

**Aus der Klinik für Innere Medizin V Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg/Saar**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Blutungs- und Thrombosekomplikationen bei COVID-19 Patienten unter ECMO

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2024

vorgelegt von Yannis Maximilian Diener geb. am 06.09.1996 in Neunkirchen

I.	Inhaltsverzeichnis	
III.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
1	EINLEITUNG	13
1.1	COVID-19	13
1.2	THROMBOSEN UND THROMBOEMBOLIEN	14
1.2.1	PATHOGENESE	14
1.3	BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	16
1.3.1	DEFINITION VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	16
1.4	EXTRAKORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG (ECMO) BEI COVID-19	17
1.4.1	DEFINITION	17
1.4.2	ANTIKOAGULATION UNTER ECMO	18
1.4.3	AUFBAU UND FUNKTIONSPRINZIP DER ECMO	19
1.4.4	APPLIKATIONSMÖGLICHKEITEN DER ECMO	20
1.5	LABORPARAMETER UND SCORES ZUR ÜBERWACHUNG DER COVID-19 PATIENTEN AN DER ECMO	20
1.5.1	SAPS-II SCORE	20
1.5.2	APTT	21
2	FRAGESTELLUNG	22
3	MATERIAL UND METHODEN	23
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	23
3.1.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	23
3.1.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
3.2	LABORDIAGNOSTIK UND ANTIKOAGULATION	23
3.2.1	LABORDIAGNOSTIK	23
3.2.2	ANTIKOAGULATION	24
3.2.3	ECMO-DAUER UND ICU-AUFENTHALT	25
3.3	DIAGNOSE VON THROMBOSEN UND BLUTUNGEN	25

3.4	STATISTISCHE ANALYSE.....	25
3.4.1	KAPLAN-MEIER UND COX REGRESSION	26
3.4.2	LABORDATEN	27
3.4.3	FORMELN	27
4	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>29</u>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	29
4.1.1	ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	30
4.1.2	ÜBERLEBENDE PATIENTEN.....	31
4.1.3	VERSTORBENE PATIENTEN.....	31
4.1.4	SAPS-II	31
4.1.5	ANTIKOAGULATION UND HIT-2 TESTUNG	32
4.2	BLUTUNGSHÄUFIGKEIT	32
4.2.1	BLUTUNGSQUELLEN	33
4.2.2	PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON BLUTUNGEN UNTER ECMO	33
4.2.3	LABORDIAGNOSTIK ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON BLUTUNGEN UNTER ECMO ...	34
4.2.4	SUBANALYSE PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON BLUTUNGEN UNTER ECMO AUFGESCHLÜSSELT NACH WHO-GRAD	36
4.3	THROMBOSEHÄUFIGKEIT.....	37
4.3.1	PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VENÖSER THROMBOEMBOLIE UNTER ECMO.....	37
4.3.2	LABORDIAGNOSTIK ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VENÖSER THROMBOEMBOLIE UNTER ECMO	38
4.3.3	VERTEILUNGSHÄUFIGKEIT VON BLUTUNGS- UND THROMBOSEKOMPLIKATIONEN.....	40
4.3.4	MULTIVARIABLE AUSWERTUNG.....	41
•	BINÄRE LOGISTISCHE REGRESSION BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	41
•	BINÄRE LOGISTISCHE REGRESSION THROMBOSEKOMPLIKATIONEN	41
4.4	MORTALITÄT	42
4.4.1	PRÄDIKTOREN FÜR DIE MORTALITÄT UNTER ECMO-THERAPIE	42
4.4.2	LABORDIAGNOSTIK ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE MORTALITÄT UNTER ECMO	43
4.4.3	ÜBERLEBENSZEITANALYSE	44
5	<u>DISKUSSION</u>	<u>50</u>

5.1	WIE IST DIE INZIDENZ VON BLUTUNGS-BZW. THROMBOSEEREIGNISSEN BEI COVID-19 PATIENTEN IN FOLGE EINER THERAPIE MITTELS EXTRAKORPORALER MEMBRANOXYGENIERUNG?.....	50
5.2	GIBT ES PARAMETER, DIE ALS RISIKOMARKER DIENEN KÖNNEN, UM DAS AUFTRETEN VON BLUTUNGS-BZW. THROMBOSEEREIGNISSEN ZU DETEKTIEREN?	55
5.2.1	LABORPARAMETER	55
5.2.2	SAPS-II SCORE.....	56
5.3	INWIEFERN TRÄGT EINE STRENGE EINHALTUNG DER APTT-ZIELWERTE BEI DER ANTIKOAGULATION ZU EINER VERMEIDUNG VON BLUTUNGS- BZW. THROMBOSEEREIGNISSEN BEI?	57
5.3.1	APTT UND THROMBOSE	58
5.4	SCHLUSSFOLGERUNG.....	60
<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>61</u>
<u>7</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>72</u>

II. Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-converting-enzyme 2
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT	Antithrombin
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DO₂	Sauerstoffzufuhr
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
Hb	Hämoglobin
HCO₃-	Bikarbonat
HIPa	Heparin-induziertem Plättchen Aktivierungstest
HIT	Heparin-Induzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
IOI	Interdisziplinäre Operativen Intensivstation
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
O₂	Sauerstoff
P	Signifikanz
Q	Flussrate
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score
SO₂	entspricht der Sauerstoffsättigung im Blut, die maximal 100% betragen kann.
SvO₂	beschreibt die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.
V%	Sauerstoffgehalt des Blutes
tPA	tissue plasminogen activator
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKS	Universitätskliniken des Saarlandes
VTE	Venöse Thromboembolien (Lungenembolie und/oder Venenthrombose)
v-vä ECMO	Veno-veno-arterielle ECMO
vv-ECMO	Veno-venöse ECMO
WHO	World Health Organization

%aPTT$\leq$40s	prozentualer Anteil der aPTT Werte $\leq$ 40s
%aPTT$\geq$50s	prozentualer Anteil der aPTT Werte $\geq$ 50s
%HKT<25%	prozentualer Anteil des Hämatokrits <25%
%Thrombozyten<100	prozentualer Anteil der Thrombozyten < 100 [/nl]

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1 Schematische Darstellung des ECMO-Kreislaufs	19
Abbildung 2 Patientenkollektiv Flussdiagramm.....	29
Abbildung 3 Verteilungen der Blutungen, aufgeschlüsselt nach WHO-Grad.	32
Abbildung 4 Aufschlüsselung der wichtigsten Blutungsquellen.	33
Abbildung 5 Aufschlüsselung der wichtigsten Thrombose- und Emboliequellen.....	37
Abbildung 6 Flussdiagramm über die inkludierten Patienten.....	40
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Blutungskomplikation.....	45
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Blutungskomplikation, aufgeschlüsselt in WHO-Grade.....	46
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Thrombosekomplikationen. ..	47
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Antikoagulation.....	48
Tabelle 1 Modifizierte Blutungsskala der WHO.....	16
Tabelle 2 Zielbereich der aPTT in Abhängigkeit von der Flussrate	24
Tabelle 3 Baselinecharakteristika der eingeschlossenen Patienten.....	30
Tabelle 4 Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristika.....	34
Tabelle 5 Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie, Laborwerte.	35
Tabelle 6 Prädiktoren für die Entwicklung venöser unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristika	38
Tabelle 7: Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO-Therapie, Labordiagnostik.....	39
Tabelle 8: Mutivariable Analyse, binäre logistische Regression bezogen auf Blutungskomplikationen	41
Tabelle 9: Mutivariable Analyse, binäre logistische Regression bezogen auf Thrombosekomplikationen.....	42
Tabelle 10: Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristik	42
Tabelle 11: Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie, Labordiagnostik	44

Tabelle 12: Multivariable Cox- Regression	49
---	----

IV. Summary

Bleeding and thrombosis complications in COVID-19 patients on ECMO

Introduction: The use of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 patients with severe ARDS is widely recognized as a rescue therapy, carrying its own risks in addition to the benefits for the therapy of severe ARDS. In particular, the risk of bleeding and thrombosis was investigated in this retrospective study. In COVID-19, data on bleeding and thrombosis risk are scarce and heterogeneous. In addition, there is no aPTT target yet for COVID-19 patients on ECMO.

Methods: We conducted a retrospective study of 95 patients treated with extracorporeal membrane oxygenation at the pneumological intensive care unit of Saarland University Hospitals (UKS) with confirmed COVID-19 diagnosis between March 2020 and February 2022. Bleeding events were classified according to WHO standards, thrombosis events according to different imaging methods. Laboratory parameters and scores of the two groups were compared and related to mortality.

Results: 95 patients were analyzed. Over the duration of the study, 53 patients (55.8%) died, while 42 (44.2%) survived. Mean time on ECMO was 27.2 days (prefer median?) and mean length of stay in the ICU was 36.6 days (median?).

Bleeding and thrombosis complications were common, with 53 of the 95 patients having at least one complication (55.8%). The most common sources of bleeding were severe intracranial bleeding (8 cases), accidental puncture (6 cases) and hemorrhagic shock (5 cases). The most common sources of thromboembolism were thrombi in the internal jugular vein (15) followed by 9 documented pulmonary emboli. In addition, there were 18 cases of embolism due to the ECMO membrane. In most cases (24 of 53/ 45.3%), bleeding and thrombosis complications occurred together. In multivariable analysis, we found the only predictive factor for the development of thrombosis to be the percentage of hematocrit values below 25% (%HKT<25%). Regarding mortality, we found the number of platelets and the percentage of aPTT values >50s to be predictive in the multivariable analysis.

Discussion: Bleeding and thrombotic complications in COVID-19 patients treated by extracorporeal membrane oxygenation are common. Bleeding and thrombosis events occurred together in most cases, highlighting the difficulty of patient-adapted systemic anticoagulation.

Higher proportions of aPTT values >50s resulted in increased mortality in our study. Larger studies may be needed to validate the current aPTT recommendations.

V. Zusammenfassung

Einleitung: Die Extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19 Patienten mit schwerem ARDS gilt als lebenserhaltend, bringt jedoch auch eigene Risiken mit sich. Insbesondere das Blutungs- und Thromboserisiko bei ECMO-Therapie wurden in dieser retrospektiven Studie untersucht. Daten zum Blutungs- und Thromboserisiko sind rar und heterogen. Zudem fehlt es an genauen Zielvorgaben für die Einstellung der Antikoagulation mittels aPTT.

Methoden: Wir führten eine retrospektive Studie an 95 Patienten durch, die im Zeitraum vom März 2020 bis Februar 2022 auf der pneumologischen Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes (UKS) mit gesicherter COVID-19 Diagnose mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt worden sind. Blutungsereignisse wurden nach WHO-Standard klassifiziert, Thromboseereignisse anhand unterschiedlicher bildgebender Verfahren. Laborparameter und SAPS-II Scores der beiden Gruppen wurden verglichen und in Zusammenhang mit der Mortalität gesetzt.

Ergebnisse: 95 Patienten wurden eingeschlossen. Über die Dauer der Studie starben 53 Patienten (55,8%), während 42 (44,2%) überlebten. Mittlere Zeit an der ECMO betrug 27,2 Tage und die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ICU 36,6 Tage

Blutungs- und Thrombosekomplikationen traten häufig auf. 53 der 95 Patienten hatten mindestens eine Komplikation (55,8%). Die häufigsten Blutungsquellen waren schwere, intrakranielle Blutungen (8 Fälle), akzidentiell durch Punktionen (6 Fälle) und hämorrhagische Schocks (5 Fälle). Die häufigsten Thrombosequellen waren Thromben in der Vena jugularis interna (15) und gefolgt von 9 dokumentierten Lungenembolien. Zusätzlich traten 18 Fälle von Embolien durch die ECMO-Membran auf. In den meisten Fällen (24 von 53/ 45,3%) traten Blutungs- und Thrombosekomplikationen zusammen auf. In der multivariablen Analyse fanden wir als einzigen, prädiktiven Faktor für die Entstehung von Thrombosen den prozentualen Anteil von Hämatokritwerten unter 25% (%HKT<25%). Bezüglich der Mortalität fanden wir in der multivariablen Analyse die Anzahl der Thrombozyten und der Anteil der aPTT Werte >50s als prädiktiv.

Diskussion: Blutungs- und Thrombosekomplikationen bei COVID-19 Patienten, die mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt wird, sind häufig. Blutungs- und Thromboseereignisse traten in den meisten Fällen zusammen auf, was die Schwierigkeit einer

patientenadaptierten, systemischen Antikoagulation hervorhebt.

Höhere Anteile der aPTT-Werte >50 s führten in unserer Studie zu einer gesteigerten Mortalität.

Größere Studien könnten notwendig sein, um die aktuellen aPTT-Empfehlungen zu überprüfen.

1 Einleitung

1.1 Covid-19

Seit dem Ausbruch von SARS-CoV-2 haben sich, weltweit mehr als 620 Millionen Menschen mit COVID-19 infiziert und mehr als 6,5 Millionen Menschen sind an den Folgen der Erkrankung verstorben. (*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*, o. J.)

Bei einem Großteil der COVID-19 Patienten verläuft die Infektion milde, jedoch entwickelt eine Subgruppe ein schweres respiratorisches Versagen mit einhergehendem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). (Karagiannidis et al., 2020; Wang et al., 2020)

Zusätzlich liegt bei einigen eine kardiale Beteiligung mit fulminanter Myokarditis, Herzrhythmusstörungen und Kreislaufversagen vor. (Huang et al., 2020)

Global betrachtet weisen COVID-19 Patienten, die auf eine mechanische Ventilation angewiesen sind, eine hohe Mortalität auf. In diesen intensivmedizinischen Fällen kann eine ECMO-Therapie eine lebensrettende Maßnahme sein. (Combes et al., 2018; Ramanathan et al., 2021)

Die initialen Mortalitätsraten der COVID-19 Patienten an der ECMO waren sehr heterogen. In einer der ersten Studien aus Wuhan wurden 21 Patienten an der ECMO untersucht, wobei eine 57-prozentige Mortalitätsrate nach 28 Tagen auf der Intensivstation ermittelt wurde. (Yang, Cai, et al., 2020) Zu Anfang der Pandemie existierten noch keine standardisierten Protokolle. Vielmehr behandelte man die Patienten aufgrund vorheriger Erfahrungen mit Fällen, in denen Viren, wie Influenza (H1N1) oder MERS-CoV, zu einem respiratorischen Versagen und einhergehendem ARDS geführt haben. (Ramanathan et al., 2021; Yang, Yu, et al., 2020)

Nach mehr als zwei Jahren in der Pandemie, wurden dutzende Studien in verschiedenen Ländern durchgeführt, die den Nutzen der ECMO als „Rescue-Therapie“ untermauern. Die Mortalitätsraten zeigen auch hier immer noch eine starke Heterogenität auf, wobei die errechnete, kumulative 90-Tage Mortalität mit ungefähr 37 Prozent deutlich niedriger ist, als es noch anfangs der Fall war. *Barbaro RP Lancet Resp Med* (Badulak et al., 2021; Ramanathan et al., 2021)

Obwohl das Thromboserisiko bei COVID-19 Patienten mittlerweile recht gut untersucht ist, ist recht wenig über das Blutungs- und Thromboserisiko von COVID-19 Patienten an der ECMO bekannt. Ebenso gibt es wenig Daten über Risikofaktoren und mögliche Prädiktoren in der Labordiagnostik. (Bermea et al., 2021; Demelo-Rodriguez et al., 2021; Doyle et al., 2021;

1.2 Thrombosen und Thromboembolien

In der Behandlung kritisch kranker Patienten sind venöse Thromboembolien, einschließlich ihrer Folgekomplikationen, wie Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose (TVT), eine häufig auftretende Komplikation mit potenziell letalem Ausgang. (Attia et al., 2001; Kaplan et al., 2015)

Insbesondere bei Covid-19 Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden, scheint es ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung venöser Thromboembolien zu geben. (di Minno et al., 2020; Mai et al., 2021)

Diese Patientengruppe weist neben den allgemeinen Risikofaktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien wie Alter, Übergewicht, Immobilisation, positive Eigen- oder Familienanamnese (Konstantinides et al., 2020) weitere Risikofaktoren auf.

Die erste Gruppe an Risikofaktoren ist assoziiert mit der Therapie auf der Intensivstation: Zentralvenöse Katheter, eine invasive Beatmung, septische Zustände (Kaplan et al., 2015), Transfusion von Thrombozytenaggregaten oder eine Therapie mit Vasopressoren (Cook et al., 2005) tragen alle zu einem erhöhten Risiko bei.

Zweitens führt die Infektion mit SARS-CoV-2 über verschiedene Wege zu einem, im Vergleich mit anderen Intensivpatienten, höheren Risiko einer venösen Thromboembolie (Mai u. a., 2021). Einer dieser Wege, ist zum Beispiel eine durch SARS-CoV-2 getriggerte Endotheliopathie, welche als Mitverursacher für die Entstehung von Mikrothromben in der Lunge diskutiert wird. (Connors & Levy, 2020a; di Minno et al., 2020)

1.2.1 Pathogenese

Die Entstehung venöser Thromboembolien wurde bereits 1862 von dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow beschrieben. Er postulierte ein Modell, in dem drei Faktoren hauptsächlich zum Risiko der Entstehung venöser Thromboembolien beitragen. Die sogenannte „Virchow-Trias“ besteht aus: Veränderungen des Endothels, Veränderungen der Blutströmungsgeschwindigkeit beziehungsweise der Hämodynamik und Anomalitäten in der Zusammensetzung des Blutes. (*Virchow: Thrombosis and emboli:(1846-1856)* - Google Scholar, o. J.)

Mittlerweile konnten, unter anderem durch die Hilfe von molekularbiologischen Methoden, weitere Faktoren identifiziert werden, die im Einklang mit der von Virchow postulierten

Hypothese stehen. (Wolberg et al., 2012)

Schon früh in der Pandemie wurde beobachtet, dass SARS-CoV-2 zu einer Hyperkoagulabilität und damit zu einem erhöhten Thromboserisiko führt. (Connors & Levy, 2020b). Die bisher postulierte Pathomechanismen lassen sich ebenfalls auf die drei Faktoren der „Virchow-Trias“ herunterbrechen. (S. Ahmed et al., 2020)

Endothelveränderungen: SARS-CoV-2 kann über den ACE2-Rezeptor des Endothels in die Zellen eindringen. Durch die virale Replikation kommt es zu einer Schädigung der Endothelzellen, infolgedessen diese weniger tissue plasminogen activator (tPA) sezernieren. Niedrigere Level von tPA resultieren in einer höheren Bindungsaffinität für Thrombozyten an das Endothel. Zusätzlich kommt es durch die endotheliale Dysfunktion zu einer massiven Freisetzung an prokoagulatorischen Molekülen, wie dem von-Willebrand-Faktor. (S. Ahmed et al., 2020; Ali & Spinler, 2021)

Hyperkoagulabilität: Es ist noch nicht vollständig klar, über welche Wege SARS-CoV-2 zu einer Hyperkoagulabilität führt. Eine gut untersuchte Hypothese ist die Rolle des ACE-2 Rezeptors und das dysregulierte Renin-Angiotensin-Aldosteron System. (Ali & Spinler, 2021). Durch die Internalisierung des ACE-2 Rezeptors nach Aufnahme des Virus in die Zelle, kommt es zu einem Mangel an ACE-2 Rezeptoren, was wiederum zu einer gehemmten Fibrinolyse führt. (S. Ahmed et al., 2020). Eine weitere Komponente ist die dysregulierte Immunantwort mit massiver Freisetzung von proinflammatorischen Molekülen, wie dem Interleukin-6, welche zu einer Hyperkoagulabilität beitragen. (Ali & Spinler, 2021)

Veränderung der Blutströmungsgeschwindigkeit: Das Auftreten von Mikrothromben bei COVID-19 Patienten und die damit einhergehenden Mikrozirkulationsstörungen sind ein weiterer Aspekt in der pathologischen Blutgerinnung. (Connors & Levy, 2020b)

Die einzelnen Pathomechanismen laufen zeitlich parallel ab und lassen sich in der Realität nicht so einfach voneinander trennen, da sie sich untereinander beeinflussen. Zudem ist dies nur ein Ausschnitt aus der Pathogenese. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass COVID-19 Patienten durch die Kombination aus einer endothelialen Dysfunktion mit einhergehender Hyperkoagulabilität und Mikrozirkulationsstörungen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien aufweisen. (Ali & Spinler, 2021; Gómez-Mesa et al., 2021)

1.3 Blutungskomplikationen

Die zwei häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit der extrakorporalen Membranoxygenierung, sind venöse Thromboembolien und Blutungen. (Thomas et al., 2018) Bereits vor der COVID-19 Pandemie gab es ein paar wenige Studien, in denen gezeigt wurde, dass insbesondere intrakranielle Blutungen mit einer höheren Mortalität einhergehen. Risikofaktoren für die Entwicklung von intrakraniellen Blutungen unter der ECMO sind das weibliche Geschlecht, eine zentrale Kanülierung, eine aPTT-Zeit über 70s und eine Thrombozythenanzahl von unter 100 [nl]. (Aubron et al., 2016a; le Guennec et al., 2018)

1.3.1 Definition von Blutungskomplikationen

Es existieren unterschiedliche Modelle Blutungskomplikationen zu klassifizieren. Die ELSO definiert „Major bleeding“ Events. Einige der Kriterien sind ein Hb Abfall größer 2g/dl innerhalb von 24h, retroperitoneale Blutungen, Blutungen in das zentrale Nervensystem oder Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff erfordern (*ELSO Anticoagulation Guideline*, 2014a)

Eine der am Weitesten verbreiteten Skalen ist die der World Health Organization (WHO), welche entwickelt wurde, um eine bessere Beschreibung der Toxizität von Krebsmedikamenten zu gewährleisten. (Miller et al., 1097). Die weiterentwickelte und modifizierte Version dieser Skala ist in **Tabelle 1** zu sehen und bildet die Grundlage dieser Dissertation.

