

Aus der  
Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Inzidenz und Management von Erkrankten mit Extrakorporaler Membranoxygenierung  
und der Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Franziska Johanna Emma Barbara Süß  
aus Oberviechtach

Jahr  
2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Dr. Patrick Scheiermann

Mitberichterstatter: PD Dr. Sabina Günther

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dominik Höchter

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Abkürzungsverzeichnis .....	X
1 Zusammenfassung .....	1
2 Hintergrund .....	3
2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung .....	3
2.1.1 Arten der extrakorporalen Membranoxygenierung und Begriffsklärung....	4
2.1.2 Allgemeiner Aufbau .....	4
2.1.3 Gerinnungsaktivierung und -management unter ECMO-Therapie.....	6
2.1.4 Indikationen und Kontraindikationen .....	7
2.1.5 Häufige Komplikationen .....	8
2.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie.....	9
2.2.1 Pathophysiologie der HIT Typ II .....	10
2.2.2 Risikofaktoren der HIT Typ II .....	11
2.2.3 Klinische Symptome der HIT Typ II .....	12
2.2.4 Differentialdiagnosen der Thrombozytopenie mit und ohne Thrombosierung .....	13
2.2.5 Diagnostik der HIT Typ II.....	14
2.2.6 Management der HIT Typ II.....	16
2.3 Klinische Diagnose einer HIT Typ II bei ECMO-Therapie .....	18
2.3.1 Offizielle Empfehlungen zur Antikoagulation bei ECMO-Anwendung und heparininduzierter Thrombozytopenie .....	18
2.3.2 Aktuelle Studienlage zum Einsatz alternativer Antikoagulanzen bei ECMO- Erkrankten .....	18
3 Zielsetzung.....	20
4 Material und Methoden .....	21
4.1 Ethische Grundsätze.....	21
4.2 Datenerhebung.....	21
4.3 Beobachtungszeitraum .....	21
4.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
4.5 Erhobene Parameter mit Ergänzungen zur Erhebung.....	22
4.5.1 Sequential organ failure assessment score und relevante Laborwerte ....	22
4.5.2 Blutprodukte und Gerinnungspräparate .....	22

4.5.3	Durchschnittliche aPTT .....	23
4.5.4	Gabe von thrombozytenbeeinflussenden Medikamenten .....	24
4.5.5	Anwendung der Antikoagulanzen.....	24
4.5.6	Allgemeine Resultate.....	24
4.5.7	ECMO-Anwendung .....	25
4.5.8	HIT Typ II Verlauf.....	25
4.5.9	Thromboembolische Ereignisse .....	25
4.5.10	Relevante Blutungsereignisse .....	25
4.5.11	Anwendung eines Nierenersatzverfahren.....	26
4.5.12	Verlauf der Ziel-aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung .....	26
4.6	Scoring Systeme .....	26
4.6.1	4T-Score .....	26
4.6.2	SOFA Score .....	27
4.7	Statistische Verfahren .....	28
5	Ergebnisse .....	29
5.1	Erkranktenkollektiv.....	29
5.1.1	Behandlungsjahre ITS und ECMO .....	29
5.1.2	Biometrische Angaben (Geschlecht, Alter, BMI).....	30
5.2	Indikation zur ITS-Aufnahme .....	30
5.3	Diagnostizierte Vorerkrankungen.....	31
5.4	Aufenthaltsdauer der Erkrankten .....	31
5.5	SOFA-Score im Verlauf der ITS-Behandlung .....	31
5.6	ECMO-Daten .....	32
5.6.1	ECMO-Konfiguration.....	32
5.6.2	Indikation zur ECMO-Anlage .....	32
5.6.3	ECMO-Laufzeit .....	33
5.6.4	ECMO-Anlage nach ITS-Aufnahme .....	33
5.7	Letalität im Allgemein und unter ECMO-Therapie und Analyse von Einflussfaktoren .....	33
5.8	Medikamente mit Einfluss auf Thrombozytenzahl und -funktion .....	34
5.9	Vorbehandlung mit UFH und NMH .....	34
5.10	Anwendung der Antikoagulanzen .....	34
5.10.1	Anwendungsdauer der Antikoagulanzen während ITS-Aufenthalt.....	34
5.10.2	Anwendungsdauer der Antikoagulanzen während ECMO-Therapie .....	35

5.10.3	Anteil der Laufzeiten der Antikoagulanzen während des ITS-Aufenthaltes .....	36
5.10.4	Anteil der Antikoagulanzen unter ECMO-Therapie .....	36
5.11	HIT-Diagnostik und Analyse von Einflussfaktoren .....	36
5.11.1	Antikörper-Schnelltestung und Bestätigungstests.....	36
5.11.2	HIT Typ II Diagnostik unter ECMO-Therapie.....	37
5.11.3	4T-Score .....	38
5.11.4	Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf das Ergebnis im ersten Antikörpertest und auf alle Antikörpertests .....	38
5.12	Thromboembolische Ereignisse und Analyse von Einflussfaktoren .....	38
5.12.1	Unter Heparin .....	38
5.12.2	Unter Argatroban.....	39
5.12.3	Thrombosearten .....	40
5.13	Relevante Blutungsereignisse und Analyse von Einflussfaktoren.....	40
5.13.1	Unter Heparin .....	40
5.13.2	Unter Argatroban.....	40
5.13.3	Erläuterungen zu den Blutungsereignisse .....	41
5.14	Anwendung Nierenersatzverfahren und Analyse von Einflussfaktoren.....	41
5.15	aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung.....	42
5.16	Ziel-aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung.....	42
5.17	Relevante Laborparameter im Verlauf.....	43
5.18	Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten .....	45
5.19	Thrombozytenzahlen .....	47
5.20	Erweiterte Analyse von Verstorbene vs. Überlebende .....	48
5.21	Zusammenfassung der Zielsetzung anhand der Ergebnisse .....	49
6	Diskussion .....	51
6.1	Inzidenz der HIT Typ II und Diagnostik .....	51
6.2	Differentialdiagnose der HIT Typ II bei Thrombozytopenie .....	52
6.3	Einfluss des Geschlechts, der ECMO-Art, des Antikoagulationsregime unter ECMO-Therapie auf das Überleben und weitere Parameter.....	53
6.4	Signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen .....	54
6.5	Gleichwertigkeit der Antikoagulation von Argatroban und Heparin .....	55
6.6	Limitationen dieser Arbeit .....	55
6.7	Fazit und Ausblick .....	56

7	Literatur.....	57
	Anhang.....	65
	Danksagung.....	69
	Affidavit.....	70

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht der gemeldeten Zahl an ECMO-Zentren und ECMO-Anwendungen .....	4
Abbildung 2 Allgemeiner Aufbau eines Systems zur extrakorporalen Membranoxygenierung .....	5
Abbildung 3 Kanülierung bei <b>a</b> vvECMO und <b>b</b> vaECMO .....	6
Abbildung 4 Sogenanntes „Eisbergmodell“ der HIT Typ II .....	10
Abbildung 5 Pathophysiologie der HIT Typ II .....	11
Abbildung 6 Eisbergmodell der heparininduzierten Thrombozytopenie in operativen und internistischen Erkranktenpopulationen.....	12
Abbildung 7 Stufenschema zur Diagnostik der HIT Typ II .....	15
Abbildung 8 ID-PaGIA Heparin/PF4 Antikörpertestkit® .....	16
Abbildung 9 Flussdiagramm zur Auswahl des untersuchten Kollektivs.....	29
Abbildung 10 Anzahl an ECMO-Anwendungen mit HIT Typ II-Diagnose pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009-2018.....	30
Abbildung 11 Jeweiliger Verlauf von Hämoglobin, Thrombozyten, Bilirubin (gesamt) und Kreatinin während ITS-Aufenthalt .....	45
Abbildung 12 Jeweiliger Verlauf von aPTT (Lupus-sensitiv), LDH und Interleukin-6 während ITS-Aufenthalt.....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Häufige Indikationen für vvECMO und vaECMO.....	7
Tabelle 2 Allgemeine und spezielle Kontraindikationen für vvECMO und vaECMO .....	8
Tabelle 3 Relevante Komplikationen unter ECMO-Therapie.....	9
Tabelle 4 Klinische Manifestation mit geschätzter relativer Häufigkeit .....	13
Tabelle 5 4T-Score .....	27
Tabelle 6 Übersicht der verschiedenen Indikationen zur ITS-Aufnahme des Erkranktenkollektivs.....	30
Tabelle 7 Übersicht der diagnostizierten Vorerkrankungen des Erkranktenkollektivs ....	31
Tabelle 8 Übersicht der SOFA-Score Punktwerte an definierten Zeitpunkten der Behandlung .....	31
Tabelle 9 Übersicht der ECMO-Indikationen in den jeweiligen ECMO-Gruppen.....	32
Tabelle 10 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf Exitus letalis während ITS-Aufenthalt und ECMO-Therapie ...	33
Tabelle 11 Übersicht einiger Thrombozytopenie-induzierender Medikamente nach Häufigkeiten .....	34
Tabelle 12 Übersicht zur Antikoagulansanwendung während des ITS-Aufenthalts in den jeweiligen ECMO-Gruppen.....	35
Tabelle 13 Übersicht zur Antikoagulansanwendung während ECMO-Therapie in den jeweiligen ECMO-Gruppen.....	36
Tabelle 14 Übersicht der Antikörper-Schnelltestungen am untersuchten Kollektiv in chronologischer Reihenfolge.....	37
Tabelle 15 Übersicht der 4T-Score-Punktwerten in den jeweiligen ECMO-Gruppen....	38
Tabelle 16 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf das Ergebnis im ersten Antikörper-test und auf alle Antikörpertests .....	38
Tabelle 17 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf die Thrombosenbildung unter Heparin .....	39

Tabelle 18 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf die Thrombosenbildung unter Argatroban .....	39
Tabelle 19 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf relevante Blutungsereignisse unter Heparin.....	40
Tabelle 20 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf relevante Blutungsereignisse unter Argatroban .....	41
Tabelle 21 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO- Therapie auf die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während ITS-Aufenthalt und ECMO-Therapie#.....	42
Tabelle 22 Übersicht der durchschnittlichen aPTT (Lupus-sensitiv) zu festgelegten Zeiträumen während der Behandlung.....	42
Tabelle 23 Übersicht zum Anteil der Tage mit aPTT-Wert außerhalb des Vorgabebereichs der Ziel-aPTT zu Anzahl der Tage mit Vorgabe der Ziel-aPTT in definierten Zeiträumen) .....	43
Tabelle 24 Übersicht an relevanten Laborparameter zu definierten Zeitpunkten .....	44
Tabelle 25 Übersicht zur Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten innerhalb definierter Zeiträume.....	46
Tabelle 26 Vergleich der Gabe an relevanten Blutprodukten im Zeitraum der ECMO-Therapie in den Gruppen Antikoagulation mit Heparin vs. Antikoagulation mit Argatroban.....	47
Tabelle 27 Übersicht der Thrombozytenwerte und -verläufe zu definierten Zeitpunkten und unter verschiedenen Gesichtspunkten .....	48
Tabelle 28 Vergleich verschiedener Charakteristika in den Gruppen Verstorbene vs. Überlebende .....	48

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time (dt. aktivierte Koagulationszeit)
aPTT (Lupus-sensitiv)	activated partial thromboplastin time (Lupus Sensitive Reagent) (dt. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Lupusantikoagulans sensitiv))
ARDS	acute respiratory distress syndrome (dt. akutes Atemnotsyndrom)
AT III	Antithrombin III
BMI	Body Mass Index (dt. Körpermasseindex)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (dt. chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
ECLS	extracorporeal life support system (dt. extrakorporales Kreislaufunterstützungssystem)
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (dt. Ebranoxygenierung)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (dt. Enzymimmunoassay)
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization (dt. Organisation für extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme)
FFP	fresh frozen plasma (dt. gefrorenes Frischplasma)
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen (dt. inspiratorische Sauerstofffraktion)
HIPA	heparininduzierter Plättchenaktivierungstest
HIT Typ II	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITS	Intensivstation
iLA	interventional Lung Assistance (dt. pumpenlose Lungenunterstützung)
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LDH	Lactatdehydrogenase
NMH	niedermolekulare Heparine
NSAR	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
PaGIA	Partikelgelimmunoassay
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

PF4	Plättchenfaktor 4
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
SOFA-Score	sequential organ failure assessment score
UFH	unfraktionierte Heparine
vaECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (dt. veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung)
vvECMO	veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (dt. veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung)

## 1 Zusammenfassung

Der Einsatz extrakorporaler Gasaustauschverfahren hat als ultima ratio bei Erkrankten mit akutem Lungen- oder Herzversagen in den letzten Jahren stark zugenommen. Viele dieser schwerst Erkrankten zeigen während der Dauer der extrakorporalen Therapie eine Thrombozytopenie. Daneben ist die Thrombozytopenie ein häufiges Krankheitsbild kritisch Kranker. Die seltene Differentialdiagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II im Rahmen einer extrakorporalen Membranoxygenierung stellt eine Herausforderung an die Behandler von kritisch Kranken dar. Die vorliegende Arbeit möchte einen deskriptiven Überblick über die Inzidenz von heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II bei Erkrankten mit Extrakorporalverfahren sowie Besonderheiten im Management dieser geben. Hierfür wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren alle Erkrankten, die mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung auf den anästhesiologischen Intensivstationen des LMU-Klinikums behandelt wurden und bei denen die Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II gestellt wurde, betrachtet.

Im untersuchten Kollektiv wurde eine Inzidenz von 6,8% ermittelt. 33,3% der Erkrankten dieses Kollektivs zeigten bereits bei Aufnahme auf Intensivstation eine Thrombozytopenie. Während des Aufenthalts auf Intensivstation fand sich eine Thrombozytopenie bei allen Erkrankten.

Einflüsse auf verschiedene Aspekte des Intensivverlaufs im untersuchten Kollektiv durch das Geschlecht (weiblich, männlich) konnten nicht ermittelt werden. Weiter lag auch kein Einfluss durch das Antikoagulationsregime unter extrakorporaler Therapie vor. Ein signifikanter Einfluss konnte hinsichtlich relevanter Blutungen unter Heparin in der Gruppe der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung ( $p=0,048$ ) ermittelt werden. Im Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen während der Intensivbehandlung zeigt sich eine Signifikanz in der Gruppe der Verstorbenen in der Anwendungshäufigkeit eines Nierenersatzverfahrens unter extrakorporaler Therapie ( $p=0,006$ ), sowie einen signifikant häufigeren sequential organ failure assessment-Score  $\geq 15$  Punkte bei Aufnahme als in der Gruppe der Überlebenden ( $p=0,043$ ).

In den Berechnungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Antikoagulanzen Heparin und Argatroban. Da für Argatroban, im Vergleich zu Heparin, kein Antidot z.B. bei kritischer Blutung verfügbar ist, wird dessen Anwendung häufig kritisch gesehen. Darauf ergeben sich keine Hinweise in dieser Arbeit.

Das Phänomen eines signifikanten weiteren Thrombozytenabfalls trotz Heparinstopps und Wechsels auf Argatroban bei Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II konnte bei 21,4% des untersuchten Kollektivs ermittelt werden. Es zeigt sich hier ein signifikanter Zusammenhang ( $p<0,001$ ) in der Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen. Im Kollektiv konnten exemplarisch verschiedene, häufig eingesetzte Medikamente auf Intensivstation ermittelt werden, die in ihrem Nebenwirkungsprofil teils häufig Thrombozytopenien induzieren können. Inwieweit diese zu den beobachteten Thrombozytopenien beigetragen haben, kann retrospektiv nicht ermittelt werden.

Ein fundiertes Gerinnungsmanagement ist Voraussetzung jeder Behandlung mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung. Die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II stellt dabei eine Herausforderung dar. Zugelassene alternative Antikoagulanzen wie Argatroban müssen sicher angewendet werden können. Mehr prospektive Studien sind vonnöten, um die Sicherheit von Argatroban und anderer alternativer Antikoagulanzen und deren Dosierungsanpassungen für kritisch Kranke zu ermitteln.

## 2 Hintergrund

Nach der H1N1-Pandemie 2009 und der COVID19-Pandemie hat der Einsatz extrakorporaler Gasaustauschverfahren in den vergangenen Jahren eine starke Zunahme erfahren [1–4]. Nach wie vor gelten die häufigsten Komplikationen wie Blutung und Thrombosen als die führenden Einflussfaktoren der Morbidität und Mortalität unter extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) [5–7].

Die Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $<150.000/\mu\text{l}$ ) ist ein häufiges Krankheitsbild kritisch Kranker. 20 bis 30% der Erkrankten zeigen bei Intensivaufnahme eine Thrombozytopenie, der etwa gleiche Anteil entwickelt eine Thrombozytopenie im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung [5,8–10]. Die Ursachen sind vielfältig. Dazu zählen beispielsweise Erkrankungen, welche mit einer verminderten Thrombozytenproduktion einhergehen, wie medikamenteninduzierte Knochenmarksdepression, Leukämien oder chronischer Alkoholabusus mit Folsäuremangel. Aber auch ein vermehrter Thrombozytenverbrauch führt zu Thrombozytopenien, wie zum Beispiel bei Leberzirrhose, akuten, großen Blutverlusten, thrombotischen Mikroangiopathien oder extrakorporalen Zirkulationsverfahren. Sie sollten identifiziert und angemessen behandelt werden [5,8].

Bei gleichzeitigem Auftreten von Thrombozytopenie und Thrombosen unter der Anwendung von Heparinen sollte grundsätzlich an die Komplikation der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) gedacht werden.

Die Diagnose und der Umgang mit der HIT Typ II im Rahmen einer ECMO-Therapie stellt eine zusätzliche Herausforderung an die Behandler von kritisch Kranken dar.

### 2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Ausgehend von der erfolgreichen Anwendung der ersten Herz-Lungen-Maschine (HLM) 1953 durch dessen Erfinder John Gibbson, begann 1971 die Geschichte der ECMO. Dabei wurde erstmalig außerhalb eines Operationssaals ein 24-jähriger Patient mit posttraumatischem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) über 75 Stunden mit einer venoarteriellen ECMO behandelt [11,12].

Die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) führt als internationale Fachgesellschaft für ECMO-Therapien eine ECMO-Datenbank, in der die teilnehmenden Zentren ihre Behandlungsdaten eintragen. Die stetige Zunahme an ECMO-Anwendungen sowie registrierten ECMO-Zentren lässt sich anhand der veröffentlichten ELSO-Reporte der vergangenen Jahre anschaulich in Abbildung 1 nachvollziehen.

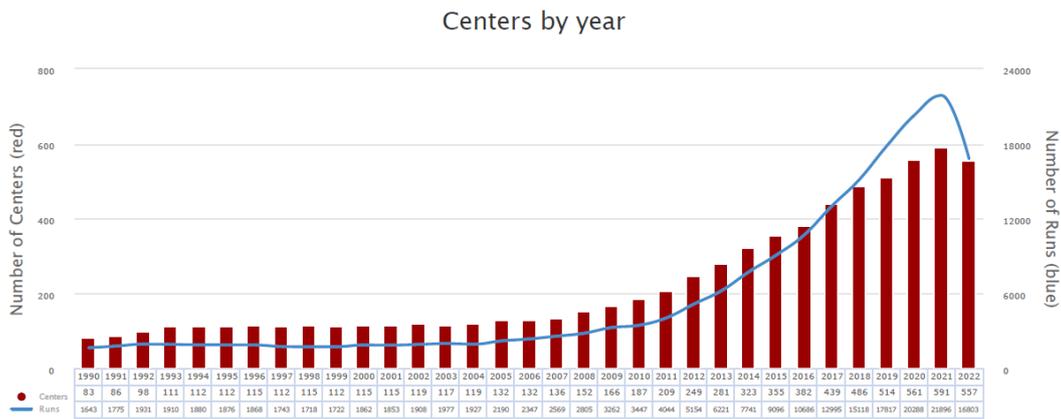


Abbildung 1 Übersicht der gemeldeten Zahl an ECMO-Zentren und ECMO-Anwendungen (Übernommen aus [13]); ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Eine verbesserte Technologie der ECMO, ein leichter Zugang zu ECMO-Geräten sowie ein verbessertes Verständnis im Umgang mit und Handhabung von ECMO-Behandelten begünstigen eine Ausweitung der ECMO-Therapie [14]. Der Stellenwert pumpenloser extrakorporaler Gasaustauschverfahren hat in den letzten Jahren stark abgenommen, da deren Leistungsfähigkeit begrenzt ist.

### 2.1.1 Arten der extrakorporalen Membranoxygenierung und Begriffsklärung

Die ELSO definiert extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme (ECLS) als die Therapieformen, welche mittelfristig eine ausreichende Oxygenierung und Decarboxylierung gewährleisten und/oder kardiale Unterstützung darstellen.

Eine HLM, welche in der Herz- oder herznahen thorakalen Gefäßchirurgie Anwendung findet, ist aufgrund der kurzen möglichen Anwendungsdauer und der grundsätzlich erforderlichen Vollheparinisierung ausgeschlossen.

ECMO ist eine Form des ECLS, welche als temporäre Unterstützung für Erkrankte mit respiratorischem und/oder kardialen Versagen genutzt wird [15]. Eine ECMO ermöglicht abhängig von Wahl und Positionierung der Kanülen den teilweisen oder kompletten Ersatz der Lungen- und/oder Herzfunktion.

Das ECMO-Verfahren lässt sich in ein venovenöses (vv) und ein venoarterielles (va) Verfahren untergliedern. Während durch die vvECMO ausschließlich die Funktion des Gasaustauschs der Lunge ersetzt wird, kommt die vaECMO bei allen Formen des kardialen Versagens und bei kombinierten Störungen von Lunge und Herz zum Einsatz [16].

### 2.1.2 Allgemeiner Aufbau

Das ECMO-System setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen (Abbildung 2):

- Ab- und zuführende Schläuche,
- ein Membranoxygenator,
- eine Zentrifugalpumpe,

- eine Steuerkonsole,
- sowie ein Wärmetauscher.

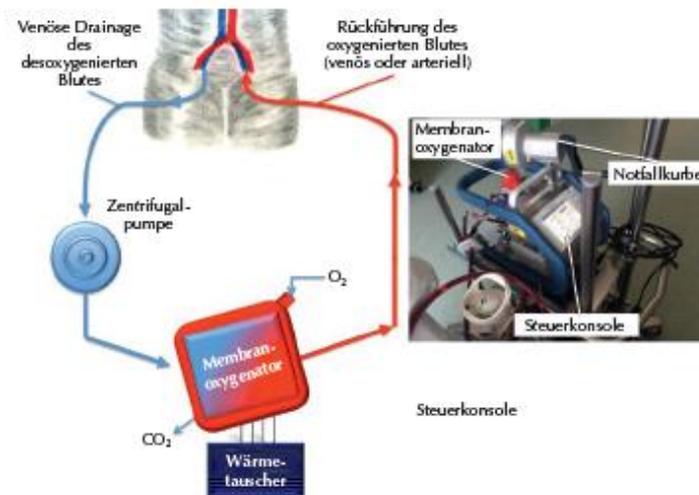


Abbildung 2 Allgemeiner Aufbau eines Systems zur extrakorporalen Membranoxygenierung (Übernommen aus [17])

Die ECMO funktioniert nach folgendem Prinzip:

- Das (desoxygenierte) Blut aus der venösen Drainage wird mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe über die Oxygenatormembran geleitet und sauerstoffreich zurück in den Erkrankten geleitet. Aufgrund eines Konzentrationsgefälles an O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> erfolgt anhand von Diffusion eine Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes. Der Permeabilitätskoeffizient ist dabei für Kohlenstoffdioxid höher als für Sauerstoff. Heutzutage werden bei ECMO-Systemen, im Unterschied zur HLM, fast ausschließlich Zentrifugalpumpen verwendet. Diese sind schonender für die zellulären Bestandteile des Blutes und das Risiko einer massiven Luftembolie bei Lufttritt vor der Blutpumpe ist reduziert.
- Mit Hilfe verschiedener Sensoren werden die Drücke an der Membran, sowie zum Ansaugen, Temperatur, venöse Sauerstoffsättigung und die Hämoglobinkonzentration überwacht.
- Bei Störungen des elektrischen Antriebs kann die Zentrifugalpumpe im Notfall über eine Handkurbel betrieben werden.

