

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Überprüfung der Effektivität des Gerinnungsalgorithmus bei herzchirurgischen
Eingriffen im Rahmen des ‚Point of Care‘.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Anna Tabea Wolf

aus **Köln**

Kiel 2022

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Puehler
2. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Tobias Becher

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.08.2023

gez.: PD Dr. med. Jan Schöttler

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
ANHÄNGE.....	VII
1. EINLEITUNG.....	1
1.1. ALLGEMEIN	1
1.2. AORTOKORONARE BYPASSCHIRURGIE	2
1.2.1. INDIKATION.....	2
1.2.2. EPIDEMIOLOGIE.....	2
1.3. AORTENKLAPPENCHIRURGIE	3
1.3.1. INDIKATION.....	3
1.3.2. EPIDEMIOLOGIE.....	3
1.4. TRANSFUSIONEN VON BLUTPRODUKTEN	4
1.5. INDIKATIONEN, RISIKEN UND KOMPLIKATIONEN VON TRANSFUSIONEN IN DER HERZCHIRURGIE	5
1.6. POINT-OF-CARE DIAGNOSTIK	9
1.7. FRAGESTELLUNG	11
2. MATERIAL UND METHODIK.....	12
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	12
2.2. OPERATIONSVERFAHREN	13
2.2.1. AORTOKORONARE BYPASSOPERATION	13
2.2.2. AORTENKLAPPENERSATZ	14
2.3. DATENERFASSUNG	15
2.4. GERINNUNGSSALGORITHMEN	19
2.4.1. ROTATIONSTHROMBOELASTOMETRIE (ROTEM®)- POC-TEST.....	19
2.4.1.1. ALLGEMEIN.....	19
2.4.1.3. PARAMETER/ SKALIERUNG.....	21
2.4.1.4. KLINISCHE INTERPRETATION.....	22
2.4.1.5. REFERENZBEREICHE	23
2.4.1.6. LIMITATIONEN	24
2.4.2. MULTIPLATE® (IMPEDANZAGGREGOMETRIE).....	25
2.4.2.1. ALLGEMEIN.....	25
2.4.2.2. DETEKTIONSMETHODE	25
2.4.2.3. KLINISCHE INTERPRETATION.....	27

2.4.2.4. REFERENZWERTE	28
2.5. STUDIENDESIGN	29
2.6. STATISTIK.....	29
3. ERGEBNISSE	30
3.1. VERGLEICH ACB UND AKE.....	30
3.1.1. BASISDEMOGRAPHISCHE DATEN	30
3.1.2. KOMORBIDITÄTEN PRÄOPERATIV	33
3.1.2. MEDIKAMENTE PRÄOPERATIV	36
3.1.3. LABORWERTE PRÄOPERATIV	36
3.1.4. TRANSFUSIONEN UND GABE VON BLUTPRODUKTEN	38
3.1.4.1. INTRAOPERATIV	38
3.1.4.2. POSTOPERATIVE DATEN.....	41
3.1.5. ALLGEMEINE OPERATIONSBEZOGENE DATEN	43
3.1.6. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	44
3.2. VERGLEICH ALGORITHMUS EINGEHALTEN VS. NICHT EINGEHALTEN...	47
3.2.2. BASISDEMOGRAPHISCHE DATEN.....	47
3.2.3. LABORWERTE PRÄOPERATIV	50
3.2.4. TRANSFUSIONEN UND MEDIKAMENTENGABEN	51
3.2.4.1. INTRAOPERATIV	51
3.2.4.2. POSTOPERATIVE DATEN.....	55
3.2.5. ALLGEMEINE OPERATIONSBEZOGENE DATEN	58
3.2.6. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	60
4. DISKUSSION	62
5. ZUSAMMENFASSUNG	71
6. LITERATUR	72
7. DANKSAGUNG.....	79
8. HÄMOTHERAPIEBÖGEN (ANHANG 1).....	80
9. VERÖFFENTLICHUNG	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