Tabelle 1 Modifizierte Blutungsskala der WHO

<i>WHO Bleeding Grade</i>	<i>Examples</i>
<i>1</i>	- Oropharyngeal bleeding ≤ 30 min in 24 h - Epistaxis ≤ 30 min in previous 24 h - Petechiae of oral mucosa or skin - Purpura ≤ 1 inch in diameter - Spontaneous hematoma in soft tissue or muscle - Positive stool occult blood test - Microscopic hematuria or hemoglobinuria - Abnormal vaginal bleeding (spotting)
<i>2</i>	- Epistaxis > 30 min in 24 h - Purpura > 1 inch in diameter - Joint bleeding - Melanotic stool - Hematemesis - Gross/visible hematuria

3

- Abnormal vaginal bleeding (more than spotting)
- Hemoptysis
- Visible blood in body cavity fluid
- Retinal bleeding without visual impairment
- Bleeding at invasive sites
- Bleeding requiring red blood cell transfusion over routine transfusion needs
- Bleeding associated with moderate hemodynamic instability

4

- Bleeding associated with severe hemodynamic instability
- Fatal bleeding
- CNS bleeding on imaging study with or without dysfunction

Abkürzungen: CNS = central nervous system ; WHO = World Health Organization

1.4 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei Covid-19

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine, mittlerweile etablierte, intensivmedizinische Behandlungsmethode, die vor allem bei schwerster pulmonaler und kardialer Dysfunktion zum Einsatz kommt. (Combes et al., 2018; Goligher et al., 2018)

Im Zuge der Coronavirus Pandemie und der dadurch bedingten großen Anzahl an Patienten, die an einem schweren ARDS litten, hat sich die ECMO als „Rescue-Therapie“ bei anderweitig nicht mehr behandelbarer Hypoxie etabliert. (Badulak et al., 2021)

1.4.1 Definition

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung wird Patientenblut, welches vorher mittels Kanülen aus dem Körperkreislauf ausgeleitet wurde, an künstlichen Membranen, über Diffusion oxygeniert und decarboxyliert. (Brodie & Bacchetta, 2011)

Für eine reine Lungenunterstützung kann das oxygenierte Blut pumpengesteuert in den venösen Kreislauf zurückgegeben werden (V-V: veno-venös). Erfolgt die Rückgabe des Blutes in das arterielle System (V-A: veno-arteriell), kann so neben der Lunge auch das Herz entlastet werden. (Brodie & Bacchetta, 2011; Kowalewski et al., 2020)

COVID-19 Patienten erhielten in den meisten Fällen eine V-V ECMO (Ramanathan et al., 2021).

Durch die Komplexität der Erkrankung mit möglichen Komplikationen, wie einer Sepsis, Myokarditis oder refraktärer Hypoxie, ergeben sich noch weitere, seltenere Kanülierungsmöglichkeiten. Beispielsweise kann als Komplikation eine bakterielle Sepsis während des Aufenthalts auf Intensivstation auftreten. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein,

eine optionale zweite „Outflow“-Kanüle zu installieren, wodurch sich eine V-VA Konstellation ergibt. (Brodie & Bacchetta, 2011; Makdisi & Wang, 2015; Ramanathan et al., 2021)

1.4.2 Antikoagulation unter ECMO

In den Leitlinien der ELSO zu COVID-19, wird empfohlen sich an die bereits bestehenden Empfehlungen zur Antikoagulation zu halten. Dies ist in den meisten Fällen Unfraktioniertes Heparin (UFH). Bezüglich des Monitorings werden verschiedene Vorschläge gemacht, zum Beispiel die Überwachung mittels der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). (Badulak et al., 2021; *ELSO Anticoagulation Guideline*, 2014b)

Heparin ist ein stark negativ geladenes Glykosaminoglykan. Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin entsteht durch die Bindung an Antithrombin. Antithrombin inaktiviert Gerinnungsproteinnasen im Körper und wirkt auf diese Weise antikoagulatorisch. Heparin verstärkt diese Inaktivierung durch Antithrombin um das 2000- bis 4000fache. (Olson & Bjork, 1994)

UFH ist als Standardantikoagulans bei Patienten an der ECMO empfohlen. Nachteile sind die Abhängigkeit der Wirkung von Antithrombin und das Risiko für eine Heparin induzierte Thrombozytopenie. (*ELSO Anticoagulation Guideline*, 2014b; Protti et al., 2020). Thrombozytopenien sind häufig bei Patienten an ECMO zu beobachten. Es wird geschätzt, dass bei jedem fünften Patienten an ECMO eine Thrombozytopenie vorliegt. (Weingart et al., 2015), wohin gehend labordiagnostisch bestätigte Heparin induzierte Thrombozytopenien eher selten sind und eine Prävalenz von ungefähr 0,36% haben. (Kimmoun et al., 2018). Genaue Daten für COVID-19 Patienten an der ECMO existieren kaum. Die vorhandenen Studien deuten aber auf eine höhere Prävalenz der Heparin induzierten Thrombozytopenie hin. (Kowalewski et al., 2020; Pieri et al., 2022)

Als Alternative haben sich in den letzten Jahren direkte Thrombininhibitoren, wie das Argatroban etabliert. Diese haben sich als nicht inferior zu unfraktioniertem Heparin bezüglich Blutungs- und Thromboserisiko gezeigt. Die Datenlage bezüglich COVID-19 Patienten ist allerdings noch spärlich. (Fisser et al., 2021).

1.4.3 Aufbau und Funktionsprinzip der ECMO

Der schematische Aufbau eines extrakorporalen Kreislauftes ist in **Abbildung 2** dargestellt. Sauerstoffarmes, kohlenstoffdioxidreiches Blut. (hier blau dargestellt) wird über einen venösen Zugang aus dem Körperkreislauf in den extrakorporalen Kreislauf geleitet, wo es auf die Pumpe trifft.

Es gibt zwei Arten von Pumpen, die verwendet werden. Roller- oder Zentrifugalpumpen. Letztere nutzen die Fliehkraft zur Beförderung des Blutes. Durch ein Saugrohr wird das Blut in die Pumpe geleitet, wo es entlang der Rotationsachse durch die Fliehkraft nach außen gedrückt wird. Der dadurch entstehende Druck lässt das Blut aus der Pumpe heraustreten. Die genaue Menge wird mittels eines Durchflusssensors gemessen. Das Druckmonitoring erfolgt üblicherweise an drei Stellen. Einmal vor der Pumpe, nach der Pumpe, sowie nach dem Oxygenator. (Brodie & Bacchetta, 2011; Frenckner, 2015)

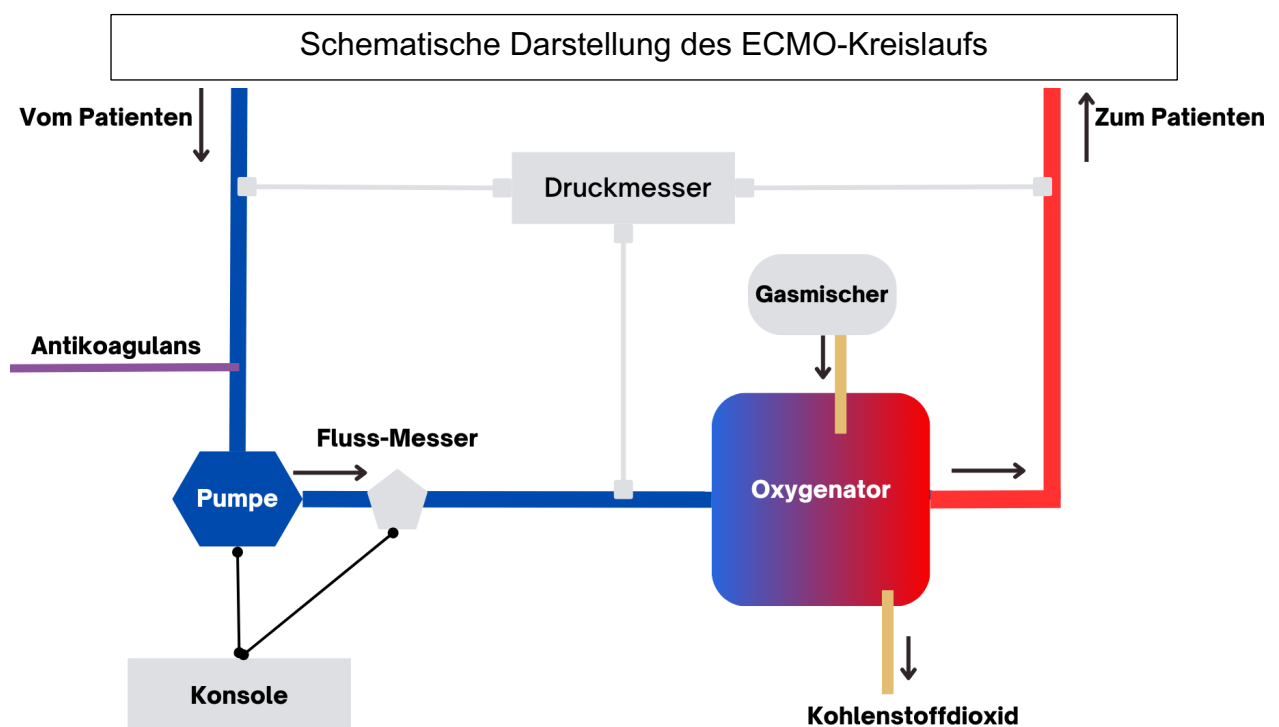


Abbildung 1 Schematische Darstellung des ECMO-Kreislaufs

Danach trifft das Blut über Hohlfasermembranen auf den Oxygenator. Hier wird parallel zum Blut ein Gasgemisch (Sauerstoff oder Raumluft) zugefügt. Durch den

Konzentrationsgradienten kann O₂ mittels Diffusion aus dem Gasgemisch ins Blut übergehen und gleichzeitig CO₂ aus dem Blut herausdiffundieren. Das so aus dem Blut entfernte CO₂ verlässt zusammen mit dem nicht verbrauchtem O₂ den Oxygenator wieder. Um ein Auskühlen des Blutes außerhalb des Körpers zu vermeiden, besitzen die meisten ECMO-Systeme eine Wärmeeinheit, mit deren Hilfe das Blut wieder auf Körpertemperatur gebracht wird. So kann das oxygenierte und decarboxylierte Blut (hier rot dargestellt) wieder in den Körperkreislauf zurückgeführt werden. (Brodie & Bacchetta, 2011; Frenckner, 2015)

1.4.4 Applikationsmöglichkeiten der ECMO

Die venöse Entnahme erfolgt üblicherweise über einen singulären femoralen Zugang, bei dem Blut aus der V.cava inferior aspiriert wird.

Nachdem das Blut den extrakorporalen Kreislauf passiert hat, gibt es mehrere Möglichkeiten der Reapplikation. Ist ein alleiniger Lungenersatz gefordert, wird das Blut wieder in das venöse System zurückgegeben. Die Rückgabe in den Körperkreislauf kann entweder über die V.jugularis interna oder über die V.femoralis erfolgen.(Brodie & Bacchetta, 2011; Makdisi & Wang, 2015).

Eine Alternative stellt die V-V-ECMO mittels zweilumiger Kanülen dar. Hier wird über einen einzigen Gefäßzugang sowohl die Entnahme als auch die Rückführung des Blutes durchgeführt. Das sauerstoffarme Blut wird mittels einer sogenannten bicavalen Doppellumenkanüle sowohl aus der V. cava superior als auch aus der V. cava inferior aspiriert, im extrakorporalen Kreislauf oxygeniert und über ein zweites Lumen wieder vor den rechten Vorhof gebracht. (Makdisi & Wang, 2015; Shaheen et al., 2016)

Erfolgt die Rückgabe des Blutes nicht in das venöse System, sondern in das arterielle, ist auch eine Kreislaufunterstützung möglich. Auch hier existieren verschiedene Konfigurationsmöglichkeiten der V-A-ECMO. Eine Möglichkeit ist die Platzierung einer periphere Entnahme aus der femoralen Vene, wobei das distale Ende bis zum rechten Atrium reicht und Rückführung über die A.femoralis sinistra, mit Vorschub des distalen Endes zur abdominalen Aorta. (Makdisi & Wang, 2015)

1.5 Laborparameter und Scores zur Überwachung der COVID-19 Patienten an der ECMO

1.5.1 SAPS-II Score

Der hier verwendete Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II) wurde 1993 von Jean-Roger

Le Gall beschrieben (JR et al., 1993). Der SAPS-II Score ist ein intensivmedizinischer Score, der 17 Variablen berücksichtigt, um die Krankenhausmortalität abzuschätzen.

In mehreren Studien wurde der SAPS-II als Prädiktor für die Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten evaluiert. Auch bei Intensivpatienten unter ECMO-Therapie wurde der SAPS-II Score validiert. (Choi et al., 2017; Godinjak et al., 2016; Kim et al., 2015). Aufgrund seiner Konzeption als Risiko-Score zur Einschätzung der Krankenhausmortalität, gibt es derzeit keine Daten, ob sich der SAPS-II auch zur Risikoeinschätzung von Blutungs- und Thromboserisiko eignet.

1.5.2 aPTT

Mit der aPTT (activated partial thromboplastin time) wird hauptsächlich das extrinsische System, wie die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung getestet. Klinisch findet die aPTT ihre Anwendung in der Überwachung der Therapie mit unfractioniertem Heparin. Nach den ELSO-Guidelines wird eine Ziel aPTT für ECMO Patienten auf das 1,5 bis 2,5fache der Baseline ausgegeben. (*ELSO Anticoagulation Guideline*, 2014b; Mcmichael et al., 2022)

Diese Angabe geht auf eine nicht-randomisierte Studie aus dem Jahr 1972 zurück, wo bei aPTT Zielwerten zwischen dem 1,5 bis 2,5fachen der Baseline eine niedrigere Rate an Thrombosen festgestellt wurde. (Basu et al., 2010)

Aufgrund dieser Guidelines wurden die klinikinternen SOPs zur Einstellung der aPTT erstellt. (Siehe **Tabelle 2**)

Die derzeit bestehenden aPTT Empfehlungen, beruhen auf retrospektiven Studien. Frühere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer höheren Rate an Blutungskomplikationen und erhöhten, durchschnittlichen aPTT-Werten beziehungsweise hohen aPTT-Werten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Kanülierung feststellen. (Aubron et al., 2016b; Oude Lansink-Hartgring et al., 2019; Rajsic et al., 2023)

2 Fragestellung

Die eingesetzte Extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19 Patienten mit einem schweren ARDS birgt neben den Vorteilen der Organerhaltung auch eigene Risiken. Insbesondere das Blutungs- und Thromboserisiko wurde in dieser retrospektiven Studie untersucht.

Ein besonderes Augenmerk wurde bei den 95 eingeschlossenen Patienten auf die erhobenen Laborwerte gelegt. Als Ziel galt es einerseits, die Inzidenz bezüglich Blutungs- und Thromboseereignissen bei COVID-19 Patienten unter ECMO-Therapie zu erheben, andererseits Parameter ausfindig zu machen, die eine Risikoeinschätzung für das Auftreten von Blutungs- und/oder Thrombosekomplikationen erlauben. Da sowohl Blutungs- als auch Thromboseereignisse in früheren Studien zu einer höheren Mortalität beigetragen haben, wurde als sekundärer Outcome der Einfluss der verschiedenen Laborparameter auf die Mortalität untersucht.

Hieraus haben sich drei zentrale Fragestellungen ergeben, die in dieser Dissertation diskutiert werden:

1. Wie ist die Inzidenz von Blutungs-bzw. Thromboseereignissen bei COVID-19 Patienten in Folge einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung?
2. Gibt es Parameter, die als Risikomarker dienen können, um das Auftreten von Blutungs- bzw. Thromboseereignissen zu detektieren?
3. Welchen Einfluss haben die aPTT-Werte auf die Blutungs- bzw. Thromboseereignissen?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von März 2020 bis Februar 2022 auf der pneumologischen Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes (UKS) mit gesicherter COVID-19 Diagnose mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt worden sind. Zusätzlich wurden Patienten miteingeschlossen, die unter den gleichen Voraussetzungen auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI) des UKS behandelt wurden. Die SARS-CoV-2-Infektion musste durch einen positiven Nachweis mittels einer Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus Proben von Nasen- oder Rachenabstrichen oder durch Sekrete aus den unteren Atemwegen, bestätigt werden. Gleichwertig wurden positive Antigen-Schnelltests aus den entsprechenden Regionen gewertet. Die Erhebung der Daten erfolgte über das SAP-Patientenmanagementsystem (SAP, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums des Saarlandes.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die weniger als 24h auf der Intensivstation verbracht haben. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die weniger als 24h Stunden an der ECMO behandelt wurden. Alle Patienten unter 18 Jahren und Patienten, bei denen keine vollständigen Labordaten vorhanden waren, wurden ebenfalls nicht in das Kollektiv aufgenommen. Patienten ohne laborbestätigte COVID-19-Infektion wurden nicht einbezogen, auch wenn sie typische radiologische Befunde aufwiesen.

3.2 Labordiagnostik und Antikoagulation

3.2.1 Labordiagnostik

Routinelaborparameter (Blutbild, Gerinnung, klinische Chemie) erfolgte auf täglicher Basis und unmittelbar vor ECMO-Anlage. 18 ECMOs wurden in externen Kliniken angelegt. In die Statistik miteingeflossen sind nur die Laborwerte, welche am UKS bestimmt wurden.

Eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik inklusive der Bestimmung von Gerinnungsfaktoren erfolgte zwei Mal pro Woche und im Falle von Blutungskomplikationen. Waren die aPTT-Werte außerhalb des Zielbereiches (siehe **Tabelle 2**), wurde ein erneutes Gerinnungslabor vier

Stunden nach Umstellung der unfractionierten Heparindosierung oder des Argatrobens vorgenommen.

D-Dimere wurden nicht routinemäßig bestimmt. Bei klinischem Verdacht auf Thrombose wurden die D-Dimere bestimmt und deren Verlauf mitbeurteilt.

Der SAPS-II Score wurde täglich erhoben und dokumentiert.