Die Kanülierung unterscheidet sich bei vvECMO und vaECMO i.d.R. wie folgt:

- Bei vvECMO erfolgt die Drainage des sauerstoffarmen Blutes in der Regel aus der Vena cava inferior über eine Kanülierung der Vena femoralis. Anschließend wird das decarboxylierte und oxygenierte Blut über einen venösen jugulären oder femoralen Zugang mit Kathetermündung am rechten Vorhof zurückgeführt. Da bei diesem Verfahren keine Unterstützung der kardialen Funktion stattfindet, muss der Erkrankte ein ausreichendes Herzzeitvolumen zur adäquaten Verteilung des sauerstoffreichen Blutes aufweisen (Abbildung 3a).

- Bei vaECMO findet die Drainage wie bei vvECMO über Blut aus der Vena cava inferior statt. Anschließend wird das oxygenierte und decarboxylierte Blut arteriell zurückgegeben. So wird die Funktion von Lunge und Herzen unterstützt bzw. ersetzt. Da eine zentrale Kanülierung mit Entnahme des Blutes über den rechten Vorhof und Rückgabe über eine Kanüle in die Aorta ascendens eine Eröffnung der Thoraxhöhle voraussetzt, wird außerhalb des Operationssaales eine periphere Kanülierung gewählt, das Blut mit einer langen Kanüle aus der Vena cava inferior entnommen und über einen Zugang an der Arteria femoralis retrograd in die Aorta abdominalis rückgeführt [16,17]. Eine solche periphere Kanülierung ist in Abbildung 3b gezeigt.

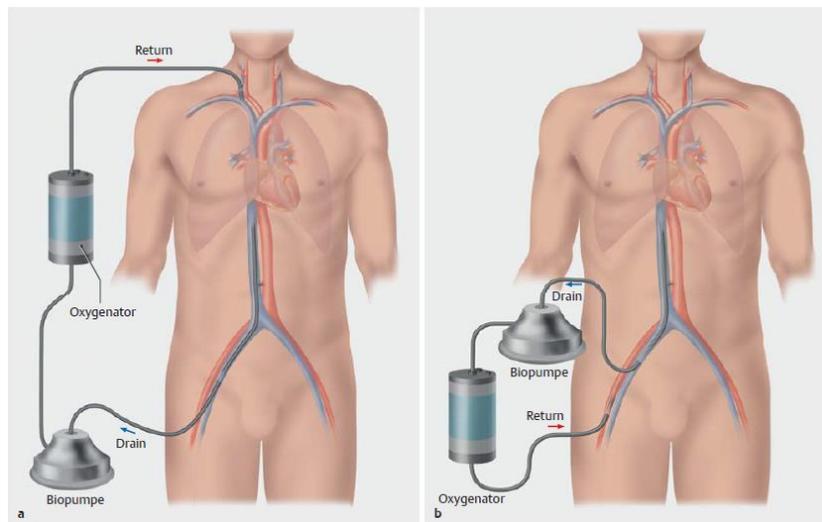


Abbildung 3 Kanülierung bei **a** vvECMO und **b** vaECMO (Übernommen aus [16]); vvECMO = venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung; vaECMO = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

### 2.1.3 Gerinnungsaktivierung und -management unter ECMO-Therapie

Bei ECMO-Therapie besteht direkter Kontakt des zirkulierenden Blutes mit der Fremdoberfläche des extrakorporalen Kreislaufs. Hierdurch kommt es zur Kontaktaktivierung des Gerinnungssystems. Durch Scherkräfte im Kreislauf kommt es zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Hämolyse. Zudem kommt es aufgrund des Kontakts zur Fremdoberfläche zu einer (sterilen) Inflammation. Inflammation, Hämolyse und Gerinnungsaktivierung sind eng miteinander verzahnt. Aufgrund der Gerinnungsaktivierung resultiert ein erhöhtes Thromboserisiko sowohl beim Erkrankten als auch im ECMO-System mit seinen Komponenten. Um die hämostatische Aktivierung zu unterdrücken und Thrombosen vorzubeugen, ist eine antikoagulatorische Therapie nötig. Unfraktioniertes Heparin ist der am meisten verbreitete und am häufigsten genutzte antithrombotische Wirkstoff [18]. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) unter ECMO-Therapie sollte idealerweise das 1,5-fache des Normwertes betragen; in der Regel mit einer Ziel-aPTT von 50 bis 80 Sekunden [19,20].

### 2.1.4 Indikationen und Kontraindikationen

#### Indikationen

Ein ECMO-Verfahren stellt keine kausale Behandlung dar, sondern immer nur ein Überbrückungsverfahren bis zu einer möglichen Organtransplantation, bis zur Erholung des betroffenen Organsystems oder bis zu einer weiteren Therapieentscheidung (Tabelle 1). Dennoch sollten Risikofaktoren, welche den Erfolg einer ECMO-Therapie relevant reduzieren können, bereits vorab identifiziert werden [1,17,21].

Tabelle 1 Häufige Indikationen für vECMO und vaECMO; vECMO = venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung; vaECMO = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Indikation für vECMO	
Hypoxämie bei ARDS	
Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz	
Indikation für vaECMO	
Kardiogener Schock mit oder ohne begleitendem Lungenversagen	Myokarditis
	Septische Kardiomyopathie
	Lungenarterienembolie
Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation	

Die vECMO findet als Lungenersatzverfahren vor allem Anwendung beim ARDS mit Hypoxämie oder bei einer hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz. Häufige Indikationen sind hier die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder ein medikamentös refraktärer Status asthmaticus [17].

Für Erkrankte mit kardiogenem Schock mit oder ohne begleitendem Lungenversagen können verschiedene Verfahren zur kardialen Stabilisierung verwendet werden. Bei einer fulminanten Myokarditis oder septischer Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock zeigt die Anwendung der vaECMO gute Überlebensraten der Erkrankten [22,23]. Die Datenlage zur Anwendung der vaECMO bei Lungenarterienembolie ist bislang begrenzt [17,24].

#### Kontraindikationen

Grundsätzlich sind bei lebensbedrohlichen Situationen Kontraindikation für eine ECMO-Therapie als relativ zu sehen [19]. Allgemeine und spezielle Kontraindikationen der ELSO-Leitlinie können der nachfolgenden Tabelle 2 entnommen werden. Die Risiken des Verfahrens sollten gegen den potenziellen Nutzen für den Erkrankten abgewogen werden.

In der Literatur werden Überlegungen angeführt, welche gegen eine ECMO-Therapie sprechen können. Schwere Gerinnungsstörungen, wie auch die HIT Typ II stellen ein Problem, aber mittlerweile keine Kontraindikation mehr für eine ECMO-Therapie dar [1,19,21,25,26].

Tabelle 2 Allgemeine und spezielle Kontraindikationen für vvECMO und vaECMO (Übernommen aus [1,19,21,25,26]); vvECMO = venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung; vaECMO = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

<b>Allgemeine Kontraindikationen</b>	
Lebenserwartung <1 Jahr	
Irreversible Komorbiditäten wie maligne Erkrankung im Endstadium oder zerebrale Schädigung	
Alter/Fortgeschrittenes Alter	
Schwere Thrombopenie	
Kontraindikation für Antikoagulation	
Allogene Stammzelltransplantation	
Ablehnung durch den Erkrankten	
<b>Spezielle Kontraindikationen vvECMO</b>	
Mechanische Beatmung über >7 Tagen mit Plateaudruck >30 mmHg und FiO <sub>2</sub> >90%	
Immunsuppression (absolute Neutropenie <400/ $\mu$ l)	
Kürzliche oder aktuelle Hirnblutung	
<b>Spezielle Kontraindikation vaECMO</b>	
<i>Absolut</i>	Irreversible Herzschädigung und keine Transplantation oder ventrikuläres Assist device möglich
	Prolongierte kardiopulmonale Reanimation ohne adäquate Gewebepfusion
	Compliance (Kognitiv, psychiatrisch, soziale Aspekte)

### 2.1.5 Häufige Komplikationen

Die ECMO ist als hochinvasives Verfahren durchaus komplikationsbehaftet. Komplikationen bei ECMO können laut ELSO in patientenassoziierte, sowie technisch bedingte Komplikationen unterschieden werden [17,27]. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3. Die Inzidenz an thromboembolischen Ereignissen ist unklar. Thrombosierungen am Oxygenator wurden bei knapp 13% der Erkrankten beschrieben. Gerinnsel in anderen Abschnitten des ECMO-Systems fanden sich häufiger unter vaECMO als unter vvECMO. Der Anteil an ZNS-Ischämien liegt bei ca. 3,5% [5]. Aufgrund der Gerinnungsaktivierung im ECMO-System kommt es neben Thrombosierungen und relevanten Blutungen häufig zu einer Thrombozytopenie bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung.

Als weitere typische Komplikationen sind zu nennen:

- Iatrogene Verletzungen und Fehlkanülierung
- Minderperfusion des Beines an der arteriellen Kanülierung unter vaECMO, die eventuell eine antegrade Perfusion am betroffenen Bein erfordert
- Ein Ansaugen der Kanülierung im venösen Gefäßsystem, welches i.d.R. durch Volumengabe gebessert werden kann
- Gefahr der Rezirkulation, in Form der Entnahme des oxygenierten Blutes direkt durch die Entzugskanüle

- Krampfanfälle
- Infektionen [5,17,27]

Tabelle 3 Relevante Komplikationen unter ECMO-Therapie (Übernommen aus [17,28]); ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Ursachen unerwünschter Ereignisse	vvECMO (Anteil in Prozent)	vaECMO (Anteil in Prozent)
<b>Technisch bedingt</b>		
Fehlfunktion Pumpe	1,5	0,8
Ausfall Oxygenator	9,1	6,6
<b>Erkrankten abhängig</b>		
Blutungen der Kanülierungsstellen	18,3	18,5
Blutungen operativer Wunden	10,5	20,2
Pulmonale Blutung	6,1	3,1
ZNS-Blutung	3,9	2,2
ZNS-Ischämie	2,0	3,8
Infektionen	17,5	13,0

## 2.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Die HIT ist eine nicht-erwünschte Arzneimittelreaktion [29]. Dabei werden zwei Typen unterschieden:

Zum einen die HIT Typ I, eine nicht-immunologische Reaktion zwischen Heparin und Thrombozyten. Hierbei kommt es zu einem geringfügigen Abfall der Thrombozytenzahl [30,31]. In der Regel findet sich dieses Phänomen bei rund 25% der Erkrankten mit höherdosierter intravenöser Heparinisierung. Es tritt innerhalb der ersten Behandlungstage auf und der Thrombozytenwert fällt dabei meist nicht um mehr als 30%, sehr selten unter 100.000/ $\mu$ l, ab. Thromboembolische Ereignisse finden sich nicht, ebenso wenig scheint die Blutungsneigung über das Maß erhöht. Weder eine spezifische Testung noch Therapie sind möglich bzw. notwendig. Die Thrombozytenzahl normalisiert sich trotz fortgesetzter Heparintherapie häufig von selbst [30,32–34].

Die HIT Typ II ist eine medikamenteninduzierte, immunologisch-vermittelte Thrombozytopenie, welche normalerweise ca. fünf bis zehn Tage nach Heparinexposition auftritt. Hier kommt es zur Bildung von IgG-Antikörpern und Aktivierung der Thrombozyten mit konsekutiven, zum Teil schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen. Die Pathophysiologie dieses Krankheitsbilds wird in der Folge genauer beleuchtet (siehe 2.2.1) [33].

Die HIT Typ II erhöht das Risiko für die Entstehung eines thromboembolischen Ereignisses um mehr als 50%. Sie wurde 1958 erstmalig beschrieben [33,35,36].

Normalerweise bezeichnet in der medizinischen Terminologie der Begriff der „heparininduzierten Thrombozytopenie“ die unerwünschte Arzneimittelreaktion HIT Typ II [33].

Um auf die Pathophysiologie, Häufigkeit und Risikofaktoren der HIT Typ II eingehen zu können, ist es vorab wichtig, den Unterschied zwischen der Antikörperbildung gegen PF4/Heparin (*Immunisierung*) und der *klinischen HIT Typ II* zu verstehen. Letztere geht klassischerweise neben der Antikörperbildung mit einer Thrombozytopenie und/oder Thromboembolieeigung einher [37].

Wie in Abbildung 4 anschaulich dargestellt, ist das Risiko einer klinischen HIT Typ II durch Thrombozytenaktivierung vor allem mit PF4/Heparin-Antikörper vom IgG-Typ assoziiert.

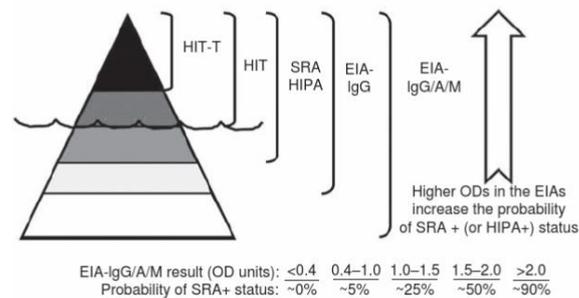


Abbildung 4 Sogenanntes „Eisbergmodell“ der HIT Typ II. Klinische HIT mit (HIT-T) oder ohne Thromboembolie ist oberhalb der Wasserlinie dargestellt; Der Bereich unterhalb der Wasserlinie repräsentiert die subklinische PF4/Heparin-Antikörperservokonversion; Drei Typen von Assays sind hochsensitiv für die Diagnose der HIT Typ II: Die Thrombozytenaktivierungstests mit gewaschenen Thrombozyten (SRA und HIPA), der IgG-spezifische PF4-Enzymimmunoassay (EIA-IgG), sowie der unspezifische Enzymimmunoassay für PF4/Heparin-Antikörper vom IgG/A/M-Typ (EIA-IgG/A/M); Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für einen positiven SRA (SRA+) oder HIPA (HIPA+) Test ist abhängig von der optischen Dichte (OD) des Enzymimmunoassays (Quelle aus [37]). HIT Typ II = heparininduzierte Thrombozytopenie; PF4 = Plättchenfaktor 4; SRA = Serotoninfreisetzungstest; HIPA = heparininduzierter Plättchenaktivierungstest;

Im Allgemeinen finden sich für die Inzidenz der HIT Typ II in der Literatur Angaben von weniger als 0,1% bei internistischen Erkrankten unter Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH). Im Vergleich dazu steigt das Risiko für eine HIT Typ II bei größeren operativen Eingriffen mit unfraktioniertem Heparin (UFH) auf bis zu 2 bis 5% [29]. Die Diagnose der HIT Typ II ist bei kritisch Kranken auf Intensivstation (ITS) deutlich seltener in der Literatur mit einer Inzidenz von rund 0,3% bis 0,5% beschrieben [36,38,39]. Im Zusammenhang mit der Anwendung einer ECMO finden sich zur Inzidenz der HIT Typ II in der Literatur unterschiedlichste Angaben von knapp 1% bis 17% [40–42].

### 2.2.1 Pathophysiologie der HIT Typ II

Der HIT Typ II liegt eine Immunreaktion zugrunde. Steigt unter verschiedenen Bedingungen die Konzentration des körpereigenen Proteins Plättchenfaktor 4 (PF4) im Blut an, bindet dieses an applizierte Heparinmoleküle an der Oberfläche der Thrombozyten. Die Komplexierung mit Heparin führt zu einer Konformationsänderung im PF4. Durch dieses Neoepitop wird eine T-Zell-vermittelte Immunantwort in Gang gesetzt. Antikörper der IgG-Klasse, vereinzelt der IgA- und IgM-Klasse, werden gebildet. Die Immunkomplexe aus PF4, Heparin und PF4/Heparin-Antikörper binden mit ihrem Fc-Teil an den spezifischen

Fc-Rezeptor  $\gamma$ IIa an der Thrombozytenoberfläche und induzieren eine Thrombozytenaktivierung mit konsekutiver Vernetzung [34,43]. Eine anschauliche Darstellung findet sich in der nachfolgenden Abbildung 5. Die Antikörperbildung durch Plasmazellen ist nicht abgebildet.

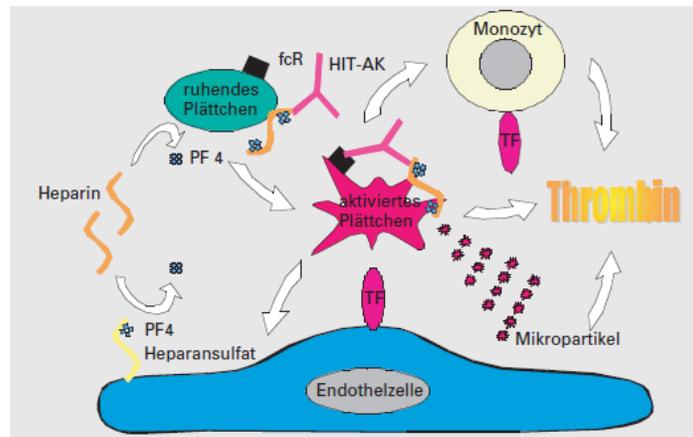


Abbildung 5 Pathophysiologie der HIT Typ II (Übernommen aus [44]); HIT Typ II = heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II

In über 80% der Erkrankten mit symptomatischer HIT Typ II finden sich Antikörper der IgG-Klasse. IgA und IgM spielen eine untergeordnete Rolle [38]. In Zusammenschau muss für das Risiko einer klinisch auffälligen HIT Typ II immer die Antikörperkonzentration, die Antikörperaffinität, sowie die klinischen Konditionen eines Erkrankten betrachtet werden. Antikörper der HIT Typ II sind normalerweise nur wenige Wochen nach der akuten Reaktion nachweisbar. Ein Nachweisversuch mehr als drei Monate nach Heparin-Exposition ist nicht mehr sinnvoll [34,45].

Eine kurze Erwähnung soll an dieser Stelle das sogenannte spontane HIT-Syndrom oder die heparinunabhängige HIT finden. Erkrankte zeigen dabei die klinischen Symptome und eine positive Labortestung trotz fehlender Heparinapplikation wie bei der klassischen HIT Typ II.

### 2.2.2 Risikofaktoren der HIT Typ II

Zu relevanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIT Typ II gehören neben dem Alter der Erkrankten, dem Geschlecht und der Heparindosierung auch die Heparinart. Durch die Anwendung bovinen Heparins steigt das Risiko der Entwicklung einer HIT Typ II im Vergleich zu porzinem Heparin [33,46,47]. Postoperative Erkrankte, vor allem kardi-chirurgische und orthopädische, sind gefährdeter als internistische Erkrankte [34]. Aufgrund der unterschiedlichen Molekülkonstruktion steigt das Risiko einer HIT Typ II bei der Anwendung von UFH im Vergleich zu NMH an [30,37]. Dieser Sachverhalt muss allerdings immer in Hinblick auf die Erkranktenpopulation betrachtet werden. Eine Übersicht dazu findet sich in Abbildung 6 [34].

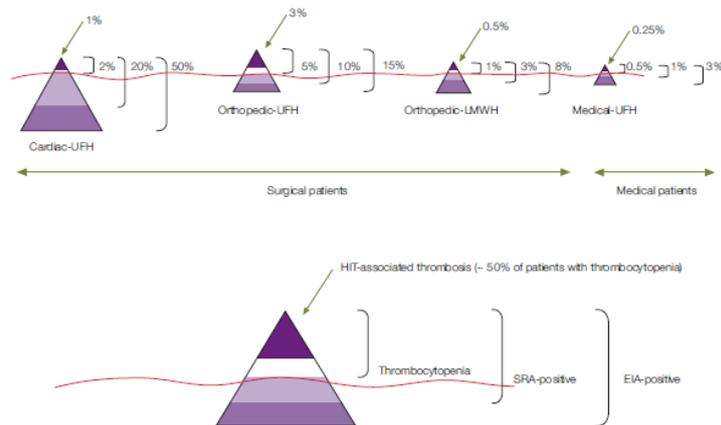


Abbildung 6 Eisbergmodell der heparininduzierten Thrombozytopenie in operativen und internistischen Erkranktenpopulationen; SRA = Serotoninreleaseassay. EIA = Enzymimmunoassay (Übernommen aus [34,37])

### 2.2.3 Klinische Symptome der HIT Typ II

**Thrombozytopenie.** Das häufigste Symptom der HIT Typ II ist ein Thrombozytenabfall. Dabei fällt die Thrombozytenzahl um mehr als 50% vom Ausgangswert. Es tritt bei 95% aller Erkrankten auf. I.d.R. liegt eine moderate Thrombozytopenie mit absoluten Thrombozytenwerten von 40 bis 80 G/L vor. Rund 90% der Erkrankten zeigen Plättchenzahlen von 15 bis 150 G/L. Bei Thrombozytenzahlen unter 15 G/L gilt eine HIT Typ II als nahezu ausgeschlossen. Die HIT Typ II ohne Thrombozytopenie ist eine Seltenheit. Ca. 85 bis 90% der Erkrankten mit einer HIT Typ II haben eine Thrombozytopenie [43,47].

**Thrombosen.** Charakteristisch imponieren die Thrombosierungen als helle Fibrin-Thrombozyten-Aggregate, weshalb das Phänomen auch als *white clot syndrome* bekannt ist [30,43,48]. Das absolute Risiko eines thrombotischen Ereignisses bei der HIT Typ II liegt bei 35 bis 75%. Im Übermaß erleiden Erkrankte vor allem venöse Thrombosen, aber auch Lungenarterienembolien. Arterielle Gefäßverschlüsse oder intrakardiale Gerinnsel entstehen deutlich seltener mit einem geschätzten Verhältnis von vier venösen zu einem arteriellen Ereignis. Besonders arterielle Verschlüsse bilden sich oft erst im späteren Krankheitsverlauf, wenn trotz klinischer Hinweise auf eine HIT Typ II die Heparinisierung in meist höherer Dosis fortgesetzt wird. I.d.R. zeigt sich das thromboembolische Ereignis zeitgleich mit oder etwas nach dem akuten Thrombozytenzahlabfall. Allerdings findet sich in rund 25% der Ereignisse die Thrombenbildung bereits vor Abfall der Thrombozyten [29]. Eine anschauliche Übersicht zu bevorzugten Thromboselokalisationen findet sich in Tabelle 4 [43,49–51].

**Weitere Symptome.** Erste Hinweise sind häufig ein fehlendes Ansprechen der aktivierten Koagulationszeit (ACT) oder aPTT trotz hoher Heparindosierungen oder der übermäßigen Bildung von Clots am Filter der Hämodialyse. Typisch ist bei einer subkutanen Applikation der Heparine eine Hautnekrotisierung im Bereich der Einstichstelle [52]. Blutungen bei einer Thrombozytopenie aufgrund einer HIT Typ II sind eine absolute Seltenheit.

**Letalität.** Bei arterieller Thrombosierung unter HIT Typ II liegt die Letalität aktuell noch bei rund 20%. Durch eine frühe Diagnosestellung konnte diese in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden [43,51,53].

