Patienten erfolgte eine Analyse zu vorgenannten Definitionen. War mindestens eine erfüllt, wurde der Endpunkt Blutungskomplikation als positiv bzw. aufgetreten gewertet.

In einer Subanalyse wurde untersucht, wann eine Blutungskomplikation auftrat:

1. Zeitlicher Bezug zur OP
2. Zeitlicher Bezug zum Beginn der postoperativen Antikoagulation

Unter der Vorstellung, dass die postoperative Blutungsgefahr mit der Zeit abnimmt, wurden 4 Zeiträume für das Auftreten einer Blutungskomplikation definiert (OP Tag, Tag 1-3, Tag 4-6, Tag 7 bis Ende des Intensivstationsaufenthaltes). Trat eine Blutungskomplikation bei einem Patienten mehrfach oder in mehreren der vier Zeiträume auf, so wurde das Kriterium Blutungskomplikation statistisch nur einfach als positiv gewertet.

Darüber hinaus sollte der Frage nachgegangen werden, ob Blutungskomplikationen nur nach oder auch bereits vor dem Beginn der Antikoagulation auftreten, um den tatsächlichen Ein-

fluss der Antikoagulation auf das Auftreten von Blutungskomplikationen untersuchen zu können.

3.4.2 Einteilung der Patienten nach Art der Antikoagulation

Um die Blutungsgefahr unter Argatroban zur Antikoagulation in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Heparin beurteilen zu können, wurden alle eingeschlossenen Patienten in drei Gruppen (Gruppe A-C) aufgeteilt:

Gruppe A: Postoperative Antikoagulation ausschließlich mit Heparin

Gruppe B: Postoperative Antikoagulation ausschließlich mit Argatroban

Gruppe C: Postoperative Antikoagulation zunächst mit Heparin, im weiteren Verlauf Wechsel zu Argatroban

3.4.3 Erfassung der prä- und postoperativen Leberfunktion

Zur Beurteilung der präoperativen Leberfunktion wurden die Patientenakten nach vordokumentierten Leberschäden (Hepatitis, Alkohol, Zirrhose cardiaque, Pulmonale Hypertonie, Sonstige) durchsucht und das Child-Pugh-Stadium sowie der MELD-Score am Aufnahmetag berechnet. Dies erfolgte durch das im Internet frei verfügbare Rechenprogramm des Labor Limbach Heidelberg.

Ein präoperativer Leberschaden wurde angenommen, wenn die Gesamtbilirubinkonzentration über der laborspezifischen Norm lag und gleichzeitig eine Erhöhung der GPT, GOT oder gGT bzw. eine erniedrigte Albumin- oder AT III-Konzentration vorlagen.

Ein postoperativer Leberzellschaden wurde definiert als Anstieg der GPT und/oder der gGT über das zehnfache der laborspezifischen Normen während des Intensivstationsaufenthaltes.

Außerdem wurden die maximale Gesamtbilirubinkonzentration und der maximale MELD-Score während des Intensivstationsaufenthaltes dokumentiert.

3.4.4 Gerinnungsmonitoring

Um die Gerinnungssituation zu beurteilen, gingen verschiedene dokumentierte Parameter in diese Auswertung ein:

- Die maximale aPTT in den ersten 24h nach Argatroban- bzw. Heparin-gabe
- Vorbestehende Medikation mit Marcumar, weitergeführt in der postoperativen Periode
- Die Anzahl der gegebenen Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Plavix) während Argatroban- bzw. Heparin-gabe
- Die Zahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate
 - a) Insgesamt während des Intensivaufenthaltes
 - b) durchschnittlich pro Beobachtungstag
 - c) Für einzelne Zeiträume (OP-Tag, Tag 1-3 und 4-6)
- Die Thrombozytenzahlen präoperativ und an Tag 1, sowie ihr Minimum in den ersten drei, sechs und weiteren Tagen bis zum Ende des Intensivaufenthaltes
- Ein Abfall der Thrombozytenzahl unter $100 \cdot 10^9/l$
- Postoperative Protamingabe
- Präoperative Heparinisierung

3.4.5 Re-Thorakotomien/ Re-OPs

Re-Thorakotomien bzw. Re-OPs wurden erfasst, um die nach einem erneuten chirurgischen Eingriff initial wieder erhöhte Blutungsgefahr zu berücksichtigen.

Dabei wurde differenziert:

- Re-Thorakotomien aufgrund einer Blutungskomplikation oder eines Blutungsverdachtes
- Re-OPs aufgrund blutungsunabhängiger anderer Anlässe
- Frühe (Tag 1-3), mittelspäte (Tag 3-6) und späte (Tag 7- Ende des Intensivstationsaufenthaltes) Re-OPs

Es wurden alle Patienten, mit und ohne Re-Thorakotomie/Re-OP, nur einmal betrachtet. Bei Patienten mit einer Re-Thorakotomie wurde dies als Komplikation vermerkt, die weitere Beobachtung des Patienten bezüglich Antikoagulation, Transfusionsbedarf, Lebersituation, etc. wurde anschließend direkt wieder aufgenommen.

3.5 Statistische Datenanalyse

Die Daten zur Charakterisierung der Patienten, des klinischen Verlaufs und des Outcomes wurden aus den Patientenakten und aus der Datenbank der "interdisziplinären nephrologisch-herzthoraxchirurgischen Studie" entnommen und anonymisiert in einer Excel-Datei erfasst.

Die gesammelten Daten wurden mittels SPSS Version 23.0 statistisch ausgewertet. Mittelwerte für metrische Daten wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt, nominalskalierte, binäre Daten mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p=0,05$ festgesetzt.

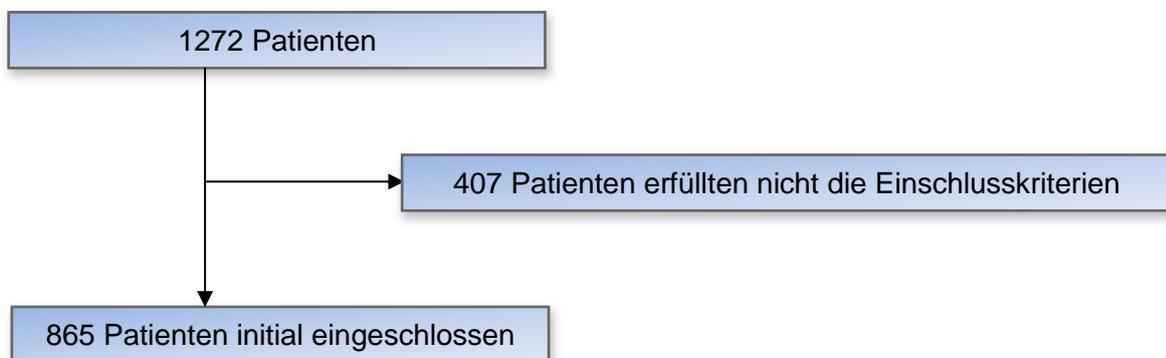
Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Parametern erfolgte eine Korrelationsanalyse. Die Frage der Unabhängigkeit von Risikofaktoren auf Blutungskomplikationen wurde mittels Regressionsanalysen untersucht. Den Einfluss dieser Risikofaktoren auf das Auftreten von Blutungskomplikationen unter Argatroban wurde anhand einer binären logistischen Regressionsanalyse untersucht. Um den tatsächlichen Einfluss des Argatrobans auf Blutungskomplikationen unabhängig von diesen Faktoren zu erhalten, wurde das Modell durch die im Vorfeld identifizierten Risikofaktoren als potentielle Confounder adjustiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Insgesamt wurden 1272 Patienten gescreent, die elektiv im Zeitraum von Februar 2010 bis März 2011 in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes an Herz (und Lunge) operiert wurden. 407 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht oder verweigerten die Teilnahme. Insgesamt konnten daher in die initiale Studie 865 Patienten eingeschlossen werden.

Abbildung 3: Flussdiagramm zur initialen Studienpopulation



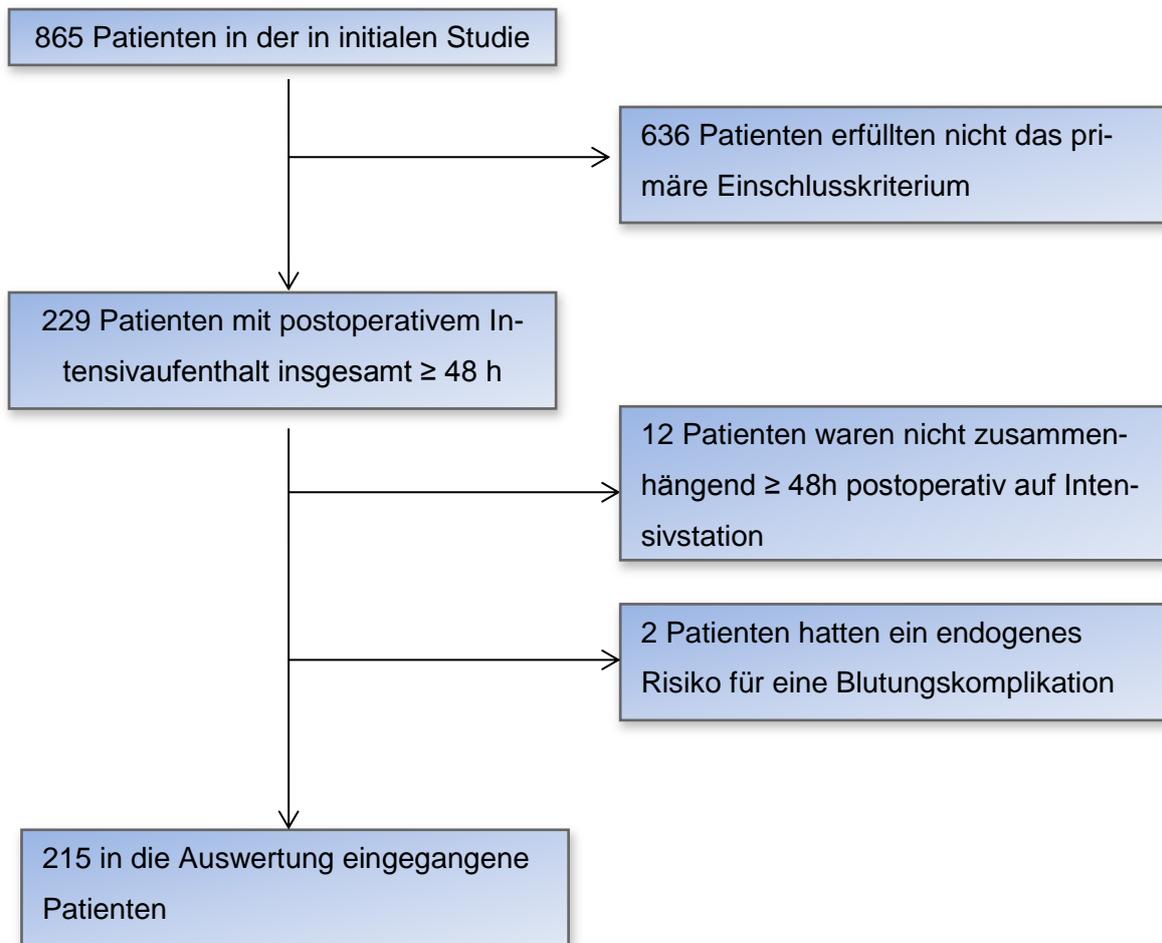
In der hier untersuchten Teilstudie zur Evaluation von Blutungskomplikationen auf der Intensivstation unter Argatroban nach kardiochirurgischem Eingriff waren 229 von diesen 865 Patienten postoperativ mindestens 48 Stunden auf der Intensivstation und erfüllten somit das primäre Einschlusskriterium.

12 Patienten wurden ausgeschlossen, deren Intensivstationsaufenthalt insgesamt zwar 48 Stunden oder länger betrug, aber keine zusammenhängende Beobachtungsdauer von mindestens 48 Stunden direkt postoperativ auf der Intensivstation aufwiesen, sondern zeitweilig auf eine Normal- oder Intermediate-Care-Station verlegt worden waren, um nach unterschiedlich langer Latenz nochmals auf die Intensivstation zurückzukehren.

Ebenso wurde ein Patient von der Auswertung ausgeschlossen, dessen Daten bezüglich des postoperativen Blutungsrisikos unter Antikoagulation aufgrund eines Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms nicht sicher beurteilt werden konnten. Ein weiterer Patient, welcher an einem rupturierten Bauchaortenaneurysma verstarb, wurde ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen.

Insgesamt konnten daher 215 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden.

Abbildung 4: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patientenpopulation

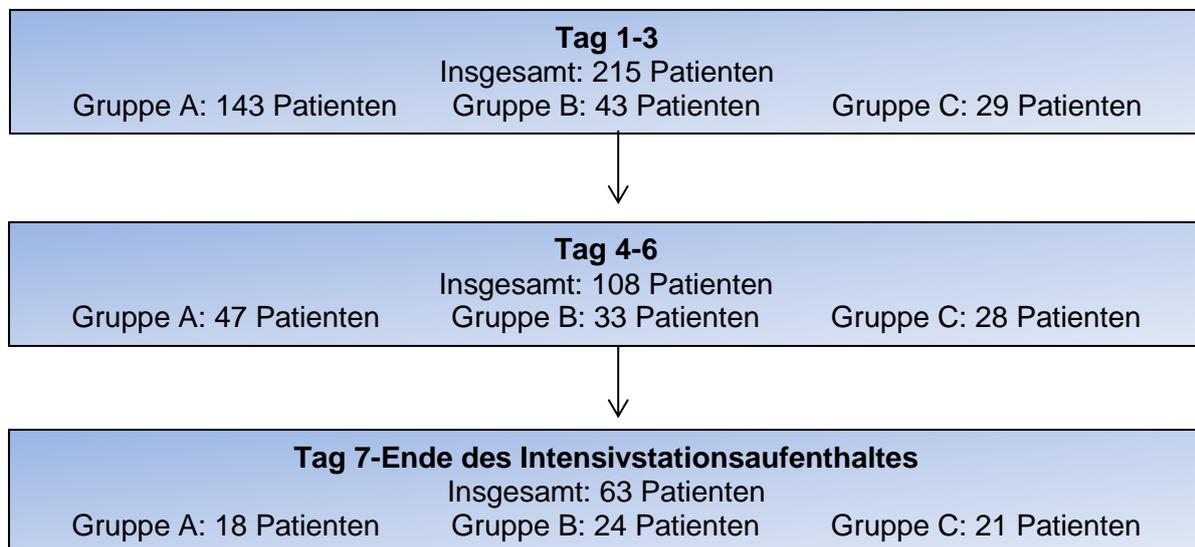


4.1.2 Patientendynamik im Verlauf

Die Beobachtung der Patienten insgesamt sowie die der drei Studiengruppen erfolgte einerseits über den gesamten Intensivstationsaufenthalt. Andererseits wurden beispielsweise beim Hb-Monitoring oder dem EK- bzw. TK-Verbrauch definierte Beobachtungszeiträume (Tag 1-3, Tag 4-6 und Tag 7-Ende des Intensivstationsaufenthaltes) betrachtet.

Dabei schrumpfte die Heparin-Gruppe von initial 143 Patienten auf im letzten Zeitfenster nur noch 18 Patienten. Die Argatroban-Gruppe halbierte sich lediglich (initial 43 Patienten, zum Schluss 24 Patienten), während die Wechsler-Gruppe um knapp ein Drittel kleiner wurde (initial 29 Patienten, zum Schluss 21 Patienten).

Abbildung 5: Flussdiagramm zur Patientendynamik im Beobachtungsverlauf



4.2 Patientendaten der drei Studiengruppen

4.2.1 Patientendaten allgemein

Postoperativ erhielten 143 Patienten ausschließlich Heparin (Gruppe A), 43 ausschließlich Argatroban (Gruppe B) und 29 Patienten wurden nach initialer Heparintherapie auf eine Antikoagulation mit Argatroban umgestellt (Gruppe C).

Nachfolgend sind die Patientendaten sowie relevante Komorbiditäten tabellarisch dargestellt.

Tabelle 1: Patientendaten und Komorbiditäten

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)	
Männer	60,9% (131)	63,6% (91)	48,8% (21)	n.s.	65,5% (19)	n.s.
Alter [Jahre]	69,8 ± 10,7	68,6 ± 11,6	71,5 ± 8,4	n.s.	74,4 ± 7,2	0,01
BMI [kg/m ²]	28 ± 4,8	28 ± 4	28 ± 5	n.s.	29 ± 7	n.s.
SAPS II Score	28,5 ± 15,3	26 ± 13	39 ± 14	<0,001	27 ± 20	n.s.
Euro-SCORE II	9 ± 9,1	8,6 ± 9,1	11,1 ± 10,1	n.s.	8,0 ± 7,1	n.s.
NYHA 0	7,9% (17)	7,0% (10)	4,7% (2)	n.s.	17,2% (5)	n.s.
NYHA I [%]	1,4% (3)	0,7% (1)	4,7% (2)			
NYHA II [%]	7,0% (15)	7,7% (11)	7,0% (3)			
NYHA III [%]	71,2% (153)	73,4% (105)	65,1% (28)			
NYHA IV [%]	12,6% (27)	11,2% (16)	18,6% (8)		10,3% (3)	
Diabetes([%]	29% (63)	24% (35)	35% (15)	n.s.	45% (13)	0,04
Hb [g/dl]	13,2 ± 2,0	13,3 ± 2,0	12,5 ± 1,9	0,02	13,8 ± 1,6	n.s.
HD präoperativ	3% (6)	3% (5)	2% (1)	n.s.	0% (0)	n.s.
Vorbekannte Leber- erkrankung	5% (10)	4% (6)	2% (1)	n.s.	10% (3)	n.s.
Chron. Lungenerkran- kung	17% (36)	15% (21)	19 % (8)	n.s.	24% (7)	n.s.

Unter den letztlich eingeschlossenen 215 Patienten waren mehr Männer als Frauen (60,9 % vs. 39,1%). In den einzelnen Gruppen waren Geschlecht und BMI relativ homogen verteilt. Patienten, die Argatroban erhielten, waren älter als diejenigen, die nur Heparin erhielten. Dieser Unterschied war bei den Wechslern statistisch signifikant im Vergleich zu den Patienten, die nur Heparin erhielten (68,6 vs. 74,4 Jahre; p=0,01).

Als signifikant unterschiedlich zeigte sich ansonsten nur noch die Krankheitsschwere (SAPS II Score) zwischen Patienten, die ausschließlich Heparin erhalten hatten im Vergleich zur Argatroban-Gruppe.

Im Hinblick auf die Komorbiditäten hatten nur sehr wenige Patienten präoperativ eine Lebererkrankung (5%) oder waren hämodialysepflichtig (3%). Bei knapp einem Drittel der Studienteilnehmer war ein Diabetes mellitus bekannt, signifikant mehr waren die Wechsler hiervon betroffen (24% vs. 45%; $p=0,04$). Der mittlere Ausgangs-Hb lag mit 13,2 g/dl im Normbereich. Die Patienten, die postoperativ Argatroban bekamen, hatten präoperativ formal etwas niedrigere Hb-Werte verglichen mit den Patienten der Heparin-Gruppe (13,3 vs. 12,5 g/dl; $p=0,02$).

Insgesamt wiesen die Wechsler mehr Komorbiditäten auf, signifikant war der Unterschied allerdings nur in Bezug auf einen Diabetes mellitus (s.o.).

4.2.2 Präoperative Laborwerte

Anhand der routinemäßig erhobenen präoperativen Laborparameter soll nachfolgend überprüft werden, inwieweit Störungen der Blutgerinnung, des Blutbildes oder relevanter Organfunktionen insbesondere von Leber und Niere vorlagen.

Tabelle 2: Präoperative Laborwerte

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (range)	MW (range)	MW (range)		MW (range)	
Hb [g/dl]	13,2 (7,7-18,3)	13,3 (7,7-17,5)	12,5 (9,3-16,8)	0,02	13,9 (10,9-18,3)	n.s.
Thrombozyten [$\cdot 10^9/l$]	228 (5-613)	230 (5-613)	236 (111-480)	n.s.	205 (41-361)	n.s.
CRP [mg/l]	20,9 (0,5-256)	18,3 (0,5-256)	27,1 (0,6-205)	n.s.	24,4 (0,6-244)	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	1,3 (0,6-9,0)	1,4 (0,6-9,0)	1,2 (0,6-3,8)	n.s.	1,4 (0,8-2,4)	n.s.
Cystatin C [mg/l]	1,5 (0,4-7,0)	1,4 (0,4-7,0)	1,7 (0,4-5,4)	n.s.	1,7 (0,9-3,2)	n.s.
Bilirubin [mg/dl]	0,8 (0,1-6,1)	0,8 (0,2-6,1)	0,8 (0,1-2,5)	n.s.	0,7 (0,2-2,4)	n.s.
Quick [%]	86,8 (17-101)	89 (17-101)	81 (27-101)	0,01	82 (33-100)	0,04
aPTT [s]	30,1 (20-123)	29 (20-108)	33 (22-123)	n.s.	30 (23-47)	n.s.
GOT [U/l]	43,8 (12-834)	46 (12-834)	37 (15-296)	n.s.	46 (22-315)	n.s.
GPT [U/l]	33,3 (4-416)	37 (4-416)	25 (6-69)	n.s.	29 (10-84)	n.s.
gGT [U/l]	73,8 (12-625)	68 (12-625)	77 (13-534)	n.s.	99 (24-498)	n.s.
AT III [%]	95,7 (30-144)	96,1 (30-144)	93,7 (62-125)	n.s.	96,7 (73-121)	n.s.
Albumin [g/l]	42,1 (16-57)	43 (22-53)	40 (16-57)	n.s.	42 (18-51)	n.s.
CHE ([kU/l]	7,1 (2,1-13,6)	7,2 (2,2-12,8)	6,5 (2,1-13,9)	n.s.	7,5 (4,8-11,1)	n.s.

Die präoperativ durchschnittlichen Thrombozytenzahlen waren in allen drei Gruppen relativ ähnlich mit 205 bis 236 $\cdot 10^9/l$. Allerdings zeigte sich präoperativ bei einzelnen Patienten auch eine Thrombopenie (5 bzw. 41 $\cdot 10^9/l$).

Auch die durchschnittlichen Quick- und aPTT-Werte zeigten präoperativ keinen Hinweis auf eine Gerinnungsproblematik. Jedoch waren die Quick-Werte in der Argatroban- und der Wechsler-Gruppe signifikant niedriger als in der Heparin-Gruppe (81% und 82% vs. 89%; $p=0,01$ und $p=0,04$). Wenngleich die Gerinnung im Durchschnitt normwertig erscheint und aus klinischer Sicht keinerlei Unterschied zwischen den beiden Gruppen präoperativ ausgemacht werden kann, zeigte sich anhand der Minima und Maxima vereinzelt eine deutliche Abweichung: So lagen der niedrigste Quick-Wert bei 17% und die aPTT bei maximal 123s.

Die durchschnittliche Nierenfunktion war leicht eingeschränkt. Die deutlich erhöhten Kreatinin- (9,0 mg/dl) bzw. Cystatin C-Werte (7,0 mg/l) sind teils Dialysepatienten zuzuordnen. Dennoch bleibt in der Summe die Nierenfunktion gemessen auf der Basis des Cystatin C etwas schlechter bei allen Patienten, die Argatroban erhielten. Allerdings erreichte dieser Unterschied kein Signifikanzniveau.

Präoperativ ergab sich im Durchschnitt eine unauffällige Leberfunktion; die Leberwerte Bilirubin, GOT und GPT waren in alle drei Gruppen weitestgehend im Normbereich. Vereinzelt ergaben sich jedoch größere Abweichungen (Bilirubin: 0,2-6,1 mg/dl, GOT: 12-834 U/l, GPT: 4-416 U/l, GGT war in allen Gruppen durchschnittlich geringfügig erhöht mit 73,8 U/l). Die Syntheseleistung zeigte sich normwertig im Hinblick auf Albumin- und AT III-Werte.

Mit Ausnahme der signifikant unterschiedlichen Quick-Werte und des signifikant niedrigeren Hb der Argatroban-Patienten ergaben sich keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Gerinnung, Leber- oder Nierenfunktion und das Blutbild zwischen den einzelnen Gruppen.

4.2.3 Leberfunktion prä- und postoperativ

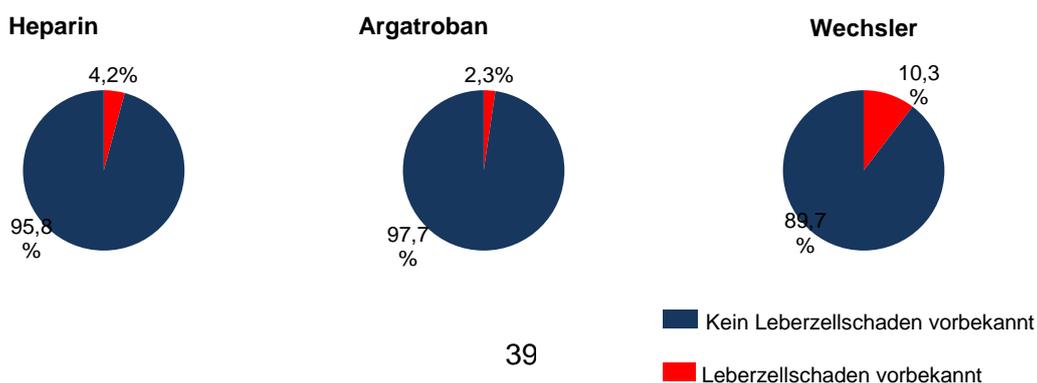
Im Hinblick auf die Blutgerinnung, aber auch den Metabolismus von Argatroban, ist die Leberfunktion von zentraler Bedeutung. Nachfolgend soll daher untersucht werden, inwieweit eine Leberschädigung präoperativ vorlag, bzw. es im Zuge der Operation zu einer Funktionsverschlechterung oder einem neu aufgetretenen Leberzellschaden kam.

Tabelle 3: Prä- und postoperative Leberfunktion

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)		% (n) o. MW (range)	
Leberfunktion präoperativ						
Leberzellschaden vorbekannt	5,0% (10)	4,2% (6)	2,3 % (1)		10,3 % (3)	
Hepatitis B	10,0% (1)	16,7% (1)	0,0% (0)	} n.s.	0,0% (0)	} n.s.
Zirrhose Caridaque	30,0% (3)	33,3% (2)	0,0% (0)			
PHT	20,0% (2)	16,7% (1)	0,0% (0)			
Sonstiges	40,0% (4)	33,3% (2)	100% (1)			
CHILD A	40,0% (4)	66,7% (4)	100% (1)	n.s.	66,7% (2)	n.s.
CHILD B	60,0% (6)	33,3% (2)	0,0% (0)	n.s.	33,3% (1)	n.s.
CHILD C	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
MELD	10 (5-26)	9,5 (5-26)	10,74 (6-25)	n.s.	11,21 (7-26)	n.s.
Bilirubin [mg/dl]	0,8 (0,1-6,1)	0,8 (0,2-6,1)	0,8 (0,2-6,1)	n.s.	0,7 (0,2-2,4)	n.s.
Leberfunktion postoperativ						
Leberzellschaden im Verlauf	4,2% (9)	1,4% (2)	9,3% (4)	0,026	10,3% (3)	0,034
MELD max.	14,5 (6-40)	12,1 (6-34)	19,5 (7-40)	<0,001	18,9 (8-40)	<0,001
Bilirubin max. [mg/dl]	2,0 (0,3-15,3)	1,5 (0,3-11,1)	3,0 (0,3-15,3)	0,003	2,9 (0,6-14,9)	0,041

Über 90% der Patienten waren präoperativ lebergesund. Auch wenn in der Wechsler-Gruppe der Anteil der vorbekannten Leberzellschäden etwas höher lag, war dieser Unterschied dennoch nicht signifikant.

Abbildung 6: Vorbekannter Leberzellschaden



Bei Vorliegen eines präoperativen Leberzellschadens zeigte sich in den meisten Fällen eine Zirrhose mit einer Einschränkung gemäß CHILD A oder B, CHILD C lag bei keinem Patienten vor. Der durchschnittliche MELD-Score lag präoperativ zwischen 9,5 und 11,21. Einzelne Patienten zeigten jedoch einen MELD-Score von bis zu 26 Punkten.

Postoperativ ergab sich im Durchschnitt eine Verschlechterung der Leberfunktion. Dies zeigte sich in postoperativ signifikant höheren maximalen MELD- und Bilirubin-Werten, vor allem in der Argatroban- und Wechsler-Gruppe. Aufgrund der großen Schwankungsbreite wurde die durchschnittliche Höhe des maximalen postoperativen Bilirubin-Wertes aber maßgeblich von einigen wenigen Patienten mit einem ausgeprägten Anstieg beeinflusst.