&	Und
%	Prozent
°C	Grad Celsius
+	Plus
<	Kleiner als
=	Gleich
A.	Arterie
A10	Amplitude nach 10 Minuten
A30	Amplitude nach 30 Minuten
Abb.	Abbildung
ABO	Blutgruppenmerkmal
ACB	Aorto-koronare Bypassoperation
ACT	Activated clotting time
ADP	Adenosinphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
aPTT	Partielle Thromboplastinzeit
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
AS	Aortenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
ATR	Aute allergische oder anaphylaktische Transfusionsreaktion
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
Bzgl.	Bezüglich
Ca	Calcium
CFT	Clot formation time
Chron.	Chronisch
CL	Chlorid
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein

CT	Clotting Time
Defi	Defibrillator
DM	Diabetes mellitus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrate
et al.	Und andere
FFP	Fresh frozen plasma (Gefrorenes Frischplasma)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Htk	Hämatokrit
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
HTR	hämolytische Transfusionsreaktion
IMC	Intermediate Care (Überwachungsstation)
INR	International normalised ratio
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kombi.	Kombination
Max	Maximum
MCF	Maximal clot firmness
Min	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter
ML	Maximal Lysis
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NOAK	Neue orale Antikoagulantien

NS	Normalstation
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pH	Potentia Hydrogenii
POC	Point-of-Care
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrate
PS	Peripherstation
PTP	Posttransfusionelle Purpura
Re-	Wieder
ROTEM®	Rotationsthromboelastometrie
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
TA-GvHD	Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion
TACO	Transfusionsassoziierte Volumenüberlastung
TAD	Transfusionsassoziierte Dyspnoe
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TBBI	Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen
TBVI	Transfusionsbedingte virale Infektionen
Temp	Temperatur
THRO	Thrombozyten
TK	Thrombozyten-Konzentrate
TRALI	Transfusionsassoziierte akute immunologische Lungeninsuffizienz
TRAP	Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid
U	Unit
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
V.	Vene
Vgl.	Vergleich
VHF	Vorhofflimmern
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µL	Mikroliter

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Patientenkollektiv
Abbildung 2	Schematische Abbildung des ROTEM® Systems
Abbildung 3	ROTEM® Analyse Skalierung
Abbildung 4	Beispiel Kurvenverlauf eines Patienten mit normwertiger Plättchenaggregation
Abbildung 5	Geschlecht im Vergleich ACB- und ACB
Abbildung 6	Präoperative Risikostratifikation im Vergleich ACB- und AKE-Gruppe
Abbildung 7	Herzrhythmus präoperativ in der ACB-Gruppe
Abbildung 8	Herzrhythmus präoperativ in der AKE-Gruppe
Abbildung 9	EK-Transfusionen intraoperativ in der ACB-Gruppe
Abbildung 10	EK-Transfusionen intraoperativ in der AKE-Gruppe
Abbildung 11	Drainageverluste Vergleich ACB/AKE
Abbildung 12	Verteilung der POC-Gruppe und nicht-adhärenenten Gruppe in Prozent
Abbildung 13	Präoperative Risikostratifikation anhand der EuroSCORES in der POC- und nicht-adhärenenten-Gruppe
Abbildung 14	EK-Transfusionen: POC- und nicht-adhärenenten-Gruppe
Abbildung 15	Transfusionen und Medikamentengaben: POC-Gruppe vs. nicht-adhärenente-Gruppe
Abbildung 16	EK-Transfusionen postoperativ: POC-Gruppe vs. nicht-adhärenente-Gruppe

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Transfusionstrigger
Tabelle 2	Transfusionsassoziierte Reaktionen und Erkrankungen
Tabelle 3	Erläuterung der schwerwiegendsten Zwischenfälle laut Paul-Ehrlich-Institut
Tabelle 4	Parameter der POC-basierenden Hämotherapiebögen
Tabelle 5	Zusätzliche Daten aus Patientenakteneinsicht
Tabelle 6	Referenzwerte einer Normwertigen ROTEM® Analyse