Tabelle 4 Klinische Manifestation mit geschätzter relativer Häufigkeit (Übernommen aus [43,44])

Venös	Arteriell	Weitere
Tiefe Venenthrombose +++++	Akute Ischämie der (unteren) Extremität +++	Hautnekrosen bzw. -ulzera (auch ohne zeitgleiche Thrombopenie) +
Lungenembolie +++++	Zerebrovaskulärer Infarkt ++	Akute systemische Reaktion nach Bolusinjektion (+)
Zerebrale (Sinus-) Thrombose (+)	Myokardinfarkt +	Dekompensierte intravaskuläre Gerinnung (+)
Hämorrhagische Neben- nierennekrose (thrombotisch) (+)	Thrombosen anderer Arterien (+)	Verschluss von Hämodialysefiltern (?)
Andere Venenthrombosen (+)		
+++++ häufigste Manifestation +++++ sehr häufig +++ häufig ++ gelegentlich + selten (+) sehr selten (?) Häufigkeit nicht bekannt		

#### 2.2.4 Differentialdiagnosen der Thrombozytopenie mit und ohne Thrombosierung

##### Thrombozytopenie bei kritisch Kranken auf Intensivstation

Die Prävalenz einer Thrombozytopenie bei kritisch Kranken auf der ITS liegt bei bis zu 60%. Ein Drittel aller kritisch Kranken weist bereits bei ITS-Aufnahme eine Thrombozytopenie auf [54,55]. Ursachen einer isolierten Thrombozytopenie beim kritischen Kranken während einer intensivmedizinischen Behandlung können vielfältig sein, was die Diagnosefindung der HIT Typ II zusätzlich erschwert.

Dabei kann eine Einteilung in die vier häufigsten Gründe für eine Thrombozytopenie hilfreich sein:

1. Hämodilution
2. Verringerte Thrombozytenproduktion
3. Gesteigerter Thrombozytenverbrauch (*nicht-immunologisch*)
4. Gesteigerter Thrombozytenverbrauch (*immunologisch*):

Häufige Gründe sind neben einer Sepsis mit oder ohne Multiorganversagen, Kreislauf- oder akutem Leberversagen auch die Anwendung einer ECMO mit Thrombozytenaktivierung. In der Regel erhöht sich bei diesen Formen der Thrombozytopenie das Blutungsrisiko deutlich [8,56–58].

### Medikamenteninduzierte Thrombozytopenien

Als besondere Differentialdiagnose soll an dieser Stelle die medikamenteninduzierten Thrombozytopenien erwähnt sein. Bei der medikamentinduzierten Immuntrombozytopenie (MITP) werden bislang verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Hierbei binden Antikörper in Anwesenheit verschiedener Medikamente an Thrombozyten und führen somit zu einem Abbau. Dieses Phänomen findet sich beispielsweise bei der penicillin- oder carbimazolinduzierten Thrombozytopenie. Häufig fallen die Thrombozytenwerte nach sieben bis zehn Tagen bis unter 20.000/ $\mu$ l. Es zeigen sich Petechien und Schleimhautblutungen. Neben häufig angewendeten Antibiotika (Piperacillin/Tazobactam, Linezolid) können Antiepileptika (z. B. Carbamazepin oder Valproat) sowie nichtsteroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Naproxen) im Zusammenhang mit Thrombozytopenien stehen [34,58].

### Thromboembolien und Thrombopenie mit negativer laborchemischer HIT Typ II Testung

Kann bei einer Thrombozytopenie mit thromboembolischen Ereignissen keine positive HIT Typ II Testung gewonnen werden, sollten weitere Krankheitsbilder differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Dazu zählen die disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, eine massive Lungenembolie oder Paraneoplasien.

#### 2.2.5 Diagnostik der HIT Typ II

Seit 2019 existiert am Klinikum der Universität München ein Standard zum Vorgehen bei akuter HIT Typ II nach einem etablierten Stufenschema (Abbildung 7). Nach primärer Bestimmung des 4T-Scores erfolgt bei einem Wert ab vier Punkten ein sofortiger Stopp aller Heparinapplikationen und -kontakte, sowie Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans. Bei Verdacht auf eine akute HIT Typ II kann eine Labortestung in der Abteilung für Transfusionsmedizin veranlasst werden. Neben dem geeigneten Untersuchungsmaterial in Form vom Serum des Erkrankten muss zwingend eine Bestimmung des 4T-Scores bei Anforderung erhoben werden. Weitere Angaben sind optional (siehe Anhang 2). Nach zwei Tagen wird eine Reevaluation nach Erhalt der Testergebnisse empfohlen. Dabei wird der klinische Verlauf mit Veränderung des 4T-Scores und Verlauf der Thrombozytenzahl mit einbezogen (siehe Anhang 1).

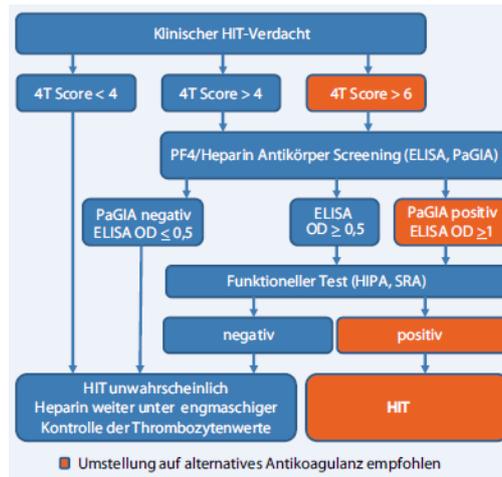


Abbildung 7 Stufenschema zur Diagnostik der HIT Typ II (Übernommen aus [29]); HIT Typ II = heparininduzierte Thrombozytopenie

Die immunhämatische Testung erfolgte am LMU Klinikum zum Zeitpunkt der Studie anhand einer Antikörper-Schnelltestung mit ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test® (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) [59,60]. Der ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test® zeichnet sich als Schnelltest durch einen besonders hohen negativen prädiktiven Wert aus. In Studien werden negative prädiktive Werte von 99,5% bis 100% sowie eine Sensitivität von 94% aufgezeigt [59,61,62].

Ein Partikelgelimmunoassay (PaGIA) dient der schnellen Detektion von PF4/Heparin-Antikörper vom IgG-Typ. Hier binden PF4/Heparin-Antikörper aus dem Erkranktenserum an PF4/Heparin-beschichtete Polystyrolpartikel mit Rotfärbung. Während der Zentrifugation werden die gebundenen roten Partikel der Positivprobe aufgrund ihrer Partikelgröße von Antihumanglobulin in der Gelsäule an der Oberfläche zurückgehalten. Bei der Negativprobe werden die ungebundenen roten Partikel ungehindert an den Boden der Probe zentrifugiert. Eine qualitative Auswertung erfolgt visuell. In Abbildung 8 ist das Testprinzip dargestellt. Somit findet er vor allem bei einer Schnelltestung auf Ausschluss einer HIT Typ II in Kombination mit einer Vortestwahrscheinlichkeit des 4T-Scores Anwendung [62,63].

Bei einem positiven Ergebnis erfolgen zwei verschiedene Bestätigungstests:

Der Enzymimmunoassay (ELISA) ZYMUTEST™ HIA IgG (HYPHEN BioMed SASU, Neuville-sur-Oise, Frankreich) ist zur qualitativen Identifikation Heparin/PF4-Antikörper vom IgG-Typ geeignet. Ein ELISA eignet sich somit vor allem zum Ausschluss einer HIT Typ II [29,61,64,65].

Der Chemilumineszenz-Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (Instrumentation Laboratory, Bedford, USA) detektiert Heparin/PF4-Antikörper vom IgG-Typ. In diesem Testsystem werden HIT Typ II Antikörper ab einem Wert von 1,00 U/ml angezeigt [65,66]. Der Chemilumineszenz-Immunoassay detektiert vollautomatisch PF4/Heparin-Antikörper, welche an magnetische Partikel binden, die mit PF4/Polyvinylsulfonaten beschichtet sind. Es erfolgt die weitere Zugabe eines mit Isoluminol-gekoppelten Anti-IgG-Antikörper und

eines Chemilumineszenz. In direkter Proportionalität zur Konzentration des anti-IgG-Antikörpers wird nun Licht emittiert. Die Auswertung erfolgt anhand festgeschriebener Cut-off-Werte.

Idealerweise sollte bei einem positiven Antigentest im Anschluss die Durchführung eines Funktionstests wie der Serotoninfreisetzungstest oder der heparininduzierte Plättchenaktivierungstest (HIPA) erfolgen. Funktionstests zeigen bislang das günstigste Verhältnis von hoher Spezifität und hoher Sensitivität. Durch IgG-spezifische PF4/Heparin-Antikörper aus dem Erkranktenserum wird an gewaschenen Thrombozyten gesunder Spender in Anwesenheit von Heparin in verschiedenen Konzentrationen eine Aktivierung induziert. Das Verfahren ist technisch sehr anspruchsvoll, aufwendig (Verwendung gewaschener Spenderthrombozyten) und fehleranfällig für falsch negative bzw. positive Ergebnisse. Es müssen Kontrollen mit negativen Seren und schwach positiven zum Vergleich erfolgen [43,45].

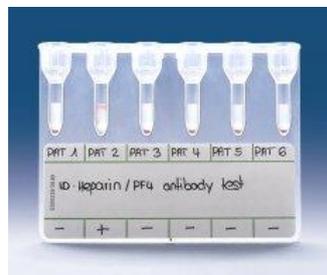


Abbildung 8 ID-PaGIA Heparin/PF4 Antikörpertestkit®; Erkrankter 2 zeigt ein positives Testergebnis (Übernommen aus [60] )

### 2.2.6 Management der HIT Typ II

Sobald ein hoher klinischer Verdacht (4T-Score >6 Punkte, PaGIA positiv, ELISA mit OD >1 oder positiver Funktionstest – siehe Abbildung 7) auf eine HIT Typ II besteht, sollte die Heparinapplikation sofort gestoppt werden. Zudem sollten auch keine versteckten Heparinabgaben erfolgen, wie beispielsweise als Spüllösung arterieller oder venöser Zugänge, Bestandteil einiger Blutprodukte (z.B. PPSB Beriplex®P/N) oder Beschichtung an Filtern, Kathetern oder Schlauchsystemen. Heutzutage sind ECMO-Systeme (alle Bestandteile wie Schlauchsystem, Oxygenator, Zentrifugalpumpe) regelhaft mit rekombinanten Humanalalbumin und Heparin beschichtet. Als Alternative dazu kann bei einer bestätigten, vorbestehenden HIT Typ II auf phosphorylcholinbeschichtete Systeme ausgewichen werden. Bei Diagnose einer HIT Typ II unter laufender ECMO-Therapie ist der Wechsel auf ein heparinfreies ECMO-System nicht notwendig, da es innerhalb weniger Tage nach Beginn der ECMO-Therapie zu Anlagerungen auf der Innenseite des Systems kommt (biolayer-Bildung). Zudem ist die Rolle der Heparinbeschichtung bei der Genese der HIT Typ II fraglich, da das Heparin fest an die Oberfläche gebunden ist und nicht ins Blut des Erkrankten diffundiert. Somit ist nicht mit einer relevanten PF4/Heparin-Komplexbildung zu rechnen [1,67–70]. Generell sollte bei Erkrankten mit einer HIT Typ II Diagnose in der Anamnese ein erneuter Kontakt mit Heparin vermieden werden. Bei der Gruppe der Erkrankten,

welche eine HIT Typ II in der Anamnese aufweisen, aber bei denen keine HIT Typ II-Antikörper mehr nachweisbar sind, kann eine einmalige Gabe von Heparin (beispielweise bei Anwendung einer HLM) durchgeführt werden [43].

### Alternative Antikoagulationen im Allgemeinen

Führend sollte bei der klinischen Diagnose der HIT Typ II in der Akutphase eine Umstellung auf eine alternative und therapeutische Antikoagulation erfolgen. Rund 50% der Erkrankten, welche zum Zeitpunkt des klinischen HIT Typ II-Verdachts keine assoziierte Thrombose aufweisen, erleiden innerhalb der nächsten Wochen ein thromboembolisches Ereignis, sofern die Erkrankten nicht therapeutisch antikoaguliert werden [29,34,71]. Die alternative Antikoagulation sollte bis zur Normalisierung der Thrombozytenwerte fortgeführt werden [34,72]. Zur Anwendung kommen als alternative Antikoagulationen direkte Thrombininhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren. Diese unterscheiden sich vor allem in ihrer Halbwertszeit und ihrem Abbau [10,73]. Eine Zulassung für die alternative Antikoagulation bei HIT Typ II besitzen das Heparinoid Danaparoid (Faktor-Xa-Hemmer und zu kleinem Anteil Faktor-IIa-Hemmer) und Argatroban (Direkter Thrombininhibitor). Fondaparinux (selektiver Faktor-Xa-Hemmer) wird zur Antikoagulation empfohlen, ist dafür aber offiziell nicht zugelassen (*Off label*). Bivalirudin (Direkter Thrombininhibitor) wird ebenfalls zur Antikoagulation empfohlen, ist aber wie Fondaparinux offiziell für die HIT Typ II nicht zugelassen [74–77].

### Argatroban

Argatroban zählt zur Gruppe der direkten Thrombininhibitoren. Es besitzt eine Zulassung für die Anwendung bei der Diagnose HIT Typ II. Argatroban ist hier besonders wirksam, da bei der HIT Typ II eine übermäßige Thrombinaktivierung vorliegt [78]. Die Applikation erfolgt intravenös. Argatroban besitzt eine Halbwertszeit von ca. 45 Minuten. Seine Metabolisierung erfolgt nahezu ausschließlich über die Leber. Somit ist die Anwendung auch bei einer renalen Insuffizienz recht sicher. Eine Leberinsuffizienz erfordert eine Dosisanpassung, eine schwere Leberinsuffizienz muss wohl als Kontraindikation gesehen werden. Eine Überwachung der Argatrobantherapie kann anhand der aPTT oder ACT erfolgen. Die aPTT unter ECMO-Therapie sollte idealerweise das 1,5-fache des Normwertes betragen, i.d.R. mit einer Ziel-aPTT von 50 bis 80 Sekunden [19,20,79]. Die initiale Standarddosierung liegt bei 2 µg/kgKG/min. Bei kritischen Kranken kann eine Dosisreduzierung auf 0,5 µg/kgKG/min notwendig sein. Eine Dosisadaptation sollte dann anhand der angestrebten Ziel-aPTT erfolgen [70,77,80]. Argatroban hat keinen immunogenen Effekt und eine Bildung von anti-Argatroban-Antikörpern ist unwahrscheinlich [81]. Ein Nachteil des Argatrobans liegt in einem fehlenden Antidot. Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann nur ein Argatrobanstopp und eine supportive Therapie erfolgen.

## 2.3 Klinische Diagnose einer HIT Typ II bei ECMO-Therapie

### 2.3.1 Offizielle Empfehlungen zur Antikoagulation bei ECMO-Anwendung und heparin-induzierter Thrombozytopenie

Beim Unterkapitel der ELSO *Anticoagulation Guideline* zur heparininduzierten Thrombozytopenie wird vor allem auf die Diagnostik der HIT Typ II, nicht aber auf konkrete Empfehlungen zu alternativen Antikoagulanzen eingegangen. Dennoch werden insbesondere direkte Thrombininhibitoren als neuere Antikoagulanzen kurz beleuchtet. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auf die Anwendung von Argatroban verwiesen, welches bislang als häufigstes alternatives Antikoagulans bei ECMO-Therapie in der Literatur beschrieben wird [18].

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zu „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ – „Kapitel 6.4. Extrakorporale Austauschverfahren“ finden sich keinerlei Empfehlungen zur alternativen Antikoagulation bei ECMO-Therapie mit der Diagnose der HIT Typ II [82].

In der Oktober 2021 erschienen S3 Leitlinie „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen“ wird in dem Unterkapitel „ECLS-Antikoagulationsstrategien“ bei HIT Typ II ein alternatives Antikoagulans empfohlen. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit wird Argatroban empfohlen, wobei auch andere Medikamente, wie Bivalirudin als weitere Möglichkeiten genannt werden [74].

Auch die deutsche S3-Leitlinie zu „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ – „Kapitel 2.6.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)“ gibt keine konkreten Empfehlungen zur alternativen Antikoagulation, sondern verweist auf die „American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“ [83]. Hier wird nicht explizit auf die HIT Typ II eingegangen, aber auf Fondaparinux als gleichwertige Alternative zu NMH hingewiesen [84].

Mittlerweile findet man in der Literatur zahlreiche Studien oder Fallberichte zu verschiedenen alternativen Antikoagulanzen bei ECMO-Therapie.

### 2.3.2 Aktuelle Studienlage zum Einsatz alternativer Antikoagulanzen bei ECMO-Erkrankten

Bereits 2020 konnten Klingele et al. in einer retrospektiven Studie einen vergleichbaren Einfluss von Heparin und Argatroban auf Blutungskomplikationen im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe in der postoperativen Phase aufzeigen [85].

In einer 2018 erschienenen retrospektiven Studie von Kimmoun et al. konnte geschlossen werden, dass eine HIT Typ II als Ursache einer Thrombozytopenie unter vaECMO-Therapie sehr selten, aber mit einer hohen Mortalität verbunden ist [86].

Bereits eine zehnfach niedrigere Dosierung als die vom Hersteller empfohlene Dosierung sorgte bei kritisch Kranken unter vvECMO-Therapie bereits für eine suffiziente Antikoagulation, wie eine Studie von Beiderlinden et al. aus dem Jahr 2007 zeigte [70].

Das Team um Choi hatte sich in einer systematischen Übersichtsarbeit aus 2019 zum Ziel gemacht, die Inzidenz der HIT Typ II unter ECLS-Therapie zu recherchieren. Weiter sollten die Charakteristika und Endergebnisse von Behandelten mit HIT Typ II unter vvECMO- und vaECMO-Therapie in Erfahrung gebracht werden. Das Ergebnis der Arbeitsgruppe zeigte, dass Erkrankte mit vaECMO-Therapie ein höheres Risiko für schwere Thrombozytopenien und arterielle Thromboembolien hatten als unter vvECMO. Im Gegensatz dazu reduzierte sich das Risiko in der vaECMO-Gruppe für Thrombosen am ECMO-System und der Notwendigkeit eines Systemwechsels im Vergleich zu vvECMO [42].

In einer 2021 erschienenen Propensity Score Matched Beobachtungsstudie von Fisser et al. konnte gezeigt werden, dass Argatroban unter vvECMO-Therapie hinsichtlich Thrombose- und Blutungsrisiko UFH nicht unterlegen war [87].

### 3 Zielsetzung

Wie bis hierhin dargelegt, gilt eine Thrombopenie als häufige Diagnose bei kritisch Kranken, und insbesondere unter ECMO-Therapie. Die HIT Typ II ist eine von vielen Differentialdiagnosen. Angaben zu ihrer Inzidenz sind allenfalls punktuell zu finden. Ein einheitliches Management gibt es bislang nicht. In der vorliegenden Arbeit soll das Kollektiv von kritischen Kranken unter ECMO-Therapie und mit der Diagnose HIT Typ II am LMU Klinikum deskriptiv beschrieben werden. Folgende Punkte sollen dabei näher beleuchtet werden:

1. Thrombozytopenie ist eine häufige Diagnose des kritischen Kranken. Zur Inzidenz einer der seltenen Ätiologien, der HIT Typ II, finden sich in der Literatur wenig Angaben. Welche Inzidenz kann für das untersuchte Kollektiv ermittelt werden?
2. Thrombozytopenie ist eine häufige Diagnose des kritischen Kranken. Die Ursachen sind vielfältig und die gezielte Erhebung verschiedener Differentialdiagnosen ist nötig, um Überdiagnostik zu vermeiden. Was muss in der Differentialdiagnostik bei Thrombozytopenie auf der ITS berücksichtigt werden? Wie kann die HIT Typ II strukturiert und zielgerichtet ausgeschlossen oder nachgewiesen werden?
3. Gibt es Eigenschaften des untersuchten Kollektivs, welche den Krankheitsverlauf kritisch Kranker mit HIT Typ II und ECMO-Therapie relevant beeinflussen?
4. Beim klinischen Verdacht der HIT Typ II muss umgehend ein Heparinstopp erfolgen und auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt werden. Argatroban ist ein zugelassenes Antikoagulans, welches weltweit häufig im Rahmen der HIT Typ II in Anwendung ist. Zeigt sich Argatroban dem UFH hinsichtlich Blutungskomplikationen und Thromboserisiko als gleichwertiges Antikoagulans?

## 4 Material und Methoden

In dieser deskriptiven Studie wurden retrospektiv relevante Daten kritischer Kranker erhoben, welche während ihrer intensivmedizinischen Behandlung sowohl eine ECMO-Therapie als auch die Diagnose einer HIT Typ II erhielten.

### 4.1 Ethische Grundsätze

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung wurden zur Klärung der wissenschaftlichen Fragestellung berücksichtigt. Im Folgenden wurde das Vorhaben der Ethikkommission des LMU Klinikums zur Begutachtung vorgelegt und von dieser positiv beschieden (Vorgangsnummer 20-807).

Die Studie erfolgte in Form einer retrospektiven Datenanalyse. Dazu wurden sämtliche Krankenakten gesichtet und die entsprechenden Daten gesammelt, gespeichert und abschließend irreversibel anonymisiert. Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz wurden dabei eingehalten. Es erfolgte keine Handlung am Erkrankten. Somit waren keine Information und Einverständniserklärung der Erkrankten notwendig.

### 4.2 Datenerhebung

Es wurden alle Erkrankten aus dem klinischen Arbeitsplatzsystem des LMU Klinikums erfasst, welche in einem Aufenthalt die zeitgleichen Kodierungen

1. des ICD-Codes D69.5 *Sekundäre Thrombozytopenie*
2. und des OPS-Codes 8-852 *Extrakorporaler Gasaustausch ohne und mit Herzunterstützung und Prä-ECMO-Therapie*

im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 aufwiesen.

Kinder unter 18 Jahren wurden bereits hier ausgeschlossen und nicht mit erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte anhand unterschiedlicher Quellen:

- Krankenakte
- Klinikinternes digitales Befundsystem LAMP
- Klinikinternes digitales Befundsystem SAP/KAS
- Intensivmedizinisches Dokumentationssystem QCare

Die erhobenen Daten wurden in einer eigens erstellten Tabelle Microsoft 365®Excel® (Version 16.0, Microsoft, Redmond, USA) hinterlegt und abschließend anonymisiert.

### 4.3 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wird als Aufnahme und zusammenhängender Aufenthalt auf den kardiologischen, herzchirurgischen und anästhesiologischen Intensivstationen des LMU Klinikums am Campus Großhadern, sowie der herzchirurgischen Intensivstation an der Herzklinik am Augustinum im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 definiert.

### 4.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Für das Erkranktenkollektiv nach 4.2 wurden folgende Einschlusskriterien getroffen:

- Anwendung einer vvECMO, vaECMO oder einer pumpenlosen Lungenunterstützung (iLA) über mehr als 48 Stunden
- und mindestens ein positiver HIT-Typ II Schnelltest  
und  
mindestens ein positiver Antigentest oder ein positiver Funktionstest  
oder  
HIT Typ II-Diagnose durch einen Facharzt für Transfusionsmedizin während des ITS-Aufenthalts
- und Anwendung von UFH oder NMH während oder innerhalb von 12 Wochen vor ITS-Aufnahme
- und Anwendung von Argatroban als alternatives Antikoagulans während des ITS-Aufenthaltes

Ausgeschlossen wurden Erkrankte mit Anwendung eines kardialen Unterstützungssystems während des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie einer vorbekannten Diagnose HIT Typ II.

### 4.5 Erhobene Parameter mit Ergänzungen zur Erhebung

Zu allen Erkrankten wurden die jeweiligen Daten zu relevanten Aspekten des Intensivaufenthalts erfasst.