3.2.2 Antikoagulation

Initial wurden alle Patienten unter ECMO-Therapie mit unfractioniertem Heparin (UFH) antikoaguliert. Bestand der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Heparininduzierten Thrombopenie (HIT), wurde die Therapie auf Argatroban umgestellt. Zusätzlich wurde eine HIT-Testung mittels Heparin-induziertem Plättchen Aktivierungstest (HIPA) durchgeführt. Aufgrund der häufigen Thrombozytopenien, ohne Nachweis eines HITs, wurde die Antikoagulation nach Umstellung auf Argatroban dabei belassen, selbst wenn die HIT-Testung negativ war.

Zur Dosisfindung und Überwachung der Antikoagulation erfolgten Kontrollen der aPTT. Bis zum Erreichen der Ziel aPTT wurde alle vier Stunden kontrolliert, nach Erreichen des Zielwertes alle 24 Stunden. Die genaue Festlegung der Zielwerte erfolgte unter Berücksichtigung der Empfehlungen zur Antikoagulation der Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) und der hausinternen SOP.

Aufgrund der unterschiedlichen Einflussfaktoren und der Ungenauigkeit in der Faktorisierung der Ausgangswerte, wurden klinikinterne Standards entwickelt. Diese sind am Universitätsklinikum des Saarlandes flussadaptiert und sind wie folgt definiert:

Tabelle 2 Zielbereich der aPTT in Abhängigkeit von der Flussrate

Blutfluss in l/min	aPTT in s
0,8-2,0	60-70 bzw. 70-80
2,0-4,0	55-60 (70)
> 4,0	< 55

3.2.3 ECMO-Dauer und ICU-Aufenthalt

Die ECMO-Dauer wurde definiert vom Tag der Implantation bis zum Tag der Explantation. Erfolgte die Explantation erst nach dem dokumentiertem intrahospitälen Sterbezeitpunkt, wurde dieser als letzter Tag gewertet.

In einigen Fällen kam es zu einer Explantation der ECMO und danach zu einer erneuten Implantation. Hier wurden die ECMO-Tage addiert und keine neuen Patienten angelegt. ICU-Aufenthalt wurde als die Zeit festgelegt, die der Patient auf einer der Intensivstationen des UKS verbracht hat. Die Tage in externen Kliniken wurden nicht miteingerechnet.

3.3 Diagnose von Thrombosen und Blutungen

Mit Hilfe der elektronischen Patientenakten wurden klinische Befunde, interne stationäre Befunde, Zuweiserbriefe, Verlegungsbriefe, stationäre Verlaufsberichte, Konsile, Labordaten und Operationsberichte während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ausgewertet. Gewertet wurden nur Thrombosen, die im Verlauf des Intensivaufenthaltes auftraten. Ein weiteres Follow-Up der Patienten war aufgrund der vielen Verlegungen in andere Zentren nicht möglich.

Eine Thrombose und/oder Thromboembolie (VTE) wurde als gesichert gewertet, wenn ein entsprechender Befund mittels CT-Angiographie, Duplexsonographie, Phlebographie oder mittels MR-Angiographie bestätigt wurde. Routinemäßig wurde nach Beendigung der extrakorporalen Membranoxygenierung nach Thromboembolien gescreent. Ansonsten wurde bei einem klinischen Verdacht die entsprechende Diagnostik durchgeführt.

Blutungen wurden ebenfalls retrospektiv mit Hilfe der elektronischen Patientenakten erfasst. Gewertet wurden nur Blutungen, die im Verlauf des Intensivaufenthaltes auftraten. Ein weiteres Follow-Up der Patienten war aufgrund der vielen Verlegungen in andere Zentren nicht möglich. geeigneten Bildgebung (CT oder MRT) bestätigt wurde. Bei klinischem Verdacht auf eine intrakranielle Blutung erhielten die Patienten eine zerebrale Bildgebung. Asymptomatische Patienten erhielten keine routinemäßige Bildgebung.

3.4 Statistische Analyse

Die Variablen wurden zunächst in quantitative und qualitative unterteilt. Bei allen quantitativen Variablen erfolgte der Test auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov und des

Shapiro-Wilks Tests. Es wurde von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen, wenn $p > 0,05$ war.

Im Anschluss wurden die quantitativen Variablen deskriptiv ausgewertet. Dies umfasste unter anderem den Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und die Varianz.

Zur Analyse bezüglich des möglichen Zusammenhanges zwischen den erhobenen Laborparametern, Scores und allgemeinen Patientendaten in Bezug auf das Blutungs-/Thromboserisiko beziehungsweise die Mortalität, wurde bei den nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U Test angewendet. Bei den normalverteilten Variablen wurde zusätzlich der t-Test durchgeführt und die Ergebnisse mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ wurden als signifikant angesehen. Entsprach p exakt 0,05 wurde die nächste Nachkommastelle ausgerechnet. Ergab sich dabei eine Zahl, die größer als 0,05 war, wurde der Wert als nicht signifikant gewertet.

Bei qualitativen Merkmalen wurde zur Überprüfung der Hypothese der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Alle Variablen, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) ≤ 0.1 , aus den Vergleichen der beiden Gruppen, wurden in eine multivariable Regressionsanalyse eingeschlossen. Die Erstellung eines binären logistischen Regressionsmodell diente der Berechnung von Odds Ratios (OR) und des 95% Konfidenzintervallen.

Bei der Durchführung des binären logistischen Regressionsmodell wurde zunächst der Omnibus-Test (Chi-Quadrat-Test) durchgeführt. Lag hier der Signifikanzwert $< 0,05$, sprach dies für die Eignung des Modells. Bei Werten $\geq 0,05$ wurde das Modell als oberhalb der Verwerfungsgrenze gewertet und damit verworfen.

Nach dem Omnibus-Test wurde noch der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Hier wurden alle Werte genommen, die oberhalb von 0,05 lagen, da dies für eine Ablehnung der Nullhypothese spricht. Die Odds-Ratio wurde aus dem Regressionskoeffizienten B berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3.4.1 Kaplan-Meier und Cox Regression

Die Kaplan-Meier-Methode, entwickelt 1958 nach den gleichnamigen Wissenschaftlern Edward L. Kaplan und Paul Meier, ist eine Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Dabei werden alle zur Verfügung stehenden Informationen aller Patienten der Studie, sofern das möglich ist, berücksichtigt. Anfang und Ende werden bei der Kaplan-Meier-Methode festgelegt. (Goel et al., 2010) In unserem Fall ist der Anfang der erste

Tag auf der Intensivstation und das Ende der Entlassungstag von der Intensivstation, beziehungsweise der Tod. Zensiert bedeutet in diesem Modell, dass ein Patient den Beobachtungszeitraum überlebt hat.

Weiterhin verwendeten wir die Cox-Regression als ein multivariantes Analyseverfahren, um Einflussfaktoren oder bekannte Kovariablen/Risikofaktoren bezüglich der Überlebenszeit der Patienten auszumachen.

Die statistischen Analysen und das Plotten der Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels der Software IBM SPSS Statistics version 28.0 for Mac (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3.4.2 Labordaten

Alle Labordaten wurden über die Dauer des ICU-Aufenthaltes aus SAP extrahiert. Für alle untersuchten Parameter erfolgte die Berechnung des Mittelwertes. Zur besseren Analyse der Laborwerte, bezüglich der Güte der Antikoagulation, erfolgte neben der Bestimmung der Mittelwerte auch die Berechnung einiger vorher definierten Variablen. Diese umfassten den prozentualen Anteil der aPTT Werte ≥ 50 s (im Folgenden als %aPTT ≥ 50 s bezeichnet), den prozentualen Anteil der aPTT Werte ≤ 40 s (im Folgenden als %aPTT ≤ 40 s bezeichnet), den prozentualen Anteil des Hämatokrits $< 25\%$ (im Folgenden als %HKT $< 25\%$ bezeichnet), sowie den prozentualen Anteil der Thrombozyten < 100 [nl] (im Folgenden als %Thrombozyten < 100 bezeichnet).

3.4.3 Formeln

Um den Rechenvorgang nochmal zu verdeutlichen, sind hier die vier Formeln aufgeführt

Formel 1: Bestimmung der %aPTT ≥ 50 s:

$$\frac{\text{Anzahl der gemessenen aPTT-Werte} \geq 50}{\text{(Anzahl der aPTT Messungen/100)}}$$

Formel 2: Bestimmung der %aPTT $\leq$ 40s:

Anzahl der gemessenen aPTT-Werte $\leq$ 40s

(Anzahl der aPTT Messungen/100)

Formel 3: Bestimmung der %HKT<25%:

Anzahl der gemessenen HKT Werte < 25%

(Anzahl der HKT Messungen/100)

Formel 4: Bestimmung der %Thrombozyten<100:

Anzahl der gemessenen Thrombozyten Werte < 100 [/nl]

(Anzahl der Thrombozyten-Messungen/100)

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

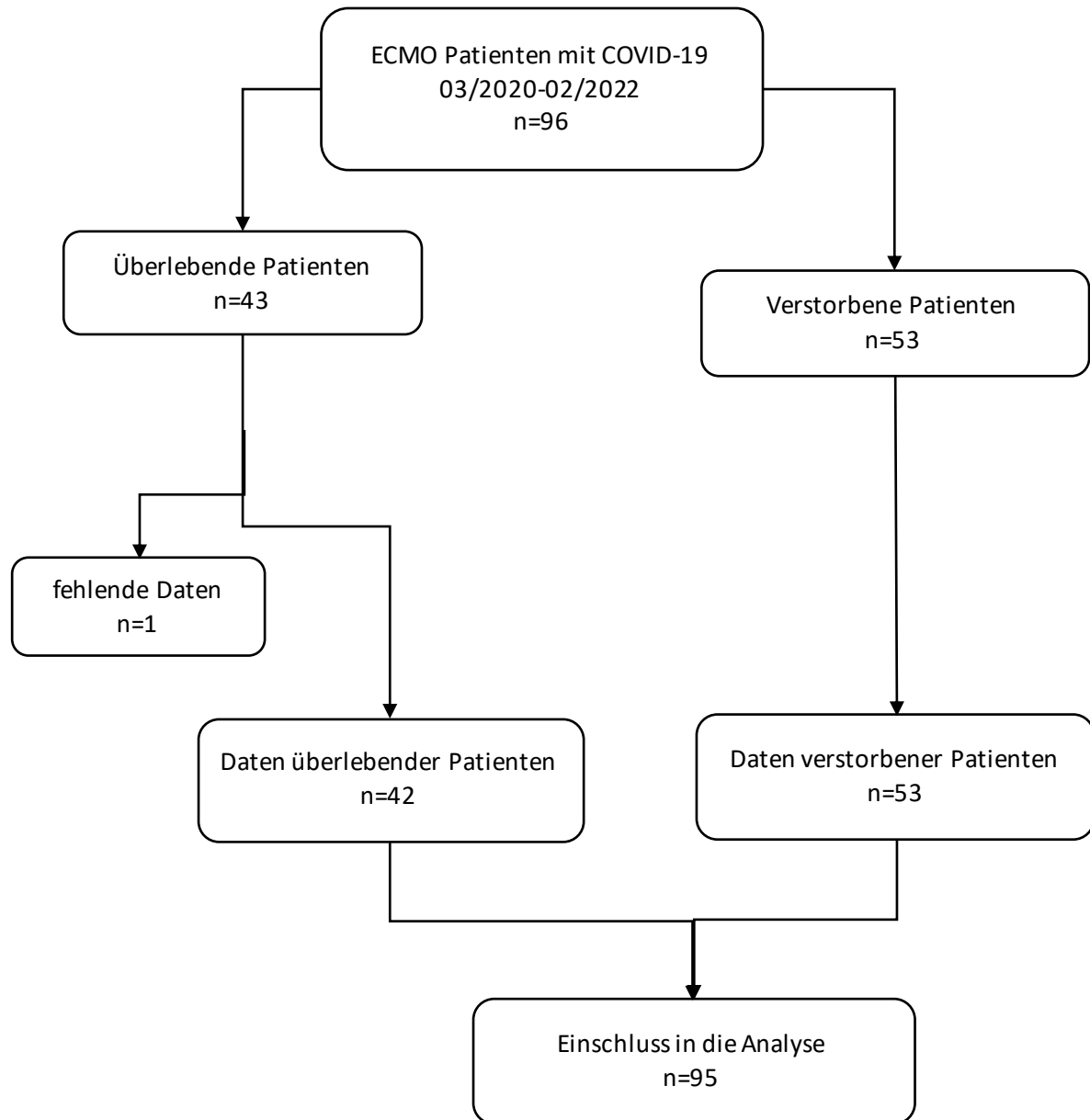


Abbildung 2 Patientenkollektiv Flussdiagramm

Insgesamt wurden über den Zeitraum 03/2020-02/2022 96 Fälle von COVID-19 positiven Patienten an der ECMO auf der pneumologischen und der der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI) des UKS analysiert. Nach dem Ausschluss aufgrund fehlender Daten, konnten insgesamt 95 Patienten mit in die Analyse eingeschlossen werden. **Abkürzungen:** ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung

Über den Zeitraum 03/2020-02/2022 wurden insgesamt 96 Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen und COVID-19 entweder auf der pneumologischen Intensivstation oder auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI) des UKS behandelt. Nach Berücksichtigung der unter 3.1.1 aufgeführten Einschlusskriterien und der unter 3.1.2 beschriebenen Ausschlusskriterien wurden nach Durchsicht der elektronischen Patientendokumentation 95 Patienten in die Analyse miteingeschlossen. Siehe hierzu auch das Flussdiagramm in Abbildung 2.

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste 95 Patienten im Alter von 21 bis 78 Jahren (55,5 +/- 11,5 Jahre), bei einer Geschlechterverteilung von 72 (75,8%) männlichen und 23 (24,2%) weiblichen Patienten.

Über die Dauer der Studie starben 53 Patienten (55,8%), während 42 (44,2%) überlebten. Der mittlere BMI der Patienten betrug 31,9 (+/- 9,4), wobei die vollständigen Gewichtsdaten nur bei 51 der Patienten vorlagen (53,7%).

Die mittlere Zeit an der ECMO betrug 27,2 Tage (+/-21). Die kürzeste Zeit waren 2 Tage und die Längste betrug 137. Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug 36,6 Tage (+/- 25,2), wobei es einen Patienten gab, der nur zwei Tage auf der ICU verbrachte, während der längste Aufenthalt 158 Tage betrug.

Tabelle 3 Baselinecharakteristika der eingeschlossenen Patienten

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	95	21	78	55,49	11,497
BMI	51	18,38	64,81	31,94	9,39
ICU Aufenthalt (d)	95	2	158	36,56	25,16
ECMO Dauer (d)	95	2	137	27,18	20,98
Hämoglobin [g/dl]	95	7,09	15,73	8,66	1,07
Durschnitt über ICU Aufenthalt					
Hämatokrit [%]	95	20,84	45,89	26,30	3,12
Durchschnitt					

Thrombozyten [nl]	95	72,73	523,015	200,52	80,83
Durchschnitt					
Quick (TPZ) [%]	95	38,65	113,72	72,41	16,06
Durchschnitt					
aPTT [s] Durchschnitt	95	25,57	66,94	42,81	8,19
INR Durchschnitt	95	0,950	2,40	1,28	0,25
%HKT<25%	95	0,00%	93,18%	40,26%	24,56%
%Thrombozyten<100	95	0,00%	84,62%	19,93%	22,59%
%aPTT≥50s	95	0,00%	84,62%	26,74%	19,21%
%aPTT≤40s	95	0,00%	100,00%	48,10%	22,99%
SAPS 2	95	18,57	56,40	36,09	7,96

Quantitative Merkmale werden als Mittelwert und (Standardabweichung) angegeben; **Abkürzungen:** **BMI** Body-Mass-Index; **ICU** Intensive Care Unit; **D** Tage. **aPTT** aktivierte partielle Thromboplastinzeit, **s** Sekunden, **HKT** Hämatokrit, **INR** International Normalized Ratio, **SAPS** Simplified Acute Physiology Score, **%HKT<25%** Anteil des prozentuellen Anteils des Hämatokrits unter 25%; **%Thrombozyten<100** Anteil des prozentualen Anteils der Thrombozyten mit einem Wert kleiner 100 [nl]; **%aPTT≥50s** Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50s; **%aPTT≤40s** Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≤40s.

4.1.2 Überlebende Patienten

Die 42 Überlebenden waren im Mittel 54,2 Jahre alt (+/- 12,7). Ihre mittlere Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug 43,2 Tage (+/- 23) und ihre mittlere Zeit an der ECMO war 27,4 Tage (+/- 17,9).

4.1.3 Verstorbene Patienten

Die 53 Verstorbenen waren im Mittel 56,5 Jahre alt (+/-10,5). Ihre mittlere Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug 31,3 Tage (+/- 25,8) und ihre mittlere Zeit an der ECMO war 27,0 Tage (+/- 23,3).

4.1.4 SAPS-II

Der SAPS-II wurde einmal bei Aufnahme und danach alle 24h erfasst und elektronisch in die Akte eingetragen. Die Zahlenwerte wurden einzelnen aus SAP extrahiert und für jeden Patienten wurde ein Mittelwert berechnet, mit dem die weiteren Rechnungen durchgeführt

wurden. Der Mittelwert des SAPS-II betrug bei der Patientenpopulation 36,1 mit einer Standardabweichung von +/- 7,96.

4.1.5 Antikoagulation und HIT-2 Testung

Alle 95 Patienten wurden initial standardmäßig mit unfraktioniertem Heparin (UFH) antikoaguliert. Bei 33 (34,7%) Patienten wurde die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt. Eine Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2 wurde in 4 der 33 Fälle laborchemisch nachgewiesen.

4.2 Blutungshäufigkeit

Blutungen traten bei 37 (38,9%) der 95 Patienten auf. Alle Blutungen wurden nach der modifizierten WHO Bleeding Scale eingruppiert. Hatte ein Patient mehrere Blutungen, so wurden für die statistische Auswertung nur die Blutung in der höchsten Kategorie gewertet.

Verteilung der Blutungen, aufgeschlüsselt nach WHO-Grad

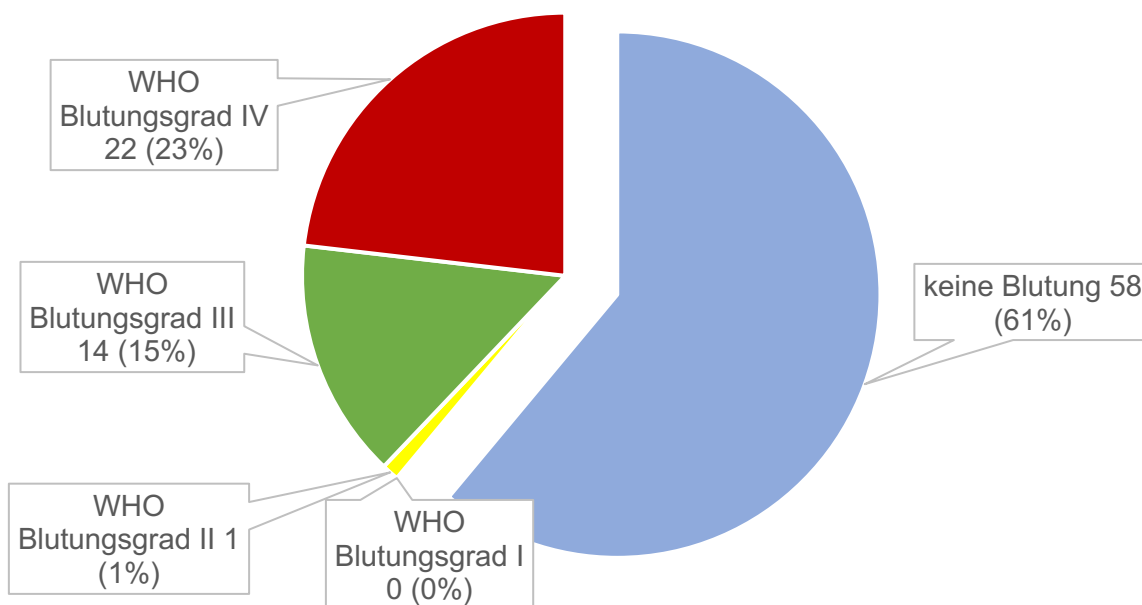


Abbildung 3 Verteilungen der Blutungen, aufgeschlüsselt nach WHO-Grad.