Tabelle 7	Maßnahmen nach Auswertung der ROTEM® Analyse
Tabelle 8	Referenzwerte einer normwertigen Multiplate® Analyse
Tabelle 9	Allgemeine Basisdemographischen Daten (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 10	Komorbiditäten präoperativ (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 11	Medikamente präoperativ (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 12	Laborwerte präoperativ (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 13	Transfusionstrigger (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 14	Transfusionen und Medikamentengaben intraoperativ (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 15	Postoperative Daten (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 16	Allgemeine operationsbezogene Daten (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 17	Postoperative Komplikationen (Vgl. ACB & AKE)
Tabelle 18	Allgemeine präoperative Daten (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 19	Laborwerte präoperativ (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 20	EK-Transfusionen intraoperativ (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 21	Intraoperative Gabe von TKs, FFP, PPSB, Minirin, Fibrinogen (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 22	Postoperative Daten (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 23	Allgemeine Operationsbezogene Daten (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)
Tabelle 24	Postoperative Komplikationen (Vgl. POC-Gruppe & nicht POC-adhärenz)

ANHANG

Anhang 1	Hämotherapie-Bogen
----------	--------------------

1. EINLEITUNG

1.1. ALLGEMEIN

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die führende Todesursache bei Patienten fortgeschrittenen Alters [1]. Aufgrund des demographischen Wandels nimmt der Anteil der älteren und damit häufig auch multimorbiden Patienten zu. Dies stellt die herzchirurgische Versorgung, trotz moderner technischer Möglichkeiten, vor eine Herausforderung [2].

Herzchirurgische Eingriffe, unter Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine (HLM), sind oft ($\approx 20\%$) von komplizierten Blutungsereignissen begleitet. Häufig resultiert daraus die Gabe von allogenen Bluttransfusionen. [3/4,5]

Hohe Blutverluste sowie Bluttransfusionen sind eigenständige Risikofaktoren in Bezug auf postoperative Komplikationen und ein früheres Versterben [6/7/8/9].

Nach Keyvan Karkouti et al. [10], haben Patienten die bei einem herzchirurgischen Eingriff massive Blutverluste erleiden eine mindestens 8% höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben. Dies ist zwar multifaktoriell, beruht aber unter anderem auch auf intra- und postoperativen Blutungskomplikationen [3]

Aufgrund der zunehmenden Komorbiditäten und damit der Gefahr von Nachblutungen und des zeitgleichen Bestehens einer Therapie mit neuen Gerinnungshemmern, stellt das intraoperative Gerinnungsmanagement eine komplexe therapeutische Aufgabe dar [11].

Im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen für das intraoperative Blutungsmanagement standardisiert und in Bezug auf die Morbidität und Mortalität kontinuierlich evaluiert und evidenzbasiert optimiert werden [12/ 3/ 13].

1.2. AORTOKORONARE BYPASSCHIRURGIE

1.2.1. INDIKATION

Hauptindikationen für einen koronarchirurgischen Eingriff sind die koronare 3-Gefäßerkrankung mit hohem Komplexizitätsgrad, und die Hauptstammstenose (Herzbericht_2019 s.65 [14]). Eine verbesserte Langzeitprognose nach einer Operation zeigen überwiegend Patienten mit sehr ausgeprägten Krankheitsbildern [15]. Dennoch können auch Patienten mit milderer Befunden von einer Operation profitieren. Hier gilt es individuell in Abhängigkeit des Operationsrisikos, des Stenosegrades und der Restherzfunktion mithilfe von Leitlinien und eines interdisziplinären Heart-Teams die Indikation zu erwägen. (Herzbericht_2019 s.66-70 [14])

1.2.2. EPIDEMIOLOGIE

2018 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 33.999 isolierte koronarchirurgische Eingriffe durchgeführt, darunter 26.980 mit HLM und 7.019 ohne HLM. Betrachtet man die Altersverteilung, ist festzustellen, dass 2011 die Anzahl der über 80-Jährigen operierten Patienten bei 8,6% lag, 2018 waren es schon 9,7%, dabei ist ein Anstieg von ca. 12% zu beobachten. Auch ist festzustellen, dass häufiger jüngere Patienten operiert werden. Die Anzahl der unter 70-Jährigen stieg von 51,2% auf 55,2%. Hierbei ist davon auszugehen, dass die Befundkonstellationen bei Patienten jüngerer Alters meist von sehr weit fortgeschrittenem Ausmaß sind und die Patienten über bereits 10 Jahre Nachbeobachtungsdauer nachhaltig am meisten durch den operativen Eingriff profitieren [14].