#### 4.5.1 Sequential organ failure assessment score und relevante Laborwerte

Sequential organ failure assessment score (SOFA-Score) und relevante Laborwerte (Hämoglobin, Kreatinin, Bilirubin (gesamt), Interleukin-6, aPTT, Lactatdehydrogenase (LDH)) wurden, sofern alle nötigen Informationen zur Erhebung vorlagen, zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben:

- Tag der Aufnahme auf ITS
- Tag der Anlage des ECMO-Systems
- Tag der Entfernung des ECMO-Systems
- Tag der Entlassung von ITS

Bei allen Laborwerten handelte es sich um jene, welche zeitlich unmittelbar am bzw. vor dem jeweiligen Zeitpunkt erhoben wurden. Die Laborparameter bei Aufnahme auf ITS wurden aus der ersten Laborabnahme entnommen, welche unmittelbar auf der ITS erhoben wurde. Bei dem Labor bei Implantation der ECMO handelt es sich um jenes Labor, welches zuletzt vor ECMO-Anlage erhoben wurde. Darunter fallen externe Labore bei externer ECMO-Anlage, Laboranalysen aus dem Schockraum, prä- oder intraoperative Blutanalysen vor Aufnahme auf ITS oder das regelhafte 7-Uhr-Labor auf ITS. Bei den Laboren bei ECMO-Explantation und bei Entlassung von ITS fallen auch jene, welche zuletzt unmittelbar vor dem Versterben eines Erkrankten erhoben wurden.

#### 4.5.2 Blutprodukte und Gerinnungspräparate

Applizierte Blutprodukte und Gerinnungspräparate (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma (FFP), Prothrombinkomplex-Konzentrat

(PPSB) heparinhaltig, Antithrombin III (AT III), Fibrinogen) wurden zu vier verschiedenen Zeiträumen während des ITS-Aufenthalts erhoben:

- Gesamtzahl oder -dosierung während des ITS-Aufenthalts
- Gesamtzahl oder -dosierung unter ECMO-Therapie gesamt
- Gesamtzahl oder -dosierung unter ECMO-Therapie unter Heparinangabe
- Gesamtzahl oder -dosierung unter ECMO-Therapie unter Argatrobangabe

Intraoperative Gaben und Gaben im Schockraum wurden miterfasst, sofern anschließend eine direkte Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte. Bei Bluttransfusionen wurde nicht zwischen autologen und homologen Präparaten unterschieden.

### 4.5.3 Durchschnittliche aPTT

Die durchschnittliche aPTT wurde zu sechs verschiedenen Zeiträumen während des Aufenthalts auf ITS erhoben:

- während des Aufenthalts auf ITS
- während der ECMO-Therapie
- unter Heparinangabe
- unter Argatrobangabe
- während der ECMO-Therapie unter Heparinangabe
- während der ECMO-Therapie unter Argatrobangabe

Generell wurde bei Erkrankten in intensivmedizinischer Behandlung am LMU Klinikum mindestens einmal täglich eine Messung der aPTT (Lupus-sensitiv) durchgeführt. Bei Erkrankten unter therapeutischer aPTT-wirksamer Antikoagulation oder ECMO-Therapie routinemäßig mindestens vier Mal und bei Bedarf noch häufiger.

Unter therapeutischer Antikoagulation wird auf den meisten Intensivstationen am LMU Klinikum im Rahmen der Morgensvisite täglich eine Ziel-aPTT vorgegeben. Diese richtet sich nach den Bedürfnissen der Erkrankten. Generell wird bei Erkrankten mit Indikation zur therapeutischen Antikoagulation eine Ziel-aPTT von 50 bis 60 Sekunden oder bei sehr hohem Thromboserisiko von 60 bis 80 Sekunden angestrebt. Sollte der Erkrankte zugleich eine Blutungsdiathese aufweisen, so wird die Ziel-aPTT situativ nach unten angepasst.

Es wurde für das gesamte Erkranktenkollektiv die täglichen Ziel-aPTT-Vorgaben überprüft und anhand der täglichen aPTT-Werte abgeglichen. Zusätzlich wurde kontrolliert, ob am selben Tag eine aPTT-wirksame Antikoagulation mit Heparin oder Argatroban erfolgte.

Hierbei wurde bei den gemessenen Laborwerten jeder einzelne Wert nach *Ziel-aPTT unterschritten*, *Ziel-aPTT überschritten* oder *Ziel-aPTT erreicht* bewertet. Konnten die Werte an einem Tag zu gleichen Teilen dem Vorgabebereich oder den Abweichungen zugeordnet werden, wurde als Maßgabe der Messwert des 7-Uhr-Labors als ausschlaggebend bewertet. Alle Tage mit alleiniger nicht-aPTT-wirksamer Antikoagulation wie Phenprocoumon oder neuen oralen Antikoagulanzen wurden nicht gewertet.

### 4.5.4 Gabe von thrombozytenbeeinflussenden Medikamenten

Erfasst wurde die Gabe von thrombozytenbeeinflussenden Medikamenten während des ITS-Aufenthalts.

- Einnahme thrombozytopenieverursachender Medikamente bei Aufnahme auf ITS
- verabreichte thrombozytopenieverursachende Medikamente
- verabreichte thromboembolieverursachende Medikamente

Zahlreiche Medikamente enthalten in ihrem pharmakologischen Nebenwirkungsprofil das Symptom *Thrombozytopenie* in unterschiedlicher Häufigkeit. Es wurde für jeden Einzelnen des Erkranktenkollektivs die jeweilige Dauermedikation erfasst, welche eine Thrombozytopenie im Nebenwirkungsprofil mit einer Häufigkeit von mindestens *sehr selten (weniger als 0,01%) bis häufig (zwischen 1% und 10%)* aufwies [88]. Genauso wurden für jeden Einzelnen des Erkranktenkollektivs alle Medikamente mit der Nebenwirkung Thrombozytopenie, welche während des Aufenthalts auf ITS gegeben wurden, erfasst. Dosierung und Dauer der Anwendung wurden nicht miterfasst. Auch Einmalgaben wurden gewertet.

### 4.5.5 Anwendung der Antikoagulanzen

Es wurden verschiedene Aspekte der Antikoagulation des untersuchten Kollektivs erhoben.

- Vorabbehandlung mit UFH und NMH
- Heparin und Anwendungsdauer ITS
- Heparin unter ECMO-Therapie
- Argatroban und Anwendungsdauer ITS
- Argatroban unter ECMO-Therapie
- Anteil der Laufzeiten von Heparin und Argatroban während des ITS Aufenthaltes

Das Erkranktenkollektiv wurde auf eine Vorbehandlung mit UFH oder NMH überprüft. Eine Vorbehandlung wurde positiv befundet, wenn die Behandlung über mindestens fünf Tage innerhalb der vorausgegangenen zwölf Wochen vor Aufnahme auf ITS erfolgt war. Konnte eine Antikoagulansapplikation im Vorfeld nicht sicher ausgeschlossen werden oder ergab sich aus externen Behandlungsakten und Arztbriefen kein eindeutiger zeitlicher Verlauf, wurde eine Vorbehandlung als unbekannt eingestuft.

### 4.5.6 Allgemeine Resultate

Zu den allgemeinen Resultaten zählten die biometrischen Daten (Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI)), die jeweilige Krankheitsgeschichte mit Indikationsdiagnose zur ITS-Aufnahme mit relevanten Vorerkrankungen und das Vorliegen einer stationären Vorbehandlung sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf ITS und Letalität.

### 4.5.7 ECMO-Anwendung

Erfasst wurden die Indikation zur ECMO-Anlage, ECMO-Art, Zeitpunkt der ECMO-Anlage nach Aufnahme auf ITS, die ECMO-Laufzeit, stattgefundenere HIT Typ II-Diagnostik unter ECMO-Therapie sowie die Letalität unter ECMO-Therapie.

Die Tage für Implantation und Explantation der ECMO wurden jeweils als ein ganzer Tag gewertet. Auf eine Differenzierung in Stunden wurde aus Gründen der vorhandenen Unschärfe im Rahmen der retrospektiven Natur der Studie verzichtet. Aus demselben Grund wurde beim Einsatz einer vaECMO die Kanülierung - peripher oder zentral - nicht erfasst.

### 4.5.8 HIT Typ II Verlauf

Beim Verlauf der HIT Typ II wurden alle Laborergebnisse, der 4T-Score, signifikante Abfälle der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert sowie die höchsten und niedrigsten Thrombozytenwerte jeweils während des ITS-Aufenthalts, unter ECMO-Therapie und unter Heparin- und Argatrobangabe ermittelt.

Beim gesamten Erkranktenkollektiv wurde retrospektiv ein 4T-Score für den Tag der ersten positiven Antikörper-Schnelltestung bestimmt. Hierfür wurde der Wert unmittelbar vor bzw. zu Beginn der Heparinexposition als Ausgangswert der Thrombozytenzahl festgelegt. Stieg der Thrombozytenwert unter Heparinexposition zunächst an, wurde der erneute Abfall gewertet. Ein Abfall der Thrombozytenzahl wurde nur als solcher gewertet, wenn die Thrombozytenwerte stabil unter der jeweiligen Grenze für mindestens einen Kalendertag blieben. Falls Informationen zu einer vorangehenden Heparinexposition fehlten, wurde der Thrombozytenverlauf als unbekannt eingestuft. Als Thrombosen wurden nur solche im Gefäßsystem des Erkrankten gewertet. Dokumentierte Thrombusablagerungen am ECMO-System oder am System des Nierenersatzverfahrens wurden nicht als solche gewertet. Bei allen Erkrankten mit HIT Typ II-Verdacht unter ECMO-Therapie wurde zur Erhebung des 4T-Scores eine andere Ursache der Thrombozytopenie als gesichert eingestuft.

### 4.5.9 Thromboembolische Ereignisse

Erfasst wurden alle klinisch apparenten thromboembolischen Ereignisse unter Heparin- und/oder Argatrobangabe (venös und arteriell) sowie sichtbare Fibrin- und/oder Thrombusablagerungen am ECMO-System und/oder am System des Nierenersatzverfahrens während des gesamten ITS-Aufenthaltes. Unterteilt wurde auch hier in Heparin- und/oder Argatrobangabe. Es wurden alle mindestens einmalig dokumentierten Thrombosen gewertet. Neben Thrombosen im venösen und arteriellen Blutgefäß des Erkrankten, erfolgte auch die Erfassung von Fibrin- und/oder Thrombusablagerungen am System des Nierenersatzverfahrens und des ECMO-Systems während des gesamten Intensivaufenthalts.

### 4.5.10 Relevante Blutungsereignisse

Aufgenommen wurden alle relevanten Blutungsereignisse unter Heparin- und/oder Argatrobangabe mit den daraus resultierenden Interventionen. Als relevant wurden jene Blutungsereignisse bewertet, welche eine operative, interventionelle oder endoskopi-

sche Intervention, Gabe von Blutprodukten und/oder Gerinnungspräparaten, Konsultation an operative oder interventionelle Behandler, andere Interventionen durch das Personal der Intensivstation oder eine Therapiezieländerung mit Palliation nach sich zogen.

### 4.5.11 Anwendung eines Nierenersatzverfahren

Ermittelt wurden die Nierenersatzverfahren während des ITS-Aufenthalts und der ECMO-Therapie. Die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens wurde lediglich dichotom erfasst. Eine Differenzierung nach Verfahrensart und - bei ECMO-Behandelten ohnehin nur selten angewandter - Antikoagulation mittels Citrat erfolgte nicht. Die Anwendungsdauer wurde in Tagen erfasst.

### 4.5.12 Verlauf der Ziel-aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung

Abweichungen der Ziel-aPTT wurden zu drei definierten Zeiträumen erhoben: Während des ITS-Aufenthalts, der ECMO-Therapie mit Heparin und der ECMO-Therapie unter Argatroban. In aller Regel wurde die antikoagulatorische Therapie anhand der aPTT überwacht. Dabei wurde die Anzahl der Abweichungen von der Ziel-aPTT in Tagen während des ITS-Aufenthalts, während (sofern vorhanden) der ECMO-Therapie unter Heparin sowie während (sofern vorhanden) der ECMO-Therapie unter Argatroban erfasst. Erkrankte mit Vorgabe einer Ziel-ACT wurden nicht erfasst.

## 4.6 Scoring Systeme

Nachfolgende Scores wurden für alle Erkrankten zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben.

### 4.6.1 4T-Score

Retrospektiv wurde der 4T-Score zum jeweiligen ersten positiven HIT Typ II-Befund erhoben. Bei dem 4T-Score handelt es sich um ein Punktesystem, mit welchem die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT Typ II abgeschätzt werden kann [29,89]. Beurteilt werden dabei die Punkte *Ausmaß des Thrombozytenabfalls vom Ausgangswert, Zeitverlauf des Thrombozytenabfalls (Time) nach Heparinexposition, Auftreten von Thromben und mögliche andere Ursachen (Others)* [90].

Tabelle 5 4T-Score (Übernommen aus [91,92])

<b>Thrombozytenzahl</b>	>50% Abfall oder Tiefpunkt bei $\geq 20/nl$	30-50% Abfall oder Tiefpunkt bei 10-19/nl	<30% Abfall oder Tiefpunkt bei 10/nl
<b>Zeitverlauf des Thrombozytenabfalls</b>	Tag 5-10 nach Heparin-gabe, bei Reexposition innerhalb 30 Tagen $\leq 1$ Tag	>10 Tage, unklarer Verlauf, oder <1 Tag bei Reexposition nach 31-100 Tagen	<4 Tage ohne vorherige Heparinexposition
<b>Manifestation von Thrombosen</b>	nachgewiesene, frische Thrombosen, auch Hautnekrosen	Verdacht auf Thrombose, auch Hautrötungen	keine
<b>Andere Ursachen einer Thrombozytopenie</b>	keine	Möglich	gesichert
<i>Punkte</i>	2	1	0

Die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer HIT Typ II wird in *gering* (0-3 Punkte), *mittel* (4-5 Punkte) und *hoch* (6-8 Punkte) eingestuft [47]. Der Score zeichnet sich vor allem durch einen hohen negativen prädiktiven Wert bei geringem Punktwert aus. Hier kann nur bei weniger als 5% eine HIT Typ II in folgenden Labortests detektiert werden. Im Vergleich dazu kann bei einer hohen Wahrscheinlichkeit in über 80% der Erkrankten eine HIT Typ II im Labor nachgewiesen werden. Da bei einer mittleren Wahrscheinlichkeit verschiedene Ursachen für eine Thrombozytopenie in Frage kommen, empfiehlt sich auch hier eine weitere Labortestung [33,47,89,93,94]. Bei kritisch Kranken mit intensivmedizinischer Behandlung liegt häufig bereits eine gesicherte Ursache für eine Thrombozytopenie vor, weshalb sich der maximal mögliche Punktwert von acht auf sechs Punkte reduziert. Der modifizierte 4T-Score zeigt keinen Unterschied in der Vorhersage eines positiven ELISA anti-PF4 Antikörpertest im Vergleich zum 4T-Score [95].

#### 4.6.2 SOFA Score

Der SOFA Score wurde entwickelt, um Morbidität und Mortalität von kritisch Kranken auf der ITS abschätzen zu können. Anhand sechs verschiedener Parameter wird der Grad der Organdysfunktion ermittelt, welcher mit der Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Dazu gehören:

- Atemtätigkeit anhand von  $PaO_2/FiO_2$
- Zentrales Nervensystem anhand von Glasgow Coma Scale
- Herz-Kreislauf-System anhand von mittlerem arteriellen Blutdruck oder Einsatz von Vasopressoren
- Leberfunktion anhand von Bilirubin (gesamt)
- Blutgerinnung anhand von Thrombozytenzahl
- Nierenfunktion anhand von Kreatinin

Es werden pro Parameter zwischen null und vier Punkte vergeben. Ein maximaler Wert von 24 Punkten kann erreicht werden. Je nach maximalem Punktwert ergeben sich verschiedene Mortalitätswahrscheinlichkeiten: 0 - 6 → <10%; 7 - 9 → 15 - 20%; 10 - 12 → 40 - 50%; 13 - 14 → 50 - 60%; 15 >80%; 16 - 24 >90%. Der SOFA Score zeigt so die Entwicklung von Organschäden im Verlauf [96–98].

### **4.7 Statistische Verfahren**

Die erhobenen Daten der Erkrankten wurden in Microsoft 365®Excel® (Version 16.0, Microsoft, Redmond, USA) gesammelt und dort deskriptiv ausgewertet. Die Daten wurden auf Normalverteilung untersucht. Bei Nicht-Normalverteilung erfolgt die graphische Darstellung als Median (und Interquartilabstand  $Q_1 - Q_3$ ). Zur Datenanalyse wurde IBM® SPSS® Statistics (Version 28.0.0.0, IBM, Ehning, Deutschland) verwendet. Als Signifikanztest wurde der Exakte Test nach Fisher und der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Erkranktenkollektiv

Bei der Datenerhebung nach 4.2 konnten 842 Erkrankte identifiziert werden.

Bei 303 Erkrankten lag kein Verdacht und somit keine Testung auf HIT Typ II vor, bei 482 Erkrankten lag eine negative Testung vor, bei 57 Erkrankten eine positive Testung. Die Bewertung der Testung erfolgte durch die zusammenfassende Beurteilung eines Arztes der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie am LMU Klinikum.

Es kamen die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung (siehe 4.4). Bei sechs Erkrankten war zur weiteren Auswertung die Datenlage ungenügend. Vier Erkrankte wurden ausgeschlossen, da sie an ein Herzunterstützungssystem angeschlossen waren. Ein Erkrankter wurde bei einer ECMO-Laufzeit <48 Stunden ausgeschlossen. Vier Erkrankte wurden ausgeschlossen, da ihnen während ihres ITS-Aufenthalts kein alternatives Antikoagulans appliziert wurde.

In die Auswertung konnten somit 42 Erkrankte einbezogen werden. Alle hatten in ihrem stationären Aufenthalt die neu aufgetretene klinisch und immunhämatologisch bestätigte Diagnose einer HIT Typ II in Kombination mit einer ECMO-Therapie (siehe Abbildung 9).

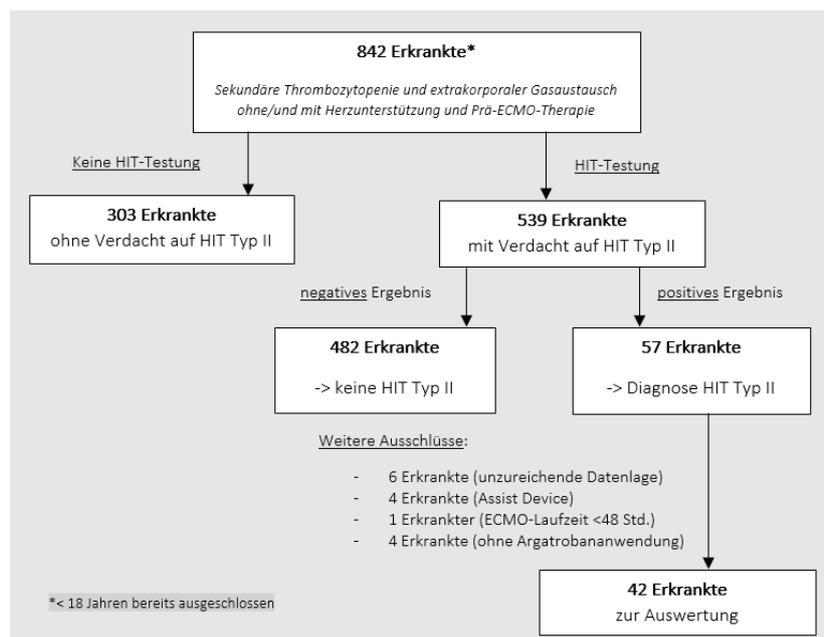


Abbildung 9 Flussdiagramm zur Auswahl des untersuchten Kollektivs (Quelle: Eigene Abbildung)

#### 5.1.1 Behandlungsjahre ITS und ECMO

21 Erkrankte wurden in den Jahren 2009 bis 2015 behandelt. Bei weiteren 21 Erkrankten erfolgte die Behandlung in den Jahren 2016 bis 2018. Eine Übersicht ist in Abbildung 10 dargestellt.

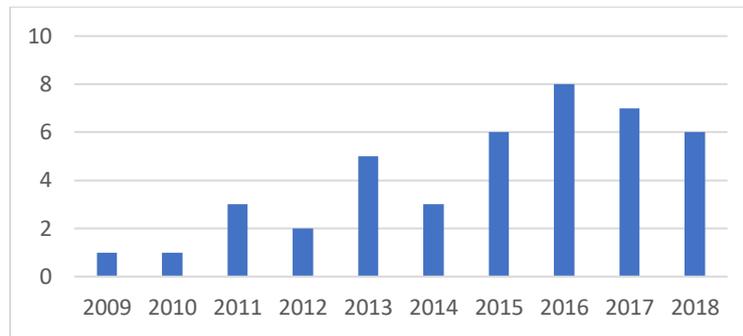


Abbildung 10 Anzahl an ECMO-Anwendungen mit HIT Typ II-Diagnose pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009-2018; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; HIT Typ II = heparininduzierte Thrombozytopenie

### 5.1.2 Biometrische Angaben (Geschlecht, Alter, BMI)

Das Erkranktenkollektiv (n=42) bestand aus 13 Frauen (13/42; 31,0%) und 29 Männern (29/42; 69,0%). Der Altersmedian liegt bei 59,0 (53,6 - 66,6) Jahren. Der BMI befindet sich im Median bei 27,8 (24,1 - 30,4) kg/m<sup>2</sup>.

## 5.2 Indikation zur ITS-Aufnahme

Die Indikation zur Aufnahme auf die ITS gliederte sich in sechs Hauptgruppen und weitere Untergruppen auf und ist detailliert in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6 Übersicht der verschiedenen Indikationen zur ITS-Aufnahme des Erkranktenkollektivs; ITS = Intensivstation

Indikation zur ITS-Aufnahme		Erkranktenzahl (n)
Kardiogener Schock bei (n=19)	Z. n. kardiochirurgischen Eingriff	8
	Myokardinfarkt	6
	zentraler Lungenarterienembolie	2
	dilatativer Kardiomyopathie	1
	Myokarditis	1
	Sepsis	1
Kardiochirurgischer Eingriff postoperativ		7
Respiratorische Insuffizienz bei (n=6)	Lungenfibrose	2
	infektbedingter akuter Exazerbation bei Lungenfibrose	2
	Lungenarterienembolie	1
	Primäres Transplantatversagen bei Z.n. Lungentransplantation	1
ARDS bei (n=7)	Pneumonie	5
	Aspiration	1
	Aspiration und kardiogenem Schock bei nicht steroidalen Antirheumatika- und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer-Intoxikation	1
Präoperative Levosimendangabe bei kardiochirurgischem Kombinationseingriff		2
Z.n. Doppellungentransplantation		1

### 5.3 Diagnostizierte Vorerkrankungen

Es wurden relevante Vorerkrankungen erfasst, die in Tabelle 7 detailliert aufgelistet sind. In der Aufzählung sind mehr Erkrankungen als Erkrankte erfasst, da Mehrfachnennungen möglich sind, sobald mehrere Krankheiten erfasst wurden. Die Mehrzahl der Erkrankten war kardiovaskulär vorerkrankt.

Tabelle 7 Übersicht der diagnostizierten Vorerkrankungen des Erkranktenkollektivs

Diagnostizierte Vorerkrankungen	Erkranktenzahl (n)
Arterieller Hypertonus	17
Nikotinabusus	8
Adipositas	7
Diabetes mellitus	7
Herzinsuffizienz	7
Vorhofflimmern	7
Lungenfibrose	6
Klappenvitium	6
pulmonaler Hypertonus	5
KHK	3
COPD	3
Niereninsuffizienz	3
Immunsuppression	3
Leberinsuffizienz	2
Maligne Erkrankung	2

### 5.4 Aufenthaltsdauer der Erkrankten

Das Erkranktenkollektiv befand sich im Median 37,5 (25 - 59,5) Tage im Krankenhaus. Eine intensivmedizinische Behandlung erfolgte im Median über eine Dauer von 25,5 (21 - 40,5) Tagen. Eine stationäre Vorbehandlung fand bei 37 Erkrankten (37/42; 88,1%) statt, ohne stationäre Vorbehandlung waren fünf Erkrankte (5/42; 11,9%).