Abbildung 7: Postoperativ maximaler MELD bzw. Bilirubin-Wert

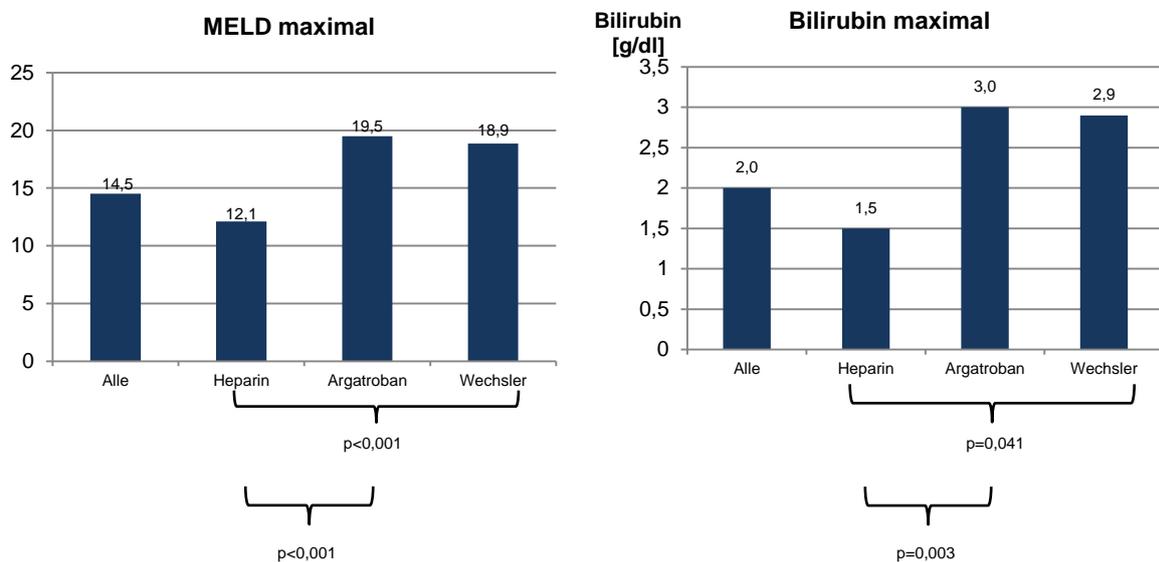
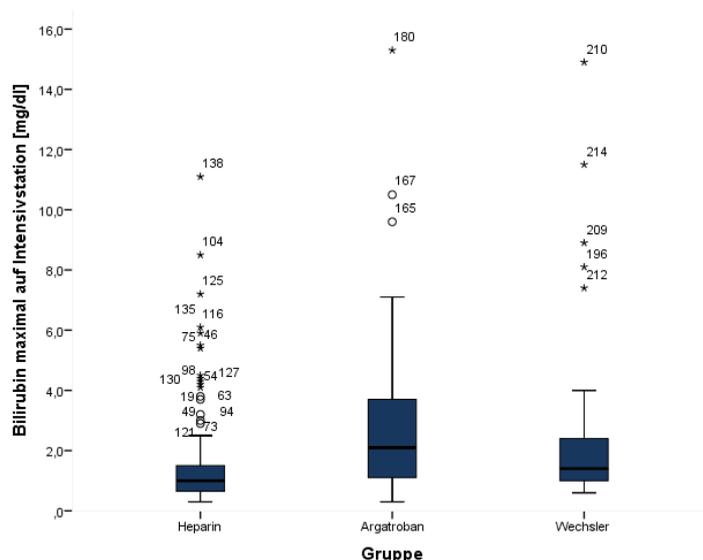
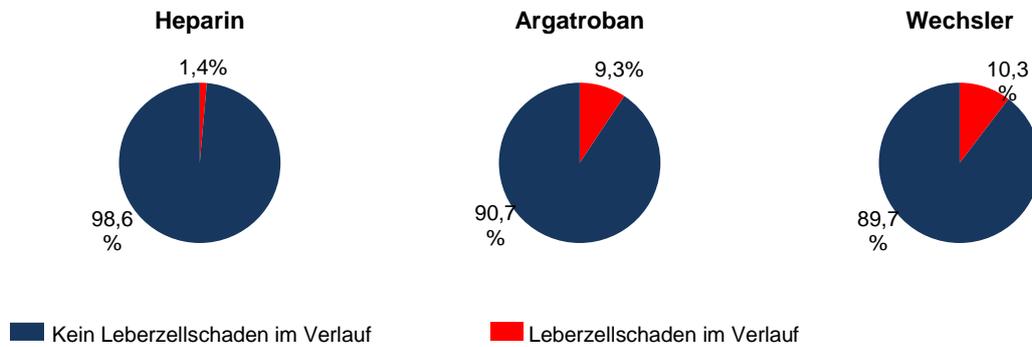


Abbildung 8: Streuung des postoperativ maximalen Bilirubin-Wertes



Patienten der Argatroban- und der Wechsler-Gruppe wiesen signifikant häufiger Zeichen eines postoperativen Leberzellschadens auf als Patienten, die ausschließlich mit Heparin antikoaguliert wurden (9,3% und 10,3% vs. 1,4%; $p=0,026$, und $p=0,034$).

Abbildung 9: Postoperativer Leberzellschaden im Verlauf



Zusammenfassend zeigte sich präoperativ bei Patienten aller drei Gruppen eine vergleichbare hepatische Ausgangslage. Postoperativ zeigte sich bei Patienten, die nur Argatroban erhielten oder im Verlauf von Heparin auf Argatroban umgestellt wurden, eine signifikant schlechtere hepatische Funktion als bei Patienten, die postoperativ eine ausschließlich Heparin-basierte Antikoagulation erhielten.

4.2.4 OP

Nachfolgend soll untersucht werden, inwieweit die drei Gruppen sich im Hinblick auf die durchgeführten Operationen unterscheiden. Dies erfolgte unter der Vorstellung, dass besondere Operationstechniken, aber auch der Einsatz und die Dauer der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine möglicherweise das postoperative Blutungsverhalten beeinflussen könnten.

Tabelle 4: OP-Daten

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)		% (n) o. MW (range)	
OP-Prozedere						
CABP	47% (101)	47% (67)	54% (23)	n.s.	38% (11)	n.s.
Klappen-OP	67% (144)	69% (98)	65% (28)	n.s.	62% (18)	n.s.
Teilersatz d. Aorta	20% (42)	23% (33)	16% (7)	n.s.	7% (2)	n.s.
Re-CABP/Klappe	2% (4)	3% (4)	0% (0)	n.s.	0% (0)	n.s.
Thrombendarteriektomie	10% (22)	8% (11)	12% (5)	n.s.	21% (6)	0,04
Bronchialkarzinom-OP	0,5% (1)	0% (0)	2% (1)	n.s.	0% (0)	n.s.
Kombinations-Eingriff	41% (88)	43% (62)	42% (18)	n.s.	28% (8)	n.s.
OP-Dauer [min]	198,7 (58-651)	193,8 (58-651)	220,6 (110-450)	0,04	190,7 (77-327)	n.s.
HLM-Dauer [min]	104,3 (41-334)	100,8 (41-257)	118,4 (52-334)	n.s.	98,8 (41-202)	n.s.
Klemmzeit [min]	65,0 (11-232)	62,2 (11-146)	75,4 (17-232)	n.s.	62,5 (34-154)	n.s.
Kreislaufstillstand [min]	3,3 (0-42)	2,7 (0-31)	2,9 (0-34)	n.s.	7,0 (0-42)	n.s.

Die durchgeführten Operationen waren bei allen drei Gruppen ähnlich. Am häufigsten waren Klappen-Operationen (rund zwei Drittel), gefolgt von Coronar-Arteriellen-Bypass-Operationen (knapp 50%). Thrombendarteriektomien wurden nur in 10% der Fälle durchgeführt. Dieser Eingriff war bei den Wechslern signifikant häufiger vorgenommen worden als bei den Patienten, die nur Heparin bekamen (8% vs. 21%; $p=0,04$). Re-OPs und OPs aufgrund eines Bronchialkarzinoms waren sehr selten. Häufig erfolgten kombinierte Eingriffe, weswegen sich die Summe aller OPs auf mehr als 100% beläuft.

Heparin-Patienten und die Wechsler wiesen relativ ähnliche OP-Zeiten auf. Die Patienten mit Argatroban hingegen waren deutlich länger im OP als Heparin-Patienten (193,8 min vs. 220,6 min; $p=0,04$). Auch die Herz-Lungen-Maschinen-Verwendungsdauer (100,8 min vs. 118,37 min; $p=n.s.$) und die Klemmzeit (62,2 min vs. 75,4 min; $p=n.s.$) waren bei diesen Patienten länger. Eine eventueller Kreislaufstillstand war hingegen bei den Wechslern deut-

lich länger als bei den übrigen beiden Gruppen (A: 2,7 min B: 2,9 min, C: 7,0 min). Statistisch signifikant unterschiedlich waren diese Daten jedoch nicht.

In einzelnen Fällen konnten sich die jeweiligen Zeiten jedoch verdoppeln oder gar verdreifachen. So erstreckte sich beispielsweise die maximale OP-Dauer bei den Heparin-Patienten auf 651 Minuten, die maximale Klemmzeit der Argatroban-Patienten auf 232 Minuten oder ein maximaler Kreislaufstillstand in der Wechsler-Gruppe auf 42 Minuten.

Zusammengenommen ergaben sich kaum Unterschiede bei der OP-Indikation oder den Parametern der OP, lediglich die OP-Dauer war in der Argatroban-Gruppe länger.

4.2.5 Outcome

Ein Vergleich des postoperativen Outcomes zwischen den drei Gruppen soll es ermöglichen, zu differenzieren, ob sich die Art der Antikoagulation auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bzw. die Endpunkte Blutungskomplikation und Tod auswirkte.

Tabelle 5: Outcome

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)	% (n) o. MW (range)		% (n) o. MW (range)	
Aufenthaltsdauer	6,3 (2-54)	4 (2-54)	9,47 (2-39)	<0,001	12,83 (2-46)	<0,001
Intensivstation (d)						
Transfusionsbedarf postoperativ	83,3% (179)	74,8% (107)	100% (43)	<0,001	100% (29)	0,001
Tod	8,8% (19)	2,8% (4)	20,9% (9)	<0,001	20,7% (6)	0,002
Aufgrund einer Blutung	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Sonstiges	100%	100%	100% (43)	n.s.	100% (29)	n.s.
30-tages Mortalität	9,3% (20)	3,5% (5)	23,3% (10)	<0,001	17,2% (5)	0,006
MELD max.	14,5 (6-40)	12,1 (6-34)	19,53 (7-40)	<0,001	18,86 (8-40)	<0,001
Bilirubin max.	14,5 (6-40)	1,5 (0,3-11,1)	3,0 (0,3-15,3)	0,003	2,9 (0,6-14,9)	0,041
Leberzellschaden	4,2% (9)	1,4% (2)	9,3% (4)	0,026	10,3% (3)	0,034
HIT PCR positiv	3,7% (8)	2,1% (3)	7,0% (3)	n.s.	6,9% (2)	n.s.
Re-OP	18,6% (40)	11,2% (16)	32,6% (14)	0,002	34,5% (10)	0,003
Aufgrund von Blutung	72,5% (29)	60% (9)	92,9% (13)	<0,001	70% (7)	0,007
LOS ICU	12,6% (27)	2,8% (4)	23,3% (10)	<0,001	44,9% (13)	<0,001
LOS Krankenhaus	25,6% (55)	10,5% (15)	44,2% (19)	0,03	72,4% (21)	0,007
CVVHD	20,0% (43)	4,9% (7)	44,2% (19)	<0,001	58,7% (17)	<0,001

Recht deutlich zeigt sich ein Unterschied der postoperativen Krankheitsschwere zwischen Patienten, die nur Heparin erhielten und all denjenigen, die direkt oder im Verlauf Argatroban erhielten. Dies kann an den Zeichen einer Leberfunktionsstörung oder einem dialysepflichti-

gen akuten Nierenversagen, dem Transfusionsbedarf oder Parametern des Verlaufs wie der Aufenthaltsdauer oder der Mortalität festgemacht werden.

Über 90% der Patienten überlebten den Eingriff. Patienten, die im Krankenhaus verstarben, waren überwiegend der Argatroban- (20,9%) und der Wechsler-Gruppe (20,7%) zuzuordnen. Der Unterschied zur Heparin-Gruppe (2,8%) erreichte auch hier das Signifikanzniveau (20,9% und 20,7% vs. 2,8%; $p < 0,001$ und $p = 0,002$). Allerdings verstarb keiner der Patienten an einer postoperativen Blutungskomplikation.

Bei klinischem Verdacht auf eine HIT wurde eine HIT PCR durchgeführt. Bei insgesamt 8 Patienten (3,7%) war diese positiv.

Eine erneute OP war bei 18,6% aller Patienten nötig. Dabei waren sowohl die Argatroban-Patienten (32,6%), als auch die Wechsler (34,5%) ca. dreimal so häufig betroffen wie die Patienten, die mit Heparin antikoaguliert worden waren (11,2%). Im Falle einer Re-OP fand diese zu einem Großteil (72,5%) aufgrund einer Blutung statt, in der Argatroban-Gruppe sogar zu über 90%, bei Patienten mit Heparin nur in 60% der Fälle.

Insgesamt betrachtet scheinen die Patienten, die postoperativ ausschließlich mit Heparin antikoaguliert wurden, sowohl klinisch als auch statistisch ein signifikant besseres Outcome gehabt zu haben als diejenigen, die direkt mit Argatroban antikoaguliert worden waren oder auf dieses umgestellt wurden.

4.3 Blutungskomplikationen

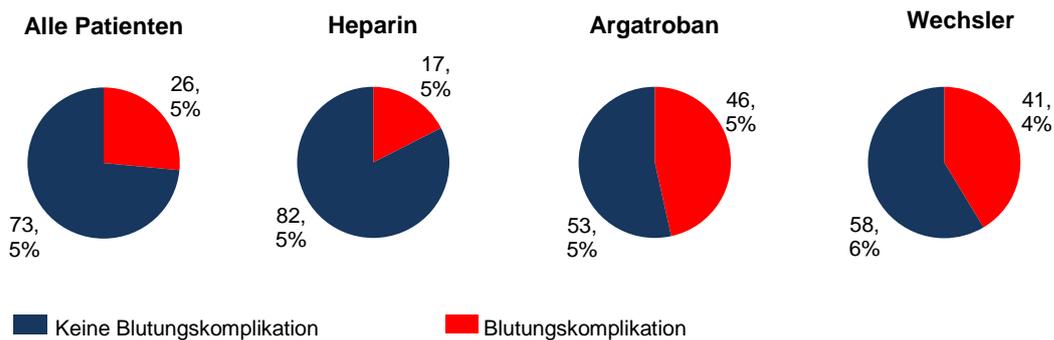
4.3.1 Übersicht

Postoperativ trat bei rund einem Viertel der Patienten (26,5%) ein Blutungsereignis auf. Signifikant häufiger als unter Heparin war ein solches bei Patienten mit Argatroban (17,5% vs. 46,5%; $p < 0,001$) und bei den Wechslern (17,5% vs. 41,4%; $p = 0,011$) zu beobachten.

Tabelle 6: Übersicht der Blutungskomplikationen

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n)	% (n)	% (n)		% (n)	
Postoperative Blutungskomplikation	26,5% (57)	17,5% (25)	46,5% (20)	<0,001	41,4% (12)	0,011

Abbildung 10: Postoperative Blutungskomplikation



4.3.2 Blutungskomplikation und Re-OP im zeitlichen Zusammenhang zur OP

Der zeitliche Zusammenhang einer Blutungskomplikation, bzw. einer notwendigen Re-OP zur eigentlichen Operation sollte berücksichtigt werden, um das direkt postoperative bzw. in den ersten postoperativen Tagen durch den Eingriff selbst erhöhte Blutungsrisiko einzubeziehen.

Tabelle 7: Blutungskomplikationen und Re-OP im zeitlichen Zusammenhang zur OP

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	n o. % (n)	n o. % (n)	n o. % (n)		n o. % (n)	
Zeitpunkt der Blutungskomplikation						
Am OP Tag	33	12	14	n.s.	7	n.s.
Am OP Tag nach Beginn der Antikoagu- lation	7	3	2	n.s.	2	n.s.
An Tag 1-3	18	8	7	n.s.	3	n.s.
AN Tag 1-3 während AK	12	7	3	n.s.	2	n.s.
An Tag 4-6	6	3	2	n.s.	1	n.s.
An Tag 4-6 während AK	5	3	2	n.s.	0	n.s.
An Tag 1-6	3	3	0	n.s.	0	n.s.
An Tag 1-6 während AK	3	3	0	n.s.	0	n.s.
An Tag 7-Ende	9	1	4	n.s.	4	0,030
An Tag 7-Ende wäh- rend AK	5	1	1	n.s.	3	n.s.
Tod aufgrund einer Blutung	0% (0)	0% (0)	0% (0)	n.s.	0% (0)	n.s.
Re-OP aufgrund einer Blutungskomplikation	13,5% (29)	6,3% (9)	30,2% (13)	<0,001	24,1% (7)	0,007
am OP-Tag	69,0% (20)	55,6% (5)	69,2% (9)	0,001	85,7% (6)	0,004
Tag 1-3	17,2% (5)	44,4% (4)	7,7% (1)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Tag 4-6	3,4% (1)	11,1% (1)	0,0% (0)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Tag 7- Ende	10,3% (3)	0,0% (0)	15,4% (2)	n.s.	14,3% (1)	n.s.

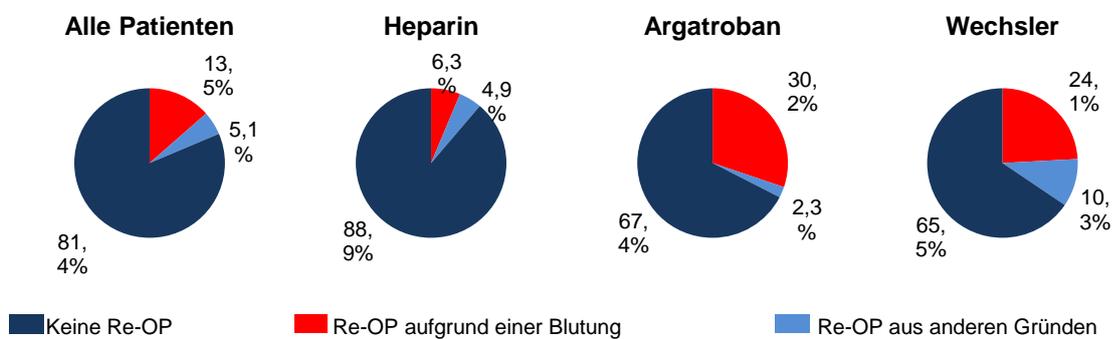
Ungeachtet des verwendeten Antikoagulans nahm die Inzidenz eines Blutungsereignisses postoperativ mit der Zeit ab. Hierbei ergab sich auch kein signifikanter Unterschied im Verlauf zwischen den drei Gruppen, wenngleich unter der Verwendung von Argatroban eine Tendenz zur eher früh postoperativ auftretenden Blutungskomplikationen bestand.

Von den 33 Blutungsereignissen, die direkt am OP-Tag stattfanden, war lediglich bei 7 Patienten (21,2%) die postoperative Antikoagulation auf der Intensivstation bereits gestartet worden. Der Großteil der Blutungen am OP-Tag selbst fand gruppenübergreifend also direkt postoperativ ohne Heparin- bzw. Argatroban-Einfluss statt (88,8%). Mit zunehmendem Abstand zur OP erhöht sich der Anteil der Blutungsereignisse unter laufender Antikoagulation.

Da einzelne Patienten die Kriterien für eine Blutungskomplikation in mehr als einem der betrachteten Zeitintervalle erfüllten, übersteigt die Anzahl der Blutungsereignisse in dieser Betrachtungsweise (69) die der Blutungsereignisse insgesamt (57).

Entsprechend zeigte sich bei blutungsbedingter Indikation zur Re-OP ein signifikanter Unterschied. Die meisten dieser Re-OPs fanden in der Argatroban- (30,2%), gefolgt von der Wechsler-Gruppe (24,1%) statt. Außerdem wurden die Patienten dieser beider Gruppen signifikant früher als Heparin-Patienten reoperiert (69,2% (Argatroban) und 85,7% (Wechsler) der Re-OPs noch am OP-Tag selbst).

Abbildung 11: Übersicht Re-OPs



Insgesamt traten bei 57 von 215 Patienten (26,5%) Blutungskomplikationen auf. Der höchste Anteil von Blutungskomplikationen trat bei Patienten mit ausschließlicher Argatroban-Therapie auf (46,5%).

4.3.3 Klinisches Erscheinungsbild der Blutungskomplikation

Blutungskomplikationen lassen sich klinisch unterscheiden z.B. in eine erhöhte Nachblutung über die Drainage oder eine Perikardtamponade. Nicht in allen Fällen einer Blutungskomplikation erfolgte eine klare Dokumentation der Ursache. Daher ist die Zahl der „dokumentierten Blutungskomplikationen“ kleiner als die Zahl der unter Berücksichtigung des Hb-Verlaufs und EK-Transfusionsbedarfs retrospektiv gewerteten Ereignisse. Eine klare Ursache konnte in diesem Fall nicht eruiert werden.

Tabelle 8: Klinisches Erscheinungsbild der Blutungskomplikation

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n)	% (n)	% (n)		% (n)	
Dokumentierte Blutungskomplikation	15,3% (33)	9,1% (13)	30,2% (13)	0,002	24,1% (7)	0,049
Blutung, nicht näher bezeichnet	27,2% (9)	7,7% (1)	30,8% (4)		57,1% (4)	
Perikarderguss/-tamponade	21,2% (7)	15,4% (2)	23,1% (3)		28,6% (2)	
Hämatothorax/ Thorakales Hämatom	12,1% (4)	7,7% (1)	15,4% (2)		14,3% (1)	
Blutungsanämie, Blasentamponade, blutige Durchfälle	9,1% (3)	23,1% (3)	0,0% (0)		0,0% (0)	
Erhöhte Drainagefördermenge	30,3% (10)	46,2% (6)	30,8% (4)		0,0% (0)	
Hb-Abfall \geq 2 g/dl innerhalb 72h	29,8% (17)	24,0% (6)	30,0% (6)	0,033	41,7% (5)	0,022
Erhöhter EK-Verbrauch	53,6% (30)	40,0% (10)	50,0% (10)	0,009	54,5% (6)	0,032

Die klinische Ausprägung der Blutungskomplikationen war zwischen den Gruppen vergleichbar. Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war eine weiterführende statistische Auswertung wenig sinnvoll.

4.3.4 Hb-Verlauf

Der Hb-Verlauf dient zum einen der Identifikation einer Blutungskomplikation, zum anderen ist er aber auch ein quantitatives Merkmal einer Blutungskomplikation und soll helfen, diese in ihrer Schwere und im zeitlichen Zusammenhang einzuordnen.

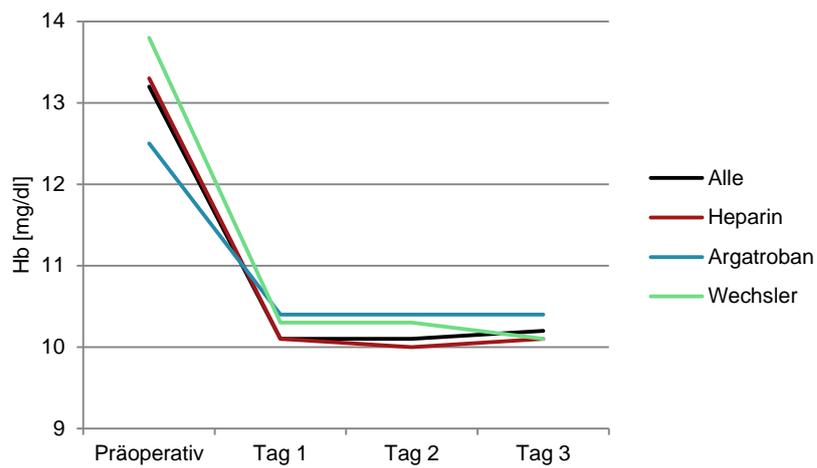
Tabelle 9: Hb-Verlauf

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)		MW (range) o. % (n)	
Hb präoperativ [g/dl]	13,2 (7,7-18,3)	13,3 (7,7-17,5)	12,5 (9,3-16,8)	0,018	13,8 (10,9-18,3)	n.s.
Hb Tag 1 [g/dl]	10,1 (7,8-13,4)	10,1 (7,8-13,1)	10,4 (8,6-12,3)	0,038	10,3 (8,6-13,4)	n.s.
Hb Tag 2 [g/dl]	10,1 (8,0-12,8)	10,0 (8,0-12,8)	10,4 (8,6-12,5)	0,005	10,3 (8,2-12,4)	n.s.
Hb Tag 3 [g/dl]	10,2 (8,3-12,7)	10,1 (8,3-12,7)	10,4 (8,5-12,1)	n.s.	10,1 (8,4-11,8)	n.s.
Hb-Abfall ≥ 2 Punkte präoperativ bis Tag 1	72,1% (155)	76,9% (110)	53,5% (23)	0,004	75,9% (22)	n.s.
Höhe des Hb-Abfalls [g/dl]	3,1 (-2,8-8,0)	3,3 (-2,8-8,0)	2,1 (-2,0-5,1)	0,001	3,6 (0,8-7,0)	n.s.
Tiefster Hb Tag 4-6 [g/dl]	10,1 (8,8-11,8)	10,0 (8,8-11,3)	10,2 (8,8-11,8)	n.s.	10,2 (9,2-11,2)	n.s.
Tiefster Hb Tag 7-Ende [g/dl]	9,8 (8,3-12,3)	9,8 (8,4-11,3)	9,8 (8,4-11,3)	n.s.	9,9 (8,3-12,3)	n.s.
Hb-Abfall ≥ 2 Punkte Innerhalb 72h ohne Verdünnung	7,9% (17)	4,2% (6)	14,0% (6)	0,033	17,2% (5)	0,022
An Tag 1-3	29,4% (5)	33,3% (2)	33,3% (2)	n.s.	20,0% (1)	n.s.
Höhe des Hb-Abfalls [g/dl]	2,5 (2,1-3,8)	2,2 (2,1-2,2)	3,0 (2,2-3,8)	n.s.	2,2 (2,2-2,2)	n.s.
An Tag 4-6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Höhe des Hb-Abfalls [g/dl]	-	-	-	-	-	-
An Tag 1-6	23,1% (3)	50,0% (3)	0,0% (0)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Höhe des Hb-Abfalls [g/dl]	2,5 (2,2-2,9)	2,5 (2,2-2,9)	-	-	-	-
An Tag 7 - Ende	52,9% (9)	16,7% (1)	66,7% (4)	n.s.	80,0% (4)	n.s.
Höhe des Hb-Abfalls [g/dl]	2,4 (2,1-2,7)	2,7 (2,7-2,7)	2,4 (2,2-2,7)	n.s.	2,3 (2,1-2,4)	n.s.

Präoperativ lag der mittlere Hb-Wert aller Patienten bei 13,2 g/dl, einzelne Patienten wiesen bereits präoperativ eine Anämie mit Werten unter 8 g/dl auf. Formal gingen die Argatroban-Patienten mit signifikant niedrigeren Hb-Werten in die OP verglichen mit der Heparin-Gruppe (12,5 g/dl vs. 13,3 g/dl; p= 0,018). In den ersten drei postoperativen Tagen lag der Hb-Wert in allen Gruppen konstant um 10 g/dl. Im weiteren Verlauf kam es insgesamt zu keinem relevanten Hb- Abfall.

Allerdings hatten signifikant mehr Patienten aus der Argatroban- und Wechsler-Gruppe einen Hb-Abfall über 2 g/dl innerhalb von 72 Stunden (14,0% und 17,2% vs. 4,2%; $p= 0,033$, und $p= 0,022$). Dabei ergab sich keinerlei Unterschied bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs zur OP zwischen den einzelnen Gruppen.

Abbildung 12: Hb-Verlauf über die ersten drei postoperativen Tage



4.3.5 Transfundierte Erythrozytenkonzentrate

Die meisten Patienten (81,9%) erhielten postoperativ eine EK-Transfusion. Allerdings zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen: Alle Patienten der Argatroban und der Wechsler-Gruppe, aber nur 72,7% der Heparin-Patienten benötigten postoperativ eine EK-Transfusion ($p < 0,001$).

Tabelle 10: Transfundierte Erythrozytenkonzentrate

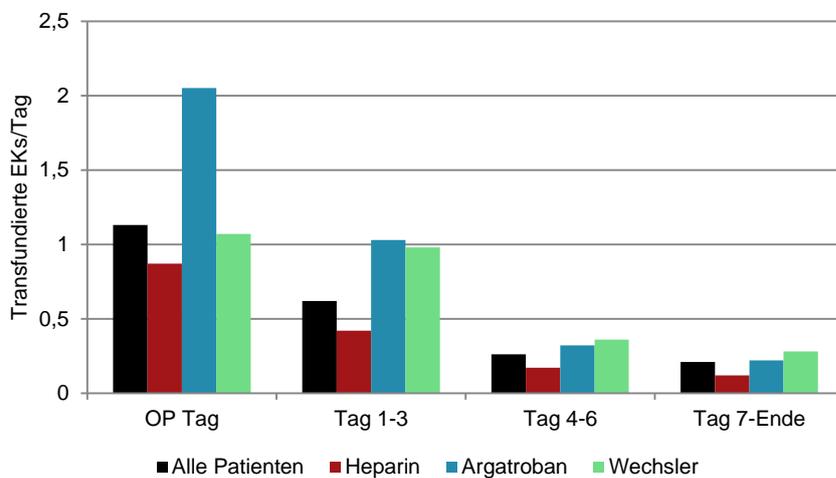
	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	% (n) o. MW± SD (range)	% (n) o. MW± SD (range)	% (n) o. MW± SD (range)		% (n) o. MW± SD (range)	
Postoperative EK-Transfusion	81,9% (176)	72,7% (104)	100% (43)	<0,001	100% (29)	<0,001
EK Bedarf am OP Tag	53,5% (115)	44,8% (64)	79,1% (34)	<0,001	58,6% (17)	n.s.
Anzahl transfundierter EKs/Tag am OP-Tag	1,13 ±1,37 (0-7)	0,87 ±1,25 (0-6)	2,05 ±1,54 (0-7)	<0,001	1,07 ±1,07 (0-3)	n.s.
EK Bedarf an Tag 1-3	71,2% (153)	58,0% (83)	97,7% (42)	<0,001	96,6% (28)	<0,001
Anzahl transfundierter EKs/Tag an Tag 1-3	0,62 ±0,63 (0,0-4,0)	0,42 ±0,48 (0-2)	1,03 ±0,65 (0-3)	<0,001	0,98 ±0,81 (0-4)	<0,001
EK Bedarf an Tag 4-6	49,1% (53)	31,9% (15)	63,6% (21)	0,006	60,7% (17)	0,018
Anzahl transfundierter EKs/Tag an Tag 4-6	0,26 ±0,36 (0-2,33)	0,17 ±0,29 (0-1)	0,32 ±0,3 (0-1)	0,036	0,36 ±0,48 (0-2,33)	0,039
EK Bedarf an Tag 7-Ende	50,8% (32)	33,3% (6)	58,3% (14)	n.s.	57,1% (12)	n.s.
Anzahl transfundierter EKs/Tag an Tag 7-Ende	0,21 ±0,30 (0-1,75)	0,12 ±0,19 (0-0,5)	0,22 ±0,23 (0-0,73)	0,137	0,28 ±0,42 (0-1,75)	n.s.
Erhöhter EK-Bedarf/Tag	12,1% (26)	7,0% (10)	23,3% (10)	0,009	20,7% (6)	0,032
Am OP-Tag	36,7% (11)	54,5% (6)	41,7% (5)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
An Tag 1-3	30,0% (9)	18,2% (2)	33,3% (4)	0,026	42,9% (3)	0,034
An Tag 4-6	26,7% (8)	27,3% (3)	25,0% (3)	n.s.	28,6% (2)	n.s.
An Tag 7-Ende	6,7% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	n.s.	28,6% (2)	n.s.