Laut des deutschen Herzberichtes 2019 zeigt die deutschlandweite Statistik, dass das postoperative Risiko, nach einer isolierten Bypassoperation im Krankenhaus zu versterben, bei unter 3% lag.

1.3. AORTENKLAPPENCHIRURGIE

1.3.1. INDIKATION

Die häufigste Indikation für einen Aortenklappenersatz ist die Aortenklappenstenose (AS) [16]. Die AS ist meist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters und zu über 80% der Fälle durch degenerative Veränderungen und Kalkablagerungen im Anulus- und Klappenbereich bedingt.

Nach Lung et al., sind neben den degenerativen stenosierenden Veränderungen das Rheumatische Fieber und die floride Endokarditis hauptsächlich verantwortlich für valvuläre Veränderungen mit Operationsindikation. Weitere seltenere Gründe für einen Klappenersatz stellen angeborene Fehlbildungen sowie entzündliche Prozesse an der Aortenklappe dar [16].

Symptome einer fortgeschrittenen Aortenklappenerkrankung können Dyspnoe, Synkopen und Angina pectoris Beschwerden sein [17].

Studien zeigen, dass der chirurgische Klappenersatz trotz des operativen Risikos gegenüber konservativen Therapieansätzen in Bezug auf die Morbidität sowie die Mortalität überlegen ist [18]. Die 5-Jahres-Sterblichkeitsrate liegt bei symptomatischen Patienten ohne eine operative Therapie bei über 50% [19/20]. Weitergehend ist erwiesen, dass Patienten von einer möglichst frühzeitigen operativen Intervention nach Symptomstart profitieren [21].

1.3.2. EPIDEMIOLOGIE

Im Jahre 2018 wurden insgesamt 9.829 konventionell isolierte chirurgische Aortenklappenersätze (AKEs) in Deutschland durchgeführt, dabei wurden in einem Verhältnis von 9:1 biologische und mechanische Klappenprothesen implantiert. Äquivalent zu dem demographischen Wandel nahm die Anzahl der operativen und interventionellen AKEs insgesamt von 28.763 im Jahre 2017 auf 29.479 im Jahre 2018 zu [14].

Dennoch ist festzustellen, dass die Anzahl der konventionell chirurgischen Aortenklappenersätze um ca. 9% abnahm, von 9.011 im Jahre 2017 auf 8.420 im Jahre 2018, und zunehmend durch ein kathetergestütztes Verfahren

„*transcatheter-aortic-valve-implantation*“ (TAVIs) im Hochrisikobereich ab 75 Jahren ersetzt wird. Dies lässt sich dadurch erklären, dass gerade dieses Patientenkollektiv aufgrund des zunehmenden Alters mehr Komorbiditäten aufweist und offen-chirurgische Eingriffe in der Regel als zu risikoreich bewertet werden. Die zugrunde liegenden Leitlinien hierzu regeln die Vorgehensweise der Indikationsstellung im sog. Heart Team. Das spiegelt auch die Altersverteilung konventioneller AKEs wider. Hierbei liegt der größte prozentuale Anteil (38,3%) der offenchirurgisch operierten Patienten zwischen 70-80 Jahren. Bei den 80-90 jährigen waren es nur noch 6,4%. (Herzbericht S.81-84 [14])

1.4. TRANSFUSIONEN VON BLUTPRODUKTEN

Herzchirurgische Operationen bergen für Patienten eine Gefahr von vermehrtem Blutverlust, sowie dem Verlust von gerinnungsförderndem Blutplasma und Thrombozyten [9/22].