### 5.5 SOFA-Score im Verlauf der ITS-Behandlung

Bei 25 Erkrankten konnte für alle vier definierten Zeitpunkte ein SOFA-Score ermittelt werden. Vereinzelt konnte der SOFA-Score aufgrund fehlender Laborwerte zu bestimmten Zeitpunkten nicht erhoben werden (Tabelle 8).

Tabelle 8 Übersicht der SOFA-Score Punktwerte an definierten Zeitpunkten der Behandlung; SOFA-Score = sequential organ failure assessment score

SOFA-Score Punktwert zu definierten Zeitpunkten	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
SOFA-Score bei Aufnahme auf ITS (n=31)	13 (6 - 14)
SOFA-Score bei Anlage des ECMO-Systems (n=30)	12,5 (11 - 14,8)
SOFA-Score bei Entfernung des ECMO-Systems (n=41)	14 (12 - 17)
SOFA-Score bei Entlassung von ITS (n=41)	6 (3 - 13)

## 5.6 ECMO-Daten

### 5.6.1 ECMO-Konfiguration

Zur Anwendung kam bei 27 Erkrankten (27/42; 64,3%) die vaECMO, bei 13 Erkrankten (13/42; 31,0%) wurde eine vvECMO verwendet. Davon wurde ein Patient mit einer iLA behandelt. Dieser wurde unter der Gruppe der vvECMO geführt, da es sich hierbei ebenfalls um ein reines Lungenersatzverfahren handelt [99].

Bei zwei Patientinnen (2/42; 4,8%) kamen sowohl vvECMO als auch vaECMO zum Einsatz, wobei einmal von vvECMO auf vaECMO gewechselt wurde. Im anderen Fall erfolgte eine Umstellung von vaECMO auf vvECMO.

Am LMU Klinikum werden zur ECMO-Therapie die RotaFlow (Maquet, Getinge Group, Rastatt, Deutschland) und die Stöckert Centrifugal Pump (LivaNova PLC, London, United Kingdom) verwendet. Bei der iLA kommt die iLA active XLung<sup>®</sup> (Novalung GmbH, Xenios AG, Heilbronn, Deutschland) zur Anwendung, die je nach Verfügbarkeit zum Einsatz kommen.

### 5.6.2 Indikation zur ECMO-Anlage

Indikationen zur ECMO-Anlage sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9 Übersicht der ECMO-Indikationen in den jeweiligen ECMO-Gruppen; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

ECMO-Indikation	Erkrankenzahl vaECMO (n=27)	Erkrankenzahl vvECMO (n=13)	Erkrankenzahl vvECMO/vaECMO (n=2)
Hyperkapnie	0	4	1
Hypoxämie	0	6	0
Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz	0	3	0
Rechtsventrikuläres Pumpversagen	7	0	1
Linksventrikuläres Pumpversagen	7	0	0
Globales Pumpversagen	12	0	0
Keine Angabe	1	0	0

Bei einer Patientin erfolgte die Implantation der vaECMO aufgrund eines globalen Pumpversagens für drei Tage. Da eine eingeschränkte pulmonale Funktion fortbestand, erfolgte bei intakter globaler Pumpfunktion der Wechsel auf vvECMO für sechs weitere Tage. Im anderen Fall erfolgte die vvECMO-Implantation aufgrund einer Hyperkapnie. Die Behandlung erfolgte über 22 Tage, dann musste aufgrund eines globalen Pumpversagens für weitere zwei Tage auf vaECMO gewechselt werden. Bei beiden Patientinnen erfolgte zeitlich vor allem eine Behandlung mit vvECMO. Deshalb wurden beide der vvECMO-Gruppe zugeordnet.

### 5.6.3 ECMO-Laufzeit

Die Laufzeit der ECMO-Therapie lag somit beim gesamten Kollektiv im Median bei 8 (5 - 11,5) Tagen. In der Gruppe der vaECMO lag der Median der Laufzeit bei 8 (5 - 10) Tagen. In der Gruppe der vvECMO lag der Median der Laufzeit bei 9 (6,5 - 21) Tagen. Die kürzeste ECMO-Laufzeit lag bei vier Erkrankten bei vier Tagen, die längste ECMO-Laufzeit lag bei einem Erkrankten bei 42 Tagen.

### 5.6.4 ECMO-Anlage nach ITS-Aufnahme

Bei acht Erkrankten (8/42; 19,1%) erfolgte die ECMO-Anlage an einem externen Klinikum durch das mobile, herzchirurgische Team des LMU Klinikums. Tag der ECMO-Anlage und Tag der ITS-Aufnahme waren somit zeitgleich.

Zehn Erkrankte (10/42; 23,8%) erhielten eine ECMO-Therapie, welche intraoperativ begonnen wurde.

Bei einem Erkrankten (1/42; 2,4%) musste aufgrund einer Notfallindikation eine ECMO-Therapie im Schockraum des LMU Klinikums begonnen werden.

Bei 23 Erkrankten (23/42; 54,8%) erfolgte die ECMO-Anlage während ihres stationären Aufenthalts auf ITS.

Im Median erfolgte die ECMO-Anlage des gesamten Kollektivs noch am Aufnahmetag auf ITS (0 - 2,75).

Auch in der vaECMO-Gruppe wurde diese Behandlung im Median am Aufnahmetag auf ITS (0 - 0) gestartet. Die vvECMO-Anlage erfolgte im Median drei (0 - 5) Tage nach Aufnahme auf ITS.

## 5.7 Letalität im Allgemein und unter ECMO-Therapie und Analyse von Einflussfaktoren

Eine Übersicht zu den Verstorbenen des Kollektivs während des ITS-Aufenthalts ist detailliert der Tabelle 10 zu entnehmen. Bei allen fünf Verstorbenen unter ECMO-Therapie erfolgte eine Therapiezieländerung hin zu einer Palliation aufgrund fehlender kurativer Optionen.

Tabelle 10 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf Exitus letalis während ITS-Aufenthalt und ECMO-Therapie; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; ITS = Intensivstation

		Exitus letalis gesamter ITS-Aufenthalt (n)	Exitus letalis unter ECMO-Therapie (n)
<b>Geschlecht</b>	Weiblich	2	0
	Männlich	9	5
Signifikanzniveau		p=0,453	p=0,302
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	8	4
	vvECMO	3	1
Signifikanzniveau		p=0,717	p=0,639
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	2	0
	Argatroban	9	5
Signifikanzniveau		p=0,151	p=0,455

Es konnte gezeigt werden, dass weder Geschlecht, ECMO-Art noch die Antikoagulation unter ECMO-Therapie einen signifikanten Einfluss auf den Exitus letalis während des ITS-Aufenthalts noch während ECMO-Therapie nehmen.

## 5.8 Medikamente mit Einfluss auf Thrombozytenzahl und -funktion

Während der Behandlungsdauer wurden verschiedene Medikamente verabreicht, welche laut Nebenwirkungsprofil Thrombozytopenien in unterschiedlichen Häufigkeiten verursachen können. Eine Auswahl der verabreichten Medikamente und die Anzahl und der Anteil an Erkrankten sind in Tabelle 11 angeführt.

Tabelle 11 Übersicht einiger Thrombozytopenie-induzierender Medikamente nach Häufigkeiten (Quelle [100–106])

Thrombozytopenie im Nebenwirkungsprofil	Anzahl an Erkrankten mit thrombozytenbeeinflussendem Medikament während ITS-Aufenthalt (n) (%)
<b>Häufig</b>	
Tacrolimus	6 (14,3)
Ceftriaxon	5 (11,9)
Piperacillin/Tazobactam	29 (69,0)
<b>Gelegentlich</b>	
Furosemid	38 (90,5)
Aciclovir	22 (52,4)
Linezolid	24 (57,1)
<b>Sehr selten</b>	
Pantoprazol	38 (90,5)

## 5.9 Vorbehandlung mit UFH und NMH

Sieben Erkrankte (7/42; 16,7%) erhielten nach den beschriebenen Kriterien ein UFH vor Aufnahme auf die Intensivstation. 23 Erkrankte (23/42; 54,8%) erhielten kein UFH, bei zwölf Erkrankten (12/42; 28,6%) konnte eine Vorbehandlung mit UFH weder ausgeschlossen noch bestätigt werden.

Zehn Erkrankte (10/42; 23,8%) wurden vorab nachweislich mit einem NMH behandelt, bei 19 Erkrankten (19/42; 45,2%) fand keine Vorbehandlung mit NMH statt. Bei 13 Erkrankten (13/42; 31,0%) konnte eine Vorbehandlung mit NMH weder ausgeschlossen noch bestätigt werden.

## 5.10 Anwendung der Antikoagulanzen

### 5.10.1 Anwendungsdauer der Antikoagulanzen während ITS-Aufenthalt

Das Erkranktenkollektiv wurde mit UFH als Standardheparin behandelt. Die Gabe wurde in vollen Tagen gewertet. Es erfolgte keine Differenzierung in Stunden. Drei Erkrankte (3/42; 7,1%) des Kollektivs hatten ab Aufnahme auf ITS kein Heparin erhalten. Alle drei Erkrankten wurden bei klinischem Verdacht auf HIT Typ II in einem externen Klinikum bereits auf das alternative Antikoagulans Argatroban umgestellt. Davon hatten ein Patient und eine Patientin unmittelbar davor ein UFH über fünf Tage in Anwendung. Der

dritte Patient wurde extern über fünf Tage mit einem NMH in therapeutischer Dosis behandelt.

Das gesamte Erkranktenkollektiv wurde ausnahmslos mit dem alternativen Antikoagulans Argatroban behandelt. Die Gabe wurde in vollen Tagen gewertet. Es erfolgte keine Differenzierung in Stunden. Der Tag des Beginns der alternativen Antikoagulation wurde der Laufzeit des vorhergehenden Antikoagulans (= UFH) zugerechnet, womit sich die Anwendungsdauer des Heparins jeweils um einen Tag verlängert.

Im Median (0 - 0) erfolgte im Gesamtkollektiv die Umstellung auf Argatroban noch am Tag des positiven HIT Typ II Schnelltests. Im Median wurde das Erkranktenkollektiv zehn (6 - 15) Tage nach Aufnahme auf ITS auf Argatroban umgestellt.

Zehn Erkrankte wurden nicht bis zu ihrer Entlassung von ITS mit Argatroban behandelt, sondern vorab auf alternative oder orale Antikoagulanzen umgestellt. Fünf Erkrankte wurden mit Phenprocoumon eingestellt, zwei wurden weiter mit Fondaparinux behandelt, ein Patient erhielt Danaparoid und zwei Erkrankte wurden mit Medikamenten aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen versorgt.

Zur Übersicht sind die jeweiligen Anwendungsdauern von Heparin und Argatroban während des ITS-Aufenthalts nachfolgend in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 Übersicht zur Antikoagulansanwendung während des ITS-Aufenthalts in den jeweiligen ECMO-Gruppen; ITS = Intensivstation; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Anwendungsdauer Heparin während ITS-Aufenthalt (d)	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Gesamtkollektiv (n=39)	10 (6 - 15)
vaECMO (n=25)	10 (6 - 4)
vvECMO (n=14)	11 (9 - 16,5)
Anwendungsdauer Argatroban während ITS-Aufenthalt (d)	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Gesamtkollektiv (n=42)	15,5 (9 - 26,8)
vaECMO (n=27)	11 (8 - 19,5)
vvECMO (n=15)	29 (17,5 - 41)

### 5.10.2 Anwendungsdauer der Antikoagulanzen während ECMO-Therapie

Unter ECMO-Therapie wurden 39 Erkrankte (39/42; 93,3%) mit Heparin behandelt. Davon wurden 17 Erkrankte (17/39; 43,6%) alleinig mit Heparin antikoaguliert. Eine Umstellung auf Argatroban erfolgte hier erst nach Ende der ECMO-Therapie. Unter ECMO-Therapie wurden 25 Erkrankte (25/42; 59,5%) mit Argatroban behandelt. Drei (3/25; 12%) davon wurden unter ECMO-Therapie alleinig mit Argatroban antikoaguliert. Zur Übersicht sind die jeweiligen Anwendungsdauern von Heparin und Argatroban während der ECMO-Therapie nachfolgend in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 Übersicht zur Antikoagulansanwendung während ECMO-Therapie in den jeweiligen ECMO-Gruppen; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Anwendungsdauer Heparin unter ECMO-Therapie (d)	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Gesamtkollektiv (n=39)	5 (3 - 8,5)
vaECMO (n=25)	5 (3 - 8)
vvECMO (n=14)	5,5 (3,3 - 9)
Anwendungsdauer Argatroban während ECMO-Therapie (d)	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Gesamtkollektiv (n=25)	6 (2 - 8)
vaECMO (n=15)	3 (2 - 7,5)
vvECMO (n=10)	6,5 (6 - 17,8)

### 5.10.3 Anteil der Laufzeiten der Antikoagulanzen während des ITS-Aufenthaltes

Bei den 39 Erkrankten, welche während ihres ITS-Aufenthaltes zu Beginn mit Heparin behandelt wurden, lag im Median der Anteil der Heparinlaufzeit in Tagen an der gesamten Aufenthaltsdauer auf ITS in Tagen bei 30,2 (21,9 - 52,5) %.

Die Laufzeit des Argatrobans bezüglich der gesamten Aufenthaltsdauer auf ITS lag im Median bei 57,3 (44,0 - 78,1) %. Hier konnte das gesamte Erkranktenkollektiv mit einbezogen werden, da alle 42 Erkrankten während ihres ITS-Aufenthalts mit Argatroban behandelt wurden.

### 5.10.4 Anteil der Antikoagulanzen unter ECMO-Therapie

Der Anteil der Heparinlaufzeit unter ECMO-Therapie in Tagen an der gesamten ECMO-Laufzeit betrug im Median 80 (49,2 – 100) %. Der Anteil der Argatrobanlaufzeit unter ECMO-Therapie in Tagen an der gesamten ECMO-Laufzeit betrug im Median 40 (30 - 77,3) %.

## 5.11 HIT-Diagnostik und Analyse von Einflussfaktoren

### 5.11.1 Antikörper-Schnelltestung und Bestätigungstests

Beim eingeschlossenen Kollektiv (n=42) wurde ein erster Antikörper-Schnelltest durchgeführt. Bei 28 Erkrankten (28/42; 66,7%) war dieser beim erstmaligen Test positiv. Davon hatten fünf Erkrankte (5/28; 17,9%) einen 4T-Score von  $\leq 2$  Punkte. 14 Erkrankte (14/28; 50,0%) erreichten einen Punktwert von 3 oder 4. Neun Erkrankte (9/28; 32,1%) hatten einen Punktwert von  $\geq 5$ .

Davon wurden im Anschluss bei 25 Erkrankten (25/28; 89,3%) zum einen ein Chemilumineszenz-Immunoassay als Bestätigungstest durchgeführt. Dieser war bei 15 Erkrankten (15/25; 60,0%) positiv. 10 Erkrankte (10/25; 40,0%) hatten ein negatives Ergebnis. Parallel wurde auch ein ELISA durchgeführt, welcher bei allen 28 Erkrankten positiv war (28/28; 100%).

Bei 14 Erkrankten (14/42; 33,3%) blieb der erste Antikörper-Schnelltest negativ. Davon hatten neun Erkrankte (9/14; 64,3%) einen 4T-Score von  $\leq 2$  Punkte. 4 Erkrankte (4/14; 28,6%) hatten einen Punktwert von 3 oder 4. Nur ein Erkrankter (1/14; 7,1%) hatte einen Punktwert von 5 und dazu einen negativen ersten Schnelltest.

Bei 22 Erkrankten wurde die Schnelltestung ein zweites Mal durchgeführt. Hiervon waren 18 Tests (18/22; 81,8%) positiv. Vier Tests (4/22; 18,2%) blieben – wie bereits in deren erster negativen Antikörpertestung – negativ. Davon wurden im Anschluss bei 16 Erkrankten (16/18; 88,9%) zum einen ein Chemilumineszenz-Immunoassay als Bestätigungstest durchgeführt. Dieser war bei zehn Erkrankten (10/16; 62,5%) positiv. Sechs Erkrankte (6/16; 37,5%) hatten ein negatives Ergebnis. Parallel wurde auch bei allen (18/18; 100%) ein ELISA durchgeführt, welcher bei 17 Erkrankten positiv war (17/18; 94,4%). Der Erkrankte mit dem negativen Testergebnis hatte einen positiven Chemilumineszenz-Immunoassay.

Bei vier Erkrankten wurde nach jeweils zwei negativen Schnelltests ein dritter Schnelltest durchgeführt. Schlussendlich wurden so drei Erkrankte (3/4; 75,0%) als positiv bestätigt, ein Patient (1/4; 25,0%) blieb erneut negativ. Dieser Schnelltest wurde retrospektiv aufgrund zweier positiver ELISA und eines positiven Chemilumineszenz-Immunoassays als seltener falsch-negativer Antikörper-Schnelltest gewertet.

Zur besseren Übersicht wurde die chronologische Antikörper-Schnelltestung in Tabelle 14 dargestellt.

Der bei allen durchgeführte ELISA war bei 40 Erkrankten (40/42; 95,2%) positiv. Bei zweien (2/42; 4,8%) blieb er negativ, dafür lag hier in beiden Fällen ein positiver Chemilumineszenz-Immunoassay vor.

Der bei nur 37 Erkrankten (37/42; 88,1%) vom Gesamtkollektiv durchgeführte Chemilumineszenz-Immunoassay war dabei in 24 Fällen (24/37; 64,9%) positiv. Bei 13 Erkrankten (13/37; 35,1%) fiel er negativ aus. Die 13 Erkrankten mit negativem Ergebnis im Chemilumineszenz-Immunoassay hatten alle ein positives Testergebnis im ELISA.

Ein Funktionstest in Form des HIPA wurde bei sieben Erkrankten (7/42; 16,7%) durchgeführt. Bei allen (7/7; 100%) fiel der HIPA negativ aus. Zwei Testergebnisse (2/7; 28,6%) wurden als falsch-negativ durch die Transfusionsmedizin bewertet.

Tabelle 14 Übersicht der Antikörper-Schnelltestungen am untersuchten Kollektiv in chronologischer Reihenfolge

Chronologische Antikörper-Schnelltestungen	Anzahl an Erkrankten mit positivem Ergebnis (n) (%)	Anzahl an Erkrankten mit negativem Ergebnis (n) (%)
Erster Antikörper-Schnelltest	28 (66,7)	14 (33,3)
Zweiter Antikörper-Schnelltest	18 (81,8)	4 (18,2)
Dritter Antikörper-Schnelltest	3 (75,0)	1 (25,0)

### 5.11.2 HIT Typ II Diagnostik unter ECMO-Therapie

Eine HIT Typ II Diagnose wurde bei 23 Erkrankten (23/42; 54,8%) unter laufender ECMO-Therapie gestellt. Davon handelte es sich in 15 Fällen (15/23; 65,5%) um eine vaECMO-Therapie, in acht Fällen (8/23; 34,8%) um eine vvECMO-Therapie.

Die Diagnose einer HIT Typ II wurde bei 18 Erkrankten (18/42; 42,9%) erst nach laufender ECMO-Therapie gestellt. Zwölf Erkrankte (12/18; 66,7%) davon erhielten eine vaECMO-Therapie, sechs Erkrankte (6/18; 33,3%) eine vvECMO-Therapie.

Eine Patientin erhielt eine positive HIT-Typ II Diagnose am selben Tag der ECMO-Anlage und befand sich bereits bei klinischem Verdacht auf HIT Typ II unter Argatrobantherapie.

### 5.11.3 4T-Score

Die jeweiligen 4T-Scores aus den originalen Diagnostikanforderungen bei HIT Typ II-Verdacht konnten bei allen 539 Erkrankten aufgrund mangelnder Datenlage nicht erfasst werden. Eine Übersicht der ermittelten 4T-Score-Punktwert (siehe 4.5.8) zur jeweils ersten Antikörperschnelltestung findet sich in Tabelle 15.

Tabelle 15 Übersicht der 4T-Score-Punktwerten in den jeweiligen ECMO-Gruppen; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

4T-Score Punktwert	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Gesamtkollektiv (n=42)	4 (2 - 4,8)
vaECMO (n=27)	3 (2 - 4)
vvECMO (n=15)	5 (3,5 - 5,5)

### 5.11.4 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf das Ergebnis im ersten Antikörpertest und auf alle Antikörpertests

In Tabelle 16 wird ersichtlich, dass weder Geschlecht noch ECMO-Art oder die Antikoagulation unter ECMO-Therapie einen signifikanten Einfluss auf ein positives Ergebnis im ersten Antikörper-Schnelltest oder auf die positiven Ergebnisse aller Antikörper-Schnelltests hatten.

Tabelle 16 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf das Ergebnis im ersten Antikörpertest und auf alle Antikörpertests; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

		Positives Ergebnis des ersten Antikörpertests (n)	Positive Ergebnisse aller Antikörpertests (n)
<b>Geschlecht</b>	Weiblich	8	13
	Männlich	20	28
Signifikanzniveau		p=0,729	p=1,000
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	16	26
	vvECMO	12	15
Signifikanzniveau		p=0,306	p=1,000
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	11	16
	Argatroban	17	25
Signifikanzniveau		p=1,000	p=0,405

## 5.12 Thromboembolische Ereignisse und Analyse von Einflussfaktoren

### 5.12.1 Unter Heparin

Eine Übersicht an venösen oder arteriellen Thromben sowie Thrombosen und/oder Fibrinbildung an ECMO und/oder Nierenersatzsystem unter Heparintherapie ist in Tabelle 17 zu finden.

## Ergebnisse

Tabelle 17 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf die Thrombosenbildung unter Heparin; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

		Venöse Thrombosen (n)	Arterielle Thrombosen (n)	Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder Nierenersatzsystems (n)
<b>Geschlecht</b>	weiblich	3	1	6
	männlich	7	2	10
Signifikanzniveau		p=1,000	p=1,000	p=0,498
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	4	1	8
	vvECMO	6	2	8
Signifikanzniveau		p=0,124	p=0,289	p=0,179
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	5	1	9
	Argatroban	5	2	7
Signifikanzniveau		p=0,721	p=1,000	p=0,209

Weder Geschlecht noch ECMO-Art oder Antikoagulation unter ECMO-Therapie nahmen unter der Antikoagulation mit Heparin signifikanten Einfluss auf die Bildung von venösen oder arteriellen Thromben sowie Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder dem Nierenersatzsystem.

### 5.12.2 Unter Argatroban

Eine Übersicht an venösen oder arteriellen Thrombosen und/oder Fibrinbildung an ECMO und/oder Nierenersatzsystem unter Argatrobantherapie ist in Tabelle 18 zu finden.

Tabelle 18 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf die Thrombosenbildung unter Argatroban; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

		Venöse Thrombosen (n)	Arterielle Thrombosen (n)	Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder Nierenersatzsystems (n)
<b>Geschlecht</b>	weiblich	2	1	0
	männlich	5	0	2
Signifikanzniveau		p=1,000	p=0,310	p=1,000
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	3	1	1
	vvECMO	4	0	1
Signifikanzniveau		p=0,225	p=1,000	p=1,000
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	2	0	0
	Argatroban	5	1	2
Signifikanzniveau		p=0,681	p=1,000	p=0,506

Weder Geschlecht noch ECMO-Art oder Antikoagulation unter ECMO-Therapie nahmen unter der Antikoagulation mit Argatroban signifikanten Einfluss auf die Bildung von venösen oder arteriellen Thromben sowie Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder dem Nierenersatzsystem.