Es wurden 95 Fälle analysiert. Bei 58 Fällen kam es zu keiner Blutung, bei 37 kam es zu Blutungsereignissen. Die Ergebnisse sind als Fallzahl (%) angegeben.

4.2.1 Blutungsquellen

Die wichtigsten Blutungsquellen sind **Abbildung 4** zu entnehmen. Am häufigsten wurde die Blutung aus der Punktionsquelle beschrieben (6 Fälle), gefolgt von intrakraniellen Blutungen und dem hämorrhagischen Schock (jeweils 5 Fälle). Die Blutungsereignisse wurden einzeln gezählt, so dass ein Patient mehrere Blutungen haben konnte. Beispielhaft hatte Patient 26 an 3 unterschiedlichen Tagen Schleimhautblutungen, an 2 unterschiedlichen Tagen Muskelblutungen und noch eine untere GI-Blutung. Da die Schleimhautblutungen an unterschiedlichen Tagen waren, wurden sie jeweils als einzelne Blutungsereignisse gezählt.

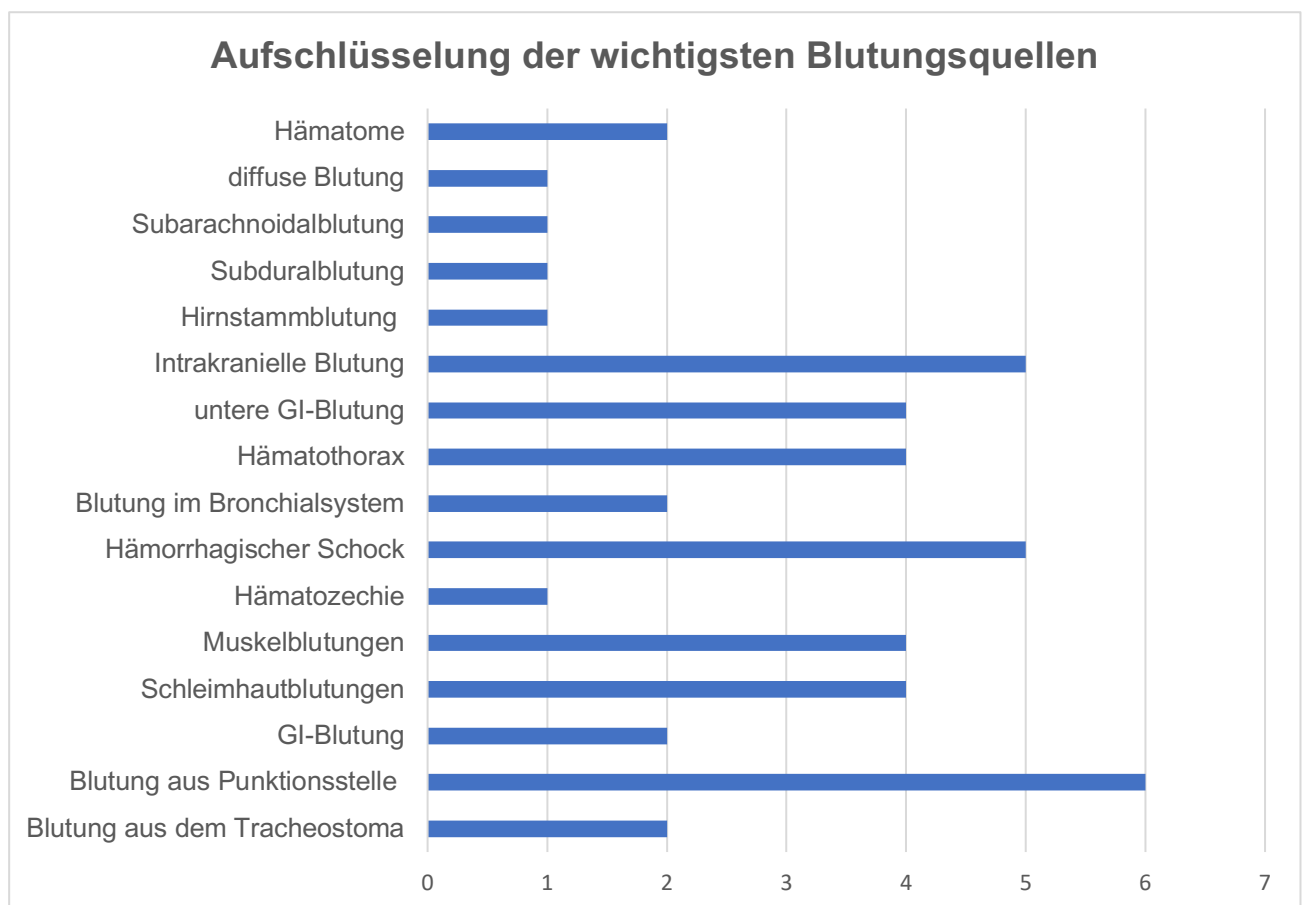


Abbildung 4 Aufschlüsselung der wichtigsten Blutungsquellen.

Auf der Y-Achse sind die Blutungsquellen abgebildet und auf der X-Achse die Anzahl der dokumentierten Fälle.

4.2.2 Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungen unter ECMO

Zur Identifikation von Prädiktoren von Blutungskomplikationen bei COVID-19 Patienten unter ECMO erfolgte der Vergleich zwischen der Gruppe von Patienten mit nachgewiesenen Blutungen und der Gruppe ohne Nachweis von Blutungen. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4**

dargestellt. Insgesamt haben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen lassen. Im Durchschnitt waren die Patienten mit Blutungen etwas älter ($58,95 \pm 9,25$) als die Patienten ohne Blutungskomplikationen ($53,29 \pm 12,3$). Ebenso war die Zeit an der ECMO bei Patienten mit Blutungskomplikationen länger ($28 \pm 18,18$) als bei Patienten ohne Blutungen ($25,81 \pm 22,10$) jedoch waren beide Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4 Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristika

PARAMETER	GESAMTANZAHL	NORMWERTE	BLUTUNG	KEINE BLUTUNG	P-WERT
	N=95		N=37	N=58	
ALTER	95	n.a.	$58,95 \pm 9,25$	$53,29 \pm 12,3$	0,53
BMI (KG/ M²)	51	18,5-24,9	$30,4 \pm 7,49$	$33,1 \pm 10,6$	0,575
ECMO-DAUER	95	n.a.	$28,27 \pm 18,18$	$25,81 \pm 22,10$	0,197
ICU-AUFENTHALT IN D	95	n.a.	$37,11 \pm 24,386$	$36,21 \pm 25,84$	0,846

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben; **Abkürzungen:** BMI Body-Mass-Index; ICU Intensive Care Unit; D Tage
Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.05$) wurden als signifikant angesehen

4.2.3 Labordiagnostik als Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungen unter ECMO

Zur Identifikation laborchemischer Prädiktoren von Blutungen unter ECMO-Therapie erfolgte ein Vergleich der in **Tabelle 5** aufgeführten Laborwerte zwischen den Gruppen der Patienten ohne Nachweis von Blutungskomplikationen und den Patienten mit nachgewiesenen Blutungen. Verglichen wurden die jeweiligen Mittelwerte über die gesamte Dauer der ECMO-Therapie. Bezüglich der durchschnittlichen Hämoglobin Werte fallen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Der mittlere Hämoglobinwert war bei Patienten mit Blutungskomplikation signifikant niedriger ($p=0,035$) als bei der Gruppe ohne Blutungen. Noch auffälliger waren die Unterschiede der zwei Gruppen bezüglich der durchschnittlichen Hämatokritwerte und der durchschnittlichen gemessenen Thrombozytenanzahl. Sowohl die

Hämatokritwerte ($p=0,019$) als auch die Thrombozytenanzahl ($p=0,007$) waren statistisch signifikant niedriger in der Gruppe von Patienten, die Blutungskomplikationen aufwiesen.

Bei der Untersuchung des prozentualen Anteils des Hämatokrits $<25\%$ ($\%HKT<25\%$) haben die Patienten mit Blutungskomplikationen mehr Tage, an denen der prozentuale Anteil des Hämatokrits $<25\%$ war, als Patienten ohne Blutungskomplikationen. Die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant ($p=0,117$).

Signifikant ($p=0,002$) dagegen war der Unterschied bezüglich des prozentualen Anteiles der Thrombozyten < 100 [nl] ($\%Thrombozyten<100$). In der Gruppe mit Blutungskomplikationen war der Anteil an Messungen unterhalb des Grenzwertes deutlich häufiger ($28,54 \pm 25,47$) als in der Gruppe ohne Blutungen ($14,45 \pm 18,80$).

Zur Steuerung der Antikoagulation erfolgte die Kontrolle der aPTT. Um die Auswirkung von hohen beziehungsweise niedrigen aPTT-Werten im Verlauf der Therapie zu evaluieren, wurde der prozentuale Anteil der aPTT-Werte $\geq 50s$ ($\%aPTT\geq 50s$) und der prozentuale Anteil der aPTT-Werte $\leq 40s$ ($\%aPTT\leq 40s$) bestimmt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In beiden war der prozentuale Anteil der Tage mit einer $aPTT\leq 40s$ relativ hoch ($47,90 \pm 24,60$ in der Gruppe mit Blutungskomplikationen und $48,24 \pm 22,12$ in der Gruppe ohne Blutungen)

Tabelle 5 Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie, Laborwerte.

Signifikante Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht in „rot“ abgebildet.

PARAMETER	GESAMTANZAH L	NORMWERT E	BLUTUN G	KEINE BLUTUN G	P- WER T
	N=95		N=	N=	
HÄMOGLOBIN [G/DL] DURCHSCHNITT	95	12-18	8,39 ± 0,76	8,84 ± 1,21	0,035
HÄMATOKRIT [%] DURCHSCHNITT	95		25,42 ± 2,23	26,85 ± 3,49	0,019
THROMBOZYTEN [NL] DURCHSCHNITT	95	140-400	171,92 ± 66,44	218,76 ± 84,37	0,007
QUICK (TPZ) [%] DURCHSCHNITT	95		74,33 ± 16,44	71,18 ± 15,83	0,577
APTT DURCHSCHNITT	95	21-34	41,75 ± 8,27	43,49 ± 8,15	0,352
INR DURCHSCHNITT	95	0,85-1,15	1,25 ±	1,30 ±	0,653

			0,21	0,27	
%HKT<25%	94	n.a.	44,41 ± 24,16	37,62 ± 24,65	0,177
%THROMBOZYTEN<100	94	n.a.	28,54 ± 25,47	14,45 ± 18,80	0,002
%APTT≥50s	94	n.a.	25,23 ± 17,46	27,71 ± 20,35	0,708
%APTT≤40s	94	n.a.	47,90 ± 24,60	48,24 ± 22,12	0,730
D-DIMERE (MG/ML)	56	<5	14,36 ± 10,15	11,81 ± 9,42	0,361
SAPS-II SCORE	94	n.a.	37,40 ± 7,19	35,25 ± 8,37	0,172

Alle Merkmale werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. **Abkürzungen:** **aPTT**, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR**, international normalized ratio; **%HKT<25%** Anteil des prozentuellen Anteils des Hämatokrits unter 25%; **%Thrombozyten<100** Anteil des prozentualen Anteils der Thrombozyten mit einem Wert kleiner 100 [nl]; **%aPTT≥50s** Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50s; **%aPTT≤40s** Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≤40s.

Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) ≤ 0.05 wurden als signifikant angesehen

4.2.4 Subanalyse Prädiktoren für die Entwicklung von Blutungen unter ECMO aufgeschlüsselt nach WHO-Grad

In einem weiteren Schritt haben wir eine Subanalyse der Blutungsgruppen durchgeführt, um eventuell abweichende Risikofaktoren zu identifizieren. Da wir in unserer Population keinen Fall mit der WHO-Klassifikation 1 hatten, entfiel diese Analyse. Ebenso verzichteten wir auf die Subanalyse von WHO 2, da nur ein dokumentierter Fall vorlag.

WHO-Gruppe 3: Wir verglichen die Laborparameter zwischen Patienten mit Blutungskomplikationen der Stufe 3 und Patienten ohne Blutungskomplikationen der Stufe 3. Hierbei konnte bei keinem Wert eine statistische Signifikanz erreicht werden.

WHO-Gruppe 4: Es bestätigte sich die Anzahl der Thrombozyten ($p>0,01$) und der prozentuale Anteil von Thrombozyten unter 100 (/nl) mit ($p<0,01$) als Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Hämoglobin und Hämatokrit unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten, die eine Blutungskomplikation der Stufe 4 entwickelten.

4.3 Thrombosehäufigkeit

In der untersuchten Gruppe traten bei 41 (43,2%) von 95 Patienten thromboembolische Ereignisse auf. Die verschiedenen Thromboemboliequellen sind in Abbildung 5 aufgeschlüsselt. Dabei kam es vor, dass ein Patient mehrere thrombotische oder embolische Ereignisse hatte. In der Abbildung ist die Anzahl der thromboembolischen Ereignisse abgebildet. Gerade bei längeren ICU-Aufenthalten kam es zu mehreren Membran-Wechselvorgängen. Dies ist auch das am häufigsten dokumentierte Ereignis. Die häufigste Stelle für eine Thrombose befand sich in der V. jugularis interna (15 Fälle), gefolgt von 9 dokumentierten Lungenembolien.

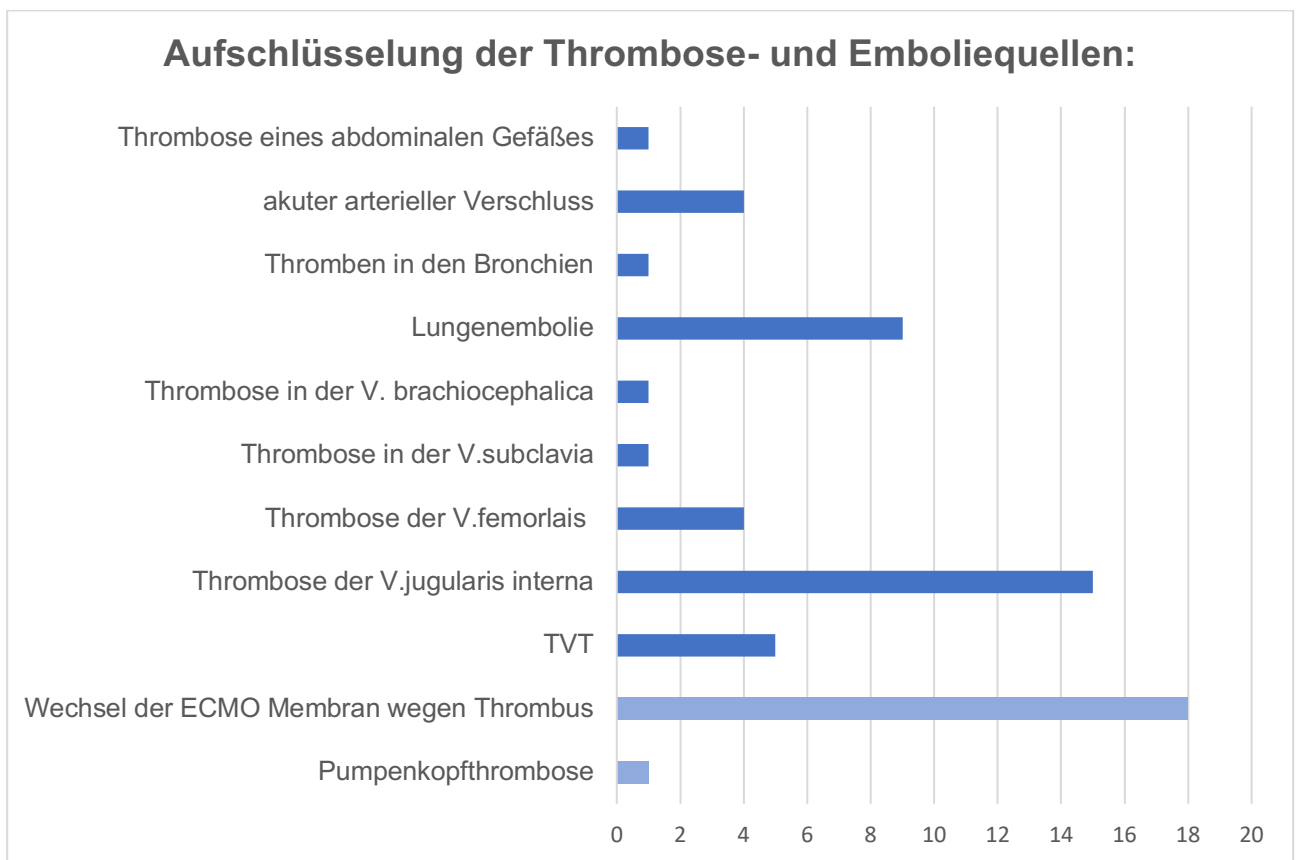


Abbildung 5 Aufschlüsselung der wichtigsten Thrombose- und Emboliequellen.

Auf der Y-Achse sind die Thrombose- und Emboliequellen abgebildet und auf der X-Achse die Anzahl der dokumentierten Fälle. Dunkelblau sind die patientenassoziierten Thromboemboliequellen und hellblau die membranassoziierten Thromboemboliequellen.

4.3.1 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO

Zur Identifikation von Prädiktoren venöser Thromboembolien bei COVID-19 Patienten unter ECMO erfolgte der Vergleich zwischen der Gruppe von Patienten mit nachgewiesenen venösen Thromboembolien (VTE) und der Gruppe ohne Nachweis von venösen Thromboembolien

(keine VTE). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** dargestellt. Als einziger Parameter erwies sich der ICU-Aufenthalt als zunächst statistisch signifikant. Bei der Berechnung der dritten Nachkommastellen, ergab sich jedoch ein Ergebnis größer 0,05, weshalb der ICU-Aufenthalt als nicht statistisch signifikanter Einflussfaktor gewertet wurde.

Tabelle 6 Prädiktoren für die Entwicklung venöser unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristika

PARAMETER	GESAMTANZAHL	NORMWERTE	VTE	KEINE VTE	P-WERT
	N=95		N=41	N=54	
ALTER	95	n.a.	55,76 ± 11,10	55,30 ± 11,50	0,775
BMI (KG/M²)	51	18,5-24,9	29,76 ± 6,98	34,40 ± 11,18	0,165
ECMO-DAUER	95	n.a.	27,8 ± 18,1	25,98 ± 22,45	0,277
ICU-AUFENTHALT IN D	95	n.a.	40,51 ± 23,63	33,56 ± 26,073	0,05

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Mittelwert

(Standardabweichung) angegeben; **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie; BMI Body-Mass-Index; ICU Intensive Care Unit; D Tage

Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.05$) wurden als signifikant angesehen

4.3.2 Labordiagnostik als Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO

Zur Identifikation laborchemischer Prädiktoren von venösen Thromboembolien unter ECMO-Therapie erfolgte ein Vergleich der in **Tabelle 7** aufgeführten Laborwerte zwischen den Gruppen der Patienten ohne Nachweis von venösen Thromboembolien und den Patienten mit nachgewiesenen thrombotischen Ereignissen. Verglichen wurden die jeweiligen Mittelwerte über die gesamte Dauer der ECMO-Therapie. Bezüglich der durchschnittlichen Hämoglobin Werte fallen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Der mittlere Hämoglobin Wert war bei Patienten mit VTE signifikant niedriger ($p=0,008$) als bei der Gruppe ohne VTE. Somit gab es sowohl bei Patienten mit Blutungskomplikationen als auch bei Patienten mit VTE signifikante Unterschiede der durchschnittlichen Hämoglobinwerte.

Im Gegensatz zu den Blutungskomplikationen, gab es hier beim prozentualen Anteil des

Hämatokrits <25% (%HKT<25%), einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,012). Patienten mit VTE hatten einen größeren Anteil an Messungen, die unter dem Grenzwert lagen (47,62% ± 25,82% bei Patienten mit VTE im Vergleich zu 34,67% ± 22,20% bei Patienten ohne VTE).

Tabelle 7: Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO-Therapie, Labordiagnostik
Signifikante Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht in „rot“ abgebildet.