Am OP-Tag selbst erfolgte bei etwa der Hälfte aller Patienten eine EK-Transfusion (53,5%). Die Notwendigkeit einer EK-Transfusion war innerhalb der ersten drei postoperativen Tage am höchsten und nahm dann über die Zeit ab. Hierbei erhielten Patienten der Argatroban-Gruppe über die kompletten ersten sechs Tage hinweg EK-Transfusionen signifikant länger bzw. häufiger als in der Heparin-Gruppe.

Im Falle einer EK-Transfusion wurden die meisten EKs/Tag am OP-Tag gegeben, nämlich durchschnittlich 1,13 Stück, in Einzelfällen jedoch sogar bis zu 7 EKs. Heparin- und Wechsler-Patienten erhielten in etwa gleich viele Transfusionen, Argatroban Patienten rund doppelt so viele im Vergleich zur Heparin-Gruppe (0,87 EKs vs. 2,05 EKs; $p < 0,001$).

Die Menge der erforderlichen EKs nahm im weiteren Verlauf in allen drei Gruppen stetig ab. Dennoch lag die Anzahl der transfundierten EKs bei Patienten, die Argatroban erhielten, tendenziell höher als bei denen, die nur Heparin erhielten.

Abbildung 13: Anzahl transfundierter EKs/Tag am OP Tag, Tag 1-3, 4-6 und 7-Ende



Einen erhöhten EK-Bedarf/Tag und somit per definitionem ein Blutungsereignis hatten 12,1% aller Patienten. Signifikant häufiger waren Patienten aus der Argatroban- und Wechsler-Gruppe betroffen im Vergleich zur Heparin-Gruppe (23,3% und 20,7% vs. 7,0%; $p=0,009$, und $p=0,032$). Die Häufigkeit eines solchen erhöhten Transfusionsbedarfs nahm im Verlauf der Beobachtung stetig ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Heparin- und Argatroban- bzw. der Wechsler-Gruppe bestand daher nur während der ersten drei Tage.

Abbildung 14: EK-Verbrauch über alle Patienten

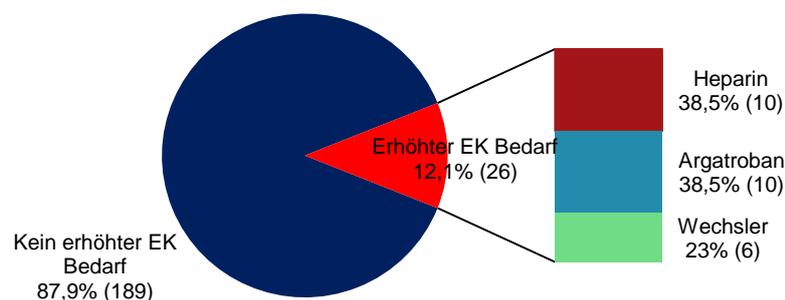
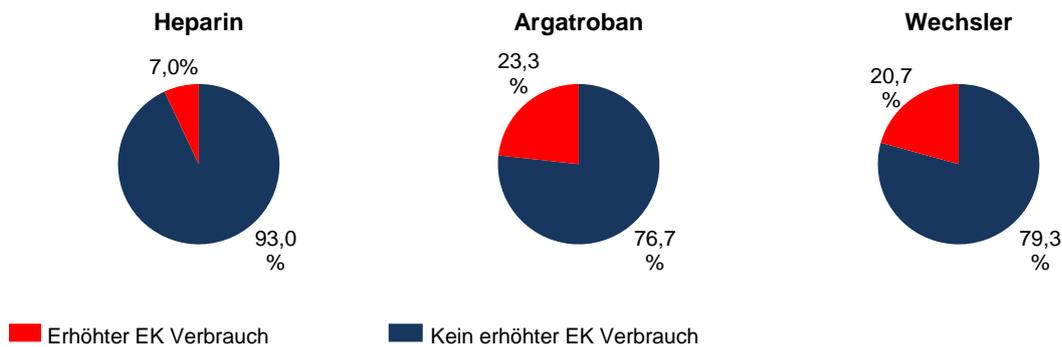


Abbildung 15: EK-Verbrauch über den gesamten Beobachtungszeitraum

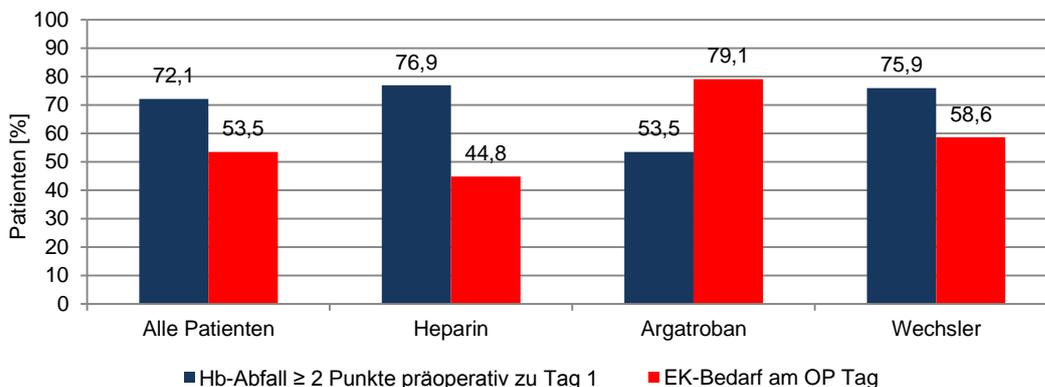


Insgesamt scheinen die Patienten, die ausschließlich Argatroban bekamen oder von Heparin auf Argatroban umgestellt wurden, sowohl häufiger als auch mengenmäßig mehr EK-Transfusionen benötigt zu haben, um einen Ziel-Hb von 10 g/dl zu halten.

4.3.6 Zusammenschau Hb-Verlauf und EK-Transfusionen

Ungeachtet des präoperativen Hb-Wertes lagen die postoperativen Werte im Zielbereich von rund 10 g/dl. Daher soll nachfolgend untersucht werden, ob dieser Verlauf dem Blutverlust oder eher einer Zielwert-orientierten Transfusionspraktik entspricht.

Abbildung 16: Abfall des Hb ≥ 2 Punkte präoperativ zu Tag 1 vs. EK-Bedarf am OP Tag



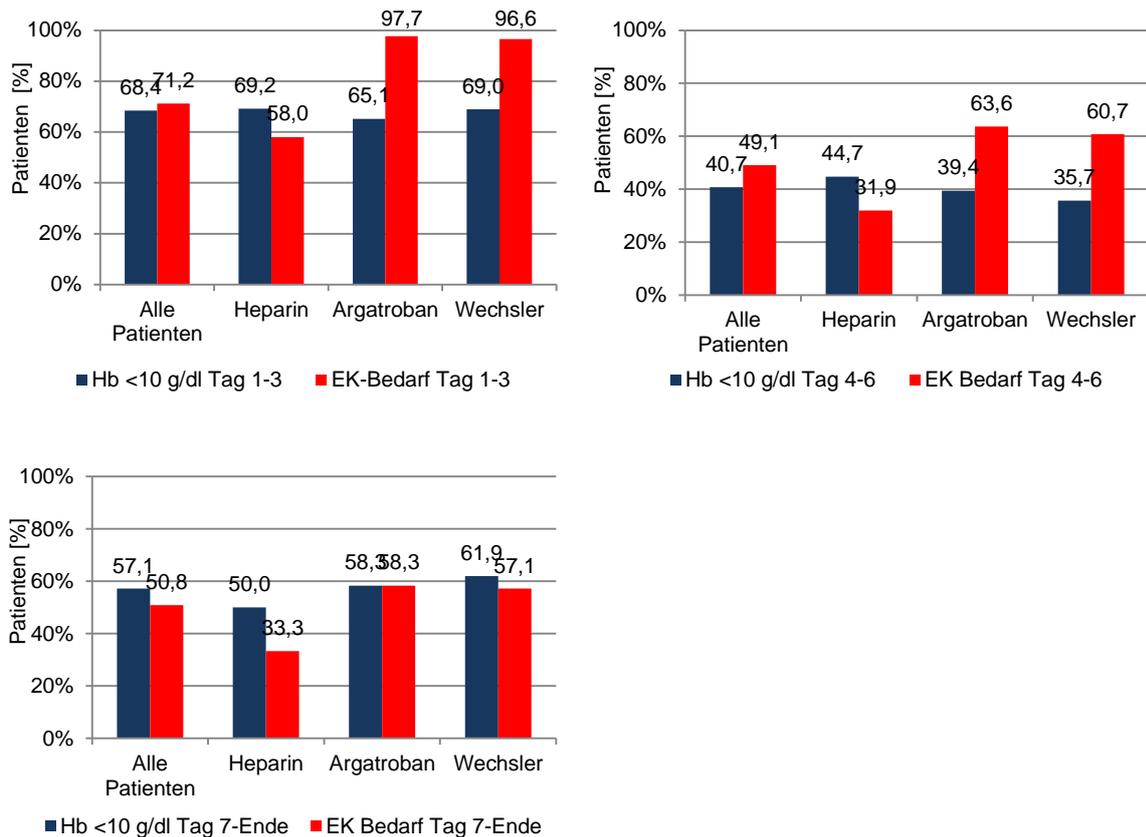
Knapp dreiviertel aller Patienten fielen mit dem Hb präoperativ zum ersten postoperativen Tag um mehr als 2 Punkte ab. Hingegen erhielt lediglich die Hälfte der Patienten am ersten postoperativen Tag eine EK-Transfusion. Dies lässt sich damit erklären, dass mit einem durchschnittlichen Hb-Abfall von 3,1 g/dl und bei einem präoperativen Ausgangs Hb von 13,2 g/dl der Zielwert von 10 g/dl nicht zwingend unterschritten war.

Auffällig hierbei ist, dass in der Heparin- und Wechsler-Gruppe deutlich mehr Patienten am OP-Tag einen Hb-Abfall ≥ 2 g/dl aufwiesen als dann tatsächlich eine Transfusion erhielten. In

der Argatroban-Gruppe zeigte sich ein gerade umgekehrtes Verhältnis. Ein Grund hierfür fand sich retrospektiv nicht.

Nach diesem Prinzip sollen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des postoperativen Verlaufs der Hb-Abfall und die EK-Gabe untersucht werden.

Abbildung 17: Hb-Abfall unter 10 g/dl und EK-Bedarf Tag 1-3, 4-6, 7-Ende



Im weiteren Verlauf zeigt sich in allen Gruppen ein vergleichbarer Anteil von Patienten mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl. Auffällig ist, dass in den Gruppen Argatroban und Wechsler in den ersten postoperativen Tagen fast alle Patienten eine Transfusion erhielten. Dagegen lag der Anteil von Patienten aus der Heparin-Gruppe, die eine Transfusion erhielten, immer niedriger als der Anteil von Patienten mit einem Hb <10 g/dl. Im weiteren Verlauf näherte sich das Verhältnis von Hb <10 g/dl und tatsächlicher Transfusion weitestgehend an.

In der Zusammenschau ergibt sich der Eindruck, dass in den ersten sechs Tagen in der Argatroban- und Wechsler-Gruppe etwas großzügiger transfundiert wurde als in der Heparin-Gruppe. Allerdings kann auf Basis der Zahlen hierfür keine Erklärung gegeben werden.

4.4 Gerinnungssituation

4.4.1 Übersicht Gerinnungssituation

Die prä- und postoperative Gerinnungssituation ist anhand der aPTT und des Quick-Wertes nachfolgend dargestellt.

Tabelle 11: Übersicht Gerinnungssituation

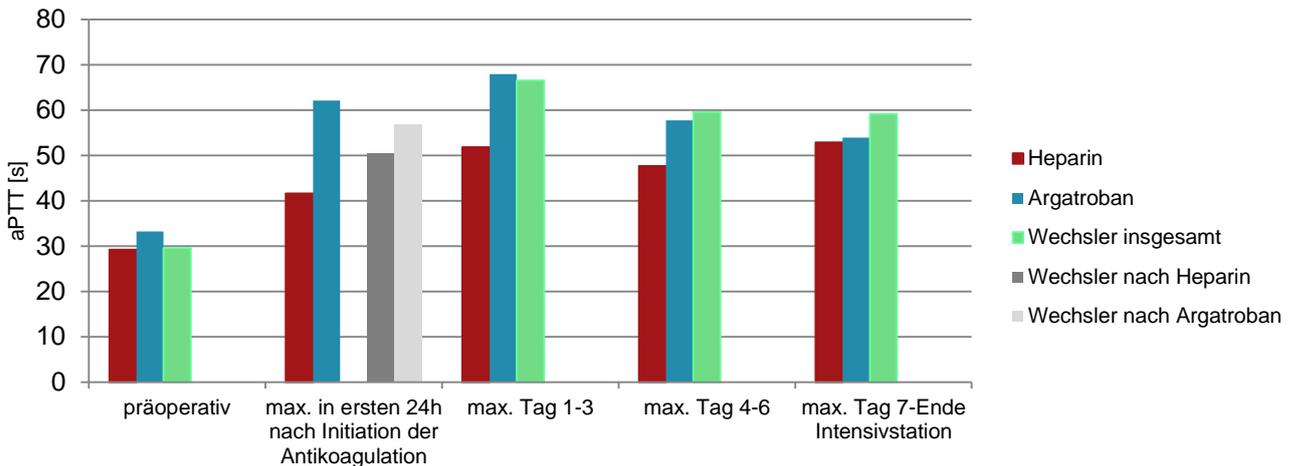
	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (range)	MW (range)	MW (range)		MW (range)	
aPTT präoperativ [s]	30,1 (20-123)	29,2 (20-108)	33,2 (22-123)	n.s.	29,6 (23-47)	n.s.
aPTT Tag 1 [s]	40,8 (23->140)	38,2 (23->140)	47,2 (29->140)	0,005	44,1 (24->140)	n.s.
aPTT max. innerhalb 24h nach Initiation der Antikoagulation [s]	50,9 (23->140)	44,4 (23->140)	62,1 (37->140)	<0,001	66,2 (33->140)	<0,001
Nach Erstgabe Heparin [s]	45,9 (23->140)	44,4 (23->140)	-	-	53,6 (25->140)	n.s.
Nach Erstgabe Argatroban [s]	61,2 (33->140)	-	62,1 (37->140)	-	59,8 (33->140)	B vs. C: n.s.
aPTT max. Tag 1-3 [s]	57,1 (28-135)	51,8 (28-135)	68,0 (38-129)	<0,001	66,5 (30-119)	0,004
aPTT max. Tag 4-6 [s]	54,0 (25-139)	47,7 (25-139)	57,7 (26-94)	0,036	59,5 (26-116)	0,049
aPTT max. Tag 7- Ende [s]	55,3 (23-120)	52,9 (26-120)	53,9 (23-112)	n.s.	59,2 (35-106)	n.s.
Ziel aPTT [s]	60,2-90,3	58,4-87,6	66,4-99,6		59,2-88,8	
Quick Präoperativ [%]	86,8 (17-101)	89,3 (17-101)	81,4 (27-101)	0,032	82,3 (33-100)	0,047
Quick Tag 1 [%]	70,9 (16-101)	75,5 (28-101)	59,8 (16-98)	<0,001	64,4 (22-99)	0,001

Präoperativ zeigte sich eine vergleichbare Gerinnungssituation in allen Gruppen mit einer durchschnittlichen aPTT um 30s, wobei in Einzelfällen auch eine deutlich längere aPTT vorlag (>120s). Wenngleich sich formal ein signifikanter Unterschied beim präoperativen Quickwert zwischen den Gruppen zeigte, ist dieser Unterschied klinisch nur wenig relevant.

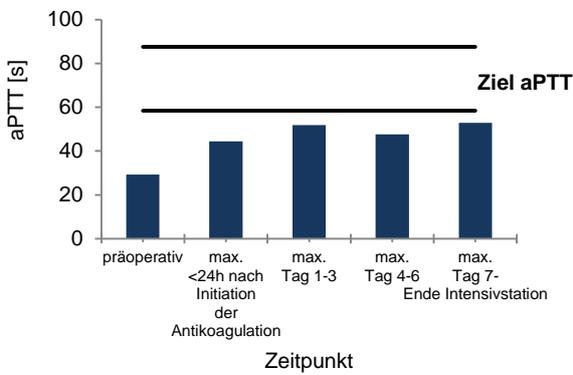
Am Morgen des ersten präoperativen Tages lag der Quick in der Argatroban-Gruppe signifikant und in einem klinisch relevanten Umfang niedriger als in der Heparin-Gruppe. Zudem war die durchschnittliche aPTT in der Heparin-Gruppe signifikant niedriger als in der Argatroban-Gruppe (38,2s vs. 47,2s; p= 0,005). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Initiation der Antikoagulation betrug die maximal gemessene aPTT im Mittel 50,9s, einzelne Maxima lagen dabei über 140s. Hierbei zeigte sich eine signifikant längere aPTT in der Argatroban- und Wechsler-Gruppe verglichen mit den Patienten, die nur Heparin erhielten (62,1s und 66,2s vs. 44,4s; p <0,001).

Die maximal gemessene aPTT lag im Verlauf bei durchschnittlich 47 bis 68s mit signifikant höheren Werten in der Argatroban-Gruppe und bei den Wechslern, verglichen mit Heparin. Diese Differenz nahm aber im Verlauf ab. Bei einzelnen Patienten zeigten sich teils deutlich höhere Werte (maximal 139s).

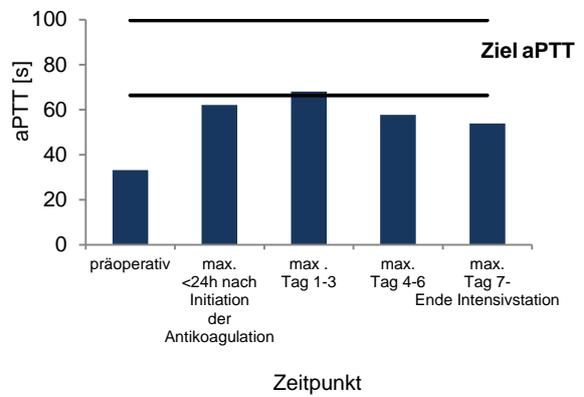
Abbildung 18: aPTT-Verlauf aller Gruppen, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



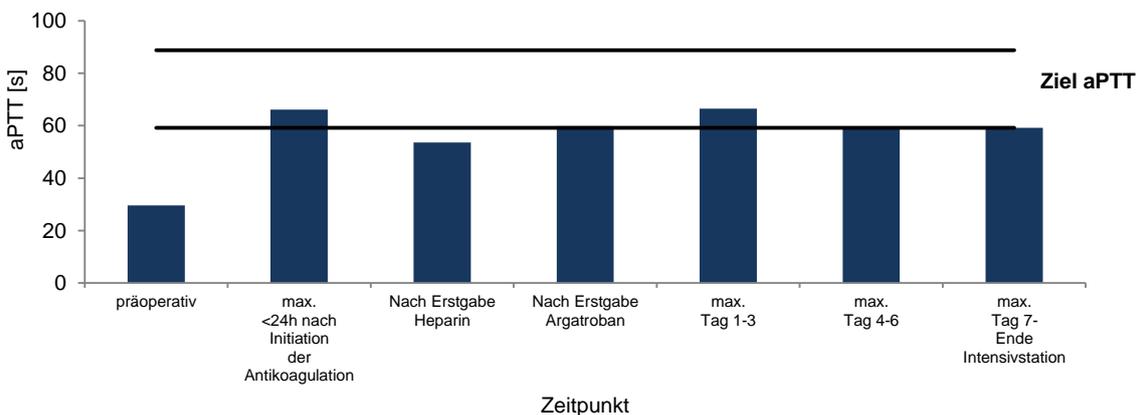
Heparin



Argatroban



Wechsler



Im Zuge der postoperativen Antikoagulation wurde eine Ziel-PTT von 60-90s angestrebt. Wie in den Abbildungen dargestellt, wurde dieser Zielbereich nur punktuell erreicht. Meist lagen die Gerinnungswerte aber unterhalb von diesem. In allen Gruppen zeigt sich, dass postoperativ versucht wurde, sich diesem Zielbereich „von unten“ anzunähern.

4.4.2 Basisdaten Antikoagulation

Die Basisdaten zur Antikoagulation sollen deren Quantität und zeitlichen Verlauf einerseits sowie etwaige Antikoagulationspausen als Hinweise auf mögliche Übertherapie andererseits aufzeigen.

Tabelle 12: Basisdaten Antikoagulation

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)		MW (range) o. % (n)	
Beginn der Antikoagulation (Stunden nach OP)	8 (0-48)	6,5 (0-48)	14,4 (0-48)	0,003	6,7 (0-24)	n.s.
Heparin	8,6	6,5	-	-	19	n.s.
Argatroban	29,8	-	14,4	-	52,1	0,003
Initiale Dosis						
Heparin [IE/h]	303,68 (83,0-1000)	300,43 (83,0-1000)	-	-	312,93 (83,33-700,0)	n.s.
Argatroban [µg/kg/min]	0,18 (0,04-0,51)	-	0,16 (0,04-0,51)	-	0,20 (0,04-0,51)	n.s.
Dosis/h/Tag						
Heparin [IE/h]	538,41 (83,33-7500,0)	565,83 (145,83-7500,0)	-	-	404,55 (83,33-1451,04)	n.s.
Argatroban [µg/kg/min]	0,21 (0,06-0,57)	-	0,19 (0,06-0,48)	-	0,23 (0,08-0,57)	n.s.
Anteil Antikoagulierter Tage auf Intensivstation [%]	71,3 (0,13-1,0)	69,8 (0,14-1,0)	70,7 (0,13-1,0)	n.s.	79,1 (0,18-1,0)	0,041
Heparin	60,1 (0,1-1,0)	69,8 (0,14-1,0)	-	-	19,0 (0,03-0,67)	<0,001
Argatroban	67,2 (0,13-1,0)	-	70,7 (0,13-1,0)	-	62,8 (0,13-1,0)	n.s.
Antikoagulationspause <48h	7,0% (15)	5,6% (8)	7,0% (3)	n.s.	13,8% (4)	n.s.
Heparin	5,2% (9)	5,6% (8)	-	-	3,4% (1)	n.s.
Argatroban	8,3% (6)	-	7,0% (3)	-	10,3% (3)	n.s.
Antikoagulationspause >48h	2,3% (5)	1,4% (2)	7,0% (3)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Heparin	1,2% (2)	1,4% (2)	-	-	0,0% (0)	n.s.
Argatroban	4,2% (3)	-	7,0% (3)	-	0,0% (0)	n.s.

In der Regel wurde die Antikoagulation einige Stunden postoperativ begonnen. Der Beginn war in der Gruppe Argatroban aber signifikant später als bei Patienten der Heparin-Gruppe.

Die initial in allen Gruppen gewählte Dosis des Antikoagulans lag knapp unterhalb der im Verlauf gegebenen durchschnittlichen Antikoagulationsdosis.

Die Umstellung auf Argatroban bei den Wechslern erfolgte im Schnitt nach ca. zwei Tagen. Die Wechsler erhielten insgesamt signifikant kürzer Heparin als diejenigen mit alleiniger Heparin-Therapie (60,1% vs. 19,0% der Tage auf Intensivstation; $p < 0,001$).

Bei 7% aller Patienten musste die Antikoagulation vorübergehend für weniger als 48 Stunden pausiert werden. Eine Pause über 48 Stunden war bei 2,3% nötig. Signifikante Unterschiede gab es in diesem Punkt zwischen den drei Studiengruppen nicht.

In der Zusammenschau zeigte sich bezüglich des Zeitpunkts der postoperativen Initiation der Antikoagulation eine gewisse Verzögerung bei Argatroban im Vergleich zu Heparin. Bei der Dosisfindung zeigte sich ein Herantasten an die Ziel-aPTT von unten. Eine überschießende Antikoagulation oder Blutungskomplikation, die zu einer Unterbrechung der Antikoagulation führte, trat nur bei sehr wenigen Patienten auf. Hierbei zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Heparin und Argatroban.

4.4.3 Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Gerinnung

Die postoperative Blutungsneigung kann durch prä- oder perioperative Medikamente oder Prozeduren etc. wie Thrombozytenaggregationshemmer oder Gerinnungshemmer beeinflusst werden. Dies soll nachfolgend untersucht werden.

Tabelle 13: Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Gerinnung

	Alle n=215 % (n)	Heparin (A) n=143 % (n)	Argatroban (B) n=43 % (n)	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29 % (n)	A vs. C p-Wert
Präoperative Heparinisierung	3,3% (7)	4,2% (6)	2,3% (1)	n.s.	0,0% (0)	n.s.
Postoperative Protamingabe	7,9% (17)	7% (10)	11,6% (5)	n.s.	6,9% (2)	n.s.
HIT-ELISA positiv	3,7% (8)	2,1% (3)	7,0% (3)	n.s.	6,9% (2)	n.s.
Parallele Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)	73,0% (158)	76,9% (110)	72,1% (31)	n.s.	58,6% (17)	n.s.
			Während Heparin		34,5% (10)	<0,001
			Während Argatroban		58,6%(17)	n.s.
Einfache TAH	86,6% (136)	87,3% (96)	80,6% (25)	n.s.	51,7% (15)	n.s.
			Während Heparin		52,9% (9)	<0,001
			Während Argatroban		88,2% (15)	n.s.
Zweifache TAH	13,4% (22)	12,7% (14)	19,4% (6)	n.s.	11,8% (2)	n.s.
			Während Heparin		5,9%(1)	0,027
			Während Argatroban		11,8% (2)	n.s.
Parallele Marcumar-Gabe	30,2% (65)	20,3% (29)	53,5% (23)	<0,001	44,8% (13)	0,009
			Während Heparin		6,9% (2)	n.s.
			Während Argatroban		41,4% (12)	n.s.
Postoperative PPSB-Gabe	17,7% (38)	11,9% (17)	39,5% (17)	<0,001	13,8% (4)	n.s.
Postoperative FFP-Gabe	6,5% (14)	2,1% (3)	16,3% (7)	0,002	13,8% (4)	0,016

Am Ende der OP mit Herz-Lungen-Maschine wird die hierfür notwendige intensive Antikoagulation mittels Protamin partiell antagonisiert. Eine nochmals postoperative Protamingabe auf der Intensivstation war bei 7,9% aller Patienten notwendig, die drei Studiengruppen unterschieden sich hierbei nur unwesentlich voneinander.

Fast drei Viertel aller Patienten erhielten zusätzlich zur Antikoagulation mit Heparin oder Argatroban TAH. 13,4% der Patienten erhielten sogar eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung.

Eine Marcumar-Therapie wurde bei 30,2% der Patienten zeitgleich mit der postoperativen Antikoagulation mit Heparin oder Argatroban durchgeführt, signifikant häufiger bei Patienten mit Argatroban oder Wechslern verglichen mit Heparin (53,5% und 44,8% vs. 20,3%; p<0,001 und p=0,009).

Nur wenige Patienten erhielten postoperativ PPSB- (17,7%) oder FFP-Transfusionen (6,5%). Bei Argatroban-Patienten war dies signifikant häufiger der Fall als in der Heparin-Gruppe. Die Wechsler unterschieden sich hier nur in Bezug auf eine FFP-Gabe signifikant.

Zusammengefasst bestand bei einigen Patienten prä- und perioperativ eine Medikation, welche die Gerinnungssituation unabhängig von der hier untersuchten Antikoagulation beeinflusste. Allerdings war der Anteil der hiervon betroffenen Patienten in allen Gruppen vergleichbar, so dass ein relevanter Einfluss dieser Medikation auf Unterschiede bei postoperativen Blutungsereignissen zwischen den Gruppen ausgeschlossen werden kann.

4.4.4 Thrombozyten

Nachfolgende Daten liefern einen Überblick über die Thrombozytenzahl bzw. durchgeführte TK-Transfusionen prä- und postoperativ.