### 5.12.3 Thrombosearten

Es konnte eine Patientin identifiziert werden, bei welcher sowohl unter Heparin- als auch unter Argatrobananwendung jeweils eine venöse Thrombose auftrat.

Am häufigsten bildete sich bei den 16 Erkrankten eine Thrombose in der Vena jugularis (in sieben Fällen), gefolgt von der Vena femoralis (in drei Fällen). Vereinzelt traten venöse Thrombosen in der Vena cava inferior und superior auf, ein Patient entwickelte unter Heparin eine fulminante beidseitige Lungenarterienembolie.

Bei den vier Erkrankten mit arterieller Thrombose waren in zwei Fällen die Akren betroffen. In einem Fall bildete sich ein Thrombus im linken Ventrikel. Bei einem Patienten thrombosierte der Truncus coeliacus, die Arteria hepatica dextra sowie Teile der Arteria renalis sinistra.

## 5.13 Relevante Blutungsereignisse und Analyse von Einflussfaktoren

### 5.13.1 Unter Heparin

Eine Übersicht an relevanten Blutungsereignissen unter Heparintherapie ist in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf relevante Blutungsereignisse unter Heparin; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

		Relevante Blutungen (n)
<b>Geschlecht</b>	weiblich	5
	männlich	15
Signifikanzniveau		p=0,501
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	16
	vvECMO	4
Signifikanzniveau		p=0,048
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	11
	Argatroban	9
Signifikanzniveau		p=0,200

Weder Geschlecht noch die Antikoagulation unter ECMO-Therapie nahmen einen signifikanten Einfluss auf relevante Blutungsereignisse unter Heparintherapie. Relevante Blutungen traten unter Heparin signifikant häufiger in der vaECMO-Gruppe auf (p=0,048).

### 5.13.2 Unter Argatroban

Eine Übersicht an relevanten Blutungsereignissen unter Argatrobantherapie ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf relevante Blutungsereignisse unter Argatroban; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

		Relevante Blutung
<b>Geschlecht</b>	weiblich	4
	männlich	10
Signifikanzniveau		p=1,000
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	9
	vvECMO	5
Signifikanzniveau		p=1,000
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	6
	Argatroban	8
Signifikanzniveau		p=1,000

Weder Geschlecht noch ECMO-Art oder Antikoagulation unter ECMO-Therapie nahmen einen signifikanten Einfluss auf relevante Blutungsereignisse unter Argatrobantherapie.

### 5.13.3 Erläuterungen zu den Blutungsereignisse

Bei insgesamt sechs Erkrankten (6/42; 14,3%) kam es sowohl unter Heparin- als auch Argatrobantherapie zu relevanten Blutungsereignissen.

In 18 Fällen war eine operative Intervention aufgrund einer Nachblutung notwendig. Ein Patient verstarb an dieser Blutungskomplikation. In 13 Fällen war die Gabe von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren notwendig. Davon kamen bei neun Erkrankten eine operative Intervention und die Gabe von Blut- und Gerinnungsprodukten zur Anwendung. Interventionen durch das Personal der Intensivstation wie Druckverband, Umstechung von Einstichstellen, Anlage von Spülkathetern, Tamponaden oder Anlage von Drainagen waren in neun Fällen notwendig. Eine endoskopische Intervention oder eine Konsilanforderung (oropharyngeale Tamponade durch KollegInnen der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung sowie Anlage einer suprapubischen Blasenfistel durch KollegInnen der Urologie) war jeweils bei zwei Erkrankten erforderlich. Bei einem Patienten erfolgte eine Therapiezieländerung mit Palliation bei intrakranieller Blutung.

### 5.14 Anwendung Nierenersatzverfahren und Analyse von Einflussfaktoren

Eine Übersicht zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während des ITS-Aufenthalts und unter ECMO-Therapie ist in Tabelle 21 dargestellt. Es konnte dabei kein signifikanter Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art oder der Antikoagulation während ECMO-Therapie auf die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens festgestellt werden.

## Ergebnisse

Tabelle 21 Einfluss von Geschlecht, ECMO-Art und Antikoagulation unter ECMO-Therapie auf die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während ITS-Aufenthalt und ECMO-Therapie; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; ITS = Intensivstation

		Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gesamter ITS-Aufenthalt (n)	Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während ECMO-Therapie (n)
<b>Geschlecht</b>	Weiblich	9	7
	Männlich	19	16
Signifikanzniveau		p=1,000	p=1,000
<b>ECMO-Art</b>	vaECMO	18	16
	vvECMO	10	7
Signifikanzniveau		p=1,000	p=0,525
<b>Antikoagulans unter ECMO-Therapie</b>	alleinig Heparin	13	10
	Argatroban	15	13
Signifikanzniveau		p=0,331	p=0,757

Der Median zur Anwendungsdauer eines Nierenersatzverfahrens während des Aufenthalts auf ITS lag bei 18 (10 - 27,8) Tagen. Während ECMO-Therapie belief sich der Median für die Anwendungsdauer eines Nierenersatzverfahrens auf 8 (4,5 - 10) Tage.

### 5.15 aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung

Es wurden die durchschnittlichen aPTT-Werte (LA sensitiv) für die in Abschnitt 4.5 festgelegten Zeiträume ermittelt. Die Werte sind in der dazugehörigen Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22 Übersicht der durchschnittlichen aPTT (Lupus-sensitiv) zu festgelegten Zeiträumen während der Behandlung; aPTT (Lupus-sensitiv) = aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Lupusantikoagulans sensitiv)

Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) in festgelegten Zeiträumen des ITS-Aufenthalts (sek)	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während Aufenthalt ITS	43,6 (39,3 - 48,1)
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während ECMO-Therapie	45,5 (39,1 - 52,3)
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während Heparintherapie	41,0 (33,3 - 48,8)
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während Argatrobantherapie	44,2 (40,4 - 50,0)
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während der ECMO-Therapie unter Heparinabgabe	41,8 (35,7 - 52,9)
Durchschnittliche aPTT (Lupus-sensitiv) während der ECMO-Therapie unter Argatrobanabgabe	46,7 (37,2 - 53,8)

### 5.16 Ziel-aPTT im Verlauf der ITS-Behandlung

Drei Erkrankte wurden hier nicht miterfasst, da das Monitoring der Antikoagulation ausschließlich anhand der ACT erfolgte. Häufig konnte keine Vorgabe der Ziel-aPTT aus den Krankenunterlagen eruiert werden. Diese Tage wurden aus der Wertung genommen.

Tabelle 23 Übersicht zum Anteil der Tage mit aPTT-Wert außerhalb des Vorgabebereichs der Ziel-aPTT zu Anzahl der Tage mit Vorgabe der Ziel-aPTT in definierten Zeiträumen; aPTT (Lupus-sensitiv) = aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Lupusantikoagulans sensitiv)

Anteil der Tage mit aPTT-Wert außerhalb des Vorgabebereichs der Ziel-aPTT / Tage mit Vorgabe der Ziel-aPTT	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Während des ITS-Aufenthalts (%)	58,6 (45,2 - 73,2)
Während der ECMO-Therapie unter Heparin (%)	75,0 (40,7 - 100)
Während der ECMO-Therapie unter Argatroban (%)	68,3 (45,8 - 100)

Im Median wurde an 58,6 (45,2 - 73,2) % der Tage die Vorgabe der Ziel-aPTT während des ITS-Aufenthalts in Bezug auf die Tage mit vorgegebener Ziel-aPTT nicht erfüllt. Unter ECMO-Therapie und gleichzeitiger Antikoagulation mit Heparin lag im Median an 75,0 (40,7 - 100) % der Tage die Vorgabe der Ziel-aPTT in Bezug auf die Tage mit vorgegebener Ziel aPTT nicht im vorgegebenen Bereich der Ziel-aPTT.

Unter ECMO-Therapie und gleichzeitiger Antikoagulation mit Argatroban lag im Median an 68,3 (45,8 - 100) % der Tage die Vorgabe der Ziel-aPTT in Bezug auf die Tage nicht im vorgegebenen Bereich der Ziel-aPTT. Unter ECMO-Therapie mit Heparin gab es im Gesamtkollektiv von 39 Erkrankten an insgesamt 157 Tagen eine Vorgabe der Ziel-aPTT bei einer gesamten Anwendungsdauer über 238 Tagen von Heparin unter ECMO-Therapie. Unter ECMO-Therapie mit Argatroban gab es im Gesamtkollektiv von 42 Erkrankten an 156 Tagen eine Vorgabe bei einer gesamten Anwendungsdauer über 189 Tagen von Argatroban unter ECMO-Therapie.

### 5.17 Relevante Laborparameter im Verlauf

Relevante Laborparameter wurden für das gesamte Kollektiv zu den unter Abschnitt 4.5.1 beschriebenen vier Zeitpunkten erfasst. Die Entwicklung über den Zeitraum der intensivmedizinischen Behandlung wird in der nachfolgenden Tabelle 24 aufgezeigt, sowie grafisch in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt. Zum Vergleich liegt im Anhang 3 eine Übersicht zu relevanten Laborparametern beim Erwachsenen bei.

Tabelle 24 Übersicht an relevanten Laborparameter zu definierten Zeitpunkten

Laborparameter zu definierten Zeitpunkten		Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Hämoglobin (g/dl)	bei Aufnahme auf ITS	10,2 (9,2 - 11,9)
	bei Anlage des ECMO-Systems	10,7 (9,1 - 13)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	8,9 (8,3 - 9,5)
	bei Entlassung von ITS	9,0 (7,9 - 9,7)
Thrombozyten (G/L)	bei Aufnahme auf ITS	183 (137,8 - 246)
	bei Anlage des ECMO-Systems	206,5 (124,8 - 263)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	57 (36 - 95,3)
	bei Entlassung von ITS	177,5 (90,8 - 287)
Bilirubin <i>gesamt</i> (mg/dl)	bei Aufnahme auf ITS	0,8 (0,5 - 1,8)
	bei Anlage des ECMO-Systems	0,8 (0,5 - 1,5)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	2,3 (1,2 - 6,4)
	bei Entlassung von ITS	1,3 (0,6 - 7,1)
Kreatinin (mg/dl)	bei Aufnahme auf ITS	1,2 (0,9 - 2,1)
	bei Anlage des ECMO-Systems	1,3 (1 - 1,8)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	1,5 (1,0 - 1,9)
	bei Entlassung von ITS	1,1 (0,8 - 2,3)
aPTT (Lupus-sensitiv) (sek)	bei Aufnahme auf ITS	33 (26,5 - 46,5)
	bei Anlage des ECMO-Systems	33,1 30 (26 - 56)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	41 (33,3 - 52,8)
	bei Entlassung von ITS	40 (34,3 - 51,5)
LDH (mg/dl)	bei Aufnahme auf ITS	537 (375 - 894,5)
	bei Anlage des ECMO-Systems	416,5 (277 - 647)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	705 (479 - 890,5)
	bei Entlassung von ITS	440 (393,8 - 638,3)
Interleukin-6 (pg/ml)	bei Aufnahme auf ITS	299 (116 - 772)
	bei Anlage des ECMO-Systems	59,6 (37,5 - 442,8)
	bei Entfernung des ECMO-Systems	77,8 (41,2 - 151,5)
	bei Entlassung von ITS	39,4 (16,7 - 135)

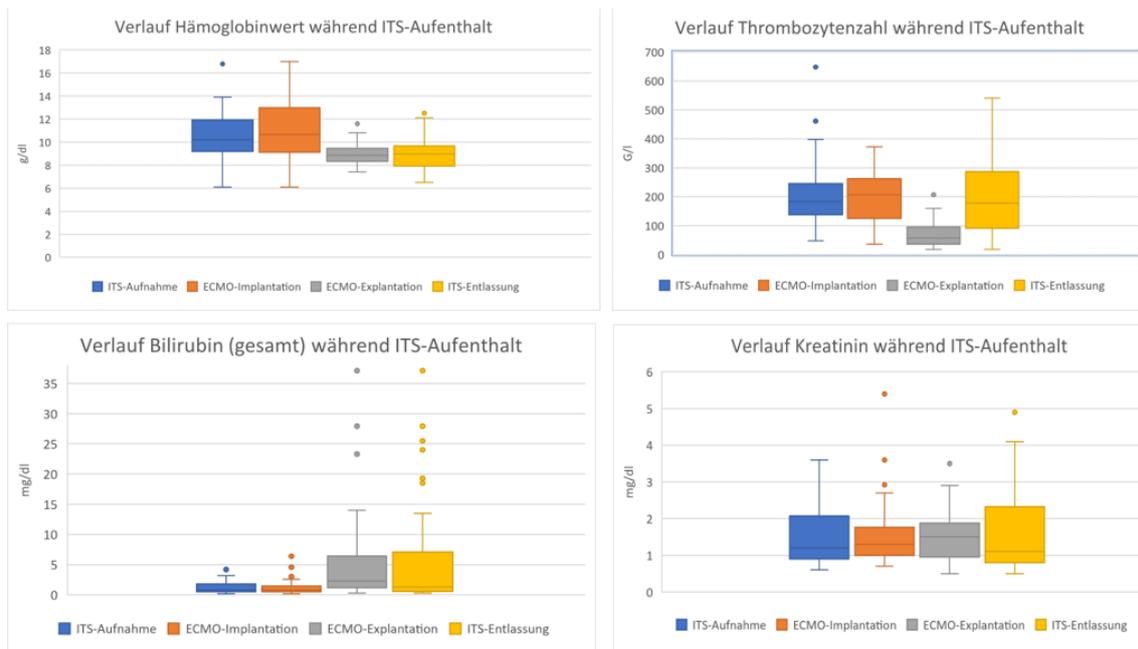


Abbildung 11 Jeweiliger Verlauf von Hämoglobin, Thrombozyten, Bilirubin (gesamt) und Kreatinin während ITS-Aufenthalt

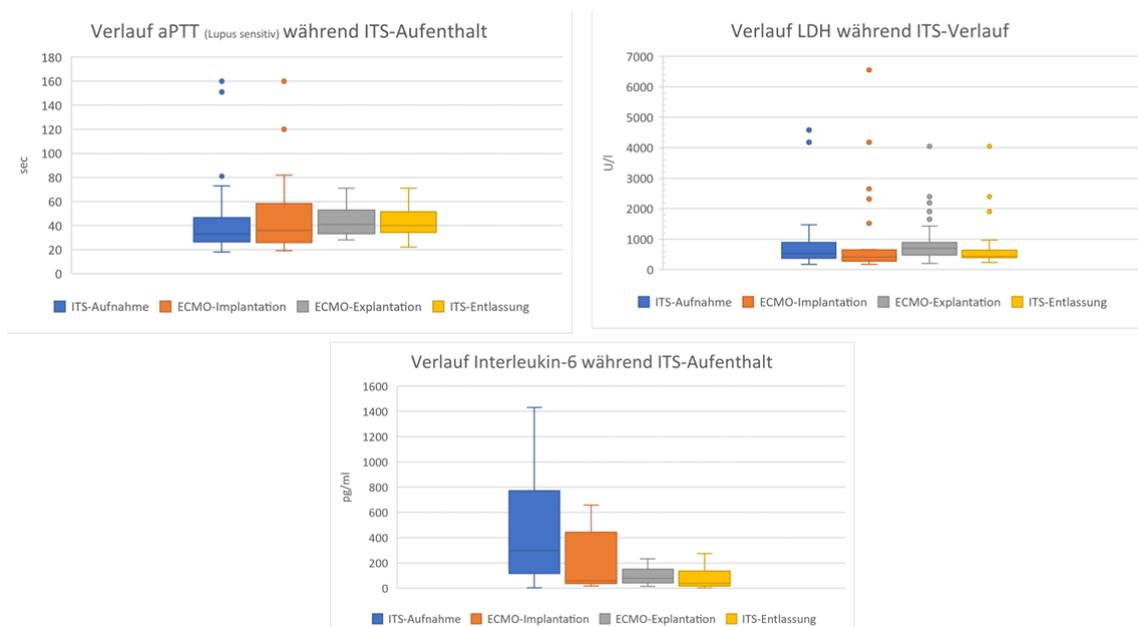


Abbildung 12 Jeweiliger Verlauf von aPTT (Lupus-sensitiv), LDH und Interleukin-6 während ITS-Aufenthalt; aPTT (Lupus-sensitiv) = aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Lupusantikoagulans sensitiv); ITS = Intensivstation; LDH = Laktatdehydrogenase (Quelle: Eigene Abbildung)

### 5.18 Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten

Es wurden alle Gaben von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma, PPSB heparinhaltig, AT III, Fibrinogen) zu den definierten Zeiträumen aus Abschnitt 4.5.2 erfasst.

Alle Erkrankten im Kollektiv waren während der ECMO-Therapie wie auch im übrigen Intensivaufenthalt transfusionspflichtig. In der nachfolgenden Tabelle 25 wird die Gesamtzahl der verschiedenen Präparate über die definierten Zeiträume der intensivmedizinischen Behandlung aufgezeigt:

Tabelle 25 Übersicht zur Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten innerhalb definierter Zeiträume

Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten innerhalb definierter Zeiträume		Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
<b>Erythrozytenkonzentrate (Anzahl)</b>	während Aufenthalt ITS	22,5 (13 - 31,8)
	unter ECMO-Therapie gesamt	16 (9,3 - 22,8)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	8 (4 - 20,5)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	6 (2,3 - 9,5)
<b>Thrombozytenkonzentrate (Anzahl)</b>	während Aufenthalt ITS	6,5 (1,5 - 11)
	unter ECMO-Therapie gesamt	4 (1 - 10)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	3 (0 - 9,5)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	1 (0 - 4,8)
<b>FFP (Anzahl)</b>	während Aufenthalt ITS	18,5 (11,3 - 32,8)
	unter ECMO-Therapie gesamt	12,5 (4,5 - 26,5)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	12 (3 - 21,5)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	0,5 (0 - 11,8)
<b>PPSB heparinhaltig (I.E.)</b>	während Aufenthalt ITS	600 (0 - 7200)
	unter ECMO-Therapie gesamt	0 (0 - 4000)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	0 (0 - 4000)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	0 (0 - 0)
<b>PPSB heparinfrei (I.E.)</b>	während Aufenthalt ITS	0 (0 - 1000)
	unter ECMO-Therapie gesamt	0 (0 - 500)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	0 (0 - 0)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	0 (0 - 0)
<b>AT III (I.E.)</b>	während Aufenthalt ITS	0 (0 - 1000)
	unter ECMO-Therapie gesamt	0 (0 - 1000)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	0 (0 - 1000)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	0 (0 - 0)
<b>Fibrinogen (g)</b>	während Aufenthalt ITS	4 (0 - 12)
	unter ECMO-Therapie gesamt	2 (0 - 8)
	unter ECMO-Therapie mit Heparin	0 (0 - 6)
	unter ECMO-Therapie mit Argatroban	0 (0 - 2)

Im Zeitraum der ECMO-Therapie zeigten sich hinsichtlich der Antikoagulation unter Heparin oder Argatroban in Bezug auf die Menge an häufig applizierten Blutprodukten (siehe Tabelle 26) keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 26 Vergleich der Gabe an relevanten Blutprodukten im Zeitraum der ECMO-Therapie in den Gruppen Antikoagulation mit Heparin vs. Antikoagulation mit Argatroban; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Parameterbeschreibung	Antikoagulation mit Heparin	Antikoagulation mit Argatroban	Signifikanzniveau
	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )		
Gabe an Erythrozytenkonzentraten (Stückzahl)	8 (4 - 22)	6 (2 - 12,5)	p=0,800
Gabe an Thrombozytenkonzentraten (Stückzahl)	3 (0 - 10)	1 (0 - 5)	p=0,106
Gabe an Fresh Frozen Plasma (Stückzahl)	12 (3 - 22)	0 (0 - 12,5)	p=0,500

### 5.19 Thrombozytenzahlen

Eine Übersicht zu den relevantesten Thrombozytenwerten zu definierten Zeitpunkten und unter verschiedenen Gesichtspunkten ist in Tabelle 27 dargestellt. Unter der Antikoagulation mit Argatroban stiegen bei 33 Erkrankten (33/42; 78,6%) die Thrombozytenwerte bis zum letzten Anwendungstag von Argatroban im Median um 186,5 (86,0 - 336,9) % an. Bei neun Erkrankten (9/42; 21,4%) konnte unter der Antikoagulation mit Argatroban ein weiteres Absinken der Thrombozytenwerte bis zum letzten Anwendungstag von Argatroban verzeichnet werden. Im Median lag dieser Abfall bei 48,9 (18,2 - 60,7) %. Von diesen neun Erkrankten sind sieben (7/9; 77,8%) verstorben.

Im Median fielen die Thrombozytenwerte des Erkranktenkollektivs um 150 (106,5 - 196) G/L ausgehend vom höchsten Thrombozytenwert vor Heparinexposition bis zum Verdacht einer HIT Typ II mit Umstellung auf Argatroban. Somit fielen die Thrombozytenwerte im Median um 32,0 (40,7 - 63,1) %. Bei vier Erkrankten lag bei Verdacht einer HIT Typ II keine Thrombozytopenie (391 G/L, 302 G/L, 187 G/L und 213 G/L) vor. Davon hatten drei Erkrankte bereits eine Thrombozytopenie im Verlauf unter Heparintherapie. Im Laufe des ITS-Verlaufs und bei bereits laborchemisch bestätigter HIT Typ II stellte sich bei zwei Erkrankten eine erneute Thrombozytopenie ein. Ein Erkrankter hatte einen weiteren Thrombozytenanstieg trotz HIT Typ II Diagnose mit anschließender positiver Labortestung. Bis zum letzten Anwendungstag von Argatroban hatten alle vier Erkrankten wieder normwertige Thrombozytenwerte.

Bei 14 Erkrankten (14/42; 33,3%) lag eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <150.000/ $\mu$ l) bereits bei Aufnahme auf ITS vor. Während des Aufenthalts auf ITS manifestierte sich eine Thrombozytopenie bei allen Erkrankten (42/42; 100%) des Kollektivs. Bei 32 Erkrankten (32/42; 76,2%) traf sogar das Kriterium einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <50.000/ $\mu$ l) zu.