PARAMETER	GESAMTANZAHL N=95	NORMWERTE	VTE N=41	KEINE VTE N=54	P- WERT
HÄMOGLOBIN [G/DL] DURCHSCHNITT	95	12-18	8,39 ± 0,84	8,87± 1,19	0,008
HÄMATOKRIT [%] DURCHSCHNITT	95		25,41± 2,52	26,96 ± 3,39	0,006
THROMBOZYTEN [/NL] DURCHSCHNITT	95	140-400	199,34 ± 72,88	201,41 ± 87,05	0,845
QUICK (TPZ) [%] DURCHSCHNITT	95		69,74 ± 15,22	74,43 ± 16,52	0,147
APTT [S] DURCHSCHNITT	95	21-34	42,60 ± 6,88	42,97 ± 9,13	0,889
INR DURCHSCHNITT	95	0,85-1,15	1,31 ± 0,22	1,26 ± 0,27	0,079
%HKT<25%	94	n.a.	47,62 ± 25,82	34,67 ± 22,20	0,012
%THROMBOZYTEN<100	94	n.a.	21,64 ± 23,46	18,64 ± 22,05	0,559
%APTT≥50S	94	n.a.	26,00 ± 16,10	27,31 ± 21,41	0,769
%APTT≤40S	94	n.a.	49,55 ±	47,01±	0,73

			19,98	25,17	
D-DIMERE (MG/ML)	56	<5	14,72 ± 9,27	11,55 ± 9,96	0,183
SAPS-II SCORE	94	n.a.	35,23 ± 9,13	36,74 ± 6,96	0,183

Alle Merkmale werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. **Abkürzungen:** **aPTT**, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR**, international normalized ratio; **%HKT<25%** Anteil des prozentuellen Anteils des Hämatokrits unter 25%; **%Thrombozyten<100** Anteil des prozentuellen Anteils der Thrombozyten mit einem Wert kleiner 100 [nl]; **%aPTT≥50s** Anteil des prozentuellen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50s; **%aPTT≤40s** Anteil des prozentuellen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≤40s.

Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.05$) wurden als signifikant angesehen

4.3.3 Verteilungshäufigkeit von Blutungs- und Thrombosekomplikationen

Insgesamt hatten 53 der Patienten (55,8%) eine Blutungs- und/oder Thrombosekomplikation im Verlauf der ECMO-Therapie. 13 der 95 Patienten (13,7%) hatten reine Blutungskomplikationen, 17 von 95 (17,9%) reine Thrombosekomplikationen und 24 Patienten (25,3%) hatten sowohl Blutungs- als auch Thrombosekomplikationen. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 6** dargestellt.

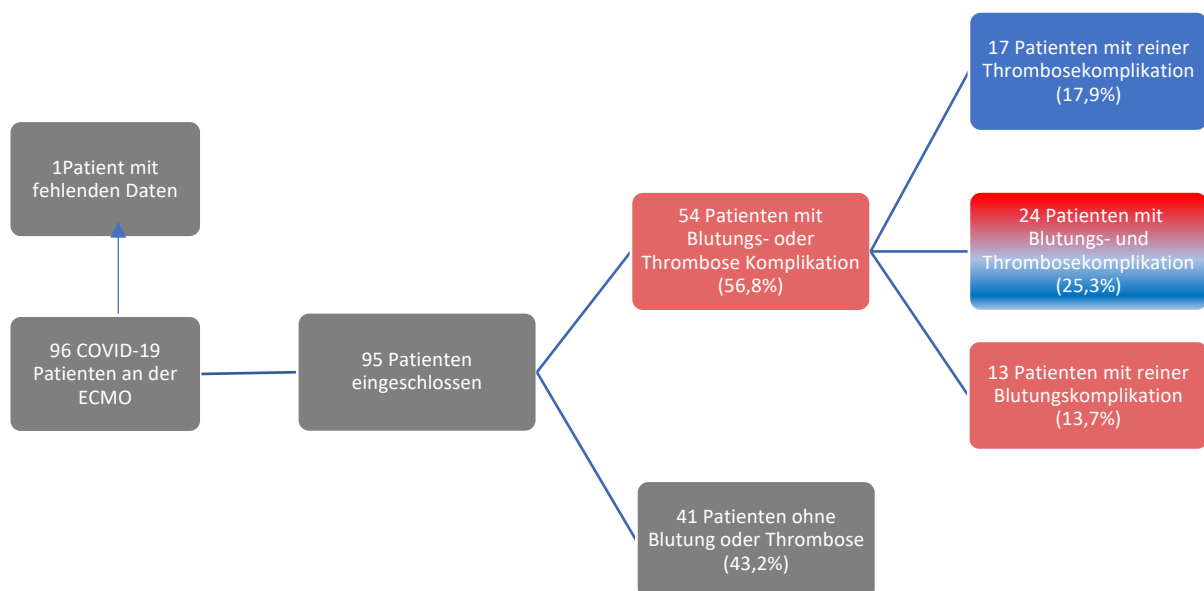


Abbildung 6 Flussdiagramm über die inkludierten Patienten.

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten angegeben.

4.3.4 Multivariable Auswertung

Um Prädiktoren für Blutungs- und/oder Thromboseereignisse unter ECMO-Therapie zu finden, wurden alle Variablen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0,1$) aus der bivariablen Analyse in eine multivariable Regressionsanalyse eingeschlossen. Hier wurde mit der Einschlussmethode Vorwärts (Wald) gearbeitet.

- **Binäre logistische Regression Blutungskomplikationen**

In dem Omnibus-Test der Modelkoeffizienten ergab sich eine Signifikanz von 0,005. Damit erfüllte das Modell die Kriterien einer Signifikanz kleiner 0,05 und wurde aus diesem Grund gewertet. Im Hosmer-Lemeshow-Test ergab sich eine Signifikanz von 0,479. Damit lag dieser Wert über der geforderten Signifikanz von 0,05. Die Ergebnisse der binären logistischen Regression sind in **Tabelle 8** abgebildet. Es zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Blutungen bei durchschnittlich niedrigerem Hämatokrit und bei einem höheren prozentualen Anteil der Thrombozytenwerte kleiner 100/nl. Aus dem Modell herausgefliegen ist die Anzahl der Thrombozyten ($p=0,358$) und das durchschnittliche Hämoglobin ($p=0,983$)

Tabelle 8: Multivariable Analyse, binäre logistische Regression bezogen auf Blutungskomplikationen

	ODDS RATIO	95% CI LOW	95% CI HIGH	P
HÄMATOKRIT (%)	0,815	0,669	0,994	0,043
%THROMBOZYTEN<100	1,028	1,007	1,050	0,008

Verwendete **Abkürzungen:** **P:** Signifikanz, **CI:** Confidence Interval, **%Thrombozyten<100:** prozentualer Anteil der Thrombozytenwerte mit einer Anzahl < 100 [nl]
Hosmer-Lemeshow-Test: 0,479; Nagelerkes R-Quadrat: 0,183

- **Binäre logistische Regression Thrombosekomplikationen**

In dem Omnibus-Test der Modelkoeffizienten ergab sich eine Signifikanz von 0,01. Damit erfüllte das Modell die Kriterien einer Signifikanz kleiner 0,05 und wurde aus diesem Grund gewertet. Im Hosmer-Lemeshow-Test ergab sich eine Signifikanz von 0,739. Damit lag dieser Wert über der geforderten Signifikanz von 0,05. Die Ergebnisse der binären logistischen Regression sind in **Tabelle 9** abgebildet.

Tabelle 9: Multivariable Analyse, binäre logistische Regression bezogen auf Thrombosekomplikationen

	ODDS RATIO	95% CI LOW	95% CI HIGH	P
PROZENTUALER ANTEIL VON HKT UNTER 25%	1,023	1,005	1,041	0,013

Verwendete **Abkürzungen**: **P**: Signifikanz, **CI**: Confidence Interval
Hosmer-Lemeshow-Test: 0,739; Nagelkerkes R-Quadrat: 0,091

Es zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Thrombosen bei durchschnittlich höheren Werten des prozentualen Anteils des Hämatokrits unter 25%. Aus dem Modell herausgefliegen sind der Hämatokrit ($p=0,410$), das durchschnittliche Hämoglobin ($p=0,471$) und die Länge des Intensivaufenthaltes ($p=0,503$).

4.4 Mortalität

4.4.1 Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie

Zur Identifikation von Prädiktoren der Mortalität bei COVID-19 Patienten unter ECMO erfolgte der Vergleich zwischen der Gruppe von verstorbenen Patienten mit und der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 10** dargestellt. Als einziger Parameter erwies sich der ICU-Aufenthalt als statistisch signifikant ($p=0,001$), wobei verstorbene Patienten im Schnitt einen kürzeren Aufenthalt auf der ICU hatten ($31,32 \pm 25,77$) als nicht verstorbene Patienten ($43,17 \pm 22,99$).

Tabelle 10: Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie, allgemeine Patientencharakteristik

PARAMETER	GESAMTANZAHL	NORMWERTE	NICHT VERSTORBEN	VERSTORBEN	P-WERT
	N=95		N=42	N=53	
ALTER	95	n.a.	$54,21 \pm 12,70$	$56,51 \pm 10,47$	0,333
BMI (KG/M²)	51	18,5-24,9	N=28 $31,85 \pm 10,20$	N=23 $32,06 \pm 8,53$	0,784

ECMO-DAUER	95	n.a.	27,38 ± 17,89	27,02 ± 23,31	0,393
ICU-AUFENTHALT IN D	95	n.a.	43,17 ± 22,99	31,32 ± 25,77	0,001

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Mittelwert

(Standardabweichung) angegeben; **BMI** Body-Mass-Index; **ICU** Intensive Care Unit; **D** Tage

Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.05$) wurden als signifikant angesehen

4.4.2 Labordiagnostik als Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO

Zur Identifikation laborchemischer Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie erfolgte ein Vergleich der in **Tabelle 11** aufgeführten Laborwerte zwischen der Gruppe von verstorbenen Patienten und der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten. Verglichen wurden die jeweiligen Mittelwerte über die gesamte Dauer der ECMO-Therapie.

Alle untersuchten Laborparameter erwiesen sich dabei als statistisch signifikant zur Prädiktion der Mortalität. Das Hämoglobin und der Hämatokrit waren bei der Gruppe der verstorbenen Patienten höher als in der Gruppe der nicht Verstorbenen ($8,79 \pm 0,80$ zu $8,50 \pm 1,34$, respektive $26,66 \pm 2,41$ zu $25,83 \pm 3,83$)

Eine niedrige Anzahl an Thrombozyten, sowie ein erniedrigter Quick waren ebenfalls signifikant in der Gruppe der Verstorbenen ($160,50 \pm 65,66$ Thrombozyten bei den Verstorbenen, Quick $69,39\% \pm 17,43$)

Verstorbene wiesen im Durchschnitt höhere aPTT Werte auf, $45,34 \pm 9,24$ zu $39,75 \pm 5,34$. Zusätzlich hatten Verstorbene mehr $\%APPT \geq 50S$ ($32,94 \pm 22,03$ zu $18,92 \pm 10,89$) und weniger $\%APTT \leq 40S$ ($41,62 \pm 25,36$ zu $56,30 \pm 16,53$)

Tabelle 11: Prädiktoren für die Mortalität unter ECMO-Therapie, Labordiagnostik

Signifikante Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht in „rot“ abgebildet

PARAMETER	GESAMTANZA HL N=95	NORMWER TE	NICHT VERSTORB EN N=42	VERSTORB EN N=53	P- WER T
HÄMOGLOBIN [G/DL] DURCHSCHNITT	95	12-18	8,50 ± 1,34	8,79 ± 0,80	0,014
HÄMATOKRIT [%] DURCHSCHNITT	95		25,83 ± 3,83	26,66 ± 2,41	0,020
THROMBOZYTEN [N/L] DURCHSCHNITT	95	140-400	251,02 ± 69,49	160,50 ± 65,66	<0,00 1
QUICK (TPZ) [%] DURCHSCHNITT	95		76,21 ± 13,40	69,39 ± 17,43	0,044
APTT [S] DURCHSCHNITT	95	21-34	39,75 ± 5,34	45,34 ± 9,24	0,02
INR DURCHSCHNITT	95	0,85-1,15	1,19 ± 0,13	1,35 ± 0,29	0,007
%HKT<25%	94	n.a.	46,91 ± 25,65	34,99 ± 22,53	0,029
%THROMBOZYTEN< 100	94	n.a.	7,53 ± 11,05	29,77 ± 24,57	<0,00 1
%APTT≥50S	94	n.a.	18,92 ± 10,89	32,94 ± 22,03	0,002
%APTT≤40S	94	n.a.	56,30 ± 16,53	41,62 ± 25,36	0,003
SAPS-II SCORE	94	n.a.	32,38 ± 7,46	39,02 ± 7,13	<0,00 1

Alle Merkmale werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. **Abkürzungen:** **aPTT**, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR**, international normalized ratio; **%HKT<25%** Anteil des prozentuellen Anteils des Hämatokrits unter 25%; **%Thrombozyten<100** Anteil des prozentuellen Anteils der Thrombozyten mit einem Wert kleiner 100 [n/l]; **%aPTT≥50s** Anteil des prozentuellen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50s; **%aPTT≤40s** Anteil des prozentuellen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≤40s.

Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.05$) wurden als signifikant angesehen

4.4.3 Überlebenszeitanalyse

Grundlage der Überlebenszeitanalyse ist der Aufenthalt auf Intensivstation in Tagen. Patienten mit Blutungen überlebten im Durchschnitt kürzer. Der Unterschied war im Log-Rank Test nicht signifikant ($p=0,545$)

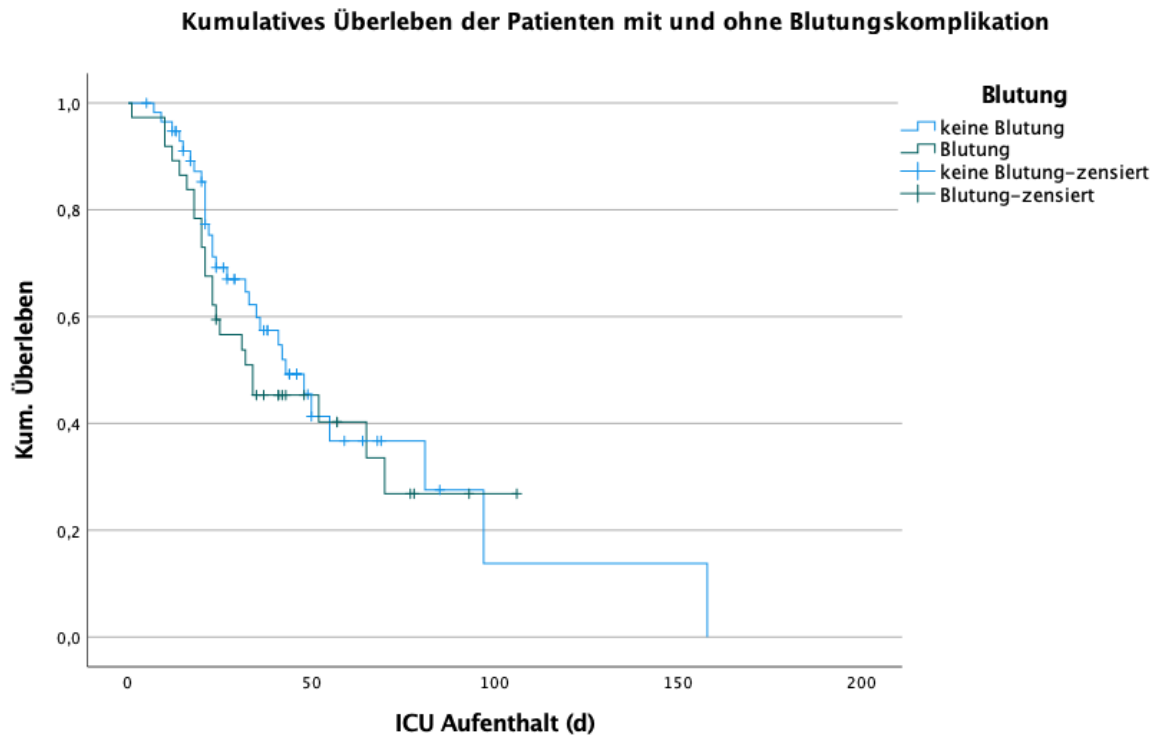


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Blutungskomplikation.

Abkürzungen: ICU= Intensivstation/ d= Tage

Um eine weitere Differenzierung zwischen den verschiedenen Schweregraden der Blutungen vorzunehmen, analysierten wir das kumulative Überleben anhand der WHO-Blutungsgrade. Das Ergebnis ist in **Abbildung 8** zu sehen. Die Signifikanz des Modells war nach dem Log-Rank Test mit 0,096 nicht unter dem geforderten Signifikanzniveau von 0,05. Es lässt sich jedoch eine Tendenz erkennen, dass Patienten mit dem schwersten Blutungsgrad (WHO 4) früher versterben als die übrigen Gruppen.

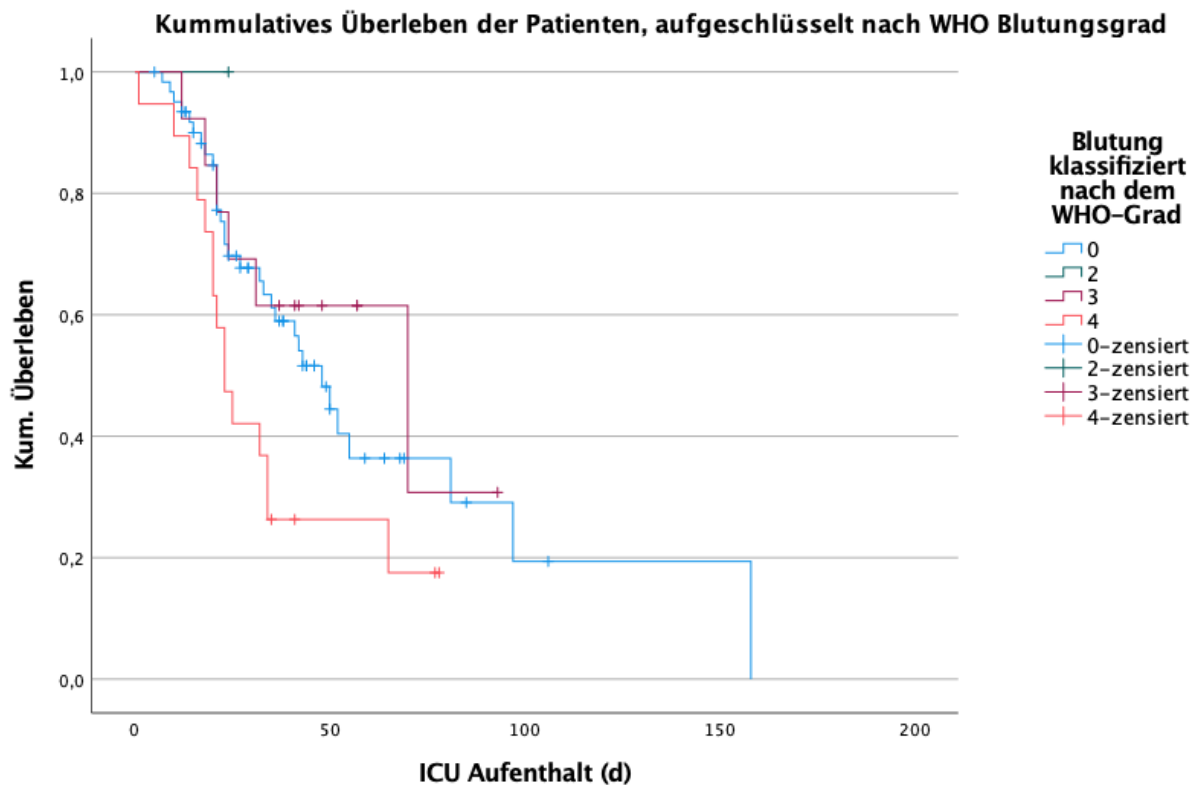


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Blutungskomplikation, aufgeschlüsselt in WHO-Grade.