Tabelle 14: Thrombozytenzahlen, -verlauf und TK-Transfusionen

	Alle n=215	Heparin (A) n=143	Argatroban (B) n=43	A vs. B p-Wert	Wechsler (C) n=29	A vs. C p-Wert
	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)	MW (range) o. % (n)		MW (range) o. % (n)	
Thrombozyten präoperativ [$\cdot 10^9/l$]	228,0 (5-613)	230 (5-613)	236 (111-480)	n.s.	205 (41-361)	n.s.
Thrombozyten Tag 1 [$\cdot 10^9/l$]	140,3 (30-345)	145,2 (60-345)	132,1 (62-246)	n.s.	128,7 (30-186)	n.s.
Thrombozyten min [$\cdot 10^9/l$]						
Tag 1-3	67,8 (13-133)	78,3 (39-98)	58,8 (13-133)	<0,001	61,0 (19-106)	<0,001
Tag 4-6	65,7 (19-208)	94,1 (31-208)	55,0 (26-105)	0,001	51,2 (19-90)	<0,001
Tag 7-Ende	100,3 (20-290)	140,7 (57-290)	98,6 (20-269)	n.s.	70,3 (29-163)	0,002
Thrombozyten $< 100 \cdot 10^9/l$ im Verlauf	44,7% (96)	29,4% (42)	79,1% (34)	<0,001	69,0% (20)	<0,001
Postoperative TK-Transfusion	31,2% (67)	19,6% (28)	60,5% (26)	<0,001	44,8% (13)	0,007
Anzahl transfundierter TKs						
Während Beobachtung absolut	0,75 (0-7)	0,34 (0-6)	1,72 (0-7)	<0,001	1,34 (0-7)	0,016
Während Beobachtung/ Tag	0,15 (0-2)	0,10 (0-1,5)	0,31 (0-2)	0,004	0,13 (0-0,86)	n.s.
Am OP Tag	0,4 (0-6)	0,29 (0-6)	0,77 (0-4)	0,01	0,45 (0-4)	n.s.
Absolut Tag 1-3	0,15 (0-3)	0,05 (0-2)	0,49 (0-3)	0,002	0,17 (0-2)	n.s.
Tag 1-3/Tag	0,05 (0-1,0)	0,02 (0-0,67)	0,16 (0-1,0)		0,06 (0-0,67)	
Absolut Tag 4-6	0,21 (0-3)	0,02 (0-1)	0,33 (0-3)	0,029	0,36 (0-3)	0,023
Tag 4-6/Tag	0,07 (0-1,0)	0,01 (0-0,33)	0,11 (0-1,0)		0,12 (0-1,0)	

Präoperativ lagen die Thrombozytenzahlen in allen Gruppen im Normbereich mit durchschnittlich $228 \cdot 10^9/l$. Einzelne Patienten wiesen allerdings eine ausgeprägte Thrombopenie (minimal $5 \cdot 10^9/l$) auf.

Am ersten postoperativen Tag lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl rund $100 \cdot 10^9/l$ niedriger als präoperativ, dies war in allen drei Studiengruppen ähnlich.

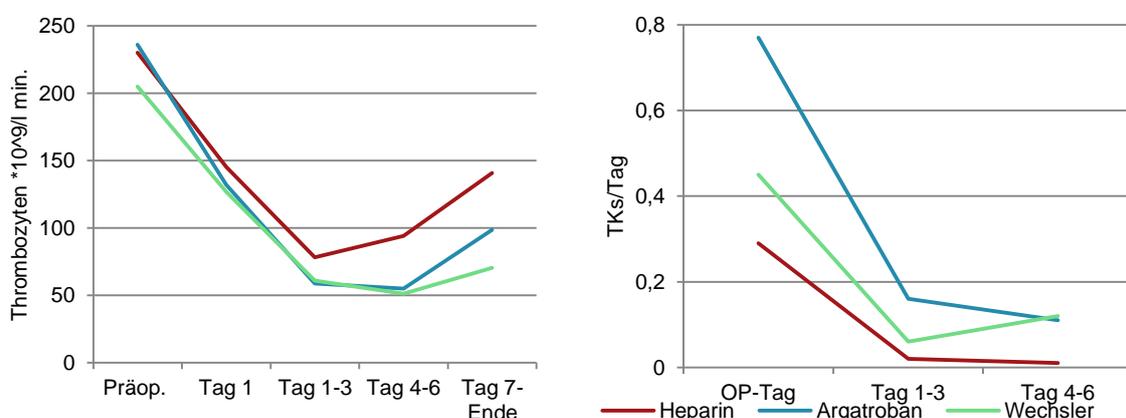
Bei Betrachtung der niedrigsten Thrombozytenzahlen während der ersten drei postoperativen Tage zeigte sich ein erheblicher Abfall im Vergleich zu den präoperativen Werte auf 58.000 bis 78.000/ μl (Argatroban und Heparin, $p < 0,001$). Im weiteren Verlauf stiegen die Thrombozytenzahlen langsam wieder an.

Während der gesamten Beobachtungsdauer fielen die Thrombozytenzahlen nur bei knapp einem Drittel der Heparin-Patienten (29,4%) unter $100 \cdot 10^9/l$, in der Argatroban-Gruppe geschah dies hingegen zweieinhalb mal so häufig (79,1%; $p < 0,001$), bei den Wechslern mehr als doppelt so oft (69,0%; $p < 0,001$).

Postoperative TK-Transfusionen waren bei rund einem Drittel aller Patienten notwendig, signifikant häufiger in der Argatroban- oder Wechsler-Gruppe als in der Heparin-Gruppe (60,5% und 44,8% vs. 19,6%; $p < 0,001$ und $p = 0,007$).

Entsprechend waren sowohl die absolute Zahl transfundierter TKs als auch die TK-Zahl/Tag während des gesamten Intensivstationsaufenthaltes der Patienten in der Heparin-Gruppe am niedrigsten (absolut: 0,34 TKs, TKs/Tag: 0,10 TKs), gefolgt von den Wechslern (absolut: 1,34TKs, TKs/Tag: 0,13 TKs). Die Argatroban-Gruppe benötigte sowohl absolut als auch pro Tag signifikant mehr TK-Transfusionen als Heparin-antikoagulierte Patienten (0,34 TKs vs. 1,72 TKs; $p < 0,001$ und 0,10 TKs/Tag vs. 0,31 TKs/Tag; $p = 0,004$). Der TK-Transfusionsbedarf war am OP-Tag am höchsten und nahm im Verlauf ab.

Abbildung 19: Minimale Thrombozytenzahlen im Verlauf und Anzahl transfundierter TKs/Tag



4.5 Korrelationsanalysen

Anhand von Korrelationsanalysen soll untersucht werden, welchen Einfluss die verschiedenen Parameter der Gerinnung, Hb-Werte, OP-Daten und der Allgemeinzustand der Patienten auf eine Blutung haben. Auf diesem Wege soll auch untersucht werden, ob eine Blutung eher der verwendeten Antikoagulation oder einem anderen Umstand zuzuordnen wäre. Für diese Betrachtung wurde als klinisch gut nachvollziehbarer Parameter einer Blutung die den Patienten transfundierte Anzahl an EKs/Tag verwendet.

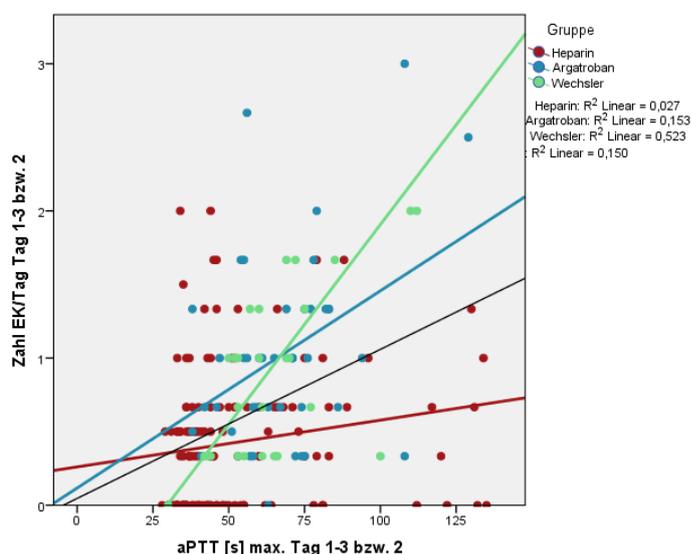
4.5.1 Blutung und Gerinnungsparameter

4.5.1.1 Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und maximale aPTT an Tag 1-3

Betrachtet man alle 215 Patienten, so zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe der aPTT und dem Transfusionsbedarf ($R=0,388$, $p<0,001$).

Untersucht man dies separat für die drei Gruppen, zeigt sich eine nur schwache Korrelation bei Heparin, aber eine ausgeprägte und signifikante bei Argatroban ($R=0,391$; $p=0,011$) und den Wechslern ($R=0,723$; $p<0,001$). Hierbei gilt es aber zu beachten, dass die durchschnittliche aPTT bei den Wechslern höher lag als bei Heparin, ähnlich bei Argatroban.

Abbildung 20: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und maximale aPTT an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



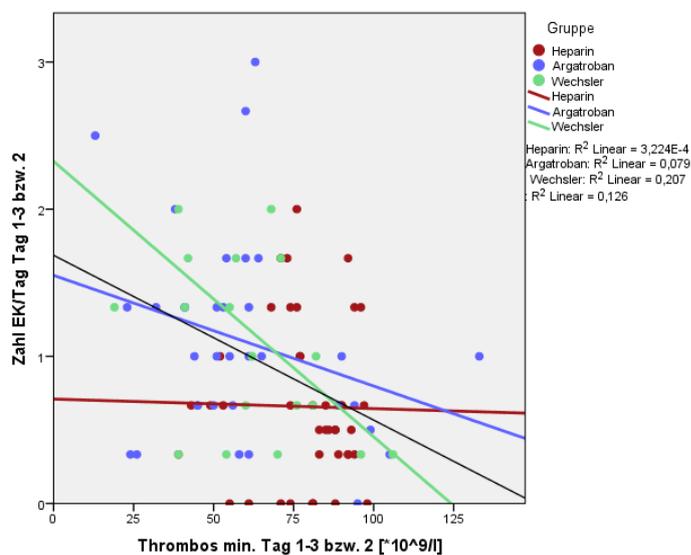
Alle Patienten: $R= 0,388$ $p < 0,001$, Heparin: $R= 0,163$ $p=$ n.s., Argatroban: $R= 0,391$ $p= 0,011$, Wechsler: $R= 0,723$ $p < 0,001$

4.5.1.2 Zahl der EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und minimale Anzahl der Thrombozyten an Tag 1-3

Mit abnehmender Thrombozytenzahl steigt der Transfusionsbedarf bei allen 215 Patienten ($R = -0,355$; $p < 0,001$). Dieser Effekt ist am geringsten ausgeprägt bei Heparin- ($R = -0,18$; $p = n.s.$) und am höchsten bei den Wechsler-Patienten ($R = -0,455$; $p = 0,044$), die als einzige Gruppe das Signifikanzniveau erreichen.

Allerdings ist auch hier die tatsächliche Zahl der Thrombozyten zu beachten, so dass bei einer geringeren Thrombozytenzahl dieser Effekt stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 21: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und minimale Anzahl der Thrombozyten an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



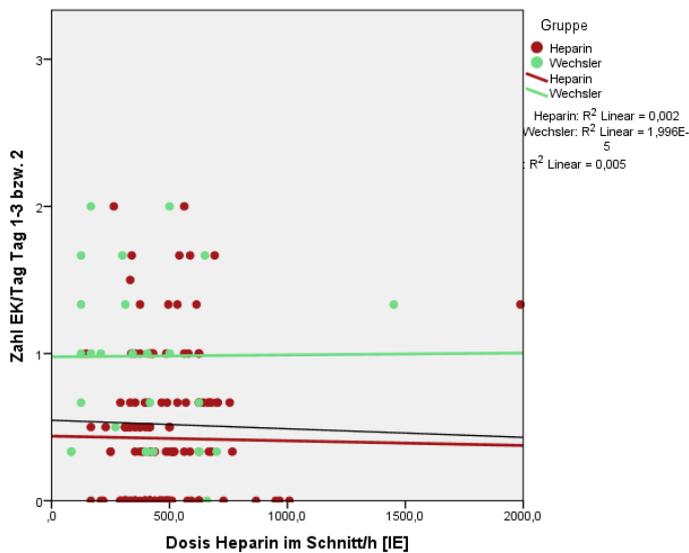
Alle Patienten : $R = -0,355$ $p < 0,001$, Heparin: $R = -0,18$ $p = n.s.$, Argatroban: $R = -0,281$ $p = n.s.$, Wechsler: $R = -0,455$
 $p = 0,044$

4.5.2 Blutung und Antikoagulation

4.5.2.1 Zahl der EK-Transfusionen/Tag und Dosis Heparin

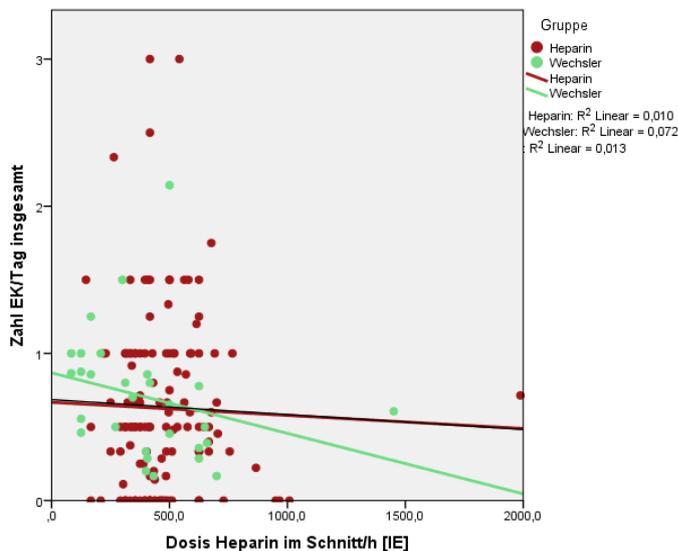
Bei allen Patienten, die Heparin postoperativ erhielten, scheint die durchschnittliche Heparin-Dosis sowohl direkt postoperativ als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum keinen relevanten Einfluss auf den Transfusionsbedarf zu haben.

Abbildung 22: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Dosis Heparin im Schnitt/h
Alle Patienten, Heparin- und Wechsler-Gruppe



Alle Patienten: $R = -0,067$ $p = \text{n.s.}$, Heparin: $R = -0,048$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = 0,004$ $p = \text{n.s.}$

Abbildung 23: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Dosis Heparin im Schnitt/h
Alle Patienten, Heparin- und Wechsler-Gruppe

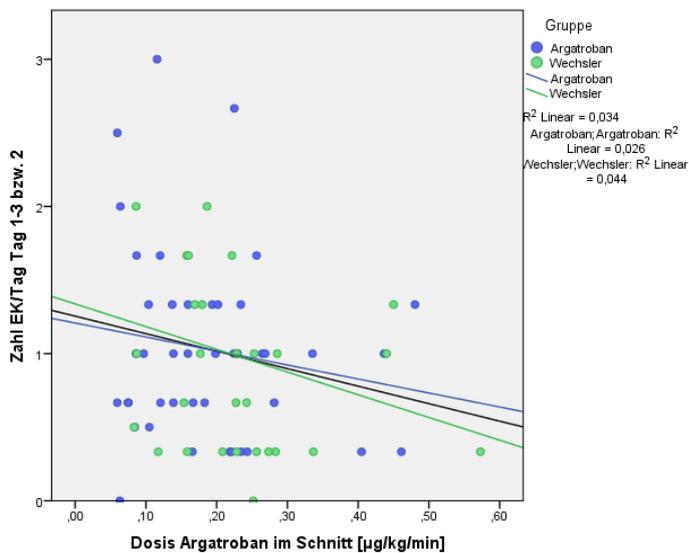


Alle Patienten: $R = -0,113$ $p = \text{n.s.}$, Heparin: $R = -0,102$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = -0,268$ $p = \text{n.s.}$

4.5.2.2 Zahl der EK-Transfusionen/Tag und Dosis Argatroban

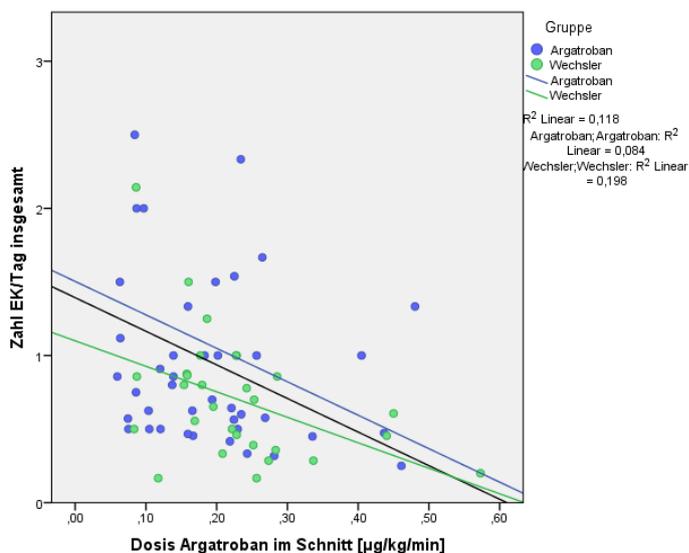
Zur Untersuchung werden einmal die Zeitspanne der ersten drei postoperativen Tage und anschließend der gesamte Beobachtungszeitraum dargestellt. Zusammenfassend zeigt sich hierbei eine negative Korrelation zwischen der Argatroban-Dosis und dem Transfusionsbedarf.

Abbildung 24: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Dosis Argatroban im Schnitt/h Alle Patienten, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



Alle Patienten: $R = -0,185$ $p = n.s.$, Argatroban: $R = -0,160$ $p = n.s.$, Wechsler: $R = -0,211$ $p = n.s.$

Abbildung 25: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Dosis Argatroban im Schnitt/h Alle Patienten, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



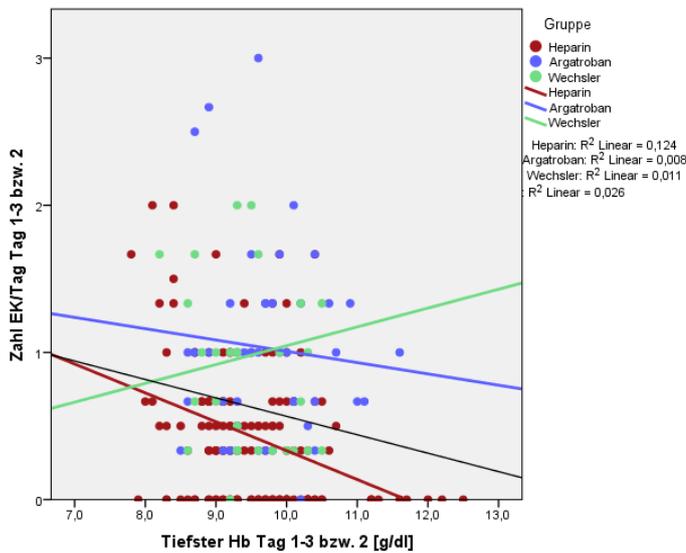
Alle Patienten: $R = -0,344$ $p = 0,003$, Argatroban: $R = -0,290$ $p = n.s.$, Wechsler: $R = -0,445$ $p = 0,016$

4.5.3 Blutung und Hb-Verlauf

4.5.3.1 Zahl der EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und tiefster Hb an Tag 1-3

Die Höhe des Hb-Wertes ist ein wichtiges Kriterium für die Indikationsstellung einer Transfusion. Dies bestätigt sich, da mit abnehmendem Hb-Wert die Zahl der Transfusionen bei allen 215 Patienten zunimmt. Dieser Effekt ist klar bei Heparin-Patienten zu erkennen, allerdings nur angedeutet und statistisch auch nicht signifikant bei Patienten der Argatroban- und Wechsler-Gruppe.

Abbildung 26: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und tiefster Hb an Tag 1-3 Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



Alle Patienten: $R = -0,150$ $p = 0,027$, Heparin: $R = -0,352$ $p < 0,001$, Argatroban: $R = -0,087$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = 0,108$

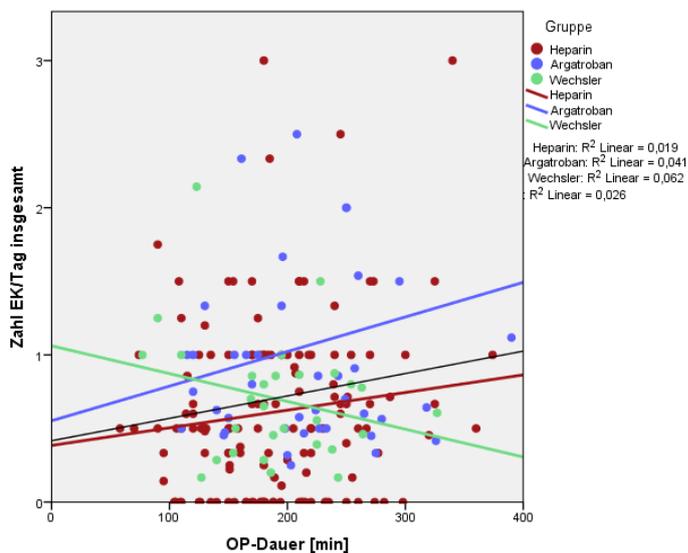
$p = \text{n.s.}$

4.5.4 Blutung und OP-Daten

4.5.4.1 Zahl der EK-Transfusionen/Tag insgesamt und OP-Dauer

Betrachtet man die Dauer der OP aller Patienten, so hat diese einen signifikanten Einfluss auf den Transfusionsbedarf. Betrachtet man die einzelnen Gruppen getrennt, so zeigen sich zwei interessante Aspekte: Bei einigen Patienten aus der Heparin- und der Argatroban-Gruppe besteht überhaupt kein Transfusionsbedarf, ungeachtet der OP-Dauer, nicht aber bei den Wechslern. Der andere Aspekt ist, dass eine negative Korrelation zwischen OP-Dauer und Transfusionsbedarf bei den Wechslern besteht, wohingegen bei allen übrigen Patienten eine positive Korrelation besteht. Diese beiden Besonderheiten der Gruppe der Wechsler basiert wahrscheinlich nicht nur auf der geringen Zahl der zugrundeliegenden Patienten.

Abbildung 27: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und OP-Dauer Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



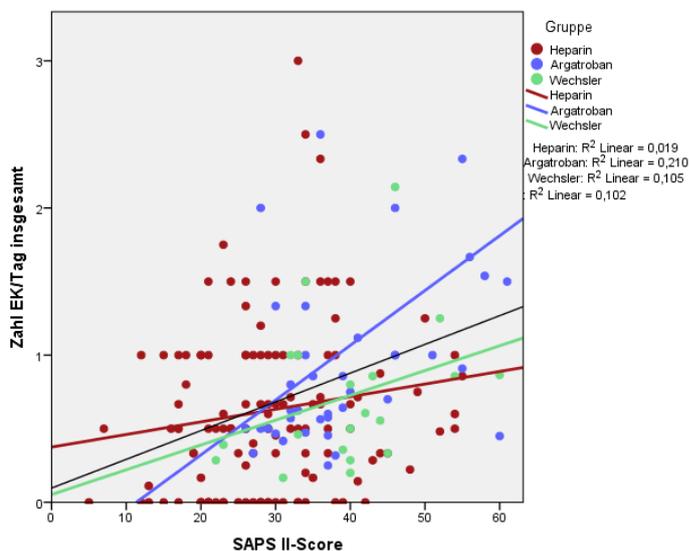
Alle Patienten: $R = 0,206$ $p = 0,002$, Heparin: $R = 0,262$ $p = 0,002$, Argatroban: $R = 0,131$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = -0,10$ $p = \text{n.s.}$

4.5.5 Blutung und Allgemeinzustand

4.5.5.1 Zahl der EK-Transfusionen/Tag insgesamt und SAPS II-Score

Je schlechter der Allgemeinzustand, gemessen am SAPS II-Score der Patienten, desto eher wurden EK-Transfusionen vorgenommen. Vor allem in der Argatroban-Gruppe scheint dies ein entscheidender Faktor gewesen zu sein ($R= 0,458$; $p=0,003$), dies ist bei Heparin- und Wechsler-Patienten weniger stark ausgeprägt. Aufgrund nicht erhobener SAPS-II-Werte bei einigen Patienten gingen letztlich allerdings nur 187 Patienten in diese Korrelationsanalyse ein.

Abbildung 28: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und SAPS-II-Score Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe

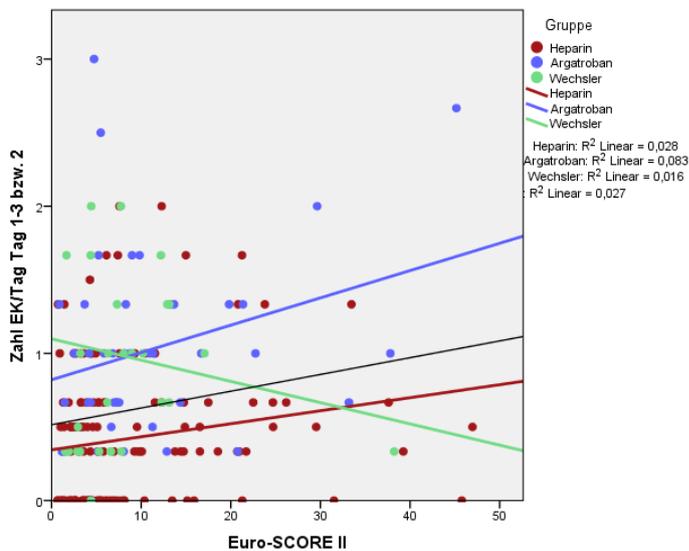


Alle Patienten: $R= 0,320$ $p < 0,001$, Heparin: $R= 0,139$ $p= n.s.$, Argatroban: $R= 0,458$ $p= 0,003$, Wechsler: $R= 0,325$ $p= n.s.$

4.5.5.2 Zahl der EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und EURO-Score II

In der Korrelationsanalyse ergibt sich formal ein Zusammenhang zwischen der Höhe des EURO-Score II und dem postoperativen EK-Transfusionsbedarf aller Patienten ($R= 0,164$; $p=0,016$). Der durchschnittliche EURO-Score II der in die Untersuchung eingegangenen 215 Patienten lag bei 9. In den Gruppen Heparin und Argatroban befinden sich einige Patienten mit auffällig hohem EURO-Score II, nicht aber in der Wechsler-Gruppe. Dies dürfte erklären, weshalb sich bei den Wechslern eine negative Korrelation zwischen der Höhe des EURO-Score II und des Transfusionsbedarfs zeigte.

Abbildung 29: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und EURO-Score II Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe

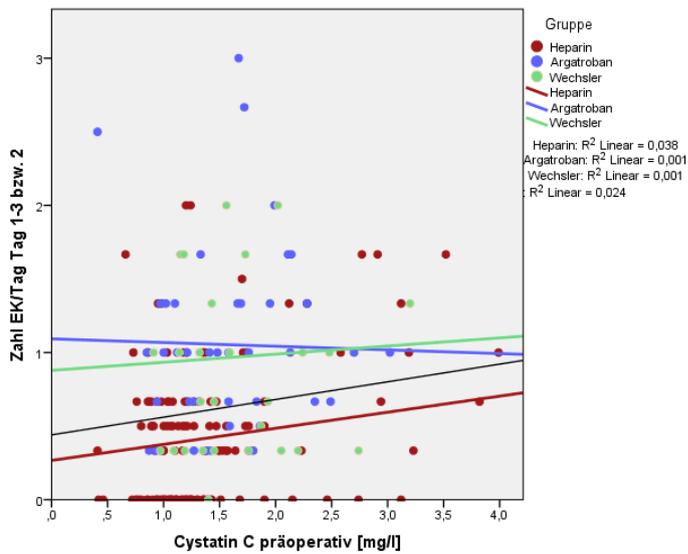


Alle Patienten: $R= 0,164$ $p= 0,016$, Heparin: $R= 0,168$ $p= 0,045$, Argatroban: $R= 0,289$ $p= n.s.$, Wechsler: $R= -0,128$ $p= n.s.$

4.5.5.3 Zahl der EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und präoperative Nierenfunktion

Die präoperative Nierenfunktion ist ein guter prognostischer Parameter für das Auftreten von postoperativen Komplikationen und das Outcome. Es sollte daher auch überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der präoperativen renalen Funktion und dem postoperativen Transfusionsbedarf besteht. Der präoperative Cystatin C-Wert korreliert signifikant mit dem postoperativen Transfusionsbedarf, allerdings besteht nur ein schwacher Zusammenhang ($R= 0,155$; $p=0,025$). Beim Vergleich der drei Gruppen zeigte sich dieser nur bei Heparin signifikant ($R= 0,196$; $p= 0,021$).

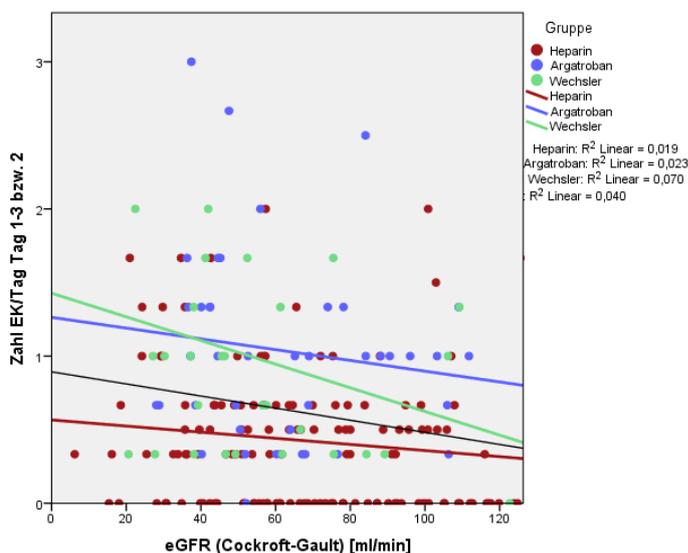
Abbildung 30: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Cystatin C präoperativ Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



Alle Patienten: $R= 0,155$ $p= 0,025$, Heparin: $R= 0,196$ $p= 0,021$, Argatroban: $R= -0,032$ $p=$ n.s., Wechsler: $R= 0,037$ $p=$ n.s.

Auch die präoperative eGFR (berechnet nach Cockcroft-Gault) scheint nur einen geringen Einfluss auf das Transfusionsverhalten zu haben ($R=-0,199$; $p=0,003$). In keiner der drei Gruppen war dieser Einfluss signifikant.