Tabelle 27 Übersicht der Thrombozytenwerte und -verläufe zu definierten Zeitpunkten und unter verschiedenen Gesichtspunkten

Thrombozytenwerte und -verläufe zu definierten Zeitpunkten und unter verschiedenen Gesichtspunkten	Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )
Zeitdauer eines signifikanten Thrombozytenabfalls nach Heparinexposition >50% vom Ausgangswert (d)	4 (2 - 8,5)
Zeitdauer eines signifikanten Thrombozytenabfalls nach Heparinexposition 30%-50% vom Ausgangswert (d)	2 (1 - 4,5)
Höchster Thrombozytenwert unmittelbar vor/ab Heparinabgabe (G/L)	228 (181 - 293)
Tiefster Thrombozytenwerte während Aufenthalt ITS (G/L)	34 (22,3 - 48)
Tiefster Thrombozytenwert unter ECMO-Therapie (G/L)	35 (24 - 68,5)
Tiefster Thrombozytenwert unter Heparin (G/L)	57 (32 - 76)
Tiefster Thrombozytenwert unter Argatroban (G/L)	44 (29,8 - 57,8)
Thrombozytenwert zu Beginn Argatroban (G/L)	65,5 (54 - 89,8)
Thrombozytenwert am letzten Anwendungstag unter Argatroban während Aufenthalt ITS (G/L)	168,5 (103,8 - 287)

### 5.20 Erweiterte Analyse von Verstorbenen vs. Überlebende

Eine Übersicht des Vergleichs der beiden Gruppen Verstorbenen vs. Überlebende innerhalb des untersuchten Kollektivs unter verschiedenen Aspekten ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28 Vergleich verschiedener Charakteristika in den Gruppen Verstorbenen vs. Überlebende

Parameterbeschreibung	Überlebend		Verstorben		Signifikanzniveau
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Parameter vorhanden					
Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie (n)	13	18	10	1	p=0,006
Nierenersatzverfahren während ITS-Aufenthalt (n)	18	13	10	1	p=0,067
Testergebnis	Positiv	Negativ	Positiv	negativ	
Ergebnis des ersten Antikörper-Schnelltest (n)	21	10	7	4	p=1,000
Ergebnis aller Antikörper-Schnelltests (n)	31	0	10	1	p=0,262
Parameter vorhanden	Ja	Nein	Ja	Nein	
Venöse Thrombosen unter Heparin (n)	7	22	3	7	p=0,696
Arterielle Thrombosen unter Heparin (n)	3	26	0	10	p=0,556
Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder RRT-System unter Heparin (n)	12	17	4	6	p=1,000
Venöse Thrombosen unter Argatroban (n)	6	25	1	10	p=0,654

Arterielle Thrombosen unter Argatroban (n)	0	31	1	10	p=0,262
Thrombosen- und/oder Fibrinbildung an ECMO- und/oder RRT-System unter Argatroban (n)	1	30	1	11	p=0,460
Relevante Blutungen unter Heparin (n)	14	15	6	4	p=0,716
Relevante Blutungen unter Argatroban (n)	9	22	5	6	p=0,459
SOFA-Score bei Aufnahme $\geq 15$ Punkte	2	20	4	5	p=0,043
Weiterer Abfall der Thrombozytenwerte nach Wechsel auf Argatroban (n)	2	29	7	4	p<0,001

### 5.21 Zusammenfassung der Zielsetzung anhand der Ergebnisse

Nach Zusammenschau der vorangehenden Ergebnisse kann die Zielsetzung wie folgt beantwortet werden:

1. Welche Inzidenz kann für das untersuchte Kollektiv ermittelt werden?

Im untersuchten Kollektiv konnte bei 6,8% (57/842) nach Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Befunde die Diagnose der HIT Typ II gestellt werden.

2. Was muss in der Differentialdiagnostik bei Thrombozytopenie auf ITS berücksichtigt werden? Wie kann die HIT Typ II strukturiert und zielgerichtet ausgeschlossen oder nachgewiesen werden?

Das untersuchte Kollektiv zeigte bei 33,3% (14/42) der Erkrankten bereits bei Aufnahme auf ITS eine Thrombozytopenie. Während des Aufenthalts auf ITS fand sich eine Thrombozytopenie bei allen Erkrankten (42/42; 100%).

Im Median wurden alle Erkrankten des untersuchten Kollektivs bei V. a. eine HIT Typ II noch am selben Tag auf Argatroban umgestellt und es wurde eine Diagnostik durchgeführt. Bei 66,7% der Erkrankten (28/42) war diese erste Schnelltestung positiv. Davon hatten 82,1% (23/28) einen 4T-Score von  $\geq 3$  Punkten. Alle Erkrankten (42/42) hatten einen positiven ELISA oder Chemilumineszenz-Immunoassay. Ein HIPA wurde bei 16,7% (7/42) Erkrankten durchgeführt, wobei alle (7/7) negativ waren.

Alle Erkrankten (42/42) erhielten während ihres ITS-Aufenthalts Thrombozytopenie-verursachende Medikamente.

3. Gibt es Eigenschaften des untersuchten Kollektivs, welche den Krankheitsverlauf kritisch Kranker mit HIT Typ II und ECMO-Therapie relevant beeinflussen?

In der Gruppe der vaECMO kam es unter Heparin signifikant häufiger zu relevanten Blutungen als in der Gruppe der vvECMO ( $p=0,048$ ). In der Gruppe der Erkrankten mit vaECMO und relevanten Blutungen war der EK-Bedarf signifikant höher als bei den Erkrankten der vaECMO-Gruppe ohne relevante Blutungen ( $p<0,001$ ).

Die Gruppe der Verstorbenen benötigte signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie als Überlebende unter ECMO-Therapie ( $p=0,006$ ). Dabei bestand kein signifikanter Unterschied im SOFA-Score bei Aufnahme in der Gruppe der Erkrankten mit Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie zu den Erkrankten ohne Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie ( $p=0,716$ ).

In der Gruppe der Verstorbenen war der SOFA-Score bei Aufnahme signifikant häufiger  $\geq 15$  Punkte als in der Gruppe der Überlebenden ( $p=0,043$ ).

Nach dem Wechsel auf Argatroban zeigte sich in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger ein weiterer Abfall der Thrombozyten als in der Gruppe der Überlebenden ( $p<0,001$ ).

4. Zeigt sich Argatroban dem unfraktionierten Heparin hinsichtlich Blutungskomplikationen und Thromboserisiko als gleichwertiges Antikoagulans?

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Heparin und Argatroban hinsichtlich des thromboembolischen Risikos.

In der vaECMO-Gruppe kam es unter Heparin signifikant häufiger zu relevanten Blutungsereignissen als in der vvECMO-Gruppe. Unter Argatroban fand sich kein erhöhtes Risiko für relevante Blutungsereignisse.

## 6 Diskussion

### 6.1 Inzidenz der HIT Typ II und Diagnostik

Die Diagnose der HIT Typ II ist bei kritischen Kranken auf ITS mit einer Inzidenz von rund 0,3% bis 0,5% in der Literatur beschrieben [36,38,39]. Im Zusammenhang mit der Anwendung einer ECMO finden sich zur Inzidenz der HIT in der Literatur unterschiedliche Angaben von knapp 1% bis 17% [40–42]. Im untersuchten Kollektiv konnte bei 6,8% (57/842) nach Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Befunde die Diagnose der HIT Typ II gestellt werden. Die Inzidenz reiht sich in die Angaben der Literatur hinsichtlich ECMO-Behandelter ein. Die Inzidenz der HIT Typ II für kritisch Kranke ist in der Literatur deutlich geringer angegeben, als in dieser Studie ermittelt. Das ist nachvollziehbar, da es sich in dieser Studie um ein vorselektiertes ITS-Kollektiv mit den beiden Merkmalen ECMO-Therapie und sekundäre Thrombozytopenie handelt.

Die Diagnose der HIT Typ II ist eine klinische Diagnose, welche in Zusammenschau mit 4T-Score, Labortestung und klinischem Verlauf zu stellen ist. Die Wichtigkeit des Stufenschemas mit Zusammenschau aller drei Aspekte kann exemplarisch am Diagnoseverlauf eines Patienten aus dem Kollektiv gezeigt werden. Obwohl drei negative Schnelltestungen, ein grenzwertiger Chemilumineszenztest und ein positiver ELISA vorlagen, erhielt ein Patient die Diagnose einer HIT Typ II. Zum Zeitpunkt des klinischen Verdachts auf eine HIT Typ II lag der initiale 4T-Score bei 2 Punkten. Am Tag des einzigen positiven Bestätigungstests lag der 4T-Score bei 3 Punkten. Aufgrund einzelner Ablagerungen am ECMO-Oxygenator wurde im Aktenverlauf eine „hohe Thromboseneigung“ vermerkt. Ein ECMO-Systemwechsel wurde allerdings nicht notwendig. Sonstige Thrombosen lagen keine vor. Der Patient erhielt während seines Intensivaufenthalts 20 verschiedene Medikamente, welche in ihrem Nebenwirkungsprofil „Thrombozytopenie“ aufwiesen. Die negativen Schnelltestungen wurden als „selten negative Schnelltests“ durch die Labormedizin gewertet. Die Thrombozytenwerte erholten sich jedoch unter Argatroban von 90 (G/L) auf 153 (G/L) über 14 Tagen.

Mittlerweile kann eine HIT Typ II Diagnose ohne positiven Funktionstest gestellt werden (bei entsprechend hohem Cut-off-Wert des Bestätigungstests). Es sollte in Betracht gezogen werden, bei einer wenig eindeutigen Befundkonstellation einen Funktionstest zur endgültigen Diagnosefindung anzuschließen [38,80].

Beachtenswert ist, dass bei 89,4% (482/539) der Patienten eine laborchemische Testung bei klinischem Verdacht auf HIT Typ II erfolgte, diese aber negativ ausfiel. Das unterstreicht den Stellenwert eines schnellen Ausschlussverfahrens bei Verdacht auf HIT Typ II [63] und zeigt, dass die nötige Sensibilität für dieses seltene, aber gravierende Krankheitsbild bei auffälligem Abfall der Thrombozytenzahl im Stationsalltag durchaus präsent ist. Am LMU Klinikum wurde, um der Tendenz einer ausufernden HIT Typ II Diagnostik entgegenzuwirken und die Stufendiagnostik einzuhalten, bei der Anforderung der HIT Typ II Diagnostik zwingend ein aktueller 4T-Score verlangt.

## 6.2 Differentialdiagnose der HIT Typ II bei Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie ( $<150.000/\mu\text{l}$ ) ist ein häufiges Krankheitsbild kritisch Kranker. 20 bis 30 % der Erkrankten zeigen bei ITS-Aufnahme eine Thrombozytopenie, der etwa gleiche Anteil entwickelt eine Thrombozytopenie im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung [5,8–10]. Die Ursachen sind vielfältig und sollten identifiziert und angemessen behandelt werden [5]. Das untersuchte Kollektiv zeigte bei 33,3% (14/42) bereits bei Aufnahme auf ITS eine Thrombozytopenie. Während des Aufenthalts auf ITS fand sich eine Thrombozytopenie bei allen Erkrankten (42/42; 100%). Im Laufe der ITS-Behandlung traf sogar bei 76,2% (32/42) das Kriterium einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $<50.000/\mu\text{l}$ ) zu. Die erhobenen Ergebnisse sind ähnlich zu den Angaben in der Literatur. Zu berücksichtigen ist, dass die Zahlen aus der Literatur kritisch Kranke im Allgemeinen auf ITS erfassen. Zu Thrombozytopenien bei ECMO-Behandelten liegen kaum Daten vor. Das hier untersuchte Kollektiv trägt dazu bei, diese Wissenslücke zu schließen [5,56]. Bei vier Erkrankten lag beim ersten klinischen Verdacht auf eine HIT Typ II eine normwertige Thrombozytenzahl vor. Davon hatten zwei Erkrankte vorab unter Heparintherapie eine Thrombozytopenie. Somit normalisierte sich die Thrombozytenzahl bereits ohne alternative Antikoagulation. Ein Erkrankter wurde bereits in einem externen Klinikum bei Verdacht auf HIT Typ II mit Argatroban antikoaguliert. Einer der vier Erkrankten entwickelte eine Thrombozytopenie erst nach Umstellung auf Argatroban, jedoch zeitgleich mit ECMO-Therapie. Dennoch lag beim klinischen Verdacht auf HIT Typ II bereits ein 4T-Score von sechs Punkten vor. Alle laborchemischen Antikörpertestungen waren positiv. Die Thrombozytenwerte normalisierten sich wieder unter alternativer Antikoagulation. Es könnte sich hier um die sehr seltene Form einer HIT Typ II ohne Thrombozytopenie handeln und der Abfall der Thrombozytenwerte vorrangig der ECMO-Anwendung zugerechnet werden. HIT Typ II ohne Thrombozytopenie wird in der Literatur als sehr selten beschrieben, Zahlen zur Inzidenz sind kaum zu finden [43].

Zur Anzahl der medikamenteninduzierten Thrombozytopenie, ausgenommen der HIT Typ II, finden sich in der Literatur nahezu keine Daten. Im untersuchten Kollektiv zeigt sich die Gabe einer Vielzahl an Thrombozytopenie-verursachenden Medikamenten. Ein Einfluss dieser Medikation wurde in dieser Arbeit nicht untersucht und ein entsprechender Einfluss kann somit nicht ausgeschlossen werden. Exemplarisch sollen zwei häufig verabreichte Medikamente angeführt werden. Furosemid (Nebenwirkungsprofil: „gelegentlich Thrombozytopenie“) wurde 90,5% (38/42) der Erkrankten verabreicht. Weiter erhielten 69,0% (29/42) der Erkrankten Piperacillin/Tazobactam (Nebenwirkungsprofil: „häufig Thrombozytopenien“) [105,106]. Das veranschaulicht, wie schwierig die Differentialdiagnostik gerade hinsichtlich medikamenteninduzierter Thrombozytopenien ist. Besonders im Rahmen intensivmedizinischer Behandlungen, bei welcher in aller Regel komplexe, medikamentöse Therapien notwendig sind.

### 6.3 Einfluss des Geschlechts, der ECMO-Art, des Antikoagulationsregime unter ECMO-Therapie auf das Überleben und weitere Parameter

Die Gesamtlealität des Kollektivs lag bei 26,2%, da elf der 42 Erkrankten während ihres ITS-Aufenthalts verstarben. Es handelt sich um eine geringe Letalität, die deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Angaben von 64% (vaECMO) oder 60% (vvECMO) liegt [107]. Die Diskrepanz hierbei ist beachtenswert, lag jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit und wird daher nicht weiter diskutiert.

In dem untersuchten Kollektiv nahm weder das Geschlecht der Erkrankten (weiblich, männlich), die ECMO-Art (vv oder va) noch das Antikoagulationsregime unter ECMO-Therapie (Heparin oder Argatroban) einen signifikanten Einfluss auf das Versterben unter ECMO-Therapie oder allgemein während der ITS-Behandlung. Es konnte kein signifikanter Einfluss auf das Ergebnis des ersten positiven Antikörpertests oder auf die positiven Testungen in allen Antikörpertests ermittelt werden. Thromboembolische Ereignisse wurden weder unter Heparin noch unter Argatroban signifikant beeinflusst. Auch auf die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während des ITS-Aufenthalts oder während der ECMO-Therapie lag kein signifikanter Einfluss vor.

Ein Einfluss auf das Risiko von relevanten Blutungen unter Argatrobantherapie durch Geschlecht, ECMO-Art oder Antikoagulation unter ECMO-Therapie konnte nicht ermittelt werden. Eine Signifikanz zeigte sich lediglich hinsichtlich relevanter Blutungen unter Heparin in der vaECMO-Gruppe ( $p=0,048$ ). Relevante (Nach-)Blutungen treten häufig im Rahmen der (post-)operativen Phase auf. Das Ergebnis unterstützt eine sichere Anwendung von Argatroban. Das fehlende Antidot bei Blutung fällt somit weniger ins Gewicht, da in dieser Arbeit relevante Blutungen nicht auf Argatroban zurückzuführen waren. In der Literatur wurde in einer Studie beschrieben, dass postoperative Blutungen in der Kardiochirurgie häufig bereits vor einer antikoagulatorischen Therapie auftreten und nicht auf die Art der Antikoagulation als Ursache zurückzuführen sind. Das Risiko für Blutungen unter einer Antikoagulation war unter Heparin und Argatroban vergleichbar. Allerdings handelte es sich hier nicht um Erkrankte unter ECMO-Therapie [85]. Auch in unserer Studie weist das untersuchte Kollektiv im Bereich der vaECMO erwartungsgemäß einen hohen Anteil an kardiochirurgischen Anwendungen von 40,5% (17/42) mit dem entsprechenden Risiko für postoperative (Nach-)Blutungen auf. Davon traten 35,3% (6/17) der Blutungen innerhalb von 72 Stunden nach einem operativen Eingriff auf und können somit als postoperativ gewertet werden. Davon waren fünf kardiochirurgisch und einer thoraxchirurgisch.

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und FFP während des ITS-Aufenthalts aller Erkrankten des Kollektivs. Signifikant erhöht war allerdings der Bedarf an EK in der vaECMO-Gruppe mit relevanten Blutungen im Vergleich zu den Erkrankten ohne relevante Blutungen

( $p < 0,001$ ). Das untermauert, dass es sich bei den Blutungsereignissen um relevante, ausgeprägte Nachblutungen und weniger um Nebenwirkung der medikamentösen Antikoagulation gehandelt hat.

#### 6.4 Signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der Gruppe der Überlebenden bei der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während des ITS-Aufenthalts, beim Risiko für Thromboembolien oder relevante Blutungen sowie bei den Ergebnissen der Antikörpertestungen.

Eine Signifikanz zeigte sich in der Anwendungshäufigkeit eines Nierenersatzverfahrens unter ECMO-Therapie ( $p = 0,006$ ). In der Gruppe der Verstorbenen erhielten Erkrankte unter ECMO-Therapie signifikant häufiger Nierenersatzverfahren als in der Gruppe der Überlebenden. Dabei unterscheidet sich die Gruppe der Erkrankten mit einem Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie in ihrem SOFA-Score bei Aufnahme nicht signifikant vom SOFA-Score bei Aufnahme in der Gruppe der Erkrankten, welche kein Nierenersatzverfahren unter ECMO-Therapie benötigten ( $p = 0,716$ ). Somit konnte in dieser Arbeit die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens unter ECMO-Therapie als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben auf ITS identifiziert werden.

In der Gruppe der Verstorbenen ist der SOFA-Score bei Aufnahme signifikant häufiger  $\geq 15$  Punkte als in der Gruppe der Überlebenden ( $p = 0,043$ ). Diese Beobachtung ist ähnlich zu den Ergebnissen der KollegInnen Ferreira et al., welche bei einem initialen Aufnahme-SOFA-Score  $> 11$  Punkte eine Mortalitätsrate von  $> 95\%$  ermitteln konnten [96]. Dieses Ergebnis zeigt, dass der SOFA-Score ein valides Messinstrument zur Abschätzung von Morbidität und Mortalität von kritisch Kranken auf Intensivstation ist und identifiziert in dem vorliegenden Patientenkollektiv einen SOFA-Wert von 15 Punkten als Grenze, ab der die Letalität signifikant steigt.

Auffällig zeigte sich in der Gruppe der Verstorbenen ein weiterer Abfall der Thrombozytenwerte nach Wechsel auf Argatroban im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Insgesamt konnte bei 21,4% des untersuchten Kollektivs (9/42) unter der Antikoagulation mit Argatroban ein weiteres Absinken der Thrombozytenwerte bis zum letzten Anwendungstag von Argatroban verzeichnet werden. Auch da in der Literatur kaum Thrombozytopenien unter Argatroban beschrieben sind, scheinen andere pathophysiologische Zusammenhänge für diese sekundäre Thrombozytopenie bei diesen schwerkranken Patienten ursächlich zu sein, welche die hohe Letalität begründen. Die Literatursuche hinsichtlich „thrombocytopenia under argatroban“ blieb ergebnislos. Unter dem Suchbegriff „thrombocytopenia refractory argatroban“ erschienen allerdings ein Fallbericht sowie ein weiterer Fallbericht mit einer Literaturübersicht. In beiden Fallberichten erlitten die jeweiligen Erkrankten trotz alternativer Antikoagulation weitere thromboembolische Ereignisse. Ein Erkrankter zeigte weiter fallende Thrombozytenzahlen. In beiden Fallberichten wird auf die Möglichkeit der Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) verwiesen, welche bei refraktärer HIT Typ II Anwendung finden

kann [108–110]. In dieser Studie zeigte nur einer der neun verstorbenen Erkrankten, neben den weiter fallenden Thrombozytenwerten, multiple, venöse Thrombosen unter Argatroban. Keine der neun Erkrankten erhielt eine Therapie mit IVIG. Retrospektiv lässt sich allerdings nicht ermitteln, ob bei den betroffenen Erkrankten eine refraktäre HIT Typ II vorlag oder ob andere Ursachen für den weiteren Thrombozytenabfall ursächlich waren. Zahlen zur Inzidenz einer refraktären HIT Typ II im Allgemeinen oder im intensivmedizinischen Rahmen waren in der Literatur nicht zu finden.

### **6.5 Gleichwertigkeit der Antikoagulation von Argatroban und Heparin**

In den Berechnungen zeigte sich hinsichtlich des Risikos für thromboembolische Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Antikoagulanzen Heparin und Argatroban. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass das betrachtete Kollektiv per se ein erhöhtes thromboembolisches Risiko hatte und somit ein Bias vorliegt. 39 der 42 Erkrankten wurden mit Heparin behandelt, erkrankten an einer HIT Typ II und hatten somit ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. In der Gruppe der vaECMO traten signifikant häufiger relevante Blutungen unter Heparin auf. Dabei gab es in der retrospektiven Betrachtung eine relevante Nachblutung, bei welcher eine Protamingabe erfolgte neben der Gabe von FFP, PPSB sowie eine Rethorakotomie mit Aortenübernähung. In der Argatrobangruppe waren keine massiven Blutungsereignisse dokumentiert, die nicht mit den Maßnahmen wie sie auch bei heparinisierten Erkrankten zum Einsatz kamen, hätten kontrolliert werden können. Vor diesem Hintergrund erscheint das Argument des fehlenden Antidots, welches häufig gegen den Einsatz von Argatroban vorgebracht wird, obsolet. Eine konkrete Empfehlung für Argatroban fehlt bislang in allen aktuellen Leitlinien. Dennoch erfolgt stets der Verweis auf den direkten Thrombininhibitor. Auch eine Studie aus Regensburg zeigt die Gleichwertigkeit von Argatroban zu Heparin unter vvECMO-Therapie hinsichtlich Sicherheit und Kosten, wobei dort ein Kollektiv ohne HIT Typ II betrachtet wurde. Die Anwendung von Argatroban erfolgte somit off-label. Dort war Argatroban als Vertreter aus der Gruppe der Direkten Thrombininhibitoren in den primären Endpunkten *relevante Blutungen und/oder relevante Thrombose* unfraktioniertem Heparin nicht unterlegen.

### **6.6 Limitationen dieser Arbeit**

Diese Arbeit unterliegt den immanenten Limitationen einer retrospektiven Studie. Die Daten wurden retrospektiv aus den Behandlungsunterlagen und dem klinikinternen Dokumentationssystem erhoben. Daten waren teils nicht auffindbar oder fehlten in der Dokumentation.

Zudem wurden die Suchkriterien anhand einer ICD- und OPS-Codierung festgelegt. Bereits hier zeigten sich in der Sichtung vereinzelte Fehlcodierungen, was durch gründliche Recherche, erneutes eigenes Berechnen der 4T-Scores, Abgleich von Arztbriefen und immunhämatologischen Befunden überarbeitet wurde.

Des Weiteren handelte es sich um ein schwer zu untersuchendes Kollektiv. Es war hinsichtlich der Fachrichtungen (konservativ, chirurgisch), der ECMO-Art (va- und vvECMO) wie auch in der unterschiedlichen Antikoagulation (Alleinige Heparin-gabe unter ECMO, Heparin-gabe mit Wechsel zu Argatroban unter ECMO-Therapie, alleinige Argatrobangabe unter ECMO) sehr inhomogen.

An dieser Stelle wäre eine prospektive Studie mit einem homogenen Erkranktenkollektiv und dem Vergleich zu einer Kontrollgruppe (keine HIT Typ II, Antikoagulation Heparin) wünschenswert. Aufgrund der insgesamt doch geringen Fallzahl müsste eine solche Studie am ehesten multizentrisch durchgeführt werden, um eine belastbare Aussage zu ermöglichen.

### **6.7 Fazit und Ausblick**

Die vorliegende retrospektive Studie charakterisiert Erkrankte mit einer HIT Typ II unter ECMO Therapie. In dem Kollektiv zeigt sich die Gleichwertigkeit von Heparin und Argatroban.

Die Thrombozytopenie ist ein häufiges, ernstzunehmendes Symptom von kritisch Kranken, insbesondere bei ECMO-Behandelten. Verschiedene Differentialdiagnosen müssen dabei berücksichtigt werden. Dabei sollte vor allem die HIT Typ II schnellstmöglich ausgeschlossen werden.