Abkürzungen: ICU= Intensivstation/ d= Tage

Neben den Blutungskomplikationen, verglichen wir auch Thrombosekomplikationen bezüglich der Überlebenszeitanalyse. Hier fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied (Log-Rank Test $p=0,015$) zwischen den zwei Gruppen. Patienten mit Thrombose lebten im Durchschnitt länger als Patienten ohne Thrombose. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 9** abgebildet.

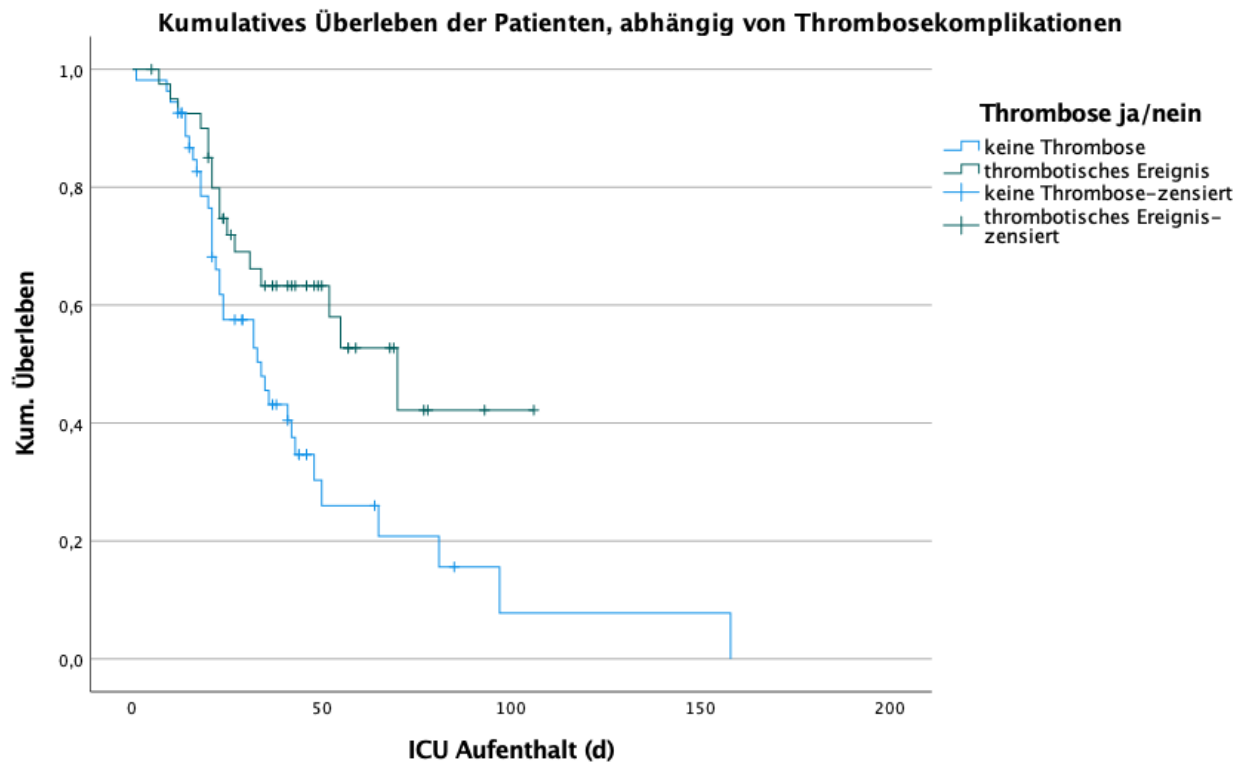


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Thrombosekomplikationen.

Abkürzungen: ICU= Intensivstation/ d= Tage

Zusätzlich verglichen wir noch die Patienten, welche eine Umstellung der Antikoagulation bekamen. Alle 95 Patienten wurden initial standardmäßig mit unfractioniertem Heparin (UFH) antikoaguliert. Bei 33 (34,7%) Patienten wurde die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Log-Rank-Test 0,328). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 10** zu sehen.

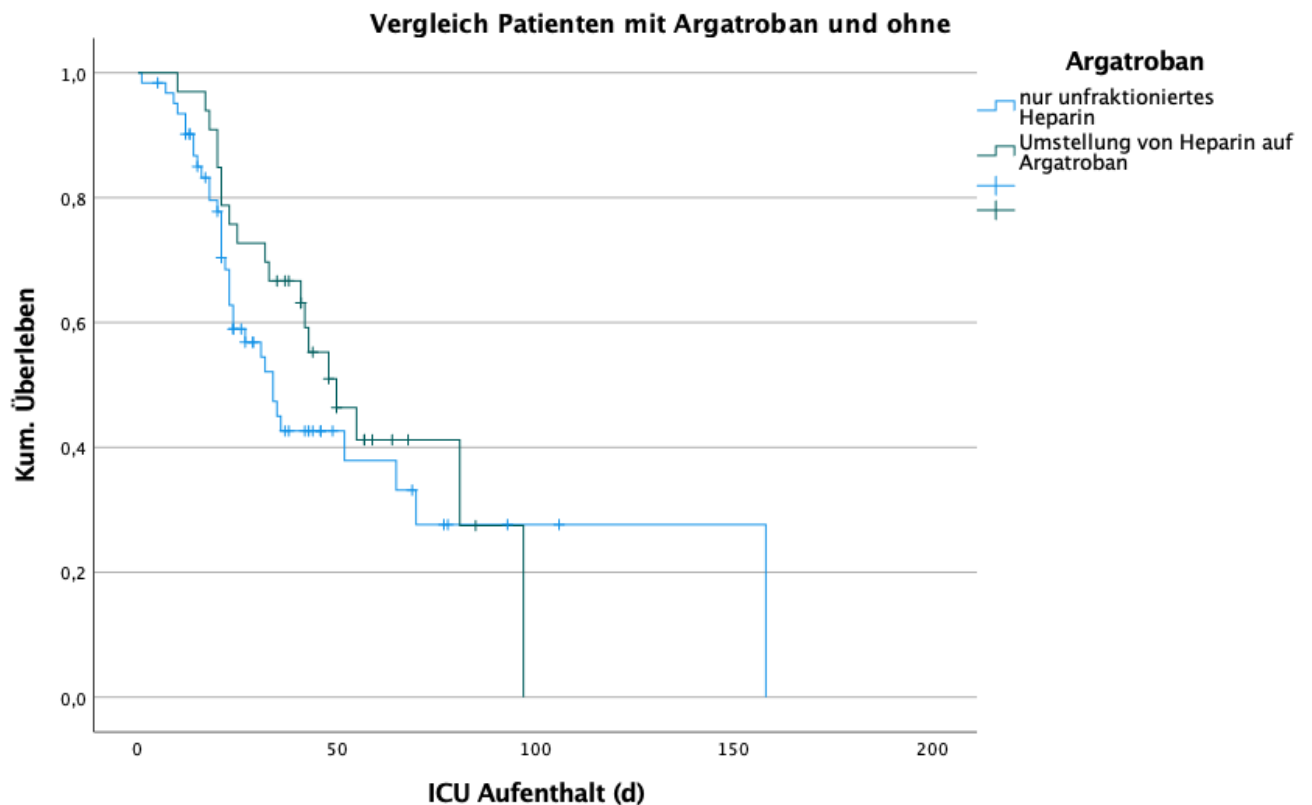


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve: Überleben abhängig von Antikoagulation

Abkürzungen: ICU= Intensivstation/ d= Tage

Um den Einfluss der metrischen Laborparameter auf die Mortalität zu untersuchen, führten wir die Cox-Regression durch. Zunächst wurden die vorher als signifikant geprüften Werte aus dem Mann-Whitney-U Test univariabel auf Signifikanz geprüft. Quick, D-Dimere, %aPTT<40s erwiesen sich alle als nicht statistisch signifikant. Die übrigen Werte flossen in eine multivariable Cox-Regression ein. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 12** abgebildet. Statistisch signifikant unterschieden haben sich die Gruppen in der Thrombozytenanzahl. Je niedriger die Thrombozyten, desto höher war das Risiko zu sterben. Beim Hämoglobin ergab sich, dass höhere Werte zu einem höheren Sterberisiko führten und beim prozentualen Anteil der aPTT über 50s führten ebenfalls höhere Prozentwerte zu einem erhöhten Sterberisiko.

Hämatokrit, aPTT-Durschnitt, INR, %HKT<25%, %Thrombozyten<100 und der SAPS-II Score erwiesen sich in der multivariablen Cox-Regression nicht statistisch signifikant.

Tabelle 12: Multivariable Cox- Regression

	HAZARD RATIO	95% CI LOW	95% CI HIGH	P
THROMBOZYTEN (/NL)	0,985	0,979	0,991	<0,001
HÄMOGLOBIN (G/DL)	2,205	1,604	3,033	<0,001
PROZENTUALER ANTEIL DER APTT ÜBER 50S	1,015	1,002	1,029	0,025

Verwendete Abkürzungen: **S**ignifikanz, **CI**: Confidence Intervall; **APTT**: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

5 Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse von 95 Covid-19 Patienten an der extrakorporalen Membranoxygenierung war einerseits die Frage nach der Inzidenz bezüglich Blutungs- und Thromboseereignissen, sowie andererseits die Frage nach Laborparametern, die eine Risikoeinschätzung für das Auftreten von Blutungs- und/oder Thrombosekomplikationen erlauben. Sekundär beschäftigt sich diese Arbeit mit der Frage, ob eine strenge Einhaltung der aPTT-Zielwerte bei der Antikoagulation zu einer Vermeidung von Blutungs- bzw. Thromboseereignissen führt.

5.1 Wie ist die Inzidenz von Blutungs-bzw. Thromboseereignissen bei COVID-19 Patienten in Folge einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung?

In dieser retrospektiven, monozentrischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Blutungs- und Thromboseereignisse bei COVID-19 Patienten unter ECMO-Therapie häufig auftreten. Bei 54 (56,8%) von 95 eingeschlossenen Patienten traten im Verlauf entsprechende Ereignisse auf. Im Vergleich mit anderen Studien, die sich COVID-19 und nicht COVID-19 Patienten an der ECMO angeschaut haben, ist die Inzidenz entsprechend. Zwar konnte beobachtet werden, dass COVID-19 Patienten an der ECMO mehr Thrombosen entwickeln. Allerdings waren diese Patienten im Mittel auch länger an der ECMO. Setzt man die Rate an Thrombosekomplikationen ins Verhältnis zur Laufzeit der ECMO, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (Arachchillage et al., 2022a; Aubron et al., 2016c; Yusuff et al., 2022)

Zum Vergleich, wurden in dem französischen ECMOSARS Register bis zum 31. März 2022 insgesamt 620 Patienten eingeschlossen, die während dieser Zeit eine ECMO-Therapie erhalten haben. Von diesen 620 entwickelten 406 (65,5%) eine Blutungs- und/oder eine Thrombosekomplikation. (Mansour et al., 2022).

Eine thromboembolische Komplikation trat bei 41 (43,2%) von 95 Patienten auf. Dies befindet sich im zu erwartenden Rahmen. Während bei einer frankreichweiten, multizentrischen Studie mit 36,3% leicht niedrige Thromboseraten bei Covid-19 Patienten herauskamen (Mansour et al., 2022), waren die Thromboseraten in einer britischen, multizentrischen Studie (Arachchillage et al., 2022b) mit 63,1% deutlich höher. Die unterschiedlich hohen Inzidenzen können einerseits durch die Heterogenität der untersuchten Patienten bedingt sein, andererseits

unterscheiden sich die Beobachtungsräume in den verschiedenen Studien. In dieser Arbeit wurde die Zeit auf der Intensivstation betrachtet, während in der Französischen eine 90-tägige Nachbeobachtung nach dem ersten ECMO-Tag erfolgte. In der britischen Arbeit betrug das Follow-Up nach dem ersten ECMO-Tag 180 Tage. Zusätzlich veränderten sich die Therapiestandards in dem beobachteten Zeitraum ständig, so dass es eine große Heterogenität an klinikinternen Standardverfahren gab. (Arachchillage et al., 2022a; Mansour et al., 2022)

In einer vergleichbaren Studie, vor Covid-19, am Universitätsklinikum des Saarlandes, lag die Inzidenz von Thrombosen mit 46,1% leicht höher. Ein möglicher Faktor für den Unterschied zwischen den zwei Gruppen, ist, dass in der vorliegenden Arbeit keine Autopsien ausgewertet wurden. Trudzinski et. al. werteten in ihrer Studie noch zusätzlich die Obduktionsbefunde aus, was zu einer höheren Rate an Thrombosen führte. (Trudzinski, 2016). In weiteren Autopsie-Studien konnte die hohe Rate an Thrombosen festgestellt werden, ohne dass diese vorher klinisch diagnostiziert worden waren. (Ackermann et al., 2020; Wichmann et al., 2020)

Mit 18 dokumentierten Fällen ist der Wechsel der ECMO-Membran mit Abstand die am häufigsten dokumentierte Emboliequelle. Diese hohe Zahl sollte in der Zusammenschau mit der, im Mittel, langen Zeit der Patienten an der ECMO (Median 22 Tage) betrachtet werden und reflektiert das Ergebnis vergleichbarer Untersuchungen. (Arachchillage et al., 2022a; Mansour et al., 2022)

Mansour et. al. konnten feststellen, dass die Dauer der ECMO-Therapie ein unabhängiger Faktor für das Auftreten aller Thrombosearten ist. (Mansour et al., 2022)

Die hohe Inzidenz sowohl von Blutungs- als auch von Thromboseereignissen sollte im Kontext der Schwere der zugrundeliegenden COVID-19 Erkrankung und der intensivmedizinischen Therapie bewertet werden.

Die Entstehung einer Thrombose ist multifaktoriell bedingt. Einerseits trägt die Behandlung an der ECMO, in Zusammenhang mit dem Aufenthalt auf einer Intensivstation, zu prothrombotischen Situationen bei. Septische Zustände, zentralvenöse Katheter, Transfusion mit Thrombozytenaggregaten, Aktivierung inflammatorischer Prozesse, Immobilisierung oder die hämodynamische Auswirkung der Überdruckbeatmung – (die positiven Beatmungsdrücke erhöhen den intrathorakalen Druck und behindern dadurch den venösen Rückstrom zum Herzen) – sind alles untersuchte Faktoren, die ein erhöhtes VTE-Risiko bewirken. (Cook et al., 2005; Kaplan et al., 2015; Minet et al., 2015)

Aufgrund der Schwere der Erkrankung und den eingesetzten Therapiestrategien, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der behandelten Patienten sich während der Initiierung der

ECMO in einem septischen Zustand befand, was wiederum darauf schließen lässt, dass sich die Patienten schon initial in einem prothrombotischen Zustand befanden.

Daneben trägt SARS-CoV-2 über verschiedene Wege - reduzierte tissue plasminogen activator (tPA) Sekretion, Freisetzung prokoagulatorischer Moleküle, wie dem von-Willebrandt-Faktor, Dysregulierung des RAAS, Freisetzung von Interleukin-6, Mikrozirkulationsstörungen durch Mikrothromben und der induzierte Mangel von ACE-2-rezeptoren – zu einem eher prothrombotischen Zustand bei. (S. Ahmed et al., 2020; Ali & Spinler, 2021; Connors & Levy, 2020b)

In Zusammenschau dieser Faktoren, lässt sich eine Erklärung für das hohe Risiko, ebenso wie die hohe Inzidenz, venöser Thromboembolien bei COVID-19 Patienten an der ECMO ableiten. In anderen Studien wurde ebenfalls beobachtet, dass Thrombosen häufig sind. Im Vergleich zu Blutungen tragen sie weniger zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei. Einzig Lungenembolien, als ein Teil der möglichen Thrombosekomplikationen, zeigten in einer Studie eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos. (Arachchillage et al., 2022a; Nunez et al., 2022)

In unserer Analyse zeigte sich, dass Patienten mit thrombotischen Ereignissen signifikant länger lebten als Patienten ohne thrombotische Ereignisse ($p=0,015$). Dies steht im starken Kontrast zu anderen Studien, in denen venöse Thromboembolien mit einer gesteigerten Mortalität einhergingen. (Kaplan et al., 2015; Mansour et al., 2022; Nunez et al., 2022).

Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist ein Selektionbias. Patienten, die länger gelebt haben, hatten mehr Zeit Thrombosen zu entwickeln.

Eine weitere Hypothese ist, dass aufgrund der kleineren Population der Studie (95 eingeschlossene Patienten) es zu Verzerrungen kam. Insbesondere, durch einige Ausreißer, wie ein Patient, der insgesamt 156 Tage auf der Intensivstation lag, kann sich das Gesamtbild verschieben.

Als Universitätsklinikum und Maximalversorger der Region, wurden viele Patienten (18 von 95, 18,95%) von außerhalb auf die pneumologische Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes verlegt. Darunter waren Verlegungen aus regionalen Krankenhäusern, aber auch aus Ländern wie Rumänien, Luxemburg und Frankreich. Dies lässt darauf schließen, dass ein Teil der Patienten in besonders kritischem Zustand war. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass die sowohl die mittlere Zeit an der ECMO mit $27,2 \pm 12,7$ (Median 22 Tage), sowie die mittlere Zeit auf der Intensivstation mit $43,2 \pm 23$ (Median 31 Tage) relativ lang war. Im Vergleich dazu betrug der Median an Tagen an der ECMO bei Mansour et al. 12 (7-21) Tage und der Aufenthalt auf der Intensivstation war im Median 28 (15-45) Tage. (Mansour et al.,

2022)

Eine weitere, mögliche Überlegung ist, dass bei COVID-19 Patienten längere Zeiten an der ECMO zu einem besseren Überleben führen, trotz der Entwicklung von Thrombosen als Komplikation. In einer kleinen, retrospektiven Analyse von Covid-19 Patienten an der ECMO konnten Dreier et. al. feststellen, dass Patienten von einer längeren ECMO-Therapie (>28 Tage) profitieren konnten. Die Ergebnisse zeigten eine bessere Erholung der Lungencompliance bei Patienten mit längerer ECMO-Dauer. Der Median für Tage an der ECMO lag in dieser Studie mit 28 noch höher als in dieser Arbeit mit 22. (Dreier et al., 2021)

Auch hier handelt es sich wohl um einen Selektionsbias, da die verstorbenen Patienten aus der Statistik herausfallen. Die Länge der extrakorporalen Membranoxygenierung und der Umstand, dass Patienten mit Thrombose so lange überlebt haben, kann als ein Qualitätsmerkmal der klinischen Versorgung gesehen werden.

Ein weiterer Aspekt ist, dass bereits in einigen Studien davor festgestellt wurde, dass Blutungskomplikationen, im Vergleich zu Thrombosekomplikationen, mit einem deutlich höheren Mortalitätsrisiko, assoziiert sind. (Arachchillage et al., 2022a; Nunez et al., 2022)

In unserer Arbeit konnten wir diesen Trend ebenfalls erkennen, er war allerdings statistisch nicht signifikant.