Abbildung 31: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und eGFR (Cockcroft-Gault) präoperativ Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe

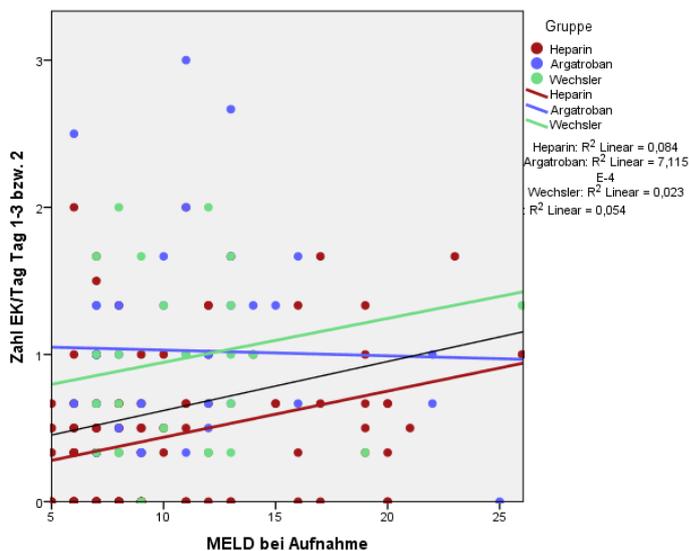


Alle Patienten: $R= -0,199$ $p= 0,003$, Heparin: $R= -0,138$ $p=$ n.s., Argatroban: $R= -0,152$ $p=$ n.s., Wechsler: $R= -0,265$ $p=$ n.s.

4.5.5.4 Zahl der EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und Leberfunktion

Der bei Aufnahme ermittelte MELD-Score zur Abschätzung der Leberfunktion korreliert über alle Patienten gesehen signifikant mit dem EK-Transfusionsbedarf an den ersten drei postoperativen Tagen ($R=0,233$; $p=0,001$). Allerdings konnte dieser Zusammenhang in der Analyse der Untergruppe nur für Heparin nachgewiesen werden ($R=0,290$; $p < 0,001$). In der Argatroban- und Wechsler- Gruppe lässt sich kein signifikanter Zusammenhang erkennen.

Abbildung 32: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag an Tag 1-3 und MELD bei Aufnahme Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



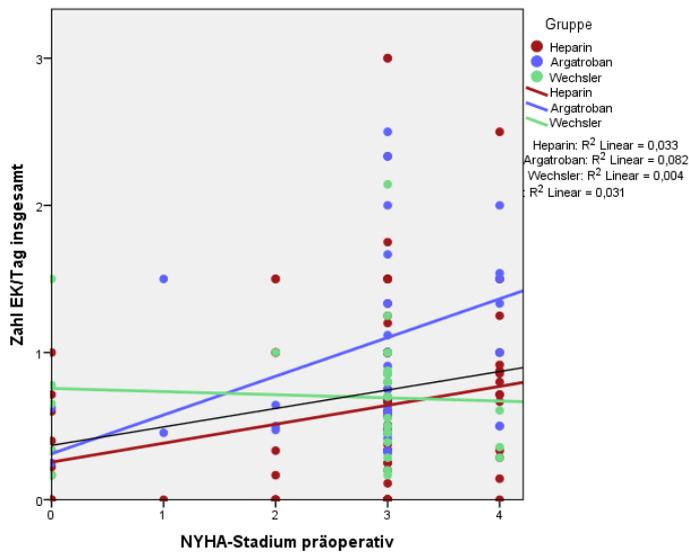
Alle Patienten: $R= 0,233$ $p= 0,001$, Heparin: $R= 0,290$ $p < 0,001$, Argatroban: $R= -0,027$ $p= n.s.$, Wechsler: $R= 0,151$ $p= n.s.$

4.5.5.5 Zahl der EK-Transfusionen/Tag insgesamt und präoperatives NYHA-Stadium

Der Einfluss des präoperativen Gesundheitszustandes auf das Auftreten postoperativer Blutungen bzw. den Transfusionsbedarf wurde ebenfalls anhand einer präoperativ bestehenden Herzinsuffizienz sowie dem Lebensalter untersucht.

Hierbei zeigte sich ein schwacher aber signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Herzinsuffizienz (anhand der NYHA-Klassifikation) und der postoperativen EK-Transfusionsrate ($R=0,176$; $p= 0,010$).

Abbildung 33: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und präoperatives NYHA-Stadium Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe

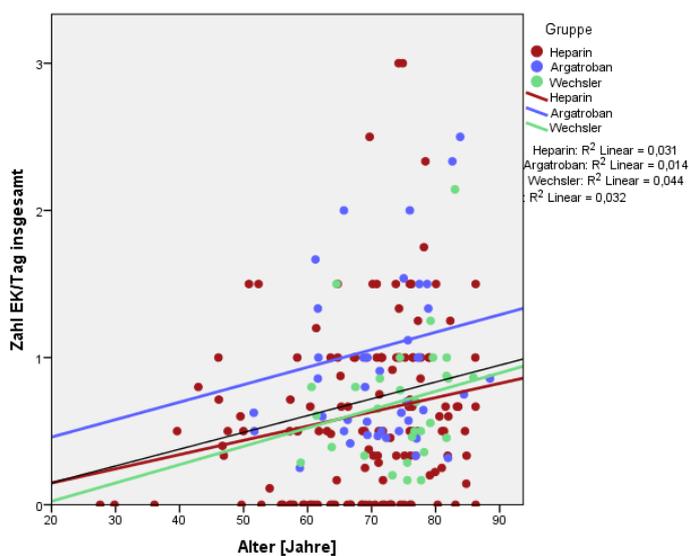


Alle Patienten: $R = 0,176$ $p = 0,010$, Heparin: $R = 0,182$ $p = 0,030$, Argatroban: $R = 0,287$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = -0,062$ $p = \text{n.s.}$

4.5.5.6 Zahl der EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Alter

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und dem Transfusionsbedarf postoperativ, wenngleich nur mäßig ausgeprägt ($R = 0,178$; $p = 0,009$).

Abbildung 34: Korrelationsanalyse Zahl EK-Transfusionen/Tag insgesamt und Patienten-Alter Alle Patienten, Heparin-, Argatroban- und Wechsler-Gruppe



Alle Patienten: $R = 0,178$ $p = 0,009$, Heparin: $R = 0,176$ $p = 0,036$, Argatroban: $R = 0,116$ $p = \text{n.s.}$, Wechsler: $R = 0,201$ $p = \text{n.s.}$

4.6 Logistische Regressionsanalyse

In der Zusammenschau zeigt sich, dass verschiedene Faktoren, wie das Alter oder auch der Gesundheitszustand eines Patienten, einen gewissen Einfluss auf postoperative Blutungskomplikationen haben können. Beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder die renale Funktion - wenngleich dieser Einfluss eher gering ist. Auch das Zusammenfassen mehrerer dieser Aspekte in einen Score, wie z.B. EURO-Score, in den immerhin 17 Faktoren einfließen oder der SAPS II Score, führt nicht wirklich zu einer deutlichen Zunahme des Einflusses.

Einen Einfluss auf das postoperative Blutungsverhalten haben aber alle Faktoren, die direkt oder indirekt die Gerinnung beeinflussen, etwa die absolute Zahl der Thrombozyten oder die Höhe der Antikoagulation, festgemacht an der aPTT.

In einer weiterführenden Untersuchung soll überprüft werden, ob das Auftreten von Blutungskomplikationen daher Ausdruck des gewählten Antikoagulans ist oder vielmehr dem Einfluss der vorgenannten Faktoren unterliegt. Hierzu wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, wobei die einzelnen potentiell die Blutungskomplikation beeinflussenden Faktoren stufenweise in ein Modell eingearbeitet wurden.

Tabelle 15: Logistische Regressionsanalyse Argatroban versus Heparin (n=186) - Blutungskomplikationen

Modell	Blutungskomplikationen	
	OR (95% CI)	p-Wert
Argatroban crude	4.1 (2.0-8.6)	<0.001
Primärmodell - Confounder vor Argatroban		
Argatroban adjustiert präoperativer Hb, OP-Dauer, SAPS-II-Score, aPTT max.	2.2 (0.9-5.1)	0.06
Sensitivitätsanalyse		
Präoperative Confounder		
Argatroban adjustiert präoperativer Hb, Quick-Wert, OP-Dauer, SAPS-II-Score, aPTT max.	2.2 (0.9-5.2)	0.06
Postoperative Confounder		
Argatroban adjustiert präoperativer Hb, OP-Dauer, SAPS-II-Score, aPTT max., Leberzellschaden, MELD max., Bilirubin max.	2.1 (0.8-5.2)	0.11

In der Summe zeigte sich hierbei, dass das Risiko einer postoperativen Blutung unter Argatroban statistisch höher ist als unter Heparin (OR: 4,1; p<0,001).

Nach Adjustierung der Odds Ratio in einem Primärmodell an verschiedene präoperative Confounder wie Hb-Werte, OP-Dauer, SAPS-II-Score oder maximale aPTT, zeigt sich jedoch, dass die erhöhte Blutungsgefahr unter Argatroban im Vergleich zu Heparin zu einem großen Teil auf diesen Faktoren beruht (OR= 2,2; p= n.s. (0,06)). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse unter Hinzunahme weiterer prä- bzw. postoperativer Faktoren. Diese liefert keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Blutungskomplikationen zwischen der Heparin- und Argatroban-Gruppe (s. Tabelle 15).

Der Einfluss der oben genannten Faktoren auf die Blutungskomplikationen ist letztlich als sehr bedeutsam einzuschätzen. Patienten in der Gruppe Argatroban oder Wechsler weisen besonders viele dieser Faktoren auf, die eine Blutungskomplikation begünstigen.

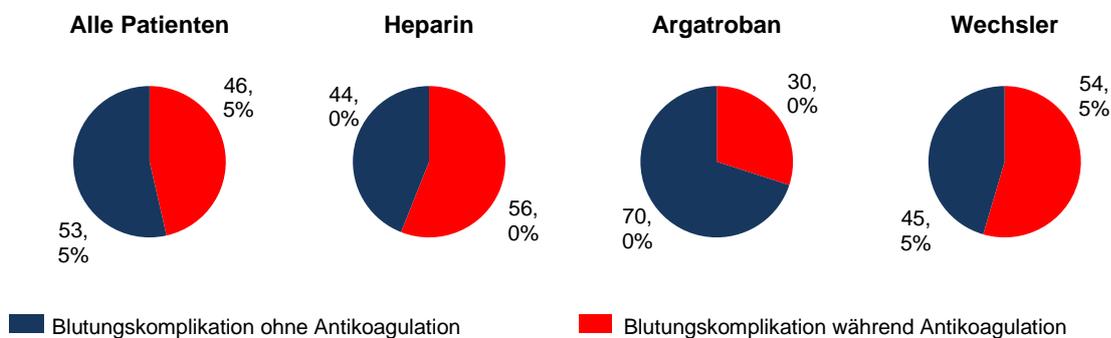
Es stellt sich daher die Frage, inwieweit die unterschiedlichen Formen der Antikoagulation das Auftreten von Blutungskomplikationen tatsächlich beeinflussten. Denn im Zuge der vorgenannten Ergebnisse konnten zwei wichtige Aspekte herausgearbeitet werden: Eine Blutungskomplikation trat relativ kurz nach einer Operation auf, die Antikoagulation mit Heparin wurde aber signifikant früher eingeleitet als mit Argatroban. Es stellt sich daher die Frage, ob ein Teil der Blutungskomplikationen postoperativ auftrat, ohne dass bereits die Antikoagulation begonnen worden war. Dies war anhand der Daten bislang nicht untersucht worden, die Einteilung der Patienten erfolgte anhand des im Verlauf verabreichten Antikoagulans.

Daher wurde nachfolgend untersucht, wie viel Zeit zwischen dem Auftreten einer Blutungskomplikation und dem anhand der Unterlagen nachvollziehbaren Beginn der Antikoagulation lag.

4.6.1 Re-Analyse der zeitlichen Komponente postoperativer Komplikationen

Insgesamt traten bei 57 von 215 Patienten (26,5%) Blutungskomplikationen auf. Allerdings war in weniger als der Hälfte der Fälle (45,6%) die postoperative Antikoagulation zum Zeitpunkt der Blutung überhaupt gestartet worden. Wenngleich formal der höchste Anteil von Blutungskomplikationen bei Patienten mit ausschließlich Argatroban auftrat (46,5%), war in dieser Gruppe gerade bei 30% der Blutungsereignisse tatsächlich auch schon Argatroban gegeben worden. In den beiden anderen Gruppen lief die Antikoagulation in rund 50% zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses.

Abbildung 35: Blutungskomplikation ohne bzw. während Antikoagulation



Die Tatsache, dass bei einigen Patienten eine Blutungskomplikation bereits vor dem Beginn der Antikoagulation erfolgte, erforderte eine erneute Auswertung, zumindest zentraler Aspekte der Befunde von 4.1 bis 4.6.

Nachfolgend ist ein Vergleich nur derjenigen Patienten dargestellt, bei denen das Blutungsereignis erst nach Beginn der Antikoagulation auftrat. Aufgrund der Populationsgröße (n=215) und der Subgruppengröße aller Blutungsereignisse (n=57) ist eine dezidierte Auswertung von Patienten mit dem gleichen Antikoagulans aber statistisch nur bedingt möglich.

4.7 Vergleich der Blutungen unter laufender Antikoagulation

158 Patienten hatten postoperativ keine Blutungskomplikation (Gruppe A: 118, B: 23 C: 17). Eine Blutungskomplikation trat bei 57 der insgesamt 215 Patienten auf, bei 31 Patienten bereits vor Beginn der Antikoagulation. Letztlich kam es lediglich bei 26 Patienten zu einem Blutungsereignis unter laufender Antikoagulation. Dies betraf 14 bzw. 6 Patienten, die ausschließlich Heparin bzw. Argatroban erhielten und 6 Wechsler-Patienten. Im statistischen Gruppenvergleich war dies nicht signifikant unterschiedlich.

Abbildung 36: Übersicht Blutungskomplikationen insgesamt und Blutungskomplikationen unter Antikoagulation vs. ohne Antikoagulation

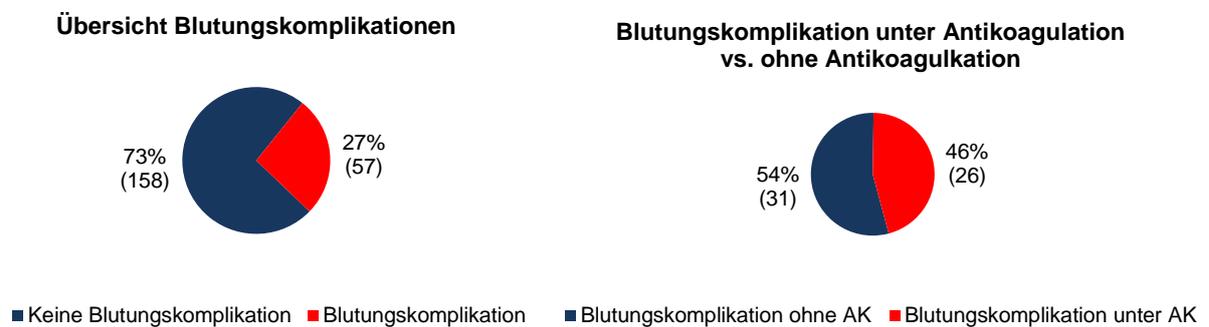
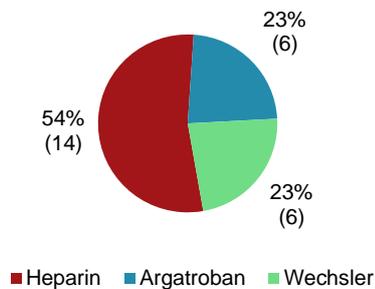


Abbildung 37: Blutungskomplikationen unter laufender Antikoagulation nach Gruppen

Blutungskomplikationen unter Antikoagulation



4.7.1 Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander

Die Zahl der Blutungsereignisse unter laufender Antikoagulation war sowohl insgesamt als auch im Gruppenvergleich sehr gering. Aufgrund dieser Tatsache war ein statistischer Vergleich der drei Gruppen wenig zielführend. Eine Gegenüberstellung blutungsrelevanter Daten soll jedoch Unterschiede und Tendenzen aufzeigen. Dazu wurden zunächst Patienten der drei Antikoagulationsgruppen ohne Blutungskomplikation mit denen, die unter entsprechender Antikoagulation bluteten, angestellt.

Tabelle 16: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Zeitpunkt der Blutungskomplikation

	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler mit BK unter AK n=6
	% (n)	% (n)	% (n)
Zeitpunkt der Blutungskomplikation			
OP Tag	14,3% (2)	50,0% (3)	50,0% (3)
Tag 1-3	50,0% (7)	50,0% (3)	33,3% (2)
Tag 4-6	21,4% (3)	33,3% (2)	16,7% (1)
Tag 1-6	21,4% (3)	0,0% (0)	0,0% (0)
Tag 7-Ende	7,1% (1)	16,7% (1)	50,0% (3)

Die meisten Blutungen ereigneten sich am OP Tag selbst oder in den ersten drei Tagen. Argatroban- und Wechsler-Patienten bluteten dabei häufiger zu mehreren Zeitpunkten als die Heparin-Patienten.

Tabelle 17: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Klinisches Erscheinungsbild der Blutungskomplikation

	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler mit BK unter AK n=6
	% (n)	% (n)	% (n)
Dokumentierte Blutungskomplikation	42,9% (6)	33,3% (2)	33,3% (2)
Blutung, nicht näher bezeichnet	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Perikardtamponade/ Perikarderguss	16,7% (1)	50,0% (1)	100% (1)
Hämatothorax/ Thorakales Hämatom	16,7% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
Blutungsanämie, Blasentamponade, blutige Durchfälle	33,3% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
Erhöhte Drainagefördermenge	33,3% (2)	50,0% (1)	0,0% (0)
Hb-Abfall > 2 Punkte innerhalb 72h ohne Verdünnung	35,7% (5)	50,0% (3)	50,0% (1)
Erhöhter EK-Verbrauch	35,7% (5)	66,7% (4)	66,7% (4)

Nachfolgend dargestellt ist eine Auswertung nur der Patienten, bei denen eine Blutungskomplikation nach Beginn der Antikoagulation auftrat. Von den 215 wurden daher die 31 Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Blutungskomplikation vor Beginn der Antikoagulation auftrat.

Tabelle 18: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Basisdaten

	Heparin ohne BK n=118 MW (SD)	Heparin mit BK unter AK n=14 MW (SD)	Argatroban ohne BK n=23 MW (SD)	Argatroban mit BK unter AK n=6 MW (SD)	Wechsler ohne BK n=17 MW (SD)	Wechsler mit BK unter AK n=6 MW (SD)
Basisdaten						
Alter (Jahre)	68,3 (± 11,8)	67,0 (± 12,1)	71,4 (±9,43)	72,7 (±7,2)	74,6 (±6,8)	70,4 (±9,1)
Aufenthaltsdauer Intensivstation (d)	3,69 (±5,1)	5,43 (±3,78)	9,78 (±6,86)	9,83 (±5,78)	9,71 (2-33)	15,50 (±15,55)

184 Patienten wiesen eine Blutungskomplikation unter laufender Antikoagulation auf. Diese hatten eine im Schnitt 2 (Gruppe Heparin) bis 6 Tage (Gruppe Wechsler) längere postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und waren besonders in der Wechsler-Gruppe etwas jünger als diejenigen mit gleicher Antikoagulation ohne Blutungsereignis. Unter den Argatroban-Patienten war dies nicht zu beobachten.

Tabelle 19: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Antikoagulation, PTT-Verlauf und Thrombozytenzahlen

	Heparin ohne BK n=118	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban ohne BK n=23	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler ohne BK n=17	Wechsler mit BK unter AK n=6
	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)
Antikoagulation						
Beginn der Antikoagulation (Tag nach OP)	0,21 (±0,43)	0,36 (± 0,50)	0,52 (±0,67)	0 (±0)	1,82 (±1,63)	0,33 (±0,52)
Initiale Dosis Heparin [IE/h]	289,62 (±217,96)	336,01 (±205,69)	-	-	282,12 (±186,54)	324,31 (±149,78)
Initiale Dosis Argatroban [µg/kg/min]	-	-	0,18 (±0,10)	0,15 (±0,11)	0,20 (±0,12)	0,17 (±0,06)
Dosis Heparin im Schnitt/h [IE/h]	581,14 (±798,87)	486,83 (±187,76)	-	-	419,24 (±328,18)	390,75 (±172,48)
Dosis Argatroban im Schnitt/h [µg/kg/min]	-	-	0,21 (±0,12)	0,16 (±0,15)	0,26 (±0,13)	0,16 (±0,06)
Anteil atikoagulierter Tage am Intensivstationsaufenthalt [%]	0,71 (±0,21)	0,75 (±0,21)	0,74 (±0,22)	0,76 (±0,29)	0,89 (±0,15)	0,65 (±0,26)
aPTT-Verlauf						
aPTT präoperativ [s]	29,34 (±11,18)	27,71 (±4,97)	34,78 (±21,36)	26,67 (±3,08)	28,94 (±5,12)	31,83 (±8,89)
aPTT <24h nach OP [s]	37,00 (±15,82)	50,57 (±31,57)	44,95 (±14,29)	46,33 (±14,69)	42,53 (±17,90)	60,33 (±42,89)
aPTT <24h nach Beginn d. ersten AK [s]	43,26 (±23,759)	57,29 (±37,63)	61,48 (±21,80)	59,50 (±12,60)	60,29 (±20,52)	84,67 (±37,02)
aPTT max. Tag 1-3 bzw. 2 [s]	51,36 (±24,37)	58,69 (±29,04)	65,41 (±14,99)	64,17 (±14,11)	62,19 (±14,08)	80,17 (±30,31)
aPTT max. Tag 4-6 [s]	50,79 (±30,30)	47,13 (±19,17)	60,20 (±16,34)	51,60 (±8,33)	57,44 (±17,57)	73,67 (±31,51)
Thrombozytenaggregationshemmer und Vitamin-K-Antagonisten						
TAH während AK	76,3% (90)	78,6% (11)	78,3% (18)	66,7% (4)	52,9% (9)	66,7% (4)
Marcumar während AK	21,2% (25)	21,4% (3)	60,9% (14)	66,7% (4)	58,8% (10)	0,0% (0)

Die postoperative Antikoagulation auf der Intensivstation war (außer in der Heparin-Gruppe) bei den Patienten, die später unter laufender Antikoagulation bluten sollten, früher gestartet worden als bei jenen, die blutungsfrei blieben. Heparin- und Wechsler-Patienten mit Blutungskomplikation unter Antikoagulation starteten initial mit einer höheren Heparin-Dosis als Patienten ohne Blutungsereignis. Dies kehrte sich im weiteren Verlauf (Dosis Heparin im Schnitt/h) um. In der Argatroban-Gruppe wurde die Antikoagulations-Dosis der im Verlauf blutenden Patienten von Beginn an etwas niedriger gewählt.

Zusammenfassend wurde die Antikoagulation in der Heparin- und Wechsler-Gruppe (Start mit Heparin) mit Blutungskomplikation unter laufender Antikoagulation postoperativ in höherer Dosis begonnen als bei den blutungsfreien Patienten. Dies spiegelt sich in den höheren PTT-Werten wieder. In der Argatroban-Gruppe wurde die Antikoagulation bei später bluten-

den Patienten früher, jedoch auch vorsichtiger (in niedrigerer Dosis) gestartet und weitergeführt, der PTT-Verlauf zeigt sich ähnlich.

Tabelle 20: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Hb-Verlauf und EK-Transfusionen

	Heparin ohne BK n=118	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban ohne BK n=23	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler ohne BK n=17	Wechsler mit BK unter AK n=6
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Hb-Verlauf und EK-Transfusionen						
Hb präoperativ [g/dl]	13,43 (±1,88)	12,46 (±2,95)	12,33 (±2,04)	12,90 (±1,82)	14,07 (±1,77)	13,27 (±1,01)
Hb Tag 1 [g/dl]	10,23 (±0,90)	10,47 (±1,02)	10,44 (±0,96)	11,25 (±0,83)	10,34 (±1,01)	9,82 (±0,67)
Höhe des Hb- Abfalls vom OP Tag zu Tag 1 [g/dl]	3,40 (±1,77)	1,99 (±3,06)	1,89 (±2,06)	1,65 (±1,51)	3,72 (±1,82)	3,45 (±0,79)
Zahl EK am OP- Tag	0,58 (±0,85)	1,57 (±1,51)	1,43 (±1,209)	2,50 (±1,52)	0,71 (±0,92)	1,17 (±0,98)
Zahl EK/Tag insgesamt	0,48 (±0,45)	1,11 (±0,85)	0,79 (±0,42)	0,89 (±0,44)	0,53 (±0,28)	1,16 (±0,62)

Die präoperativ in allen Gruppen normwertigen Hb-Werte waren am Morgen des ersten postoperativen Tages im Schnitt um 1,65 (Argatroban mit BK unter AK) bis 3,72 g/dl (Wechsler ohne BK) gefallen. Patienten mit Blutungskomplikation unter Argatroban hatten dabei dreieinhalb Mal so viele EK-Transfusionen am OP-Tag erhalten, wie Wechsler ohne Blutungskomplikation (2,5 vs. 0,71) und resultierend am 1. postoperativen Tag den höchsten Hb-Wert (11,25 g/dl).

Insgesamt erhielten Patienten ohne Blutungskomplikation deutlich weniger EK-Transfusionen.

Tabelle 21: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Thrombozytenzahlen und TK-Transfusionen

	Heparin ohne BK n=118	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban ohne BK n=23	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler ohne BK n=17	Wechsler mit BK unter AK n=6
	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)
Thrombozytenzahlen und TK-Transfusionen						
Thrombozyten präoperativ [$\cdot 10^9/l$]	231,47 ($\pm 84,13$)	248,71 ($\pm 73,79$)	244,83 ($\pm 109,98$)	236,17 ($\pm 31,81$)	215,06 ($\pm 57,22$)	173,33 ($\pm 78,80$)
Thrombozyten Tag 1 [$\cdot 10^9/l$]	144,69 ($\pm 44,62$)	157,93 ($\pm 67,01$)	127,35 ($\pm 52,57$)	120,33 ($\pm 34,39$)	127,41 ($\pm 33,39$)	111,50 ($\pm 57,97$)
Thrombozyten im Verlauf <100 [$\cdot 10^9/l$]	28,0% (33)	42,9% (6)	82,6% (19)	100% (6)	70,6% (12)	83,3% (5)
Thrombozyten min. Tag 1-3 [$\cdot 10^9/l$]	77,45 ($\pm 16,51$)	81,00 ($\pm 9,19$)	57,63 ($\pm 26,19$)	65,83 ($\pm 23,44$)	70,92 ($\pm 18,63$)	46,00 ($\pm 19,58$)
Thrombozyten min. Tag 4-7 [$\cdot 10^9/l$]	92,54 ($\pm 46,29$)	80,4 ($\pm 21,39$)	55,69 ($\pm 21,28$)	56,40 ($\pm 29,37$)	61,83 ($\pm 19,89$)	34,8 ($\pm 17,15$)
Zahl TKs/Tag OP-Tag	0,14 ($\pm 0,46$)	0,29 ($\pm 0,83$)	0,35 ($\pm 0,83$)	0,67 ($\pm 0,82$)	0,06 ($\pm 0,24$)	0,50 ($\pm 0,84$)
Zahl TKs/Tag Tag 1-3	0,01 ($\pm 0,04$)	0,10 ($\pm 0,20$)	0,09 ($\pm 0,18$)	0,28 ($\pm 0,44$)	0,00 ($\pm 0,00$)	0,22 ($\pm 0,27$)
Zahl TKs/Tag Tag 4-6	0,01 ($\pm 0,06$)	0,00 ($\pm 0,00$)	0,12 ($\pm 0,25$)	0,27 ($\pm 0,43$)	0,42 ($\pm 0,11$)	0,33 ($\pm 0,42$)
Zahl TKs/Tag insgesamt	0,06 ($\pm 0,22$)	0,15 ($\pm 0,24$)	0,15 ($\pm 0,22$)	0,24 ($\pm 0,22$)	0,03 ($\pm 0,08$)	0,35 ($\pm 0,29$)

Postoperativ fielen besonders die Thrombozytenzahlen aller Heparin- und Wechsler-Patienten stark ab (-59-64%), unter den Argatroban-Patienten etwas milder (ca. -51%). Bei Patienten mit oder ohne Blutungskomplikation unter Antikoagulation zeigte sich unter Heparin und Argatroban ein vergleichbares Bild. Bei Wechslern bestand ein verstärkter Abfall der Zahl der Thrombozyten bei denjenigen, die unter Antikoagulation eine Blutungskomplikation aufwiesen.

Patienten, die unter laufender Antikoagulation bluteten, bekamen insgesamt tendenziell etwas mehr TKs transfundiert als diejenigen ohne Blutungskomplikation. Ihre Thrombozytenzahlen fielen im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes häufiger unter $100 \cdot 10^9/l$.

Tabelle 22: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander - Leberfunktion

	Heparin ohne BK	Heparin mit BK unter AK	Argatroban ohne BK	Argatroban mit BK unter AK	Wechsler ohne BK	Wechsler mit BK unter AK
	n=118	n=14	n=23	n=6	n=17	n=6
	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)
Leberfunktion						
Vorbekannte Lebererkrankung	3,4% (4)	7,1% (1)	4,3% (1)	0,0% (0)	5,9% (1)	(33,3% (2))
Bilirubin präoperativ [mg/dl]	0,78 (±0,80)	0,62 (±0,33)	0,79 (±0,61)	1,05 (±0,41)	0,7 (±0,49)	0,92 (±0,35)
MELD bei Aufnahme	9,29 (±4,33)	10,0 (±5,08)	11,04 (±4,52)	12,33 (±6,68)	10,71 (±3,26)	13,67 (±6,47)
Leberzellschaden im Verlauf	0,8% (1)	7,1% (1)	13,0% (1)	0,0% (0)	5,9% (1)	16,7% (1)
MELD max.	11,41 (±4,98)	17,14 (±10,30)	20,74 (±7,95)	19,5 (±11,17)	17,41 (±9,01)	23,17 (±6,15)
Bilirubin max. [mg/dl]	1,20 (±1,06)	2,89 (±3,23)	3,01 (±2,92)	4,27 (±5,51)	2,05 (±3,36)	4,45 (±3,29)

Tendenziell zeigte sich ein gewisser Einfluss der hepatischen Funktion beim Vergleich der Patienten mit und ohne Blutungskomplikation unter Antikoagulation. Besonders ausgeprägt war dies bei den Wechsler-Patienten, die im Verlauf bluteten. Diese hatten bei Aufnahme die höchsten MELD-Scores (13,67) oder auch das höchste postoperative Bilirubin.