Aufgrund der steigenden Zahlen an ECMO-Anwendungen und der stetigen Erweiterung der intensivmedizinischen Versorgung weltweit bleibt ein fundiertes Gerinnungsmanagement insbesondere für ECMO-Behandelnde essenziell. Die HIT Typ II stellt dabei eine zusätzliche Herausforderung dar. Zugelassene alternative Antikoagulanzen wie Argatroban sollten sicher für Behandelte und Behandelnde angewendet werden können. Dazu wäre eine prospektive Multizenterstudie wünschenswert, um weitere Fragestellungen zu diesem betroffenen Kollektiv beantworten zu können.

## 7 Literatur

1. Staudinger T. Extrakorporale Membranoxygenierung: Systemauswahl, (Kontra-)Indikationen und Management. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2017;112:295–302.
2. Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Deutsches Arzteblatt international* 2013;110:159–166.
3. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–1895.
4. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, Piero ME de, Belohlavek J. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive care medicine* 2021;47:344–348. Epub 09. Januar 2021.
5. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfusion medicine reviews* 2015;29:90–101.
6. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Critical care (London, England)* 2013;17:R73.
7. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018;378:1965–1975.
8. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2010;2010:135–143.
9. Selleng S, Selleng K. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116:843–851.
10. Sakr Y. What's new about heparin-induced thrombocytopenia type II. *Intensive care medicine* 2015;41:1824–1827.
11. Fortenberry J. The History and Development of Extracorporeal Support. In: *Extracorporeal Life Support Organization* (ed). *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th Edition. Ann Arbor; 2012:1–10.
12. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England journal of medicine* 1972;286:629–634.
13. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report: International Summary; 2023. <https://www.else.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx> (accessed 01. August 2023).
14. Nasr VG, Raman L, Barbaro RP, Guner Y, Tonna J, Ramanathan K, et al. Highlights from the Extracorporeal Life Support Organization Registry: 2006-2017. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2019;65:537–544.

15. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, et al. The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support - a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Critical care (London, England)* 2019;23:36.
16. Lotz G. Organersatzverfahren: Update Herzersatz- und -unterstützungsverfahren. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2020;55:150–164.
17. Lotz C, Muellenbach RM. Extrakorporale Membranoxygenierung. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2018;59:316–325.
18. Lequier L, Annich G, Al-Ibrahim O, Bembea M, Brodie D, Brogan T, et al. ELSO Anti-coagulation Guideline; 2014. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 26. März 2020).
19. Extracorporeal Life Support Organization. General Guidelines for all ECLS Cases: Version 1.4; 2017. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 30. Dezember 2020).
20. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009;13:154–175.
21. Schmidt M, Bréchet N, Combes A. Ten situations in which ECMO is unlikely to be successful. *Intensive care medicine* 2016;42:750–752.
22. Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Critical care medicine* 2013;41:1616–1626.
23. Mirabel M, Luyt C-E, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, Pavie A, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Critical care medicine* 2011;39:1029–1035.
24. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30:611–616.
25. Extracorporeal Life Support Organization. Guidelines for Adult Cardiac Failure: Version 1.3; 2013. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 30. Dezember 2020).
26. Extracorporeal Life Support Organization. Guidelines for Adult Respiratory Failure. Version 1.4; 2017. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 30. Dezember 2020).
27. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2013;59:202–210.
28. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2017;63:60–67.
29. Thiele T, Althaus K, Greinacher A. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Der Internist* 2010;51:1127-32, 1134-5.

30. Laubenthal FCA, Sabin GV. Heparin-induzierte Thrombozytopenie – Pathophysiologie, Klinik, Therapie, Prophylaxe. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1998;35:307–315.
31. Horne MK, Chao ES. The effect of molecular weight on heparin binding to platelets. *British journal of haematology* 1990;74:306–312.
32. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1995;21:106–116.
33. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Global cardiology science & practice* 2018;2018:15.
34. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V. Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. *Reviews in clinical and experimental hematology* 2001;5:166-200; discussion 311-2.
35. WEISMANN RE, Tobin R. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *A.M.A. archives of surgery* 1958;76:219-25; discussion 225-7.
36. Beck GC, Dempfle C. E. Wann ist eine HIT eine HIT? *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2008;49:456–467.
37. Warkentin T, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 5<sup>th</sup> ed. *Fundamental and Clinical Cardiology Ser.* Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2012.
38. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Critical care medicine* 2007;35:1165–1176.
39. Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter CJ, Kelton JG. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 2003;23:745–753.
40. Arachchillage DRJ, Laffan M, Khanna S, Vandenbrielle C, Kamani F, Passariello M, et al. Frequency of Thrombocytopenia and Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Compared With Cardiopulmonary Bypass and the Limited Sensitivity of Pretest Probability Score. *Critical care medicine* 2020;48:e371-e379.
41. Glick D, Dzierba AL, Abrams D, Muir J, Eisenberger A, Diuguid D, et al. Clinically suspected heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care* 2015;30:1190–1194.
42. Choi JH, Luc JGY, Weber MP, Reddy HG, Maynes EJ, Deb AK, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes. *Annals of cardiothoracic surgery* 2019;8:19–31.
43. Gürtler K, Euchner-Wamser I, Neeser G. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Der Anaesthetist* 2006;55:1009-25; quiz 1026-7.
44. Asmis LM, Bösiger J, Fehr J. Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT): Thrombopénies induites par l’héparine (TIH). *Schweizer Med Forum* 2004;4:997–1002.
45. N. Lubenow, A. Greinacher. HIT-Diagnostik. In: B. Pötzsch, K. Madlener (eds). *Hämostaseologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg:857–860.
46. Francis JL, Palmer GJ, Moroosse R, Drexler A. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75:17–22.

47. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British journal of haematology* 2003;121:535–555.
48. AbuRahma AF, Boland JP, Witsberger T. Diagnostic and therapeutic strategies of white clot syndrome. *The American Journal of Surgery* 1991;162:175–179.
49. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 2005;127:9S-20S.
50. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:35S-45S.
51. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:2519–2532.
52. Ananthasubramaniam K, Shurafa M, Prasad A. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Progress in cardiovascular diseases* 2000;42:247–260.
53. Brown JA, Aranda-Michel E, Kilic A, Serna-Gallegos D, Bianco V, Thoma FW, et al. Outcomes with Heparin-Induced Thrombocytopenia after Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2020. Epub 09. Dezember 2020.
54. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation : Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016;111:425–433. Epub 02. Juni 2016.
55. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders. *Chest* 2009;136:1622–1630.
56. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive care medicine* 2016;42:844–852.
57. Vu K, Leavitt AD. Posttransfusion purpura with antibodies against human platelet antigen-4a following checkpoint inhibitor therapy: a case report and review of the literature. *Transfusion* 2018:2265–2269. Epub 17. September 2018.
58. Hidiatov O, Zlamal J, Aidery P, Bakchoul T. Erworbene immunvermittelte Thrombozytopenie in der Intensivmedizin: Ein Update über relevante Aspekte der Diagnostik und Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2020;145:747–753. Epub 03. Juni 2020.
59. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *British journal of haematology* 2002;116:887–891.
60. Bio-Rad Laboratories, Inc. ID-PaGIA Heparin/PF4 Antikörpertestkit: Schnelltest zum Ausschluss einer Heparin induzierten Thrombozytopenie (HIT). [http://www.diamed.com/product\\_detail.aspx?id=816&navvis=yes](http://www.diamed.com/product_detail.aspx?id=816&navvis=yes) (accessed 18. Januar 2021).
61. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009:1260–1265. Epub 30. April 2009.
62. Bryant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using

- clinical 4T's score and particle gel immunoassay. *British journal of haematology* 2008;143:721–726.
63. Hohe Letalität verlangt sensitive Tests: Diagnostik der Heparin-induzierten Thrombozytopenie. *Trillium Diagnostik* 2012;10:222–225.
  64. Husseinzadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A. Diagnostic accuracy of IgG-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017;15:1203–1212. Epub 11. Mai 2017.
  65. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Linkins L-A, Arnold DM, Nazy I. High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood* 2018;132:1345–1349. Epub 31. Juli 2018.
  66. Instrumentation Laboratory Company. HemosIL® AcuStar: HIT-IgG. Packungsbeilage; 2016.
  67. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G, Triantafillou K, Papadakis E, et al. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76:129–135.
  68. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support in pediatric patients: review of the literature and alternative anticoagulants. *Perfusion* 2018;33:7–17.
  69. Silveti S, Koster A, Pappalardo F. Do we need heparin coating for extracorporeal membrane oxygenation? New concepts and controversial positions about coating surfaces of extracorporeal circuits. *Artificial organs* 2015;39:176–179.
  70. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial organs* 2007;31:461–465.
  71. Boon D, Michiels JJ, Stibbe J, van Vliet H, Kappers-Klunne MC. Heparin-induced thrombocytopenia and antithrombotic therapy. *The Lancet* 1994;344:1296.
  72. Greinacher A, Warkentin TE. Treatment of Heparin-Induced -Thrombocytopenia: An Overview. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin-Induced Thrombocytopenia. Fundamental and Clinical Cardiology Series*. Informa Healthcare; 2007:283–318.
  73. Sharifi M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Sharifi M, Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis research* 2015;135:607–609. Epub 10. Januar 2015.
  74. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft e.V. (AWMF) e.V. S3-Leitlinie 011/021: Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen; 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/011-021.html> (accessed 13. März 2022).
  75. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *The New England journal of medicine* 2005;353:1028–1040.
  76. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Bivalirudin Accord 250 mg. <https://www.accord-healthcare.de/paerparate/bivalirudin-accord-pulver-zur-herstellung-eines-konzentrates>.
  77. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Current opinion in hematology* 2016;23:462–470.

78. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-337S.
79. Lequier LL, Annich GM, Massicotte MP. Anticoagulation und Bleeding During ECLS. In: Extracorporeal Life Support Organization (ed). *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 4th Edition. Ann Arbor; 2012.
80. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *British journal of haematology* 2012;159:528–540.
81. Walenga JM, Ahmad S, Hoppensteadt D, Iqbal O, Hursting MJ, Lewis BE. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis research* 2002;105:401–405.
82. Adamzik M, u.a. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz; 2017. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html> (accessed 25. März 2020).
83. Encke A, u.a. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE): Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT); 2015. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html> (accessed 05. Dezember 2020).
84. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
85. Klingele M, Enkel J, Speer T, Bomberg H, Baerens L, Schäfers H-J. Bleeding complications after cardiac surgery, before anticoagulation start and then with argatroban or heparin in the early postoperative setting. *Journal of cardiothoracic surgery* 2020;15:27.
86. Kimmoun A, Oulehri W, Sonnevile R, Grisot P-H, Zogheib E, Amour J, et al. Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective nationwide study. *Intensive care medicine* 2018;44:1460–1469.
87. Fisser C, Winkler M, Malfertheiner MV, Philipp A, Foltan M, Lunz D, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study. *Critical care (London, England)* 2021;25:160. Epub 29. April 2021.
88. Deutscher Verkehrssicherheitsrat e.V. Tabelle der Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen im Beipackzettel. [https://medikamente.dvr.de/Haeufigkeitsangaben\\_von\\_Nebenwirkungen.htm](https://medikamente.dvr.de/Haeufigkeitsangaben_von_Nebenwirkungen.htm) (accessed 10. Juli 2022).
89. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pre-test clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;4:759–765.
90. Greinacher A. Anleitung zur Verwendung des Scoring-System für die HIT; 2020. <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=389>. (accessed 31. März 2020).
91. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;110:e454-8.

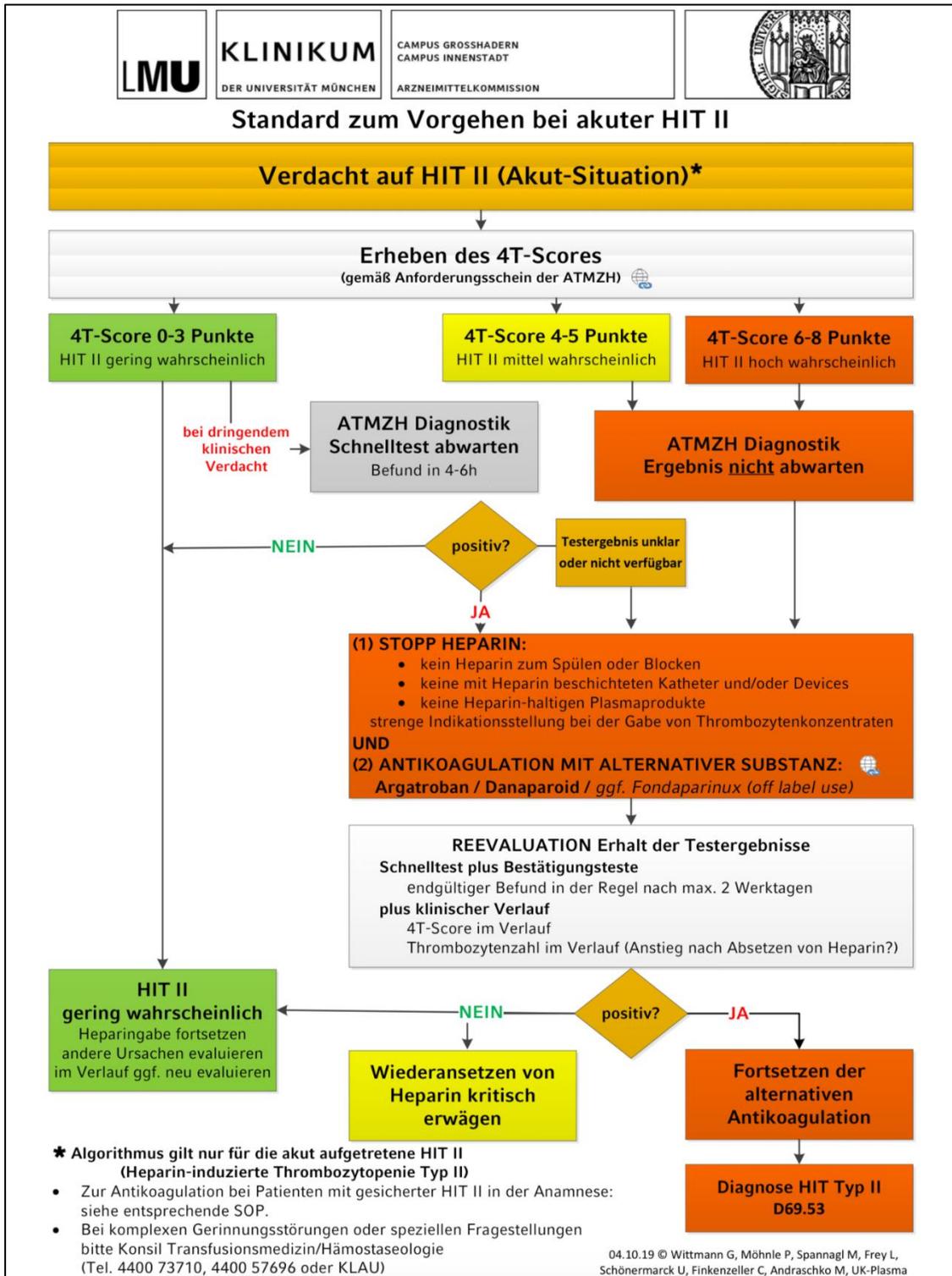
92. Ostendorf N. HIT-Score; 2015. <https://flexikon.doccheck.com/de/HIT-Score> (accessed 17. Oktober 2020).
93. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;120:4160–4167.
94. Cuker A, Arepally GMA, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances* 2018;2:3360–3392.
95. Fiorenza MA, Frazee EN, Personett HA, Dierkhising RA, Schramm GE. Assessment of a modified 4T scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Journal of critical care* 2014;29:426–431.
96. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754–1758.
97. Aleksandr Banachewitsch. SOFA-Score; 2020. <https://flexikon.doccheck.com/de/SOFA-Score> (accessed 18. Oktober 2020).
98. ÖGARI - Österreichische Gesellschaft für Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivmedizin. Checkliste: ICU-Triage im Falle von Ressourcen-Mangel; 2022. <https://www.oegari.at/arbeitsgruppen/arge-ethik-in-anaesthesie-und-intensivmedizin/1004> (accessed 31. März 2022).
99. Staudinger T. Extrakorporale Lungenersatzverfahren – was gibt es Neues, was kommt? *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2018;113:401–408.
100. Online GL. Fachinformation Tacrolimus: Tacrolimus HEXAL® 5 mg Hartkapseln. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Tacrolimus-HEXAL-5-mg-Hartkapseln\\_525133/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Tacrolimus-HEXAL-5-mg-Hartkapseln_525133/fachinformation).
101. Online GL. Fachinformation Pantoprazol: Pantoprazol HEXAL® i.v. 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Pantoprazol-HEXAL-i-v-40-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Injektionsloesung\\_516685/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Pantoprazol-HEXAL-i-v-40-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Injektionsloesung_516685/fachinformation).
102. Online GL. Fachinformation Linezolid: Linezolid - 1 A Pharma® 600 mg Filmtabletten. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Linezolid-1-A-Pharma-600-mg-Filmtabletten\\_914561/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Linezolid-1-A-Pharma-600-mg-Filmtabletten_914561/fachinformation).
103. Online GL. Fachinformation Ceftriaxon: Ceftriaxon Eberth 2 g Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ceftriaxon-Eberth-2-g-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_841651/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ceftriaxon-Eberth-2-g-Pulver-und-Loesungsmittel-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_841651/fachinformation).
104. Online GL. Fachinformation Aciclovir: Acic® 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Acic-250-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_504962/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Acic-250-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_504962/fachinformation).
105. Online GL. Fachinformation Furosemid: Furorese® 40 mg/4 ml injekt, Inj.-Lsg. Vidal MMI Germany GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Furorese-40-mg-4-ml-injekt-Inj-Lsg\\_113190/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Furorese-40-mg-4-ml-injekt-Inj-Lsg_113190/fachinformation).
106. Online GL. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam: Piperacillin-Tazobactam-Teva® 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Vidal MMI Germany

- GmbH 2022. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Piperacillin-Tazobactam-Teva-4-g-0-5-g-Pulver-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_537784/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Piperacillin-Tazobactam-Teva-4-g-0-5-g-Pulver-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_537784/fachinformation).
107. Bercker S, Petroff D, Polze N, Karagianidis C, Bein T, Laudi S, et al. ECMO use in Germany: An analysis of 29,929 ECMO runs. *PloS one* 2021;16:e0260324. Epub 07. Dezember 2021.
  108. Deen IU, Jha SA, Mustafa S. A Case Report and Literature Review on Argatroban Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2022;12:102–105.
  109. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, et al. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2017;152:478–485. Epub 17. April 2017.
  110. Seiler JA, Durrani AK, Ahmeti M. A Case of Argatroban Refractory Heparin Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *The American surgeon* 2023;89:3574–3575. Epub 15. März 2023.
  111. Guder WG, Nolte J. *Das Laborbuch*. Elsevier; 2009.

# Anhang

## 1 Standarddiagnostik der akuten HIT Typ II am LMU Klinikum

Seite 1



			
---	---	--	---

**Standard zur alternativen Antikoagulation bei Patienten mit gesicherter\* HIT II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II) in der Anamnese**

**Striktes Vermeiden von Heparin**  
(unfraktioniertes **und** niedermolekulares Heparin)  
**CAVE:** kein Heparin in Spüllösungen, zum Blocken von Kathetern etc.

**THROMBOSEPROPHYLAXE**  
(kein Verdacht auf akutes thromboembolisches Ereignis)

- Danaparoid
- Fondaparinux (off-label-use)
- Argatroban (Option v.a. für Intensivmedizin, Gabe über Perfusor)
- (DOAK: Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran: off-label-use, Vitamin-K-Antagonisten: Phenprocoumon, Warfarin: Einzelfallentscheidung)

**THERAPIE EINER THROMBOSE/EMBOLIE**  
(bei Weiterbehandlung einer vorbestehenden Thrombose oder Therapie eines akuten thromboembolischen Ereignisses, **nicht jedoch bei V.a. akute HIT II**)

- Danaparoid
- Fondaparinux (off-label-use)
- Argatroban (Option v.a. für Intensivmedizin, Gabe über Perfusor)
- (DOAK: Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran: off-label-use)
- Vitamin-K-Antagonisten: Phenprocoumon, Warfarin

Weitergehende Informationen zu den o.g. Wirkstoffen siehe Arzneimittelportal AiDKlinik®

**Bei Therapie einer Thrombose/Embolie mit komplexen Gerinnungsstörungen, bei geplanten kardio- und gefäßchirurgischen Eingriffen sowie speziellen Fragestellungen:**  
Konsil Transfusionsmedizin/Hämostaseologie (Tel. 4400 73410, 4400 57696 oder KLAU)

**CAVE:** bei akuter HIT II Vorgehen nach SOP: „STANDARD ZUM VORGEHEN BEI AKUTER HIT II“

\* **gesicherte HIT Typ II versus lediglich V.a. HIT Typ II via Arztbrief, alte Befunde; im Zweifel: Rücksprache Transfusionsmedizin/Hämostaseologie**

**Literatur**  
Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Diagnosis and Management. Circulation 2004; 110:e454-e458  
Linkins LA et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis., 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2) Suppl.: e495S-e530S  
Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med 2015; 373:252-261  
S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), AWMF, (10/2015)  
Warkentin TE, Anderson JAM. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2016; 128(3):348-359  
Warkentin T, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. Blood 2017; 130(9): 1104-1113

04.10.19 © Wittmann G, Möhnle P, Spannagl M, Frey L, Schönermarck U, Finkenzeller C, Andraschko M, UK-Plasma



### 3 Übersicht Labormessgrößen Erwachsene (Übernommen vom LMU Klinikum) [111]

Laborparameter	Referenzbereich	Messeinheit
Erythrozyten	4,54-5,77	T/l
Hämoglobin	13,5-17,5	g/dl
Thrombozyten	146-328	G/l
Leukozyten	3,9-9,8	G/l
γGT	<=60	U/l
GPT	<=50	U/l
GOT	<=50	U/l
Bilirubin (direkt)	<0,3	mg/dl
Bilirubin (gesamt)	<=1,0	mg/dl
Kreatinin	0,5-1,2	mg/dl
Harnstoff	20-50	mg/dl
INR	0,8-1,2	
aPTT (Lupus-sensitiv)	22-34	Sekunden
Fibrinogen	210-400	mg/dl
Antithrombin	83-118	%
D-Dimere	<=0,5	μg/ml
LDH	<250	U/l
CRP	<=0,5	mg/dl
Procalcitonin	<=0,1	ng/ml
Interleukin-6	<=5,9	pg/ml

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dr. phil. nat. Patrick Scheiermann und Herrn Dr. med. Dominik Höchter für die Überlassung des Themas und den zahlreichen aufschlussreichen Gesprächen dazu. Die Zusammenarbeit wird mir stets in guter Erinnerung bleiben.

Danke an Herrn PD Dr. med. Patrick Möhnle für die Zusammenarbeit bei der Erhebung der transfusionsmedizinischen Daten.

Danke an Alexander Purtan für die zahlreichen Hilfestellungen bei der Datenerhebung.

Danke an meine Familie, welche mir durch ihren Zuspruch stets den nötigen Rückhalt gegeben hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen der Intensivstation der Maria-Theresia-Klinik. Ohne sie hätte ich meinen Weg nicht gehen können.

Zum Schluss gilt meine ewige Dankbarkeit meinen Herzensmenschen Steffi, Heike und Eva, ohne deren Hilfe ich die vergangenen Jahre nicht gemeistert hätte. Sie haben mir stets aufs Neue Kraft gegeben, mir Mut zugesprochen und immer das Beste in meinem Tun und mir gesehen.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Süß, Franziska

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Inzidenz und Management von Erkrankten mit Extrakorporaler Membranoxygenierung und der Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kulz, 29.06.2024

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Franziska Süß

\_\_\_\_\_  
Franziska Süß