Insbesondere die schweren Blutungen der WHO-Gruppe 4 führten zu einem kürzeren Überleben. Auffällig ist die hohe Anzahl an intrakraniellen Blutungen. Zählt man die Subarachnoidalblutungen, Subduralblutungen und Hirnstammb Blutungen mit, so traten bei 95 untersuchten Patienten 8 solcher Fälle (8,4%) auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des französischen ECMOSARS Registers, wo ebenfalls 8% der Patienten intrakranielle Blutungen aufwiesen. (Mansour et al., 2022)

Die Daten bezüglich der Blutungsereignisse lassen sich aufgrund mehrerer Faktoren nur schwer richtig interpretieren. Zum einen treten einige Blutungen spontan auf, während andere mit invasiven Techniken assoziiert sind (Einbringung der ECMO-Kanülen, Wechsel der Kanülen, zentralvenöse oder arterielle Katheter). Blutungen können im direkten Zusammenhang mit der Antikoagulation stehen, z.B. durch eine Überdosierung, oder unabhängig von der Antikoagulation auftreten. (Tacquard et al., 2021)

Von den 54 Patienten mit Blutungs- oder Thrombosekomplikationen, hatten die meisten davon (24 bzw. 44,4%) sowohl Blutungs- als auch Thromboseereignisse. Dagegen waren reine Thrombosekomplikationen mit 17 dokumentierten Fällen (31,5%) oder reine

Blutungsereignisse mit 13 Fällen (24,1%) deutlich seltener. In einer großen, 400 Zentren umfassenden Studie, vor Corona, konnten Nunez et. al. eine gegensätzliche Verteilung der Komplikationen finden. Hier waren kombinierte Blutungs- und Thromboseereignisse mit 21,1% seltener als einzelne Blutungs- (37%) oder Thromboseereignisse (41,7%) (Nunez et al., 2022)

Die hohe Anzahl an kombinierten Fällen deutet auf eine andere Pathologie bei COVID-19 Patienten hin. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass COVID-19 indirekt mit einer verstärkten Thromboseneigung und einer häufigeren disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) einhergeht. Der pathomechanistische Hintergrund scheint dabei die Triggerung proinflammatorischer Prozesse durch SARS-CoV-2 zu sein, was zu einem DIC-ähnlichen Zustand führt. (Asakura & Ogawa, 2021; Wool & Miller, 2021)

Bei der DIC kommt es zu einer Imbalance zwischen Koagulation und Blutung. Die Exzessive Aktivierung von Thrombin und Fibrin, ohne entsprechende Gegenregulation (z.B. durch Antithrombin III), führt zu einem Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und auch der Thrombozyten. Es können Mikrothromben entstehen und gleichzeitig erhöht sich, durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, die Gefahr von Blutungen. (Costello & Nehring, 2023) Im Rahmen mehrere Autopsien konnten Ackermann et. al. feststellen, dass alveoläre Mikrothrombi bei COVID-19 Patienten neun Mal häufiger auftraten als bei Influenza Patienten. (Ackermann et al., 2020)

Die relativ hohe Anzahl an kombinierten Fällen in dieser Arbeit deutet darauf hin, dass eine DIC eine mögliche Ursache war. Ein indirekter Hinweis dafür könnte die große Anzahl an Patienten (33), bei denen die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt wurde.

Es wird geschätzt, dass bei jedem fünften Patienten an der ECMO eine Thrombozytopenie vorliegt. (Weingart et al., 2015), wohin gehend labordiagnostisch bestätigte Heparin induzierte Thrombozytopenien eher selten sind und eine Prävalenz von ungefähr 0,36% haben. (Kimmoun et al., 2018). Dies ist im Vergleich zu unserer Studie deutlich niedriger. Die hohe Anzahl an positiven HIT-ELISA Tests (33 von 95 Patienten) lässt sich vermutlich auf die immunogene Wirkung von SARS-CoV-2 zurückführen. (S. Ahmed et al., 2020; Connors & Levy, 2020b; Yang, Yang, et al., 2020)

Ein Indiz ist die hohe falsch positive Rate (29 von 33). Es lässt sich vermuten, dass SARS-CoV-2, zusätzlich zu seiner immunogenen Wirkung, eine größere Anzahl an Heparininduzierten Thrombozytopenie Typ 2 begünstigt. (Yang, Yang, et al., 2020)

Daneben zeigte sich in der Cox-Regression, dass niedrige Thrombozytenanzahl mit einer

höheren Mortalität einhergingen. Jiang et. al konnten zeigen, dass geringe Thrombozytenanzahl mit einem schwereren Verlauf von SARS-CoV-2 assoziiert sei. (Jiang et al., 2020)

Aufgrund der höheren Prävalenz von HIT-2 Fällen und der damit einhergehenden gesteigerten Mortalität, wirft dies die Frage auf, ob COVID-19 Patienten von einer Antikoagulation mit Argatroban profitieren könnten. In unserer Studie konnte sich kein Nachteil in der Gruppe mit Umstellung auf Argatroban zeigen. In anderen Studien konnte zumindest auch gezeigt werden, dass Argatroban dem unfractionierten Heparin nicht unterlegen ist. (I. Ahmed et al., 2007; Fisser et al., 2021)

5.2 Gibt es Parameter, die als Risikomarker dienen können, um das Auftreten von Blutungs- bzw. Thromboseereignissen zu detektieren?

5.2.1 Laborparameter

In der binär logistischen Regression kamen zwei singuläre Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen heraus. Ein niedriger Hämatokrit und eine höhere Anzahl an Messwerten der Thrombozyten unter 100/nl waren beide mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird durch die angewendete Messmethode jedoch abgeschwächt. Aufgrund der großen Anzahl der Laborwerte, haben wir uns dazu entschlossen, die Mittelwerte der gemessenen Laborparameter als Rechengrundlage zu verwenden. Dadurch entsteht ein Bias, der sich in den Ergebnissen widerspiegelt. Patienten mit Blutungen hatten nach dem Ereignis niedrigere Hämatokrit, Hb und Thrombozytenwerten. Konsequenterweise auch eine höhere Anzahl an Messungen, in denen die Thrombozyten unter 100/nl waren. Die Aussagekraft dieser zwei Parameter als Risikomarker muss somit mit Vorsicht genossen werden.

In der Analyse der Laborparameter als potenzielle Risikomarker für Thrombosen, blieb als einzig signifikantes Ergebnis, dass Patienten mit einem höheren %HKT<25% ein höheres Risiko für Thrombose hatten. Dieses Ergebnis erscheint auf den ersten Blick kontraintuitiv, da beispielsweise Warny et al. in einer prospektiven Studie mit 108 521 Teilnehmern herausfanden, dass ein hoher Hämatokrit Wert mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht und nicht umgekehrt. (Warny et al., 2019) Dazu muss man allerdings erwähnen, dass diese Studie eine allgemeine Populationsstudie ist.

SARS-CoV-2 kann sowohl direkt, über die Interaktion mit CD147 oder dem erythrocyte Band3 Protein, als auch indirekt über die Bildung von Antikörpern zu einer hämolytischen Anämie

führen. Außerdem kann das Virus das Komplementsystem aktivieren.(Al-kuraishy et al., 2022; Yu et al., 2020)

Thrombosen sind eine häufige Komplikation der hämolytischen Anämie. Zusammen mit einer Aktivierung des Komplementsystems verstärkt sich die prokoagulatorische Wirkung. Es ist noch nicht vollends verstanden, was die pathophysiologischen Mechanismen dahinter sind. Vermutet wird, dass durch die Hämolyse selbst, die induzierte Inflammation, dem Gefäßschaden und der Aktivierung des Komplementsystems es zur Hyperkoagulubilität kommt. (Byrnes & Wolberg, 2017; Delvasto-Nuñez et al., 2021)

Gleichzeitig kommt es durch die pathophysiologischen Veränderungen, sowohl durch SARS-CoV-2 selbst als auch durch die hämolytische Anämie, zu prothrombotischen Zuständen. Ob die prothrombotischen Zustände ein SARS-CoV-2 spezifisches Phänomen oder ein ECMO Effekt sind, lässt sich nicht vollends beweisen. Hierfür müsste man SARS-CoV-2 Patienten ohne ECMO sowie Nicht-Covid-19 Patienten mit ECMO als weitere Kontrollgruppen heranziehen.

5.2.2 SAPS-II Score

Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem SAPS-II Score und der Inzidenz von Blutungs- und/oder Thrombosekomplikationen finden. Der SAPS-II Score wurde nicht zu Früherkennung dieser Komplikationen entwickelt und die Gesamtheit der 17 Variablen (Alter, Puls, systolischer Blutdruck, Körpertemperatur, PaO₂/FiO₂ Verhältnis, Urinausscheidung, Serumharnstoff, Leukozytenanzahl, Serumkalium, Serumnatrium, Serumbikarbonat, Bilirubin, Glasgow Coma Scale, Art der Einweisung, AIDS-Status, Hämatookologische Erkrankung, metastasierter Tumor) erwies sich nicht als Marker für Blutungs- und/oder Thrombosekomplikation. (JR et al., 1993)

Bestätigt hat sich in unserer Arbeit, dass der SAPS-2 Score als Marker für die Krankenhausmortalität herangezogen werden kann. Verstorbene Patienten hatten im Durchschnitt statistisch signifikant höhere Mittelwerte im SAPS-II Score als nicht verstorbene Patienten ($39,02 \pm 7,13$ zu $32,38 \pm 7,46$). In der multivariablen Cox-Regression konnte sich der SAPS-2-Score in unserer Studie jedoch nicht als Risikomarker für die Mortalität bestätigen.

5.3 Inwiefern trägt eine strenge Einhaltung der aPTT-Zielwerte bei der Antikoagulation zu einer Vermeidung von Blutungs- bzw. Thromboseereignissen bei?

In der ELSO-Guideline von 2021 (2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guideline) (McMichael et al., 2022) wird eine aPTT der 1,5-2,5-fachen Norm empfohlen, um das Thromboserisiko zu senken. Multipliziert man den unteren Normwert der aPTT mit 1,5 so erhält man 36 Sekunden als unteren Grenzwert der aPTT unter Antikoagulation. Multipliziert man konsequenterweise nun den oberen Normwert der aPTT mit 2,5 erhält man 85 Sekunden. Theoretisch dürften die aPTT-Werte also zwischen 36 und 85 Sekunden liegen. Nach den ELSO-Guidelines sollten allerdings die Normwerte nicht als Ausgangswerte genommen werden, sondern die Patientenwerte vor Kanülierung. (McMichael et al., 2022) Diese können jedoch bei kritisch kranken Patienten verändert sein. So fanden (Araya et al., 2021) heraus, dass COVID-19 Patienten, die älter als 55 Jahre alt waren, einer verlängerten aPTT aufwiesen.

Frühere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer höheren Rate an Blutungskomplikationen und erhöhten, durchschnittlichen aPTT-Werten beziehungsweise hohen aPTT-Werten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Kanülierung feststellen. (Aubron et al., 2016b; Oude Lansink-Hartgring et al., 2019).

In dieser Arbeit konnten wir keinen Hinweis dazu finden, dass eine aPTT größer 50s zu mehr Blutungskomplikationen führt. Die durchschnittlichen aPTT-Werte haben sich in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Tendenziell waren die durchschnittlichen aPTT-Werte in der Gruppe mit Blutungskomplikationen sogar etwas geringer ($41,75 \pm 8,27$ zu $43,49 \pm 8,15$), was darauf hindeutet, dass die Blutungskomplikationen eher nicht im Zusammenhang mit einer überdosierten Antikoagulation standen.

Die ermittelten Durchschnittswerte stimmen mit anderen Studien überein. In dieser Arbeit war der Median der aPTT bei Patienten ohne Blutungskomplikationen 42,4 und bei Patienten mit Blutungskomplikationen 41,1. In der britischen Studie von Arachchillage und Kollegen war der Median mit 41,7 ebenfalls im selben Bereich. (Arachchillage et al., 2022b) In der französischen Studie von (Mansour et al., 2022) wurde zur Kontrolle der Antikoagulation die Anti-Xa-Faktor Aktivität bestimmt. Weder (Arachchillage et al., 2022a) noch (Mansour et al., 2022) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren aPTT-Werten bzw. höheren Anti-Xa Spiegeln und dem Blutungsrisiko. In dieser Hinsicht deckt sich diese Arbeit mit anderen untersuchten Patientenpopulationen.

In früheren Studien wurde überwiegend eine Ziel-aPTT von ungefähr 50 Sekunden angestrebt,

um mögliche Blutungsrisiken zu mindern. (Brodie & Bacchetta, 2011; Weingart et al., 2015). Die Hypothese, dass vermehrte aPTT-Werte über 50 s, zu mehr Blutungen führen, ließ sich in dieser vorliegenden Arbeit nicht direkt beweisen. Ebenso wenig konnte ein Unterschied zwischen Patienten mit Blutungen der WHO-Stufe 4 und Patienten ohne Blutung der WHO-Stufe 4 bezüglich der mittleren aPTT-Zeit, sowie der %aPTT $\geq$ 50s festgestellt werden.

Auffällig war jedoch, dass die Verstorbenen signifikante Unterschiede in der aPTT aufwiesen. Verstorbene Patienten hatten im Durchschnitt höhere aPTT-Werte ($45,34 \pm 9,24$ zu $39,75 \pm 5,34$), sie hatten damit einhergehend einen höheren Prozentanteil von aPTT-Werten über 50 Sekunden (%aPTT $\geq$ 50s: Verstorbene $32,94 \pm 22,03$ / Überlebende: $18,92 \pm 10,89$) und einen niedrigen Anteil von aPTT-Werten unter 40 Sekunden ($41,62 \pm 25,36$ zu $56,30 \pm 16,53$)

In der Cox-Regression ließ sich dann auch feststellen, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der %aPTT $\geq$ 50s und der Mortalität gab. Patienten, die prozentual häufiger eine aPTT >50s hatten, wiesen ein höheres Sterberisiko auf.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich diese Subgruppe von Patienten schlechter bezüglich ihrer Gerinnung einzustellen waren. Da es keinen direkten Zusammenhang zwischen der %aPTT $\geq$ 50s und schweren Blutungskomplikationen in dieser Studie gab, könnte dies darauf hindeuten, dass diese Patienten eher eine disseminierte intravasale Koagulopathie aufwiesen und deshalb schlecht einzustellen war. Einen direkten Beweis dafür gibt es nicht und es sind weitere Studien von Nöten, um diesen Zusammenhang weiter zu klären.

5.3.1 aPTT und Thrombose

Zur Identifikation laborchemischer Parameter konnte weder die Messung der aPTT, der prozentuale Anteil der aPTT-Werte ≥ 50 s (%aPTT $\geq$ 50s) oder der prozentuale Anteil der aPTT-Werte ≤ 40 s (%aPTT $\leq$ 40s) sich als signifikant erweisen.

In einer vergleichbar konzipierten Studie konnte in derselben Klinik, konnte eine erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Thrombosen bei einer prozentualen Erhöhung der aPTT <50 s gefunden werden (Trudzinski, 2016) . Diese Ergebnisse ließen sich in dieser Arbeit nicht reproduzieren. Eine mögliche Erklärung ist der Unterschied in der Grunderkrankung. Während Trudzinski et al. Patienten mit ARDS im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen, Zystischer Fibrose (CF), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) untersuchte, trägt SARS-CoV-2 über multifaktorielle Wege zu einer veränderten Hämostase bei. (S. Ahmed et al., 2020; Ali & Spinler, 2021)

Cartwright et al. konnten feststellen, dass es Unterschiede in der Koagulation und dem hämostasiologischen Profil zwischen VA und VV ECMO gibt. (Cartwright et al., 2021) Aufgrund der großen Heterogenität der Patientenpopulation, mit verschiedenen Kanülierungen und Wechsel zwischen VV und VA-ECMO, ist es schwierig allgemeine Empfehlungen zu treffen. Zusätzlich kommen weitere Faktoren hinzu, wie der Aufenthalt auf der Intensivstation, oder die Infektion mit SARS-CoV-2 an sich, die alle zu einem prothrombotischen Zustand führen. (S. Ahmed et al., 2020; Ali & Spinler, 2021; Kaplan et al., 2015; Minet et al., 2015)

Aus dieser Heterogenität der Patientenpopulation lässt sich ableiten, dass der Unterschied in der aPTT-Zeit nicht signifikant war, um als alleiniger Marker für Blutungs- oder Thrombosekomplikationen zu dienen. In Hinsicht auf die Mortalität, ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen nachweisen. Höhere aPTT-Werte korrelieren mit einer höheren Mortalität.

Weitere Studien sind von Nöten, um eventuelle Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einem veränderten Antikoagulationsschema profitieren könnten.

Ein möglicher Kritikpunkt ist die Schwache Korrelation zwischen aPTT und dem im Blut zirkulierenden Heparin. aPTT-Messungen sind zwar weit verbreitet und kostengünstig, sie zeigen sich jedoch im Vergleich zur Anti-Xa Messung inferior in der Korrelation zum Heparin. (Kanji et al., 2022; Price et al., 2013)

Price et al. zeigte, dass insbesondere diskordante aPTT-Werte im Vergleich zu Anti-Xa ein Risikofaktor für Blutungen darstellen. Möglicherweise wäre es zur Prädiktion von Blutungen sinnvoll, sowohl anti-Xa als auch aPTT zu bestimmen. Dies muss aber mit den Mehrkosten und dem Mehraufwand abgewogen werden.

Diese Studien wurden an ECMO-Patienten ohne COVID-19 durchgeführt. Bezüglich COVID-19 Patienten an der ECMO wird in der HECTIC Studie ebenfalls suggeriert, dass in Hinsicht auf die Genauigkeit zum Monitoring der Antikoagulation die Messung der aPTT der Anti-Xa Aktivität unterlegen ist. (Cartwright et al., 2021) Die Schwache Korrelation zwischen aPTT und Anti-Xa wird auch von Vo et al. bestätigt. Weder für Anti-Xa noch für aPTT fand sich in dieser Studie eine Korrelation in Hinsicht auf eine höhere Inzidenz von Blutungs- und/oder Thromboseereignissen. (Vo et al., 2023)

Unsere Arbeit weist eine Reihe von Limitationen auf. Die größte Limitation liegt in der retrospektiven Analyse der Daten, sowie dem retrospektiven Einschluss der Patienten. Durch die Verlegung in viele, periphere Krankenhäuser, konnte kein gesichertes Follow-Up bei den

Patienten nach der Intensivstation gewährleistet werden, was zu einer möglichen Unterdiagnostik von Thrombosen geführt haben kann.

Eine weitere Limitation ist die Verwendung von Mittelwerten bei den Laborparametern. Aufgrund technischer Gegebenheiten war es nicht möglich Blutungs- und Thromboseereignisse mit den tagesgenauen Laborwerten und Verläufen zu verknüpfen. Um dies auszugleichen, verwendeten wir die Formeln, um einen besseren Einblick in die Grenzwerte zu bekommen. Es ist davon auszugehen, dass sowohl Blutungs- als auch Thromboseereignisse potenzielle, letale Komplikationen einer Behandlung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung sind.

Weitere, erwähnenswerte Limitationen sind das Fehlen einer Kontrollgruppe, um herauszufinden, ob die vermuteten hämolytischen Ereignisse ein SARS-CoV-2 oder ein ECMO spezifischer Effekt ist. Außerdem ist die Heterogenität der Therapiekonzepte als Limitation der Studie zu sehen. Im Verlauf der Studie haben sich die Konzepte mehrfach geändert, genauso wie die applizierten Medikamente. Remdesivir, Hydroxychloroquin, Dexamethason, Tocilizumab oder Aviptadil können sich auch auf die Gerinnungssituation ausgewirkt haben.

5.4 Schlussfolgerung

Blutungs- und Thrombosekomplikationen bei COVID-19 Patienten, die mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt wird, sind häufig. Höhere prozentuale Anteile des Hämatokrits unter 25% waren ein singulärer Risikofaktor für die Entwicklung von Thromboembolien. Als Ursache vermuten wir die durch SARS-CoV-2 getriggerte hämolytische Anämie. Blutungs- und Thromboseereignisse traten häufig zusammen auf, was die Schwierigkeit einer patientenadaptierten, systemischen Antikoagulation hervorhebt.

Höhere Anteile der aPTT-Werte >50s führten in unserer Studie zu einer gesteigerten Mortalität. Möglicherweise müssen die aktuellen aPTT Empfehlungen durch die veränderte Hämostase bei COVID-19 Patienten an der extrakorporalen Membranoxygenierung geändert werden. Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation sind weitere Subanalysen von Patienten von Nöten, um genauere Aussagen zu treffen.