Tabelle 23: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – Krankheitsschwere und Komorbiditäten

	Heparin ohne BK	Heparin mit BK unter AK	Argatroban ohne BK	Argatroban mit BK unter AK	Wechsler ohne BK	Wechsler mit BK unter AK
	n=118	n=14	n=23	n=6	n=17	n=6
	MW (SD) o. MW (range)	MW (SD) o. MW (range)	MW (SD) o. MW (range)	MW (SD) o. MW (range)	MW (SD) o. MW (range)	MW (SD) o. MW (range)
Krankheitsschwere und Komorbiditäten						
SAPS II	24,65 (±12,25)	24,64 (±18,55)	35,22 (±14,55)	44,00 (±13,15)	24,24 (±19,28)	41,50 (±11,73)
Kreatinin präoperativ [mg/dl]	1,34 (±1,15)	1,40 (±0,73)	1,29 (±0,66)	1,18 (±0,33)	1,48 (±0,44)	1,28 (±0,32)
Cystatin C präoperativ [mg/l]	1,37 (±0,69)	1,71 (±1,00)	1,84 (±0,96)	1,68 (±0,50)	1,74 (±0,57)	1,41 (±0,42)
NYHA-Stadium	2,8 (0-4)	2,86 (0-4)	2,9 (0-4)	2,17 (0-3)	2,76 (0-4)	2,50 (0-3)
Euro-Score II	8,14 (±9,25)	10,96 (±8,97)	12,17 (±9,59)	9,89 (±10,79)	8,25 (±4,68)	4,79 (±2,35)
eGFR <24h postoperativ [ml/min]	71,53 (±31,75)	64,16 (±36,04)	63,28 (±29,82)	61,36 (±23,56)	55,62 (±24,70)	67,82 (±38,70)
Krea-Clearance <24h postoperativ [ml/min]	77,21 (±28,80)	80,50 (±45,68)	49,00 (±22,41)	58,00 (±0)	58,00 (±11,37)	56,33 (±4,51)
EF	55,69 (±16,76)	55,08 (±20,94)	53,75 (±15,23)	57,40 (±21,57)	55,50 (±12,67)	63,60 (±17,53)

Der Einfluss von renaler oder auch kardialer präoperativer Funktion auf die Blutungskomplikation zeigte sich ungeachtet des Antikoagulans vergleichbar bei denen mit und ohne Blu-

tungskomplikation. Hingegen lag der SAPS II-Score bei Patienten, die Argatroban erhielten und bluteten, also auch unter den Wechslern, deutlich höher als bei denjenigen ohne Blutung. Hingegen ergab sich kein Unterschied im Hinblick auf den Euro-SCORE.

Tabelle 24: Vergleich der drei Antikoagulationsgruppen untereinander – OP-Daten und Outcome

	Heparin ohne BK n=118	Heparin mit BK unter AK n=14	Argatroban ohne BK n=23	Argatroban mit BK unter AK n=6	Wechsler ohne BK n=17	Wechsler mit BK unter AK n=6
	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)
OP-Daten und Outcome						
OP-Dauer [min]	191,14 (±74,84)	201,64 (±58,20)	211,65 (±75,39)	235,0 (±100,76)	198,59 (±55,42)	169,33 (±54,95)
HLM-Dauer [min]	99,91 (±37,55)	100,77 (±32,97)	112,09 (±60,31)	120,17 (±66,86)	107,41 (±35,27)	76,67 (±45,61)
KST Dauer [min]	2,39 (±6,45)	3,79 (±8,89)	2,96 (±7,16)	8,00 (±13,91)	6,77 (±13,16)	7,00 (±17,15)
Postoperative Protamingabe auf Intensivstation	5,9% (7)	0,0% (0)	4,3% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	33,3% (2)
CVVHD postoperativ	3,4% (4)	14,3% (2)	47,8% (11)	66,7% (4)	64,7% (11)	50,0% (3)
Tod	0,0% (0)	21,4% (3)	17,4% (4)	33,3% (2)	11,8% (2)	50,0% (3)

Wenngleich operative Faktoren wie OP-Zeiten, Dauer des Herz-Lungen-Maschinen-Einsatzes oder des etwaigen Kreislaufstillstandes bei Patienten mit Heparin und Argatroban tendenziell im Falle einer Blutungskomplikation unter laufender Antikoagulation länger waren, zeigte sich dies nicht bei den Wechslern. Ein ähnliches Bild ergibt sich im Hinblick auf die CVVHD. Deutlich mehr Patienten mit Blutungskomplikation starben, nicht jedoch aufgrund einer stattgehabten Blutung.

4.7.2 Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe

Ein statistischer Vergleich von Patienten, die ein Antikoagulans erhielten und eine Blutungskomplikation hatten, mit solchen ohne Blutungskomplikation, ist aufgrund der Gruppengröße nur bedingt für Heparin, nicht aber für Wechsler und Argatroban-Patienten möglich.

Es wurden daher Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, welche während ihres gesamten Intensivstationsaufenthaltes keinerlei Anhaltspunkt für eine Blutung hatten (D) und allen Patienten mit einer Blutung während laufender Antikoagulation (E) sowie denjenigen, welche unter Heparin (A) oder Argatroban (B) bluteten, bzw. den Wechsler-Patienten (C) herausgearbeitet, um mögliche Einflussfaktoren für Blutungsereignisse aufzudecken.

Auffällige sowie potentiell das Blutungsrisiko beeinflussende Faktoren wurden für die verschiedenen Gruppen berechnet und verglichen. Sie sind in nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 25: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe - Basisdaten

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechsler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)	
Basisdaten									
Alter (Jahre)	69,44 (±11,21)	69,10 (±10,46)	n.s.	66,99 (±12,13)	n.s.	72,72 (±7,19)	n.s.	70,40 (±9,08)	n.s.
Aufenthaltsdauer Intensivstation (d)	5,22 (±6,14)	8,77 (±8,94)	0,012	5,43 (± 3,78)	n.s.	9,83 (±5,78)	n.s.	15,50 (±15,55)	n.s.

Patienten, die unter laufender Antikoagulation bluteten, waren im Schnitt drei Tage länger auf der Intensivstation als diejenigen, die nicht bluteten. Hinsichtlich des Patientenalters ergaben sich keine Unterschiede.

Tabelle 26: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Antikoagulation

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)	
Antikoagulation									
Postoperativer Antikoagulati- onsbeginn [d]	0,25 (±0,47)	0,27 (±0,45)	n.s.	0,36 (±0,50)	n.s.	0,0 (±0,0)	<0,001	0,33 (±0,52)	n.s.
Dosis Heparin im Schnitt/h [IE/h]	560,31 (±754,18)	458,01 (±184,37)	n.s.	486,83 (±187,76)	n.s.	-	-	390,75 (±172,48)	n.s.
Dosis Argatro- ban im Schnitt [µg/kg/min]	0,23 (±0,12)	0,16 (±0,11)	n.s.	-	-	0,16 (±0,15)	n.s.	0,16 (±0,06)	n.s.
aPTT-Verlauf									
aPTT <24h nach OP [s]	38,75 (± 16,04)	51,85 (± 30,90)	0,044	50,57 (±31,57)	n.s.	46,33 ±14,69)	n.s.	60,33 (±42,89)	n.s.
aPTT max. in den ersten 24 h nach Beginn der 1. AK [s]	47,75 (± 24,28)	64,12 (± 34,27)	0,026	57,29 (±37,63)	n.s.	59,50 (±12,60)	n.s.	84,67 (± 34,02)	<0,001
aPTT max. Tag 1-3 [s]	54,53 (±22,94)	65,16 (±27,09)	0,038	58,69 (±29,04)	n.s.	64,17 (±14,11)	n.s.	80,17 (±30,31)	0,009
Thrombozytenaggregationshemmer und Vitamin K-Antagonisten									
TAH während AK	74,1% (117)	73,1% (19)	n.s.	78,6% (11)	n.s.	66,7% (4)	n.s.	66,6% (4)	n.s.
Max Anzahl TAH während Heparin	0,81 (±0,60)	0,65 (±0,59)	n.s.	0,86 (±0,54)	n.s.	-	-	0,17 (± 0,41)	0,010
Marcumar während AK	31,0% (49)	26,9% (7)	n.s.	21,4% (3)	n.s.	66,7% (4)	n.s.	0,0% (0)	n.s.

Die Dosis des jeweiligen Antikoagulans sowie der Startzeitpunkt der Antikoagulation auf der Intensivstation waren in etwa vergleichbar. Die PTT der Patienten mit Blutungsereignis unter laufender Antikoagulation lag allerdings sowohl an Tag 1 sowie die ersten drei postoperativen Tage und in den ersten 24 Stunden nach Antikoagulationsstart deutlich höher. Eine vermehrt gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenaggregationshemmern bestand aber nicht.

Tabelle 27: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Hb-Verlauf und EK-Transfusionen

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)	
Hb-Verlauf									
Hb präoperativ [g/dl]	13,34 (±1,93)	12,75 (±2,35)	n.s.	12,46 (±2,95)	n.s.	12,90 (±1,82)	n.s.	13,27 (±1,01)	n.s.
Hb Tag 1 [g/dl]	10,12 (±0,93)	10,50 (±1,01)	n.s.	10,47 (±1,02)	n.s.	11,25 (±0,83)	0,004	9,81 (±0,67)	n.s.
Hb Tag 2 [g/dl]	10,10 (±0,93)	9,98 (±0,99)	n.s.	9,81 (±1,00)	n.s.	10,41 (±0,31)	n.s.	9,95 (±1,37)	n.s.
Hb Tag 3 [g/dl]	10,17 (±0,87)	10,26 (±1,14)	n.s.	10,63 (±1,14)	n.s.	10,14 (±1,18)	n.s.	9,68 (±1,01)	n.s.
Höhe des Hb- Abfalls vom OP Tag zu Tag 1 [g/dl]	3,22 (± 1,89)	2,25 (± 2,43)	0,021	1,99 (±3,06)	n.s.	1,65 (±1,51)	0,047	3,45 (±0,79)	n.s.
Tiefster Hb Tag 1-3 [g/dl]	9,64 (±0,78)	9,58 (±0,82)	n.s.	9,69 (±0,87)	n.s.	9,88 (±0,77)	n.s.	9,02 (±0,50)	n.s.
EK-Transfusionen									
Zahl EKs am OP Tag	0,72 (± 0,96)	1,69 (± 1,44)	0,002	1,57 (±1,50)	0,030	2,5 (± 1,52)	<0,001	1,17 (±0,98)	n.s.
Zahl EKs/Tag an Tag 1-3	0,48 (± 0,46)	1,00 (± 0,72)	0,001	0,86 (±0,69)	0,016	1,00 (±0,79)	n.s.	1,33 (±0,76)	<0,001
Zahl EKs/Tag an Tag 4-6	0,17 (± 0,22)	0,60 (± 0,58)	0,006	0,54 (±0,43)	0,020	0,47 (±0,51)	n.s.	0,778 (±0,83)	n.s.
Zahl EKs/Tag an Tag 7-Ende	0,14 (± 0,21)	0,36 (± 0,47)	0,028	0,20 (±0,16)	n.s.	0,33 (±0,30)	n.s.	0,51 (±0,72)	n.s.
Zahl EKs/Tag insgesamt	0,53 (± 0,44)	1,07 (± 0,71)	0,001	1,11 (±0,85)	0,016	0,24 (±0,22)	n.s.	1,16 (±0,98)	0,001

Sowohl präoperativ als auch über die ersten drei postoperativen Tage hinweg war der Hb-Wert aller Patienten – mit und ohne Blutungskomplikation – im Schnitt sehr ähnlich. Patienten, die ein Blutungsereignis hatten, fielen postoperativ weniger stark mit dem Hb-Wert ab, als jene ohne Blutungskomplikation (3,22 g/dl vs. 2,25 g/dl p= 0,021). Über den gesamten Intensivstationsaufenthalt benötigten Patienten mit Blutungskomplikation unter Antikoagulation deutlich mehr EK-Transfusionen. Dies war auch in den einzelnen Antikoagulationsgruppen signifikant.

Tabelle 28: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Thrombozytenzahlen und TK-Transfusionen

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)	
Thrombozytenzahlen									
Thrombozyten präoperativ [$\cdot 10^9/l$]	231,65 ($\pm 85,78$)	228,42 ($\pm 72,45$)	n.s.	248,71 ($\pm 73,79$)	n.s.	236,17 ($\pm 31,81$)	n.s.	173,33 ($\pm 78,80$)	n.s.
Thrombozyten Tag 1 [$\cdot 10^9/l$]	140,31 ($\pm 45,19$)	138,54 ($\pm 60,90$)	n.s.	157,93 ($\pm 67,01$)	n.s.	120,33 ($\pm 34,39$)	n.s.	111,50 ($\pm 57,97$)	n.s.
Thrombozyten im Verlauf <100	40,5% (64)	65,4% (17)	0,020	42,86% (6)	n.s.	100% (6)	0,005	83,3% (5)	n.s.
Thrombozyten min. Tag 1-3 [$\cdot 10^9/l$]	70,34 ($\pm 21,69$)	65,35 ($\pm 22,43$)	n.s.	81,00 ($\pm 9,19$)	0,041	65,83 ($\pm 23,44$)	n.s.	46,00 ($\pm 19,58$)	0,018
Thrombozyten min. Tag 4-7 [$\cdot 10^9/l$]	69,17 ($\pm 34,47$)	57,20 ($\pm 28,86$)	n.s.	80,40 ($\pm 21,39$)	n.s.	56,40 ($\pm 29,37$)	n.s.	34,80 ($\pm 17,15$)	0,035
TK-Transfusionen									
Zahl TK/Tag insgesamt	0,07 ($\pm 0,21$)	0,22 ($\pm 0,25$)	0,009	0,15 ($\pm 0,24$)	n.s.	0,24 ($\pm 0,22$)	n.s.	0,35 ($\pm 0,29$)	0,002
Zahl TK/Tag an Tag 1-3 bzw. 2	0,02 ($\pm 0,08$)	0,17 ($\pm 0,29$)	0,014	0,10 ($\pm 0,20$)	n.s.	0,28 ($\pm 0,44$)	n.s.	0,22 ($\pm 0,27$)	n.s.

Die Thrombozyten der Patienten, welche nach Beginn der Antikoagulation bluteten, fielen signifikant häufiger unter $100 \cdot 10^9/l$, ebenso benötigten diese mehr TK-Transfusionen/Tag. Vor allem die Wechsler-Patienten zeigten deutliche Thrombozytopenien im postoperativen Verlauf (Tag 1-3: $46,0 \cdot 10^9/l$, Tag 4-7: $34,8 \cdot 10^9/l$).

Tabelle 29: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe - Leberfunktion

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	% (n) o. MW (SD)	% (n) o. MW (SD)		% (n) o. MW (SD)		% (n) o. MW (SD)		% (n) o. MW (SD)	
Leberfunktion									
Vorbekannte Lebererkrankung	3,8% (6)	11,5% (3)	n.s.	7,1% (1)	n.s.	0,0%	n.s.	33,3% (2)	0,028
Bilirubin präope- rativ [mg/dl]	0,77 (±0,74)	0,79 (±0,39)	n.s.	0,62 (±0,33)	n.s.	1,05 (±0,41)	n.s.	0,92 (±0,35)	n.s.
MELD bei Auf- nahme	9,70 (±4,29)	11,38 (±5,77)	n.s.	10,00 (±5,08)	n.s.	12,33 (±6,68)	n.s.	13,67 (± 6,47)	0,030
Leberzellscha- den im Verlauf	3,2% (5)	7,7% (2)	n.s.	7,1% (1)	n.s.	0,0% (0)	n.s.	16,7% (1)	n.s.
MELD max.	13,41 (± 6,94)	19,08 (± 9,69)	0,008	17,14 (±10,30)	n.s.	19,5 (±11,17)	0,041	23,17 (± 6,15)	0,001
Bilirubin max. [mg/dl]	1,55 (± 1,90)	3,57 (± 3,77)	0,013	2,89 (±3,23)	n.s.	4,26 (±5,51)	n.s.	4,45 (±3,29)	n.s.

Tendenziell wiesen Patienten, die postoperativ während laufender Antikoagulation bluteten, im Vergleich zu denen ohne Blutungskomplikation eine schlechtere Leberfunktion auf, wobei nur die postoperativen Bilirubin- und MELD-Werte höher lagen als bei Patienten ohne Blutungsereignis.

Tabelle 30: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – Krankheitsschwere und Komorbiditäten

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)	
Krankheitsschwere und Komorbiditäten									
SAPS II	26,15 (± 13,91)	33,00 (± 18,07)	0,027	24,64 (±18,54)	n.s.	44,00 (± 13,15)	0,002	41,50 (±11,72)	0,008
Euro Score II	8,74 (±8,00)	9,29 (±8,53)	n.s.	10,96 (±8,97)	n.s.	9,89 (±10,79)	n.s.	4,79 (±2,35)	n.s.
eGFR präoperativ	68,62 (±31,10)	64,35 (±33,03)	n.s.	64,16 (±36,04)	n.s.	61,36 (±23,56)	n.s.	67,82 (±38,70)	n.s.
Cystatin C präoperativ [mg/l]	1,48 (±0,74)	1,64 (±0,819)	n.s.	1,71 (±1,00)	n.s.	1,68 (±0,50)	n.s.	1,41 (±0,42)	n.s.
NYHA	2,78 (±0,93)	2,62 (±1,10)	n.s.	2,86 (±0,95)	n.s.	2,17 (±1,33)	n.s.	2,50 (±1,23)	n.s.

Die SAPS II-Scores der Patienten, welche unter laufender Antikoagulation bluteten, waren signifikant höher als unter Patienten ohne Blutungsereignis (26,15 vs. 33,00; p=0,027). Im Hinblick auf die renale Funktion, NYHA-Stadien und Euro-Score II ergab sich kein Unterschied.

Tabelle 31: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – postoperative Laborparameter

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)		MW (SD)	
Postoperative Laborparameter									
Albumin Tag 1 [g/l]	24,39 (±3,99)	23,20 (±4,51)	n.s.	24,64 (±4,29)	n.s.	20,50 (±3,67)	0,02	22,40 (±5,13)	n.s.
Calcium Tag 1 [mmol/l]	2,07 (±0,15)	2,05 (±0,44)	n.s.	2,11 (±0,17)	n.s.	2,22 (±0,12)	0,019	1,73 (±0,85)	n.s.
Natrium Tag 1 [mmol/l]	143,22 (±4,39)	144,19 (±4,06)	n.s.	143,21 (±4,41)	n.s.	147,00 (±3,95)	0,039	143,67 (±1,96)	n.s.
Bilirubin Tag 1 [mg/dl]	1,0 (±0,80)	1,59 (±1,24)	0,029	1,46 (±1,49)	n.s.	1,92 (±1,07)	0,007	1,56 (±0,59)	n.s.
Quick Tag 1 [%]	70,89 (±16,74)	64,65 (±19,01)	n.s.	75,07 (±16,44)	n.s.	52,83 (±15,63)	0,001	52,16 (±14,18)	0,008

Auffällige Laborparameter zeigte vor allem die Gruppe der Patienten, die unter laufender Argatroban-Therapie bluteten: Niedrigere Albumin-Werte sowie geringgradige Elektrolytunterschiede. Argatroban- und Wechsler-Patienten hatten am ersten postoperativen Tag signifikant niedrigere Quick-Werte (70,89% vs. 52,83% bzw. 52,16%; $p=0,001$ bzw. $p=0,008$). Der postoperative Bilirubin-Wert lag bei allen Patienten, die unter Antikoagulation bluteten, um knapp 0,6 mg/dl, in der Argatroban-Gruppe sogar um 0,92 mg/dl, höher als bei denen ohne Blutungskomplikation.

Tabelle 32: Vergleich der Antikoagulationsgruppen mit der Gesamtgruppe – OP-Daten und Outcome

	Keine BK (D)	BK unter AK (E)	p-Wert (D vs. E)	BK unter AK Heparin (A)	p-Wert (A vs. D)	BK unter AK Argatroban (B)	p-Wert (B vs. D)	BK unter AK Wechs- ler(C)	p-Wert (C vs. D)
	n=158	n=26		n=14		n=6		n=6	
	MW (SD) o. % (n)	MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)		MW (SD) o. % (n)	
OP-Daten und Outcome									
OP-Dauer [min]	194,92 (±73,05)	201,89 (±70,09)	n.s.	201,64 (±58,20)	n.s.	235,00 (±100,76)	n.s.	169,33 (±54,95)	n.s.
HLM Dauer [min]	102,64 (±41,54)	99,64 (±46,33)	n.s.	100,77 (±32,97)	n.s.	120,17 (±66,86)	n.s.	76,67 (±45,61)	n.s.
KST Dauer [min]	2,94 (±7,60)	5,50 (±11,92)	n.s.	3,79 (±8,89)	n.s.	8,00 (±13,91)	n.s.	7,00 (±17,15)	n.s.
Postoperative Protamingabe auf Intensivstati- on	5,1% (8)	7,7% (2)	n.s.	0%	n.s.	0,0% (0)	n.s.	33,3% (2)	0,044
Tod	3,8% (6)	30,8% (8)	<0,001	21,4% (3)	0,027	33,3% (2)	0,028	50,0% (3)	0,002

Parameter der Operation, wie die Dauer der OP, die Herz-Lungen-Maschinen-Laufzeit oder die Kreislaufstillstand-Dauer, waren nicht wirklich verschieden bei Patienten mit und ohne Blutungskomplikation unter Antikoagulation.

Patienten, die unter laufender Antikoagulation bluteten, starben insgesamt etwa 8mal häufiger als diejenigen ohne Blutung (3,8% vs. 30,8%; p <0,001). Unter den Wechslern war es die Hälfte der betreffenden Patienten.

5 Diskussion

Die postoperative Blutungsgefahr unter Argatroban im Vergleich zu Heparin im vorliegenden Patientenkollektiv weist deutliche Unterschiede auf. Formal kam es bei Antikoagulation mit Argatroban und unter den Patienten, die von Heparin auf Argatroban umgestellt wurden, rund 2,5-mal häufiger zu einer Blutung als unter den Patienten, die Heparin erhielten. Die Auswertungen und Analysen zeigen jedoch, dass ein großer Teil dieses vermeintlich erhöhten Blutungsrisikos nicht auf Argatroban als Antikoagulans an sich, sondern viel mehr auf begleitenden Umständen beruht. Zumal in rund der Hälfte der Fälle die Blutungskomplikation vor dem Beginn der Antikoagulation auftrat.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, mit einer daher nur eingeschränkten Aussagekraft. Die vorliegenden Daten wurden primär zur Identifikation von Risikomarkern für die Entwicklung postoperativer Komplikationen und für das Outcome gesammelt. Erst in einem zweiten Schritt wurden diese Daten herangezogen, um die Blutungsgefahr unter Antikoagulation mit Heparin und Argatroban zu vergleichen. Hieraus ergibt sich einerseits eine eingeschränkte Verfügbarkeit wünschenswerter Daten und Laborparameter. Teilweise waren verschiedene Parameter nicht bei allen Patienten erhoben worden. Andererseits waren Gründe für Therapieentscheidungen nicht in allen Fällen klar dokumentiert und konnten somit retrospektiv nur vermutet werden. In der Summe ergeben sich daher gewisse Einschränkungen bei der Interpretation der Daten. Allerdings ist diese Arbeit der erste Vergleich von Blutungskomplikationen zwischen Argatroban und Heparin zur postoperativen Antikoagulation nach kardiochirurgischen Eingriffen. Daher scheint dieser retrospektive Ansatz trotz vorgenannter Einschränkungen gerechtfertigt.

5.1.2 Studiengröße

Insgesamt konnten 215 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon erhielten direkt postoperativ 143 Patienten Heparin, 43 Argatroban und 29 Patienten wurden im Verlauf von Heparin auf Argatroban umgestellt. Bisherige Studien reichen von 31 [109] bis 39 [41] Patienten, wobei lediglich das Blutungsrisiko unter Argatroban bewertet, nicht jedoch ein Vergleich des Risikos unter Heparintherapie angestellt wurde. Lediglich Demma et al. verglichen in einer retrospektiven Analyse das Blutungsrisiko von insgesamt 97 Patienten mit Verdacht auf HIT II (Argatroban: n=47 vs. kein Argatroban: n=40) nach Herz-Thoraxchirurgischen Operationen miteinander [22]. Dabei erhielt die Vergleichsgruppe zwar kein Argatroban, dies bedeutete jedoch nicht zwingend, dass Heparin verwendet wurde, sondern auch das vollständige Absetzen der Antikoagulation bzw. die Umstellung auf Fondaparinux, ein selektiver Faktor Xa-Hemmer, war möglich. Auch bei einer Erweiterung auf vergleichbare Studien um solche, welche sich mit kritisch Kranken, jedoch nicht explizit Herz-Thoraxchirurgischen Patienten und der Fragestellung nach Blutungskomplikationen unter der Verwendung von Argatroban beschäftigen, handelt es sich meist um kleinere Studien (30-73 Patienten) ohne jeweils einen direkten Vergleich mit Heparin-therapierten Patienten anzustellen [9, 10, 25, 49]. Im Vergleich zu existierenden Untersuchungen handelt es sich im Hinblick auf die Untersuchung des postoperativen Blutungsrisikos unter Argatroban daher um ein recht großes Patientenkollektiv. Zudem ist dies der erste direkte Vergleich des Blutungsrisikos zwischen Argatroban und Heparin.

Bei dieser retrospektiven Auswertung stellt sich im Vergleich zur Literatur die Frage, weshalb ein relativ hoher Anteil von Patienten postoperativ Argatroban erhielt. Insgesamt 72 Patienten erhielten primär oder sekundär Argatroban. Dies entspricht einem Anteil von 8,3% der Gesamtpopulation der initialen Studie (865 Patienten). Unter der Annahme, dass eine HIT II bei 1-5% der kardiochirurgischen Patienten nachzuweisen ist, hätten statistisch rund 40 Patienten entsprechend behandelt werden müssen. In der klinischen Praxis wird Argatroban jedoch bei mehr Patienten mit Thrombopenie bzw. entsprechendem HIT II Verdacht eingesetzt, als im Nachhinein tatsächlich positiv auf eine HIT II getestet werden. Daher ist anzunehmen, dass bei allen retrospektiven Untersuchungen der Anteil der Patienten, die Argatroban erhielten, höher ist als der Anteil von Patienten, bei denen tatsächlich eine HIT II nachgewiesen wird.

5.2 Blutungskomplikationen

Um eine Blutungskomplikation retrospektiv festzustellen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Offensichtlich sind Komplikationen wie Hämatothoraces, gastrointestinale Blutungen oder stark erhöhte Drainagefördermengen. Des Weiteren bedient sich die vorliegende Studie jedoch nicht nur dieser augenscheinlichen Hinweise. Hinzugenommen wurden laborchemische Parameter und das Transfusionsverhalten. Diese Praxis deckt sich mit dem Vorgehen anderer Studien. Ein Hb-Abfall über 2 g/dl [10, 87] oder 3 g/dl [5, 50] oder ein Transfusionsbedarf von einem [50] oder zwei [10] Erythrozytenkonzentraten, sowie offensichtliche Blutungen jeweils alleine oder eine Kombination aus mehreren dieser Kriterien [10, 25, 47, 54, 65, 87, 88] werden als Indikator für stattgehabte Blutungen herangezogen. Teilweise wird eine zeitliche Komponente (innerhalb 24 oder 72 Stunden) hinzugenommen [5, 10, 25].

Die vorliegende Studie setzt den Cut-off einer relevanten Blutung bei einem Hb-Abfall ≥ 2 g/dl unter Berücksichtigung der Volumenbilanz zum Ausschluss von Verdünnungseffekten, bzw. dem Transfusionsbedarf innerhalb von 72 Stunden, der einen Hb-Abfall ausgleicht und damit nicht erkennbar macht.

Bezüglich des Transfusionsverhaltens verwendet die vorliegende Studie einen dynamischen Cut-off, um zu berücksichtigen, dass es sich um eine Studie an chirurgischen Patienten handelt. Operationsbedingte Blutverluste führen - anders als bei kritisch kranken nicht chirurgischen oder HIT-Patienten ohne vorangegangene Operationen - wie in den meisten der oben genannten Studien - in der Regel meist zu EK-Transfusionen. Ein Bedarf von ein oder zwei EKs als Indikator für eine Blutung würde dieser Tatsache nicht gerecht. Durch die Ermittlung des durchschnittlichen EK-Verbrauchs/Tag aller Patienten und eine Zugabe von zwei Standardabweichungen wird erreicht, dass tatsächlich nur Patienten mit sehr hohem und somit auch nach chirurgischen Eingriffen außergewöhnlichem Transfusionsbedarf in die Statistik eingehen.