6 Literaturverzeichnis

- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(2), 120. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2015432>
- Ahmed, I., Majeed, A., & Powell, R. (2007). Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate Medical Journal*, 83(983), 575. <https://doi.org/10.1136/PGMJ.2007.059188>
- Ahmed, S., Zimba, O., & Gasparyan, A. Y. (2020). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*, 39(9), 2529. <https://doi.org/10.1007/S10067-020-05275-1>
- Ali, M. A. M., & Spinler, S. A. (2021). COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31(3), 143. <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2020.12.004>
- Al-kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Kaushik, A., Kujawska, M., & Batiha, G. E. S. (2022). Hemolytic anemia in COVID-19. *Annals of Hematology*, 101(9), 1887. <https://doi.org/10.1007/S00277-022-04907-7>
- Arachchillage, D. J., Rajakaruna, I., Scott, I., Gaspar, M., Odho, Z., Banya, W., Vlachou, A., Isgro, G., Cagova, L., Wade, J., Fleming, L., Laffan, M., Szydlo, R., Ledot, S., Jooste, R., Vuylsteke, A., & Yusuff, H. (2022a). Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe COVID-19 supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in the United Kingdom: a multicentre observational study. *British Journal of Haematology*, 196(3), 566–576. <https://doi.org/10.1111/BJH.17870>
- Arachchillage, D. J., Rajakaruna, I., Scott, I., Gaspar, M., Odho, Z., Banya, W., Vlachou, A., Isgro, G., Cagova, L., Wade, J., Fleming, L., Laffan, M., Szydlo, R., Ledot, S., Jooste, R., Vuylsteke, A., & Yusuff, H. (2022b). Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe COVID-19 supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in the United Kingdom: a multicentre observational study. *British Journal of Haematology*, 196(3), 566. <https://doi.org/10.1111/BJH.17870>
- Araya, S., Mamo, M. A., Tsegay, Y. G., Atlaw, A., Aytenew, A., Hordofa, A., Negeso, A. E.,

- Wordofa, M., Niguse, T., Cheru, M., & Tamir, Z. (2021). Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PloS one*, 16(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0252939>
- Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*, 113(1), 45. <https://doi.org/10.1007/S12185-020-03029-Y>
- Attia, J., Ray, J. G., Cook, D. J., Douketis, J., Ginsberg, J. S., & Geerts, W. H. (2001). Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Archives of internal medicine*, 161(10), 1268–1279. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.161.10.1268>
- Aubron, C., DePuydt, J., Belon, F., Bailey, M., Schmidt, M., Sheldrake, J., Murphy, D., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Capellier, G., Pellegrino, V., Pilcher, D., & McQuilten, Z. (2016a). Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 97. <https://doi.org/10.1186/S13613-016-0196-7>
- Aubron, C., DePuydt, J., Belon, F., Bailey, M., Schmidt, M., Sheldrake, J., Murphy, D., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Capellier, G., Pellegrino, V., Pilcher, D., & McQuilten, Z. (2016b). Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 97. <https://doi.org/10.1186/S13613-016-0196-7>
- Aubron, C., DePuydt, J., Belon, F., Bailey, M., Schmidt, M., Sheldrake, J., Murphy, D., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Capellier, G., Pellegrino, V., Pilcher, D., & McQuilten, Z. (2016c). Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13613-016-0196-7/TABLES/6>
- Badulak, J., Antonini, M. V., Stead, C. M., Shekerdemian, L., Raman, L., Paden, M. L., Agerstrand, C., Bartlett, R. H., Barrett, N., Combes, A., Lorusso, R., Mueller, T., Ogino, M. T., Peek, G., Pellegrino, V., Rabie, A. A., Salazar, L., Schmidt, M., Shekar, K., ... Brodie, D. (2021). Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *Asaio Journal*, 67(5), 485. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>
- Basu, D., Gallus, A., Hirsh, J., & Cade, J. (2010). A Prospective Study of the Value of Monitoring Heparin Treatment with the Activated Partial Thromboplastin Time. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197208172870703>, 287(7), 324–327. <https://doi.org/10.1056/NEJM197208172870703>

- Bermea, R. S., Raz, Y., Sertic, F., Rubin, J., Wolf, M., Olia, S., Richards, T., Crowley, J., Funamoto, M., Shelton, K., & Bermudez, C. (2021). Increased Intracranial Hemorrhage Amid Elevated Inflammatory Markers in Those With COVID-19 Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Shock (Augusta, Ga.)*, 56(2), 206–214. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001730>
- Brodie, D., & Bacchetta, M. (2011). Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *New England Journal of Medicine*, 365(20), 1905–1914. https://doi.org/10.1056/NEJMCT1103720/SUPPL_FILE/NEJMCT1103720_DISCLOSURES.PDF
- Byrnes, J. R., & Wolberg, A. S. (2017). Red blood cells in thrombosis. *Blood*, 130(16), 1795. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2017-03-745349>
- Cartwright, B., Bruce, H. M., Kershaw, G., Cai, N., Othman, J., Gattas, D., Robson, J. L., Hayes, S., Alicajic, H., Hines, A., Whyte, A., Chaikittisilpa, N., Southwood, T. J., Forrest, P., Totaro, R. J., Bannon, P. G., Dunkley, S., Chen, V. M., & Dennis, M. (2021). Hemostasis, coagulation and thrombin in venoarterial and venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the HECTIC study. *Scientific Reports*, 11(1), 7975. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-87026-Z>
- Choi, M. J., Ha, S. O., Kim, H. S., Park, S., Han, S. J., & Lee, S. H. (2017). The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *The Annals of thoracic surgery*, 103(4), 1246–1253. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2016.07.069>
- Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., Lavoué, S., Guervilly, C., Da Silva, D., Zafrani, L., Tirot, P., Veber, B., Maury, E., Levy, B., Cohen, Y., Richard, C., Kalfon, P., Bouadma, L., Mehdaoui, H., Beduneau, G., Lebreton, G., ... Mercat, A. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 1965–1975. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1800385/SUPPL_FILE/NEJMOA1800385_DISCLOSURES.PDF
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020a). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020006000>
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020b). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020006000>
- Cook, D., Crowther, M., Meade, M., Rabbat, C., Griffith, L., Schiff, D., Geerts, W., & Guyatt,

- G. (2005). Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Critical care medicine*, 33(7), 1565–1571. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2>
- Costello, R. A., & Nehring, S. M. (2023). Disseminated Intravascular Coagulation. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722864/>
- Delvasto-Nuñez, L., Jongerius, I., & Zeerleder, S. (2021). It takes two to thrombosis: Hemolysis and complement. *Blood Reviews*, 50, 100834. <https://doi.org/10.1016/J.BLRE.2021.100834>
- Demelo-Rodriguez, P., Farfán-Sedano, A. I., Pedrajas, J. M., Llamas, P., Sigüenza, P., Jaras, M. J., Quintana-Díaz, M., Fernández-Capitán, C., Bikdeli, B., Jiménez, D., Monreal, M., Adarraga, D., Aibar, J., Baeza, C., Ballaz, A., Barba, R., Blanco-Molina, A., Botella, E., Criado, J., ... Weinberg, I. (2021). Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(8), 1981–1989. <https://doi.org/10.1111/JTH.15400>
- di Minno, A., Ambrosino, P., Calcaterra, I., & di Minno, M. N. D. (2020). COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 46(7), 763–771. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1715456>
- Doyle, A. J., Hunt, B. J., Sanderson, B., Zhang, J., Mak, S. M., Benedetti, G., Breen, K. A., Camporota, L., Barrett, N. A., & Retter, A. (2021). A Comparison of Thrombosis and Hemorrhage Rates in Patients With Severe Respiratory Failure Due to Coronavirus Disease 2019 and Influenza Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine*, 49(7), E663–E672. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004971>
- Dreier, E., Malfertheiner, M. V., Dienemann, T., Fisser, C., Foltan, M., Geismann, F., Graf, B., Lunz, D., Maier, L. S., Müller, T., Offner, R., Peterhoff, D., Philipp, A., Salzberger, B., Schmidt, B., Sinner, B., & Lubnow, M. (2021). ECMO in COVID-19—prolonged therapy needed? A retrospective analysis of outcome and prognostic factors. *Perfusion*, 36(6), 582. <https://doi.org/10.1177/0267659121995997>
- ELSO Anticoagulation Guideline*. (2014a).
- ELSO Anticoagulation Guideline*. (2014b).
- Fisser, C., Winkler, M., Malfertheiner, M. V., Philipp, A., Foltan, M., Lunz, D., Zeman, F., Maier, L. S., Lubnow, M., & Müller, T. (2021). Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03581-X>

- Freneckner, B. (2015). Extracorporeal membrane oxygenation: a breakthrough for respiratory failure. *Journal of Internal Medicine*, 278(6), 586–598. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12436>
- Godinjak, A., Iglica, A., Rama, A., Tančica, I., Jusufović, S., Ajanović, A., & Kukuljac, A. (2016). Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in medical intensive care unit. *Acta Medica Academica*, 45(2), 89. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.165>
- Goel, M. K., Khanna, P., & Kishore, J. (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *International Journal of Ayurveda Research*, 1(4), 274. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794>
- Goligher, E. C., Tomlinson, G., Hajage, D., Wijeysondera, D. N., Fan, E., Jüni, P., Brodie, D., Slutsky, A. S., & Combes, A. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(21), 2251–2259. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.14276>
- Gómez-Mesa, J. E., Galindo-Coral, S., Montes, M. C., & Muñoz Martin, A. J. (2021). Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100742. <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2020.100742>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jiang, S. Q., Huang, Q. F., Xie, W. M., Lv, C., & Quan, X. Q. (2020). The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *British Journal of Haematology*, 190(1), e29–e33. <https://doi.org/10.1111/BJH.16817>
- JR, L. G., S, L., & F, S. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270(24), 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/JAMA.270.24.2957>
- Kanji, R., Vandenbriele, C., Arachchillage, D. R. J., Price, S., & Gorog, D. A. (2022). Optimal Tests to Minimise Bleeding and Ischaemic Complications in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thrombosis and Haemostasis*, 122(4), 480–491. <https://doi.org/10.1055/A-1508-8230/ID/JR210052-5/BIB>

- Kaplan, D., Charles Casper, T., Gregory Elliott, C., Men, S., Pendleton, R. C., Kraiss, L. W., Weyrich, A. S., Grissom, C. K., Zimmerman, G. A., & Rondina, M. T. (2015). VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*, 148(5), 1224–1230. <https://doi.org/10.1378/CHEST.15-0287>
- Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G., Weber-Carstens, S., Kluge, S., Pfeifer, M., Grabenhenrich, L., Welte, T., & Busse, R. (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(9), 853. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
- Kim, K. Il, Lee, H. S., Kim, H. S., Ha, S. O., Lee, W. Y., Park, S. J., Lee, S. H., Lee, T. H., Seo, J. Y., Choi, H. H., Park, K. T., Han, S. J., Hong, K. S., Hwang, S. M., & Lee, J. J. (2015). The pre-ECMO simplified acute physiology score II as a predictor for mortality in patients with initiation ECMO support at the emergency department for acute circulatory and/or respiratory failure: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S13049-015-0135-X>
- Kimmoun, A., Oulehri, W., Sonnevile, R., Grisot, P. H., Zogheib, E., Amour, J., Aissaoui, N., Megarbane, B., Mongardon, N., Renou, A., Schmidt, M., Besnier, E., Delmas, C., Dessertaine, G., Guidon, C., Nessler, N., Labro, G., Rozec, B., Pierrot, M., ... Levy, B. (2018). Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective nationwide study. *Intensive Care Medicine*, 44(9), 1460–1469. <https://doi.org/10.1007/S00134-018-5346-Y/TABLES/5>
- Konstantinides, S. v., Meyer, G., Bueno, H., Galié, N., Gibbs, J. S. R., Ageno, W., Agewall, S., Almeida, A. G., Andreotti, F., Barbato, E., Baumbach, A., Beygui, F., Carlsen, J., de Carlo, M., Delcroix, M., Subias, P. E., Gaine, S., Goldhaber, S. Z., Gopalan, D., ... Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(4), 543–603. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHZ405>
- Kowalewski, M., Fina, D., Słomka, A., Raffa, G. M., Martucci, G., lo Coco, V., de Piero, M. E., Ranucci, M., Suwalski, P., & Lorusso, R. (2020). COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Critical Care*, 24(1).

- <https://doi.org/10.1186/S13054-020-02925-3>
- le Guennec, L., Cholet, C., Huang, F., Schmidt, M., Bréchet, N., Hékimian, G., Besset, S., Lebreton, G., Nieszkowska, A., Leprince, P., Combes, A., & Luyt, C. E. (2018). Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*, 8(1), 129. <https://doi.org/10.1186/S13613-018-0475-6>
- Mai, V., Tan, B. K., Mainbourg, S., Potus, F., Cucherat, M., Lega, J. C., & Provencher, S. (2021). Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascular pharmacology*, 139. <https://doi.org/10.1016/J.VPH.2021.106882>
- Makdisi, G., & Wang, I. W. (2015). Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of Thoracic Disease*, 7(7), E166. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2015.07.17>
- Mansour, A., Flecher, E., Schmidt, M., Rozec, B., Gouin-Thibault, I., Esvan, M., Fougrou, C., Levy, B., Porto, A., Ross, J. T., Para, M., Manganiello, S., Lebreton, G., Vincentelli, A., Nesseler, N., Pierrot, M., Chocron, S., Flicoteaux, G., Mauriat, P., ... Fedun, Y. (2022). Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Medicine*, 48(8), 1039–1052. <https://doi.org/10.1007/S00134-022-06794-Y>
- Mcmichael, A. B. V, Ryerson, L. M., Ratano, D., Eddy Fan, §, Faraoni, D., And, ¶, Annichll, G. M., Maclaren, G., Peek, G. J., Steiner, M. E., & Thiagarajan, R. R. (2022). 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO Journal*. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001652>
- Miller, A. 8, Staquet, M., Winkler, A., & Junqueira, A. C. C. (1997). *Reporting Results of Cancer Treatment*. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
- Minet, C., Potton, L., Bonadona, A., Hamidfar-Roy, R., Somohano, C. A., Lugosi, M., Cartier, J. C., Ferretti, G., Schwebel, C., & Timsit, J. F. (2015). Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-015-1003-9>
- Nunez, J. I., Gosling, A. F., O’Gara, B., Kennedy, K. F., Rycus, P., Abrams, D., Brodie, D., Shaefi, S., Garan, A. R., & Grandin, E. W. (2022). Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive care medicine*, 48(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/S00134-021-06593-X>
- Olson, S. T., & Bjork, I. (1994). Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin.

- Seminars in thrombosis and hemostasis*, 20(4), 373–409. <https://doi.org/10.1055/S-2007-1001928>
- Oude Lansink-Hartgring, A., de Vries, A. J., Droogh, J. M., & van den Bergh, W. M. (2019). Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets. *Journal of critical care*, 54, 239–243. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2019.09.013>
- Pieri, M., Quaggiotti, L., Fominskiy, E., Landoni, G., Calabrò, M. G., Ajello, S., Bonizzoni, M. A., Belletti, A., & Scandroglio, A. M. (2022). Anticoagulation Strategies in Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection: The Role of Direct Thrombin Inhibitors. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 36(8), 2961. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2022.03.004>
- Price, E. A., Jin, J., Nguyen, H. M., Krishnan, G., Bowen, R., & Zehnder, J. L. (2013). Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *The Annals of pharmacotherapy*, 47(2), 151–158. <https://doi.org/10.1345/APH.1R635>
- Protti, A., Iapichino, G. E., di Nardo, M., Panigada, M., & Gattinoni, L. (2020). Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology*, 132(3), 562–570. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003044>
- Rajsic, S., Treml, B., Jadzic, D., Breitkopf, R., Oberleitner, C., Bachler, M., Bösch, J., & Bukumiric, Z. (2023). aPTT-guided anticoagulation monitoring during ECMO support: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 77, 154332. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2023.154332>
- Ramanathan, K., Shekar, K., Ling, R. R., Barbaro, R. P., Wong, S. N., Tan, C. S., Rochweg, B., Fernando, S. M., Takeda, S., MacLaren, G., Fan, E., & Brodie, D. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03634-1>
- Seeliger, B., Doeblner, M., Hofmaenner, D. A., Wendel-Garcia, P. D., Schuepbach, R. A., Schmidt, J. J., Welte, T., Hoepfer, M. M., Gillmann, H. J., Kuehn, C., Ehrentraut, S. F., Schewe, J. C., Putensen, C., Stahl, K., Bode, C., & David, S. (2022). Intracranial Hemorrhages on Extracorporeal Membrane Oxygenation: Differences Between COVID-19 and Other Viral Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical care medicine*, 50(6), e526–e538. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005441>
- Shaheen, A., Tanaka, D., Cavarocchi, N. C., & Hirose, H. (2016). Veno-Venous Extracorporeal

- Membrane Oxygenation (V V ECMO): Indications, Preprocedural Considerations, and Technique. *Journal of Cardiac Surgery*, 31(4), 248–252. <https://doi.org/10.1111/JOCS.12690>
- Tacquard, C., Mansour, A., Godon, A., Gruel, Y., Susen, S., Godier, A., & Albaladejo, P. (2021). Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 40(2), 100857. <https://doi.org/10.1016/J.ACCPM.2021.100857>
- Thomas, J., Kostousov, V., & Teruya, J. (2018). Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(1), 20–29. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1606179/ID/JR02495-32>
- Trudzinski, F. (2016). *Inzidenz und Prädiktoren von venösen Thromboembolien unter Therapie mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung*. <https://doi.org/doi:10.22028/D291-22202>
- Virchow: *Thrombosis and emboli:(1846-1856)* - Google Scholar. (o. J.). Abgerufen 21. August 2024, von https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=1998&author=Virchow+R.&title=Thrombosis+and+emboli+%281846-1856%29.+Matzdorff+AC%2C+Bell+WR%2C+trans.+Canton
- Vo, T., Bello, A., Ragan, M., Flanagan, J., & Johnson, D. (2023). Anti-factor Xa vs aPTT for heparin monitoring in extracorporeal membrane oxygenation. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 80(Suppl 2). <https://doi.org/10.1093/AJHP/ZXAC351>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>
- Warny, M., Helby, J., Birgens, H. S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2019). Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(11), 1898–1911. <https://doi.org/10.1111/JTH.14574>
- Weatherill, A., Laffan, M., Gasper, M., Bianchi, P., Passariello, M., Singh, S., Doyle, J., Patel, B., Ledot, S., Garfield, B., & Arachchillage, D. J. (2022). Impact of Thrombosis and Bleeding in Patients with Severe COVID-19 versus Other Viral Pneumonias in the Context of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 48(1), 118–123. <https://doi.org/10.1055/S-0041-1732371/ID/JR02930-11>

- Weingart, C., Lubnow, M., Philipp, A., Bein, T., Camboni, D., & Müller, T. (2015). Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial organs*, 39(9), 765–773. <https://doi.org/10.1111/AOR.12464>
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. (o. J.). Abgerufen 18. Oktober 2022, von <https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Brederke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., ... Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wolberg, A. S., Aleman, M. M., Leiderman, K., & Machlus, K. R. (2012). Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesthesia and Analgesia*, 114(2), 275. <https://doi.org/10.1213/ANE.0B013E31823A088C>
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 1. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- Yang, X., Cai, S., Luo, Y., Zhu, F., Hu, M., Zhao, Y., Zheng, R., Li, X., Hu, B., & Peng, Z. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study*. *Critical Care Medicine*, 48(9), 1289–1295. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000447>
- Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1469. <https://doi.org/10.1111/JTH.14848>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(5), 475. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Yu, J., Yuan, X., Chen, H., Chaturvedi, S., Braunstein, E. M., & Brodsky, R. A. (2020). Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*, 136(18), 2080. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020008248>

Yusuff, H., Zochios, V., & Brodie, D. (2022). Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients receiving ECMO: A narrative review of current literature. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 36(8), 3312. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2022.03.032>

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals, dass ich diese Dissertation an seiner Klinik erstellen durfte. Besonders danke ich Prof. Dr. Philipp Lepper für die Bereitstellung des Themas und die durchweg sehr gute Betreuung. Ein großes Dankeschön geht an Dr. Guy Danziger, der mich in allen Phasen der Arbeit wunderbar betreut hat.

Ich danke Frau Dipl. -Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für ihre stets geduldige und aufmunternde Hilfe im Umgang mit SPSS und der Auswertung der Daten.

Weiterhin danke ich dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der pneumologischen Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes für ihre Hilfe und die gute Arbeitsatmosphäre.

Ich danke meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben. Ich danke meinen Freunden, die mich durch Tipps und Aufmunterung durch das Schreiben der Doktorarbeit gebracht haben.

Tag der Promotion: 31.10.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Philipp Lepper
Prof. Dr. Thomas Vogt