In Summe traten 57 (26,5% aller Patienten) Blutungskomplikationen auf, bei Argatroban-Patienten (46,5%) rund 2,5-mal häufiger als bei Heparin-Patienten (17,5%). Patienten, die zunächst Heparin und dann Argatroban erhielten (Wechsler), wiesen eine der Argatroban-Gruppe vergleichbare Blutungshäufigkeit auf (41,4%). Entsprechend dieser Übersicht zeigte sich ein ähnliches Bild bei der Evaluation der jeweils zugrundeliegenden Problematik: 33 Patienten (15,3% aller Patienten) hatten eine offensichtliche Blutung. Insgesamt 17 Mal (7,9% aller Patienten) kam es über den gesamten Intensivstationsaufenthalt betrachtet zu einem Hb-Abfall ≥ 2 g/dl innerhalb von 72 Stunden ohne Verdünnung. Ähnliches ließ sich auch bei Betrachtung des erhöhten EK-Verbrauchs als Indikator für eine Blutungskomplikation beobachten: Insgesamt 30 Fälle (14,0% aller Patienten) zeigten einen erhöhten EK-Verbrauch/Tag. In allen Fällen traten diese Hinweise für eine Blutungskomplikation signifi-

kant häufiger bei Argatroban- und Wechsler-Patienten auf, als bei Patienten, die nur Heparin erhielten.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis dieser Betrachtung eine erhöhte Blutungskomplikationsrate unter Argatroban im Vergleich zu Heparin.

Ungeachtet dessen war der Hb-Verlauf als Parameter für den Endpunkt Blutung bei allen Patienten insgesamt ähnlich. Präoperativ hatten Argatroban-Patienten niedrigere Werte, fielen direkt postoperativ aber weniger stark ab als die Heparin-Patienten.

5.2.1 Transfusionen

Das Transfusionsverhalten war hingegen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg sehr unterschiedlich: Nur etwas über 70% der Heparin-Gruppe benötigte eine EK-Transfusion, während 100% der beiden anderen Gruppen postoperativ transfundiert wurden. Rund ein Drittel der Argatroban- und Wechsler-Patienten erhielten in den ersten sechs postoperativen Tagen EK-Transfusionen, ohne dass der Hb unter den Zielwert von 10 g/dl gefallen war. Gegenteilig war es bei den Heparin-Patienten: 10-15% der Patienten mit Hb-Werten unter 10 g/dl erhielten keine EK-Transfusionen. In der Argatroban- und Wechsler-Gruppe wurde demnach großzügiger transfundiert als bei Heparin-Patienten, was den insgesamt stabil ähnlichen Hb-Verlauf aller Patienten bei tendenziell häufigerem Hb-Abfall ≥ 2 g/dl unter Argatroban- und Wechsler-Patienten erklärt. Retrospektiv ließ sich für dieses Transfusionsverhalten keinerlei Ursache eruieren, sodass anzunehmen ist, dass in diesen Fällen rein klinische Aspekte der Patienten zur Entscheidung für eine Transfusion führten. Dieses retrospektiv sich nicht einheitlich zeigende Transfusionsverhalten relativiert dessen Aussagekraft als Parameter für eine Blutung. Der postoperative Hb-Wert korrelierte zudem negativ mit dem Transfusionsbedarf. Das Kriterium Transfusionsbedarf scheint daher einem Bias zu unterliegen. Letztlich ist dies jedoch teilweise auch der retrospektiven Vorgehensweise geschuldet.

5.2.2 Zeitpunkt einer Blutung

Von den insgesamt 57 stattgehabten Blutungsereignissen fanden die meisten am OP-Tag selbst (33; 57,9%) bzw. in den ersten drei postoperativen Tagen (18; 31,6%) statt. Dies entspricht dem natürlicherweise mit Abstand zur Operation abnehmenden Blutungsrisiko. In vielen Fällen war die postoperative Antikoagulation auf der Intensivstation zum Zeitpunkt der Blutung jedoch noch nicht gestartet. Lediglich 30% der Blutungen in der Argatroban-Gruppe, 56% in der Heparin- und 50% in der Wechsler-Gruppe ereigneten sich während laufender Antikoagulation. In allen anderen Fällen war die Antikoagulation auf der Intensivstation entweder noch nicht gestartet oder bereits beendet worden. Konkret bluteten somit 9,8% aller Heparin-, 14,0% aller Argatroban- und 20,7% aller Wechsler-Patienten während jeweils laufender Antikoagulation. Die Blutungsereignisse am OP Tag traten lediglich in 21,2% aller Fälle unter laufender Antikoagulation auf, zwischen den einzelnen Gruppen ergab sich dabei kein wesentlicher Unterschied (Heparin: 25%, Argatroban: 14,3%, Wechsler: 28,6%). Im weiteren Verlauf nahm der Anteil der Blutungsereignisse unter Antikoagulation zu, da die Antikoagulation mit zeitlichem Abstand zur OP meist begonnen wurde.

Eine Antikoagulation mit Heparin wurde tendenziell früher begonnen als mit Argatroban. Retrospektiv lässt sich anhand dieser Zahlen unter Einbeziehung der insgesamt höchsten Blutungszahlen am OP Tag selbst sowie der zumeist erst später gestarteten Antikoagulation also vermuten, dass ein Großteil dieser sehr frühen Blutungen nicht auf das Antikoagulans an sich, sondern auf die vorangegangene OP als Triggerfaktor zurückzuführen war. Insbesondere kann der globale Eindruck, dass rund 2,5-mal mehr Blutungen unter Argatroban als unter Heparin auftraten, anhand der oben genannten Zahlen tatsächlich während laufender Antikoagulation stattgehabter Blutungen entkräftet werden, da ein Antikoagulans vor Beginn bzw. nach Beendigung der Applikation nur schwerlich für eine postoperative Blutungskomplikation verantwortlich sein kann.

Aktuell sind nur wenige, sehr inhomogene Daten zu Blutungsraten unter Argatroban auf Intensivstation nach Herz-Thorax-chirurgischen Operationen verfügbar (6-64%). Demma et. al. vergleichen retrospektiv die Blutungsraten zwischen 47 Patienten mit Argatroban (6,3%) und 40 Patienten ohne Argatroban (12,5%) bei klinischem HIT-Verdacht im genannten Setting. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen Antikoagulation mit Argatroban und Blutung fraglich, da in zwei von drei Fällen zum Zeitpunkt der Blutung Argatroban seit mehr als zwei Wochen nicht mehr gegeben worden war [22]. Auf ähnlich wenige Blutungskomplikationen (12%) kommt eine Studie mit 31 Patienten, die bei klinischem HIT-Verdacht nach CABP-OPs mit Argatroban antikoaguliert wurden [41]. In eine dritte Studie von Yoon et al., die die Verwendung von Argatroban bei HIT-Verdacht oder -Anamnese untersucht, bluteten hingegen 64,5% der 31 Patienten nach einer CABP-OP. Jedoch erhielten nur 60% davon gleichzeitig

Argatroban, die restlichen 40% bluteten vor Initiation bzw. nach Absetzen des Argatroban [109].

Auf die reinen HIT-Patienten bezogen - chirurgisch und internistisch - finden sich vor allem zwei Arbeiten von Lewis et al., die in einer multizentrischen Analyse von 304 bzw. 418 HIT-Patienten mit Argatroban-Therapie zwischen 3 und 11% relevante Blutungen feststellten, ähnlich wie bei einer historischen Kontrollgruppe [64, 66]. Problematisch ist dabei jedoch, dass Blutungsereignisse bis zu 30 Tage nach Argatroban-Initiation aufgezeichnet wurden, die mittlere Argatroban-Therapiedauer jedoch nur 4-6 Tage betrug. Ein zeitlicher Zusammenhang ist nicht sicher herzustellen. In einer weiterführenden Analyse dieser Patienten, die diesen Aspekt einbezieht, finden sich 7% relevante Blutungen während laufender Argatroban-Gabe [42].

Andere Arbeiten mit gemischten Patientenpopulationen auf Intensivstationen beziffern die Blutungsrate mit 22% bis knapp 50% - wobei signifikant mehr Blutungen nach chirurgischen Eingriffen als bei internistischen Patienten auftreten (bezogen auf die Herz-Thoraxchirurgischen Operationen sind es 41%) [10, 25]. Insgesamt handelt es sich meist jedoch um geringe Fallzahlen, geeignete Kontrollgruppen fehlen und oftmals sind Blutungen nur die sekundäre Fragestellung.

Die vorliegende Arbeit liefert in der Argatroban-Gruppe mit 46,5% Blutungen bzw. unter laufender Antikoagulation 13% und unter den Heparin Patienten 17,5% bzw. 9,8% unter laufender Antikoagulation, insgesamt ähnliche Zahlen wie bereits durchgeführte Studien, wenngleich ein treffender Vergleich aufgrund der wenigen verfügbaren Studien mit Herz-Thoraxchirurgischen Patienten schwer fällt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass in dieser Arbeit, wie auch in anderen Arbeiten, Patienten einem Antikoagulans zugeordnet werden. Das Auftreten einer Blutung wird dann in der Regel mit diesem Antikoagulans assoziiert, ohne zu berücksichtigen, ob zum Zeitpunkt der Blutung mit der Antikoagulation bereits begonnen oder diese ggf. schon wieder beendet worden war. Daher wurden in einer Subanalyse diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Auftretens einer Blutungskomplikation tatsächlich auch unter Antikoagulation standen näher analysiert, um nicht andere Ursachen einer Blutungskomplikation fälschlicherweise dem jeweiligen Antikoagulans zuzuordnen, welches der Patient davor oder danach erhielt, welches jedoch keinerlei Einfluss auf die Komplikation an sich hatte. In diesem aufgrund der geringen Subgruppengröße nicht statistischen sondern rein deskriptiven Vergleich zeigen sich Patienten, die während laufender Antikoagulation bluteten, sowohl im Vergleich mit allen nicht blutungsfreien Patienten als auch mit selbigen aus der jeweiligen Antikoagulationsgruppe, insgesamt in schlechterer Verfassung. SAPS II-Scores, die Leberfunktion, postoperative Thrombozy-

tenzahlen sowie die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und OP-Daten fallen teilweise deutlich zu ihren Ungunsten aus (vgl. Tabelle 16-31).

Nicht die Antikoagulation selbst, sondern vielmehr die Nähe zum Operationszeitpunkt sowie die Operation an sich und weitere Faktoren scheinen daher das postoperative Blutungsverhalten neben einer Antikoagulation maßgeblich zu beeinflussen.

5.3 Potentielle Risikofaktoren für Blutungskomplikationen

5.3.1 Hepatische Funktion

Bei Lebererkrankungen liegt eine Vielzahl an pro- und antikoagulatorischen Veränderungen bezüglich der Thrombozytenzahlen, Gerinnungsfaktoren oder Endothelfunktion, sowie häufig auch eine Hyperfibrinolyse oder Dysfibrinogenämie vor. In Summe resultiert dadurch meist eher eine erhöhte Blutungsneigung [16]. Im speziellen Fall einer Antikoagulation mit Argatroban verstärkt sich die Blutungsgefahr bei hepatischer Dysfunktion zusätzlich durch den vorwiegend hepatischen Metabolismus und folglich verlängerter Halbwertszeit bzw. Akkumulation von Argatroban. In einer relativ kleinen (5 Patienten mit hepatischer Dysfunktion), jedoch sehr eindrücklichen Studie, verdoppelt sich die Argatroban-Halbwertszeit bei einem CHILD B-Stadium, die Clearance ist um den Faktor 4 erniedrigt [91].

Die präoperative Leberfunktion des vorliegenden Patientenkollektivs war in allen drei Studiengruppen gleich. Leberenzyme und –syntheseparameter waren größtenteils normwertig. Lediglich bei 6 Heparin-Patienten (4,2%), 1 Argatroban-Patient (2,3%) und 3 Wechslern (10,3%) war eine Leberfunktionsstörung präoperativ bekannt, schlimmstenfalls lag ein CHILD B Stadium vor (n=9; 4,2%). Präoperativ war die Leberfunktion somit nur in wenigen Fällen als Blutungsrisiko zu betrachten.

Postoperativ kam es bei 9 Patienten (4,2%) zu einem Anstieg der Leberenzyme auf einen mehr als zehnfach erhöhten Wert. Dies betraf vor allem Argatroban- (9,3%) und Wechsler-Patienten (10,3%). Ebenso war der maximal gemessene MELD-Score und Bilirubin-Wert in diesen beiden Gruppen höher als in der Heparin-Gruppe. In einer retrospektiven Studie mit 73 kritisch kranken Patienten auf internistischer, chirurgischer oder kardiovaskulärer Intensivstation, die Argatroban erhielten, zeigte sich ein Bilirubin-Wert ≥ 3 mg/dl als signifikanter Risikofaktor für Blutungen, wenngleich die Fallzahl (lediglich 73 Patienten und 16 Blutungsereignisse) sehr begrenzt ist [25]. Diese Betrachtung gibt jedoch zumindest einen Hinweis darauf, dass die mit Argatroban antikoagulierten Patienten postoperativ eine endogene Prädisposition für ein Blutungsereignis hatten. In der hier vorliegenden Arbeit hatten deutlich mehr Argatroban-Patienten einen Bilirubin-Anstieg auf ≥ 3 mg/dl als in der Heparin-Gruppe (32,6% vs. 11,2%; $p=0,002$). Die Beobachtung, dass bei vorliegender Leberdysfunktion im Sinne erhöhter Bilirubin-Werte eine niedrigere Argatroban-Dosis gewählt werden sollte, um supratherapeutische aPTT-Werte zu vermeiden, unterstützt diese Überlegungen [9, 63].

Zusammenfassend ist ein Einfluss der Leberfunktion auf das Auftreten von Blutungskomplikationen bekannt. Zudem kommt es bei eingeschränkter Leberfunktion zur Akkumulation von Argatroban mit erhöhter Blutungsneigung. Es zeigt sich, dass mehr Patienten, die in der

postoperativen Phase Argatroban erhielten, eine postoperative Leberfunktionseinschränkung aufwiesen. Hier kann es zu einer Überlagerung von Ursachen kommen, die in Summe zu einer Blutungskomplikation führen können. Letztlich wurde versucht, diesem Umstand durch eine Dosisreduktion des Argatrobans entgegenzuwirken. Ein Einfluss der Leberfunktionseinschränkung auf das Blutungsverhalten kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Allerdings konnte in dieser Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen einer Blutung unter Argatroban und der Leberfunktion nachgewiesen werden.

5.3.2 Operationstechnische Daten

Einerseits scheinen längere OPs an sich einen Einfluss auf das postoperative Blutungsrisiko zu haben [109]. Andererseits zeigen verschiedene Studien, dass mit jeder Verlängerung der HLM-Dauer um 10 Minuten das Risiko für (Massen-)Bluttransfusionen um den Faktor 1,15-1,5 steigt [26, 107].

Die Operationsdauer der Patienten mit Argatroban war signifikant länger als bei denjenigen, die Heparin erhielten. Formal zeigte sich auch eine leicht positive Korrelation zwischen der OP-Dauer und einer Blutungskomplikation. Diese Beobachtung deckt sich mit der Erfahrung bereits vorliegender Literatur [26, 107]. Allerdings ergaben sich zwischen den untersuchten Gruppen Unterschiede, deren Bedeutung aufgrund der Größe der Gruppen und der retrospektiven Auswertung nicht ganz klar ist: Patienten mit Argatroban und Heparin zeigten eine positive Korrelation zwischen OP-Dauer und Blutungskomplikation, in der Gruppe der Wechsler hingegen war diese negativ.

Letztlich scheint die Operationsdauer einen Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit postoperativ zu haben. Wie groß dieser aber im Vergleich zu dem des Antikoaagulans ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden.

5.3.3 Krankheitsschwere

Um die Krankheitsschwere von Intensivstationspatienten einzuschätzen, werden verschiedene Scores herangezogen, in dieser Studie der SAPS II-Score. Mithilfe von 17 Parametern, die in den ersten 24 Stunden des Intensivstationsaufenthaltes erhoben werden, schätzt dieser die Krankheitsschwere sowie das Letalitätsrisiko eines Patienten ab. Dabei werden 12 physiologische Faktoren, das Alter, der Aufnahmemodus (geplant chirurgisch, nicht geplant chirurgisch, medizinisch) und das Vorliegen von drei Grunderkrankungen (AIDS, Metastasierte Krebserkrankung, maligne hämatologische Erkrankung) bewertet und zu einem Punktwert zusammengefasst [60].

Der mittlere SAPS II-Wert der Studienpopulation lag bei 28,5 Punkten. Dies entspricht einer erwarteten Krankenhausletalität von 10%. Die SAPS II-Werte der Gruppe von Heparin- und Wechsler-Patienten lagen nur wenig unterhalb dieses Mittelwertes. Patienten, die Argatroban erhielten hatten hingegen im Schnitt einen SAPS II-Score von 39 Punkten und damit ein ca. 15% höheres Letalitätsrisiko. Diese angenommene sehr viel höhere Letalität der Argatroban-Patienten kann durch die vorliegenden Daten bestätigt werden. Während lediglich 2,8 % der Heparin-Patienten während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, waren es 20,9% der Argatroban- und 20,7% der Wechsler-Patienten. Diese Zahlen decken sich größtenteils mit den bisher durchgeführten Studien. Die Krankenhaus-Letalität von Patienten, die aufgrund einer (vermuteten) HIT II mit Argatroban antikoaguliert werden, liegt auch dort im Bereich von 17-23% [10, 41, 64, 66], wobei sich wieder Einschränkungen der Vergleichbarkeit ergeben, da es sich um Studien mit gemischten Patientenkollektiven bzw. ohne Heparin-Kontrollgruppe handelt. Etwas niedrigere Letalitätsraten zeigt die Studie von Demma et al. (11%) [22].

Diese initial schlechtere Ausgangslage der Argatroban-Patienten zeigte sich auch bei einzelner Betrachtung der im SAPS II-Score berücksichtigten Parameter. Sowohl die Nieren- und Leberfunktion, als auch Mortalität, Transfusionsbedarf oder Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation fielen deutlich zu Ungunsten der Argatroban- aber auch der Wechsler-Patienten aus.

In der Literatur wird zumindest eine Reduktion der Argatroban-Dosis bei kritisch Kranken Intensivstationspatienten sowie bei (Multi-)Organversagen empfohlen, um Argatroban-Überdosierungen zu vermeiden und die aPTT im therapeutischen Bereich zu halten [9, 10, 85]. In einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 269 Patienten zeigte sich eine deutliche Zunahme der Blutungsrate, je höher die aPTT der Patienten war. 22% der Patienten mit einer durchschnittlichen aPTT >90 Sekunden hatten eine Blutung [42]. In der hier vorliegenden Studie lag die aPTT im Mittel niedriger, woraus zumindest abgeleitet werden kann, dass

der eingeschränkten Organfunktionen kritisch Kranker mit einem entsprechend hohen SAPS II-Score durch eine Dosisreduktion Rechnung getragen wurde.

Allerdings scheint ungeachtet dieser Steuerung der Antikoagulation ein Einfluss der allgemeinen Krankheitsschwere als eigenständiger Risikofaktor für eine Blutung zu bestehen. Dies zeigte sich an einer positiven Korrelation zwischen der Krankheitsschwere bzw. dem Allgemeinzustand der Patienten und dem Transfusionsbedarf. In der Argatroban-Gruppe war dieser Zusammenhang besonders stark ausgeprägt. Argatroban-Patienten hatten jedoch auch deutlich höhere SAPS II-Scores als Heparin- oder Wechsler Patienten (A vs. B: 26 vs. 39; $p < 0,001$).

In der Summe ist bei zunehmender Krankheitsschwere und der damit oft verbundenen Einschränkung der Organfunktionen eine Antikoagulation schwer steuerbar. Dadurch, aber auch unabhängig von der Antikoagulation, nimmt das Blutungsrisiko mit der Schwere der Erkrankung zu. Dieser Aspekt spielt bei der Beurteilung der postoperativen Blutung im Vergleich zum eingesetzten Antikoagulans in der hier vorliegenden Studie eine Rolle. Allerdings lässt sich sein Einfluss nicht klar beziffern.

5.3.4 Komorbiditäten

Analog dem Einfluss des SAPS II-Scores auf den Metabolismus von Antikoagulantien und das Blutungsrisiko können auch einzelne Komorbiditäten derlei Einfluss haben.

Aufgrund des ganz überwiegend hepatischen Metabolismus von Argatroban besteht keine Assoziation zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und erhöhten Blutungsraten. Die Argatroban-Dosis und deren Effekt auf die aPTT, sowie Pharmakodynamik und -kinetik unterscheiden sich nicht zwischen Nierengesunden und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung wird dementsprechend bei beeinträchtigter Nierenfunktion nicht empfohlen [36, 37].

In einer retrospektiven Studie mit 269 Argatroban-therapierten HIT II-Patienten lag eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion bei allen beobachteten Blutungsereignissen ($n=20$) vor. Jedoch konnte keine Korrelation zu erhöhten aPTT-Werten festgestellt werden, sodass der zugrundeliegende Pathomechanismus unklar blieb [42].

Im vorliegenden Patientenkollektiv hatten nur sehr wenige Patienten eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung, jedoch kam es bei insgesamt 20% postoperativ zu mindestens einer Episode mit notwendiger CVVHD. Argatroban- und Wechsler-Patienten waren 2,5-fach häufiger betroffen. Eine chronische Lungenerkrankung lag präoperativ sehr viel häufiger vor (17%), ein Diabetes mellitus bei rund einem Drittel der Patienten.

Insgesamt kommt es im Alter physiologisch zur langsamen Verschlechterung verschiedener Organfunktionen, einschließlich verminderter Gefäßintegrität, sodass auch das Alter selbst als möglicher Risikofaktor für Blutungen in Frage kommt. Prohaska et al. verglichen den EK-Transfusionsbedarf von Herz-Thorax-chirurgischen Patienten und fanden ab einem Alter von 67 Jahren ein 3,5-fach erhöhtes Risiko für intra- und früh postoperative Bluttransfusionen [80]. Einige andere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Alter und postoperativem Blutverlust [23, 56].

Das mittlere Patientenalter der vorliegenden Studie lag bei 69,8 Jahren, laut Prohaska et al. also ein für Transfusionen per se deutlich gefährdetes Kollektiv.

In Summe wird in der Literatur ein Einfluss der Komorbiditäten einschließlich des Alters auf postoperative Blutungen nach kardiochirurgischem Einfluss beschrieben. In dem hier untersuchten Kollektiv bestand eine Korrelation zwischen einer Blutungskomplikation und dem Alter, dem präoperativen NYHA-Stadium oder auch der Leberfunktion, nicht aber der Nierenfunktion. Letztlich finden sich diese Parameter überwiegend auch im EURO-Score II wieder, der als 17-Faktoren-umfassender Score daher auch mit dem postoperativen Blutungsrisiko korreliert. Allerdings zeigte sich auch, dass diese Korrelation im Zuge der Nachuntersuchung deutlich geringer zu sein scheint, nachdem alle Patienten ausgeschlossen worden waren, bei denen bereits vor dem Beginn der Antikoagulation eine Blutungskomplikation auftrat.

In der Zusammenschau haben die Komorbiditäten daher einen Einfluss auf das postoperative Blutungsrisiko, unabhängig vom verwendeten Antikoagulans. Allerdings scheinen präoperative Faktoren, bzw. deren Zusammenfassung im EURO-Score eine geringere Rolle zu spielen als die postoperativen Aspekte, v.a. die Krankheitsschwere, die letztlich Ausdruck im SAPS-II Score findet. Wenngleich anhand der Daten dieser Arbeit nicht zu belegen war, besteht doch der Eindruck, dass für Blutungskomplikationen unter Antikoagulation insbesondere der postoperative Verlauf besonders bedeutsam ist.

5.3.5 aPTT - Ausdruck der Steuerung der Antikoagulation

aPTT-Erhöhungen über den Zielbereich hinaus erhöhen die Blutungsgefahr. Die aPTT besitzt daher in zweierlei Hinsicht eine Bedeutung bei der Beurteilung der postoperativen Blutungsgefahr unter Antikoagulation: Einerseits wird die Güte der Steuerung der Antikoagulation beurteilbar, andererseits korreliert die maximale Höhe der aPTT mit der Blutungskomplikation.

Die maximal gemessene aPTT lag bei Heparin-Patienten über die ersten sechs postoperativen Tage signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Bei der Einstellung der Antikoagulation scheint jedoch insgesamt der Sicherheitsaspekt im Vordergrund gestanden

zu haben: Insgesamt wurde in allen drei Studiengruppen der aPTT-Zielbereich von 60-90s kaum erreicht. Zwar zeigten einzelne Patienten erhöhte maximale aPTT-Werte, dies war jedoch in alle drei Gruppen gleichermaßen zu beobachten und spielt daher beim Vergleich keine Rolle. Darüber hinaus lagen die durchschnittlich maximalen aPTT-Werte bei 68s unter Argatroban bzw. 66s bei den Wechsler-Patienten. Die Steuerung der Antikoagulation erscheint daher in allen Gruppen gut und war ohne Hinweis auf Überdosierung ungeachtet der Organfunktionen oder der Krankheitsschwere.

Ungeachtet dessen besteht eine positive Korrelation zwischen der Höhe der aPTT und dem Transfusionsbedarf ($R= 0,388$, $p < 0,001$). Diese zeigte sich für die Gruppen aber etwas unterschiedlich und war besonders ausgeprägt bei den Wechslern. Allerdings lag bei diesen statistisch die aPTT etwas höher als bei den übrigen Patienten, was diesen Unterschied teilweise erklären könnte.

Zusammengefasst zeigte sich, dass bei guter Überwachung und Einstellung der Antikoagulation in allen drei Gruppen die aPTT ähnlich hoch lag, meist im unteren Zielbereich, ungeachtet der interindividuellen, teilweise recht unterschiedlichen Organfunktionen oder Krankheitsschwere. Letztlich kann anhand der aPTT-Werte ein unterschiedliches Blutungsrisiko der eingesetzten Antikoagulantien nicht abgeleitet werden.

5.3.6 Vitamin K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmer

Eine zusätzliche postoperative Medikation mit Vitamin K-Antagonisten oder TAH wäre ebenfalls eine denkbare Ursache für eine erhöhte Blutungsneigung. Fast Dreiviertel der Patienten erhielten postoperativ eine Thrombozytenaggregationshemmung zusätzlich zur laufenden Antikoagulation. Dies war zwischen Heparin und Argatroban-Patienten nicht unterschiedlich.

Marcumar erhielten jedoch deutlich mehr Argatroban- als Heparin-Patienten (20,2% vs. 53,5%; $p < 0,001$). Eine Assoziation zwischen einer Komedikation mit Marcumar und Blutungen wurde bereits von Hursting et al. beschrieben [42], sodass eine Beeinflussung des Blutungsrisikos durch Vitamin K-Antagonisten auch in vorliegender Studie möglich erscheint. Im Hinblick auf die unter Argatroban erhöhte Blutungsrate dürfte daher auch ein Teil der Blutungskomplikationen einer unterschiedlich frühen Marcumarisierung anzulasten sein.

5.3.7 Thrombozytenzahl

Niedrige Thrombozytenzahlen beeinträchtigen die primäre Hämostase und stellen somit per se ein erhöhtes Risiko für Blutungen dar. Präoperativ lagen die Thrombozytenzahlen in allen Gruppen auf vergleichbarem Niveau, bzw. im Normbereich. Postoperativ war die Zahl der

Thrombozyten bei Argatroban-Patienten und Wechslern deutlich niedriger als bei den Heparin-Patienten. Auch stieg die Thrombozytenzahl postoperativ eher zögerlicher unter Argatroban und bei Wechslern an und war somit über die ersten sechs postoperativen Tage signifikant niedriger als in der Heparin-Gruppe. Hierauf dürfte ein Teil der Unterschiede beim Transfusionsbedarf von Thrombozytenkonzentraten zurückzuführen sein, die bei rund einem Drittel aller Patienten erfolgte, signifikant häufiger in der Argatroban- oder Wechsler-Gruppe als in der Heparin-Gruppe (60,5% und 44,8% vs. 19,6%; $p < 0,001$ und $p = 0,007$).

Eine abnehmende Zahl von Thrombozyten korrelierte mit einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bzw. mit Blutungskomplikationen. Diese Korrelation war am stärksten ausgeprägt bei den Wechslern und am niedrigsten beim Heparin. Dies dürfte überwiegend auf die unterschiedliche Zahl der Thrombozyten zurückzuführen sein.

Zusammenfassend ergibt sich bei Thrombopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da postoperativ die minimalen Thrombozytenzahlen in der Gruppe der Wechsler und unter Argatroban niedriger waren und dieser Zustand auch länger anhielt als in der Heparin-Gruppe, ergibt sich auf dieser Basis bereits ein unterschiedliches postoperatives Blutungsrisiko, unabhängig vom Antikoagulans.

5.3.8 Einfluss des Antikoagulans auf das postoperative Blutungsrisiko

Im Hinblick auf ein postoperatives Blutungsrisiko würde man einen Einfluss des Antikoagulans aber auch seiner Dosierung und damit Wirkung erwarten. Setzt man die Wirkung mit der gemessenen aPTT gleich, so ergibt sich eine klare Korrelation zwischen dem Transfusionsbedarf und der aPTT ($R = 0,388$, $p < 0,001$).

Erstaunlicherweise zeigte sich hingegen keine Korrelation zwischen der tatsächlich applizierten Dosis des Heparins und postoperativen Blutungskomplikationen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Gruppe die Ziel-aPTT durchschnittlich nicht erreicht wurde, ggf. auch auf den Zeitpunkt der Applikation und einer Blutung. Allerdings können diese beiden Argumente nur bedingt als Erklärung für die negative Korrelation zwischen Argatrobandosis und Blutungsrisiko gelten. Denkbar ist, dass mit schlechterem Allgemeinzustand bzw. Leberfunktion eine geringere Dosis Argatroban gewählt wurde, während insgesamt jedoch eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit vorlag und umgekehrt. Dies lässt sich retrospektiv aber nicht mehr verifizieren.

Der begrenzte Einfluss des Antikoagulans auf die postoperative Blutungskomplikation im Vergleich zu anderen Faktoren wurde zunächst einmal durch die Berechnungen mittels logistischer Regressionsanalyse bestätigt. Bei einer einfachen Betrachtung von Blutungen unter Argatroban- vs. Heparin-Patienten zeigte sich eine OR von 4,1 und somit ein scheinbar deut-

lich erhöhtes Blutungsrisiko unter Argatroban. Faktoren, die auch zu einer Veränderung des postoperativen Blutungsverhaltens führen können, wie der präoperative Hb-Wert, SAPS II-Score, OP-Dauer oder die maximale aPTT, hatten jedoch einen wesentlichen Einfluss auf das Blutungsrisiko. In entsprechend adjustierten Modellen ergab sich daher ein formal nicht mehr signifikant erhöhtes Risiko für eine postoperative Blutung der Argatroban- verglichen mit Heparin-Patienten (OR 2,2; p=n.s. (0,06)). Auch unter Hinzunahme weiterer Faktoren in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich keine signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos durch Argatroban an sich im Vergleich zu Heparin. Vielmehr wird deutlich, dass Faktoren wie die Leberfunktion, Hb- und Gerinnungswerte, OP-Dauer oder der Allgemeinzustand des Patienten (SAPS II-Score) einen hohen Einfluss auf das individuelle Blutungsrisiko haben.

Des Weiteren lieferte die Hinzunahme des Faktors „Blutungszeitpunkt“ einen Hinweis darauf, dass das postoperativ gewählte Antikoagulans nur einen geringen Einfluss auf etwaige Blutungsereignisse hat: Bei Betrachtung der wenigen Blutungen, welche unter tatsächlich laufender Antikoagulation stattfanden, stellte sich heraus, dass die insgesamt deutlich öfter betroffenen Argatroban- und Wechsler-Patienten unter entsprechender Antikoagulation nicht signifikant häufiger bluteten als die Heparin-Patienten. Auch hier bestätigte sich in der Sekundäranalyse, welche niemals blutende Patienten mit antikoaguliert blutenden Patienten verglich, die vorher beschriebene Beobachtung: Die Krankheitsschwere sowie Komorbiditäten der antikoaguliert blutenden Patienten (z.B. SAPS II, Aufenthaltsdauer auf ICU, Tod, postoperative Leberfunktionseinschränkung) unterschied sich gruppenübergreifend teils stark von Patienten ohne jegliche Blutungszeichen.

Insgesamt liefern die Ergebnisse der Daten keinen Anhaltspunkt dafür, dass das postoperative Blutungsrisiko durch Argatroban oder Heparin allein steigt. Vielmehr hängt das Blutungsrisiko mit der Krankheitsschwere und bestehenden Komorbiditäten bzw. postoperativ auftretenden Komplikationen zusammen. Schwerer kranke Patienten, sowie jene mit komplikationsreicheren Verläufen, erhielten allerdings häufiger Argatroban, sodass sich zunächst scheinbar vermehrt Blutungen unter Argatroban ergaben.

Anhand der vorliegenden Daten ist ein Zusammenhang zwischen Argatroban und vermehrten Blutungen jedoch nicht nachweisbar - nicht zuletzt aufgrund der zeitlichen Diskrepanz zwischen Blutungszeitpunkt und Antikoagulationsstart. Eher scheint die gewählte Antikoagulation nur einen bedingten Einfluss auf das Blutungsverhalten und das mit Argatroban-antikoagulierte Patientengut in Zusammenschau der Aspekte ein vom Antikoagulans unabhängiges per se erhöhtes Risiko für Blutungen zu haben.

Im Falle einer Blutung liegen jedoch meist erhöhte aPTT-Werte oder erniedrigte Thrombozytenzahlen vor – Faktoren, die die Gerinnung beeinflussen.

5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Einerseits stellen postoperative Blutungsereignisse nach Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen eine schwerwiegende, teilweise lebensbedrohliche Komplikation dar. Andererseits ist zur Vermeidung postoperativ auftretender thrombembolischer Ereignisse eine Antikoagulation notwendig. Daher muss entsprechend dem individuellen Risiko eine Abwägung zwischen einer suffizienten Antikoagulation und dem postoperativen Blutungsrisiko erfolgen. Standardmäßig erfolgt eine Antikoagulation mit Heparin, zumal dies bei Blutungskomplikationen antagonisiert werden kann. Bei Verdacht auf HIT II oder aus anderen Gründen, bei denen kein Heparin eingesetzt werden kann, kann die Antikoagulation mit Argatroban erfolgen. Aufgrund eines schwer vorhersagbaren Metabolismus bei kritisch Kranken und/oder möglicher Leberfunktionseinschränkung kann die Halbwertszeit des Argatrobans hierbei deutlich verlängert sein - mit der Gefahr von Blutungskomplikationen. Ein Antidot ist nicht vorhanden. Über den postoperativen Einsatz bei kritisch Kranken gibt es daher wenig Erfahrung mit Argatroban.

Dies ist die erste Studie, in der postoperativ nach kardiochirurgischem Eingriff die Antikoagulation mit Heparin und Argatroban verglichen wurde. Hierbei zeigte sich ein höheres Blutungsrisiko unter Argatroban- als unter Heparin-Patienten. Allerdings war dies weniger dem Antikoagulans, sondern teilweise begleitenden Umständen, wie der Krankheitsschwere, der OP-Dauer, präoperativen Hb- und postoperativen Gerinnungswerten sowie dem Patientenalter oder einer postoperativen Verschlechterung der Leberfunktion zuzuschreiben. Unter engmaschigem Monitoring der Antikoagulation zeigte sich zudem eine vergleichbare Steuerung der Antikoagulanzen. Zudem traten viele Blutungen auf, bevor das jeweilige Antikoagulans appliziert worden war. Letztlich sind die Daten dieser Arbeit aufgrund der Zahl der eingeschlossenen Patienten nicht ausreichend, um abschließend den tatsächlichen Einfluss derartiger Faktoren unter Antikoagulation auf das Auftreten von Blutungskomplikationen ausreichend beurteilen zu können. Es scheint aber möglich, dass Aspekte, insbesondere der Krankheitsschwere, eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Blutungskomplikationen spielen, letztlich auch unabhängig von der Antikoagulation.

Zusammenfassend erscheint der Einsatz von Argatroban postoperativ zur Antikoagulation nach kardiochirurgischen Eingriffen unter engmaschiger Überwachung selbiger möglich. Blutungskomplikationen scheinen dabei nicht immer nur auf das Argatroban, sondern auch auf Begleitumstände zurückzugehen. Die Indikation für eine postoperative Antikoagulation mit Argatroban sollte aber dennoch streng gestellt werden bzw. wenigen Indikationen vorbehalten bleiben, da bei tatsächlichem Auftreten einer Blutung kein Antidot vorliegt.

6 Literaturverzeichnis

1. Alatri, A., A.-E. Armstrong, A. Greinacher, A. Koster, S.A. Kozek-Langenecker, M.D. Lancé, A. Link, J.D. Nielsen, P.M. Sandset, A.J. Spanjersberg, and M. Spannagl, *Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy – A European Perspective*. *Thrombosis Research*, 2012; 129: 426-433.
2. Alhazzani, W., W. Lim, R.Z. Jaeschke, M.H. Murad, J. Cade, and D.J. Cook, *Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Crit Care Med*, 2013; 41: 2088-98.
3. Attia, J., J.G. Ray, D.J. Cook, J. Douketis, J.S. Ginsberg, and W.H. Geerts, *Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults*. *Archives of Internal Medicine*, 2001; 161: 1268-1279.
4. Aziz, F., M. Patel, G. Ortenzi, and A.B. Reed, *Incidence of Postoperative Deep Venous Thrombosis Is Higher among Cardiac and Vascular Surgery Patients as Compared with General Surgery Patients*. *Annals of Vascular Surgery*, 2015; 29: 661-669.
5. Bain, J. and A. Meyer, *Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. *Am J Health Syst Pharm*, 2015; 72: S104-9.
6. Bakchoul, T. and A. Greinacher, *Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia*. *Ther Adv Hematol*, 2012; 3: 237-51.
7. Baker, B.A., M.D. Adelman, P.A. Smith, and J.C. Osborn, *Inability of the activated partial thromboplastin time to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays*. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 2475-9.
8. Banner, D.W. and P. Hadvary, *Crystallographic analysis at 3.0-Å resolution of the binding to human thrombin of four active site-directed inhibitors*. *J Biol Chem*, 1991; 266: 20085-93.
9. Bates, D., S. Griffin, and B. Angel, *Clinical experience with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in a large teaching hospital*. *Can J Hosp Pharm*, 2009; 62: 290-7.
10. Begelman, S.M., S.B. Baghdasarian, I.M. Singh, M.A. Militello, M.J. Hursting, and J.R. Bartholomew, *Argatroban anticoagulation in intensive care patients: effects of heart failure and multiple organ system failure*. *J Intensive Care Med*, 2008; 23: 313-20.
11. Beiderlinden, M., T.A. Treschan, K. Gorlinger, and J. Peters, *Argatroban anticoagulation in critically ill patients*. *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 749-54.
12. Beitland, S., I. Sandven, L.K. Kjaervik, P.M. Sandset, K. Sunde, and T. Eken, *Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. *Intensive Care Med*, 2015; 41: 1209-19.
13. Boneu, B., C. Caranobe, Y. Cadroy, F. Dol, A.M. Gabaig, D. Dupouy, and P. Sie, *Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit*. *Semin Thromb Hemost*, 1988; 14: 18-27.
14. Bucci, C., W.H. Geerts, A. Sinclair, and S.E. Fremes, *Comparison of the effectiveness and safety of low-molecular weight heparin versus unfractionated heparin anticoagulation after heart valve surgery*. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 591-4.
15. Bush, L.R., *Argatroban, A Selective, Potent Thrombin Inhibitor*. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1991; 9: 247-263.
16. Caldwell, S.H., M. Hoffman, T. Lisman, B.G. Macik, P.G. Northup, K.R. Reddy, A. Tripodi, and A.J. Sanyal, *Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management*. *Hepatology*, 2006; 44: 1039-46.

17. Chargaff, E. and K.B. Olson, *Studies on the chemistry of blood coagulation VI. Studies on the action of heparin and other anticoagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo.* Journal of Biological Chemistry, 1937; 122: 153-167.
18. Christensen, M.C., F. Dziewior, A. Kempel, and C. von Heymann, *Increased Chest Tube Drainage Is Independently Associated With Adverse Outcome After Cardiac Surgery.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2012; 26: 46-51.
19. Cook, D., M. Crowther, M. Meade, C. Rabbat, L. Griffith, D. Schiff, W. Geerts, and G. Guyatt, *Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors.* Crit Care Med, 2005; 33: 1565-71.
20. Danielsson, A., E. Raub, U. Lindahl, and I. Bjork, *Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa.* J Biol Chem, 1986; 261: 15467-73.
21. de Swart, C.A., B. Nijmeyer, J.M. Roelofs, and J.J. Sixma, *Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans.* Blood, 1982; 60: 1251-8.
22. Demma, L.J., C.A. Paciullo, and J.H. Levy, *Recognition of heparin-induced thrombocytopenia and initiation of argatroban therapy after cardiothoracic surgery in the intensive care unit.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2012; 143: 1213-8.
23. Despotis, G.J., K.S. Filos, T.N. Zoys, C.W. Hogue, E. Spitznagel, and D.G. Lappas, *Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients.* Anesthesia & Analgesia, 1996; 82: 13-21.
24. Di Nisio, M., S. Middeldorp, and H.R. Buller, *Direct thrombin inhibitors.* N Engl J Med, 2005; 353: 1028-40.
25. Doepker, B., K.L. Mount, L.J. Ryder, A.T. Gerlach, C.V. Murphy, and G.S. Philips, *Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill.* J Thromb Thrombolysis, 2012; 34: 491-8.
26. Emeklibas, N., I. Kammerer, J. Bach, F.U. Sack, and P. Hellstern, *Preoperative hemostasis and its association with bleeding and blood component transfusion requirements in cardiopulmonary bypass surgery.* Transfusion, 2013; 53: 1226-34.
27. Fanikos, J., K. Tsilimingras, N. Kucher, A.B. Rosen, M.D. Hieblinger, and S.Z. Goldhaber, *Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation.* Am J Cardiol, 2004; 93: 247-50.
28. Franzeck, U.K., I. Schalch, K.A. Jager, E. Schneider, J. Grimm, and A. Bollinger, *Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study).* Circulation, 1996; 93: 74-9.
29. Garcia, D.A., T.P. Baglin, J.I. Weitz, and M.M. Samama, *Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2012; 141: e24S-e43S.
30. Geerts, W.H., J.A. Heit, G.P. Clagett, G.F. Pineo, C.W. Colwell, F.A. Anderson Jr, and H.B. Wheeler, *Prevention of Venous Thromboembolism.* Chest, 2001; 119: 132S-175S.
31. Geissler, H.J., U.M. Fischer, S. Grunert, F. Kuhn-Regnier, A. Hoelscher, R.H. Schwinger, U. Mehlhorn, and K. Hekmat, *Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006; 5: 239-42.
32. Goldhaber, S.Z., D.R. Hirsch, R.C. MacDougall, J.F. Polak, M.A. Creager, and L.H. Cohn, *Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies).* Am J Cardiol, 1995; 76: 993-6.
33. Goldhaber, S.Z. and U.J. Schoepf, *Pulmonary embolism after coronary artery bypass grafting.* Circulation, 2004; 109: 2712-5.
34. Greinacher, A., *Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis.* Pathophysiol Haemost Thromb, 2006; 35: 37-45.

35. Greinacher, A. and T.E. Warkentin, *Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update*. *Thromb Res*, 2006; 118: 165-76.
36. Grouzi, E., *Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II*. *J Blood Med*, 2014; 5: 131-41.
37. Guzzi, L.M., D.A. McCollum, and M.J. Hursting, *Effect of renal function on argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2006; 22: 169-176.
38. Harenberg, J., *Pharmacology of low molecular weight heparins*. *Semin Thromb Hemost*, 1990; 16 Suppl: 12-8.
39. Harker, L.A., T.W. Malpass, H.E. Branson, E.A. Hessel, 2nd, and S.J. Slichter, *Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release*. *Blood*, 1980; 56: 824-34.
40. Hemker, H.C., *A century of heparin: past, present and future*. *J Thromb Haemost*, 2016; 14: 2329-2338.
41. Hoffman, W.D., Y. Czyz, D.A. McCollum, and M.J. Hursting, *Reduced argatroban doses after coronary artery bypass graft surgery*. *Ann Pharmacother*, 2008; 42: 309-16.
42. Hursting, M.J. and C.N. Verme-Giboney, *Risk factors for major bleeding in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with argatroban: a retrospective study*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008; 52: 561-6.
43. Hylek, E.M., S. Regan, L.E. Henault, M. Gardner, A.T. Chan, D.E. Singer, and M.J. Barry, *Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis*. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 621-7.
44. Ishi, S.V., M. Lakshmi, S.T. Kakde, K.C. Sabnis, M. Jagannati, T.S. Girish, L. Jeyaseelan, and A.M. Cherian, *Randomised controlled trial for efficacy of unfractionated heparin (UFH) versus low molecular weight heparin (LMWH) in thrombo-prophylaxis*. *J Assoc Physicians India*, 2013; 61: 882-6.
45. Jang, I.K., D.F. Brown, R.P. Giugliano, H.V. Anderson, D. Losordo, J.C. Nicolau, O.P. Dutra, O. Bazzino, V.M. Viamonte, R. Norbady, A.S. Liprandi, T.J. Massey, R. Dinsmore, and R.P. Schwarz, Jr., *A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study*. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1879-85.
46. Kakkar, V.V., B. Djazaeri, J. Fok, M. Fletcher, M.F. Scully, and J. Westwick, *Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982; 284: 375-9.
47. Keegan, S.P., E.M. Gallagher, N.E. Ernst, E.J. Young, and E.W. Mueller, *Effects of critical illness and organ failure on therapeutic argatroban dosage requirements in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia*. *Ann Pharmacother*, 2009; 43: 19-27.
48. Keyl, C., E. Zimmer, M.J. Bek, M. Wiessner, and D. Trenk, *Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia*. *Thromb Haemost*, 2016; 115: 1081-9.
49. Kim, S.C., N. Tran, J.C. Schewe, O. Boehm, M. Wittmann, I. Graeff, A. Hoeft, and G. Baumgarten, *Safety and economic considerations of argatroban use in critically ill patients: a retrospective analysis*. *J Cardiothorac Surg*, 2015; 10: 19.
50. Kiser, T.H., R. Jung, R. MacLaren, and D.N. Fish, *Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia*. *Pharmacotherapy*, 2005; 25: 1736-45.
51. Klingele, M., H. Bomberg, A. Lerner-Graber, D. Fliser, A. Poppleton, H.J. Schafers, and H.V. Groesdonk, *Use of argatroban: experiences in continuous renal replacement therapy in critically ill patients after cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147: 1918-24.

52. Klotz, S., T. Vestring, J. Rötger, C. Schmidt, H.H. Scheld, and C. Schmid, *Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001; 72: 1583-1586.
53. Kobayashi, S. and Y. Tazaki, *Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis*. Semin Thromb Hemost, 1997; 23: 531-4.
54. Kodityal, S., P.H. Nguyen, A. Kodityal, J. Sherer, M.J. Hursting, and L. Rice, *Argatroban for suspected heparin-induced thrombocytopenia: contemporary experience at a large teaching hospital*. J Intensive Care Med, 2006; 21: 86-92.
55. Koster, A., S. Buz, R. Hetzer, H. Kuppe, K. Breddin, and S. Harder, *Anticoagulation with argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: First results from the ARG-E03 trial*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2006; 132: 699-700.
56. Kunitomo, R., S. Tsurusaki, R. Suzuki, K. Takaji, S. Moriyama, K. Hagio, and M. Kawasuji, *Predictive Factors for Platelet Number after Cardiopulmonary Bypass and Postoperative Blood Loss*. ASAIO Journal, 2002; 48: 671-674.
57. Lahtinen, J., L. Ahvenjarvi, F. Biancari, R. Ojala, M. Mosorin, R. Cresti, M. Lepojarvi, and T. Juvonen, *Pulmonary embolism after off-pump coronary artery bypass surgery as detected by computed tomography*. Am J Surg, 2006; 192: 396-8.
58. Lane, D.A., J. Denton, A.M. Flynn, L. Thunberg, and U. Lindahl, *Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4*. Biochem J, 1984; 218: 725-32.
59. Lauzier, F., D.M. Arnold, C. Rabbat, D. Heels-Ansdell, R. Zarychanski, P. Dodek, B.J. Ashley, M. Albert, K. Khwaja, M. Ostermann, Y. Skrobik, R. Fowler, L. McIntyre, J.L. Nates, T. Karachi, R.D. Lopes, N. Zytaruk, S. Finfer, M. Crowther, and D. Cook, *Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis*. Intensive Care Medicine, 2013; 39: 2135-2143.
60. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. Jama, 1993; 270: 2957-63.
61. Lee, C.K., Y.M. Kim, D.J. Shim, C.Y. Na, and S.S. Oh, *The detection of pulmonary embolisms after a coronary artery bypass graft surgery by the use of 64-slice multidetector CT*. Int J Cardiovasc Imaging, 2011; 27: 639-45.
62. Lee, D.H. and T.E. Warkentin, *Frequency of heparin-induced thrombocytopenia*. Heparin-induced thrombocytopenia, 2004; 47: 107-148.
63. Levine, R.L., M.J. Hursting, and D. McCollum, *Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction*. Chest, 2006; 129: 1167-75.
64. Lewis, B.E., D.E. Wallis, S.D. Berkowitz, W.H. Matthai, J. Fareed, J.M. Walenga, J. Bartholomew, R. Sham, R.G. Lerner, Z.R. Zeigler, P.K. Rustagi, I.K. Jang, S.D. Rifkin, J. Moran, M.J. Hursting, and J.G. Kelton, *Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Circulation, 2001; 103: 1838-43.
65. Lewis, B.E., D.E. Wallis, M.J. Hursting, R.L. Levine, and F. Leya, *Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia*. Chest, 2006; 129: 1407-16.
66. Lewis, B.E., D.E. Wallis, F. Leya, M.J. Hursting, and J.G. Kelton, *Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Arch Intern Med, 2003; 163: 1849-56.
67. Link, A., M. Girndt, S. Selejan, A. Mathes, M. Bohm, and H. Rensing, *Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy*. Crit Care Med, 2009; 37: 105-10.
68. Linkins, L.-A., A.L. Dans, L.K. Moores, R. Bona, B.L. Davidson, S. Schulman, and M. Crowther, *Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012; 141: e495S-e530S.

69. Lo, G.K., D. Juhl, T.E. Warkentin, C.S. Sigouin, P. Eichler, and A. Greinacher, *Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings*. *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 759-65.
70. Lopes, C.T., T.R. dos Santos, E.H.F.R. Brunori, S.A. Moorhead, J.d.L. Lopes, and A.L.B.L.d. Barros, *Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review*. *Journal of Clinical Nursing*, 2015; 24: 3046-3062.
71. Mammen, E.F., M.H. Koets, B.C. Washington, L.W. Wolk, J.M. Brown, M. Burdick, N.R. Selik, and R.F. Wilson, *Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery*. *Semin Thromb Hemost*, 1985; 11: 281-92.
72. Meurin, P., J.Y. Tabet, H. Weber, N. Renaud, and A. Ben Driss, *Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement*. *Circulation*, 2006; 113: 564-9.
73. Montalescot, G., V. Polle, J.P. Collet, P. Leprince, A. Bellanger, I. Gandjbakhch, and D. Thomas, *Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement*. *Circulation*, 2000; 101: 1083-6.
74. Ohteki, H., K. Furukawa, H. Ohnishi, Y. Narita, M. Sakai, and K. Doi, *Clinical experience of Argatroban for anticoagulation in cardiovascular surgery*. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 48: 39-46.
75. Okamoto, S. and A. Hijikata-Okunomiya, [19] *Synthetic selective inhibitors of thrombin*, in *Methods in Enzymology*. 1993, Academic Press. 328-340.
76. Okamoto, S., A. Hijikata, R. Kikumoto, S. Tonomura, H. Hara, K. Ninomiya, A. Maruyama, M. Sugano, and Y. Tamao, *Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereo-structure of its hydrophobic carboxamide portion*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1981; 101: 440-446.
77. Olson, S.T., I. Bjork, R. Sheffer, P.A. Craig, J.D. Shore, and J. Choay, *Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement*. *J Biol Chem*, 1992; 267: 12528-38.
78. Prandoni, P., A.A. Lensing, A. Cogo, and et al., *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis*. *Annals of Internal Medicine*, 1996; 125: 1-7.
79. Prof. Dr. A. Encke, P.D.S.H., Prof. Dr. I. Kopp et al., *S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage*. 2015.
80. Prohaska, W., A. Zittermann, K. Inoue, G. Tenderich, J. Lüth, W. Köster-Eiserfunke, R. Körfer, and K. Kleesiek, *Preoperative haemostasis testing does not predict requirement of blood products in cardiac surgery*. *Eur J Med Res*, 2008; 13: 525-530.
81. Protopapas, A.D., K. Baig, D. Mukherjee, and T. Athanasiou, *Pulmonary embolism following coronary artery bypass grafting*. *J Card Surg*, 2011; 26: 181-8.
82. Rao, G., E.A. Zikria, W.H. Miller, S.R. Samadani, and W.B. Ford, *Incidence and prevention of pulmonary embolism after coronary artery surgery*. *Vasc Surg*, 1975; 9: 37-45.
83. Reis, S.E., J.F. Polak, D.R. Hirsch, L.H. Cohn, M.A. Creager, B.C. Donovan, and S.Z. Goldhaber, *Frequency of deep venous thrombosis in asymptomatic patients with coronary artery bypass grafts*. *Am Heart J*, 1991; 122: 478-82.
84. Samuels, L.E., J. Kohout, E. Casanova-Ghosh, K. Hagan, P. Garwood, F. Ferdinand, and S.M. Goldman, *Argatroban as a primary or secondary postoperative anticoagulant in patients implanted with ventricular assist devices*. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 1651-5.
85. Saugel, B., V. Phillip, G. Moessmer, R.M. Schmid, and W. Huber, *Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study*. *Crit Care*, 2010; 14: R90.
86. Shammass, N.W., *Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature*. *Clin Cardiol*, 2000; 23: 637-44.
87. Smythe, M.A., J.M. Koerber, L.L. Forsyth, J.L. Priziola, M. Balasubramaniam, and J.C. Mattson, *Argatroban dosage requirements and outcomes in intensive care versus non-intensive care patients*. *Pharmacotherapy*, 2009; 29: 1073-81.

88. Smythe, M.A., J.L. Stephens, J.M. Koerber, and J.C. Mattson, *A comparison of lepirudin and argatroban outcomes*. Clin Appl Thromb Hemost, 2005; 11: 371-4.
89. Spinler, S.A., *Managing heparin-induced thrombocytopenia: preventing life- and limb-threatening thrombosis. Introduction*. Am J Health Syst Pharm, 2003; 60 Suppl 5: S2-4.
90. Stone, G.W., T.C. Clayton, R. Mehran, G. Dangas, H. Parise, M. Fahy, and S.J. Pocock, *Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial*. American Heart Journal, 2012; 163: 522-529.
91. Swan, S.K. and M.J. Hursting, *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction*. Pharmacotherapy, 2000; 20: 318-29.
92. Tardy-Poncet, B., P. Nguyen, J.C. Thiranos, P.E. Morange, C. Biron-Andreani, Y. Gruel, J. Morel, A. Wynckel, L. Grunebaum, J. Villacorta-Torres, S. Grosjean, and E. de Maistre, *Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial*. Crit Care, 2015; 19: 396.
93. van Roessel, S., S. Middeldorp, Y.W. Cheung, A.H. Zwinderman, and A.C. de Pont, *Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patients treated with unfractionated heparin*. Neth J Med, 2014; 72: 305-10.
94. Verme-Giboney, C.N. and M.J. Hursting, *Argatroban Dosing in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Annals of Pharmacotherapy, 2003; 37: 970-975.
95. Viana, V.B., E.R. Melo, M. Terra-Filho, L.A. Dallan, M.M. Gonzalez, L.A. Hajjar, F.B. Jatene, L.A. Cesar, and C.B. Vianna, *Frequency of Deep Vein Thrombosis and/or Pulmonary Embolism After Coronary Artery Bypass Grafting Investigation Regardless of Clinical Suspicion*. Am J Cardiol, 2017; 119: 237-242.
96. Visentin, G.P., M. Malik, K.A. Cyganiak, and R.H. Aster, *Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin:platelet factor 4 complexes*. J Lab Clin Med, 1996; 128: 376-83.
97. Wada, T., H. Yasunaga, H. Horiguchi, T. Matsubara, K. Fushimi, S. Nakajima, and N. Yahagi, *Outcomes of Argatroban Treatment in Patients With Atherothrombotic Stroke: Observational Nationwide Study in Japan*. Stroke, 2016; 47: 471-6.
98. Walenga, J.M., *An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban*. Pathophysiol Haemost Thromb, 2002; 32 Suppl 3: 9-14.
99. Walenga, J.M., S. Ahmad, D. Hoppensteadt, O. Iqbal, M.J. Hursting, and B.E. Lewis, *Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Thromb Res, 2002; 105: 401-5.
100. Warkentin, T.E., *Heparin-Induced Thrombocytopenia. Diagnosis and Management*, 2004; 110: e454-e458.
101. Warkentin, T.E., *Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management*. British Journal of Haematology, 2003; 121: 535-555.
102. Warkentin, T.E., L.J. Elavathil, C.P. Hayward, M.A. Johnston, J.I. Russett, and J.G. Kelton, *The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia*. Ann Intern Med, 1997; 127: 804-12.
103. Warkentin, T.E. and J.G. Kelton, *Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2001; 344: 1286-92.
104. Warkentin, T.E., M.N. Levine, J. Hirsh, P. Horsewood, R.S. Roberts, M. Gent, and J.G. Kelton, *Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin*. N Engl J Med, 1995; 332: 1330-5.
105. Weitz, J.I., *Low-Molecular-Weight Heparins*. New England Journal of Medicine, 1997; 337: 688-699.
106. Weitz, J.I., M. Hudoba, D. Massel, J. Maraganore, and J. Hirsh, *Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors*. J Clin Invest, 1990; 86: 385-91.
107. Williams, J.B., B. Phillips-Bute, S.D. Bhattacharya, A.A. Shah, N.D. Andersen, B. Altintas, B. Lima, P.K. Smith, G.C. Hughes, and I.J. Welsby, *Predictors of massive*

- transfusion with thoracic aortic procedures involving deep hypothermic circulatory arrest.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2011; 141: 1283-8.
108. Yeh, R.W., S.J. Baron, J.L. Healy, E. Pomerantsev, I.A. McNulty, I. Cruz-Gonzalez, and I.K. Jang, *Anticoagulation with the direct thrombin inhibitor argatroban in patients presenting with acute coronary syndromes.* Catheter Cardiovasc Interv, 2009; 74: 359-64.
 109. Yoon, J.H., R.W. Yeh, K.H. Nam, W.D. Hoffman, A.K. Agnihotri, and I.K. Jang, *Safety and efficacy of the argatroban therapy during the early post-cardiac surgery period.* J Thromb Thrombolysis, 2010; 30: 276-80.
 110. Young, E., M. Prins, M.N. Levine, and J. Hirsh, *Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance.* Thromb Haemost, 1992; 67: 639-43.

7 Publikationen

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Promotionsarbeit befindet sich zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation im Prozess der Einreichung.

„Argatroban and heparin for anticoagulation in the early postoperative setting in patients undergoing cardiac surgery“

Matthias Klingele, Julia Enkel, Timo Speer, Hagen Bomberg, Hans-Joachim Schäfers

8 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H.-J. Schäfers, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die entscheidenden Anregungen zur rechten Zeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. M. Klingele, für seine unermüdliche Unterstützung während der gesamten Zeit. Seine stets hilfreichen Vorschläge zur Umsetzung der Arbeit sowie sein kompetenter Rat und die exzellente Betreuung haben das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. H. Bomberg für die Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Danke für die hartnäckigen und kritischen Nachfragen meiner Schwester, das unablässige Zureden meiner Eltern, die Aufheiterungen meines Freundes und die Ermunterungen durch Freunde, ohne die diese Arbeit nicht fertig geworden wäre.