Studien zeigen, dass vermehrte Blutverluste mit einer höheren 30-Tage-Mortalität, verlängerter Intensivliegedauer, längeren Beatmungszeiten und einer höheren Rethorakotomie-Rate assoziiert sind [23]. Somit ist für die Therapieführung besonders wichtig, schnell eine spezifische Therapie für die zugrundeliegende gerinnungstechnische Störung zu finden [24].

Zwar wird dem Blutverlust mithilfe von modernen alternativen Hilfsmitteln wie autologen Blutaufbereitungen (Cell-Saver) oder Erythropoese-stimulierenden Faktoren entgegengewirkt, dennoch werden häufig allogene Bluttransfusionen gegeben [25/26].

Allogene Bluttransfusionen sind eine limitierte Ressource und stellen zudem für ein Krankenhaus einen hohen Kostenfaktor dar. Außerdem gelten sie als unabhängiger Risikofaktor, assoziiert mit einer erhöhten Morbidität [9/27]. Eine Studie nach Bhaskar et al. (2012) [28] zeigte, dass die 30-Tage-Mortalität bei transfundierten Patienten mit 3,6% vs. 0,3%, im Gegensatz zu nicht transfundierten, signifikant erhöht war. Auch das 5-Jahre-Langzeit Follow-up in dieser Studie ergab mit 16% vs. 7% eine höhere Sterblichkeit in der Transfusionsgruppe. Daher ist die stetige Optimierung des

Transfusionsverhaltens unumgänglich für die bestmögliche Patientenversorgung und stellt ein Qualitätsmerkmal eines Krankenhauses dar.

Studien zeigen, dass weltweit bis zu 20% aller Blutprodukte im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen transfundiert werden, wovon ca. 25% vermeidbar wären [29/ 30/31/32/33].

Forschungsergebnisse bestätigen, dass kein geringer Anteil der Transfusionen für die optimale Patientenversorgung entbehrlich wäre. Durch die Einsparung dieser könnte eine Minimierung von Transfusionsnebenwirkungen und Kosten herbeigeführt werden [34].

1.5. INDIKATIONEN, RISIKEN UND KOMPLIKATIONEN VON TRANSFUSIONEN IN DER HERZCHIRURGIE

Die Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, Fresh-frozen-Plasma oder Faktorenkonzentraten sind im chirurgischen Setting zweifelsfrei von großer Bedeutung um größeren Blutverlusten entgegenzuwirken und können eine lebenserhaltende Maßnahme darstellen [35].

Nach Horvath et al. [36] korreliert die Menge der Transfusionen mit der Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu erkranken. So erhöht sich das Risiko laut dieser Studie um 29% mit jedem Transfusionsbeutel vor allem für Pneumonien und für die Entwicklung einer Sepsis. Dabei stellen die transfusionsassoziierte Sepsis, Lungeninsuffizienz (TRALI) und die hämolytische Transfusionsreaktion die häufigsten zum Tode führenden Ursachen dar [37].

Neben den häufig untersuchten intraoperativen Transfusionsprotokollen zur Optimierung des Blutverlustes, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein relevanter Anteil der transfusionsbedürftigen Nachblutungen postoperativ auftritt [38].

Schwerwiegende transfusionsbedingte Zwischenfälle sind zu einem großen Teil auf fehlerhafte Arbeitsprozesse zurückzuführen und wären somit vermeidbar. Laut Paul-Ehrlich-Institut sind häufige Ursachen dafür: menschliche Fehler, Materialfehler, Gerätedefekte und andere Produktdefekte. Darüber hinaus gibt es eine Anzahl von

meist menschlichen Fehlern, wie z.B. Konserven- oder Patientenverwechslungen, welche initial nicht zu einer Transfusionsreaktion bei dem Empfänger führen und häufig aufgrund dessen gar nicht erkannt und erfasst werden [39].

Im Sinne der Qualitätssicherung zur Optimierung von Transfusionsprozessen, um vermeidbare Fehler zu umgehen, gibt es Richtlinien und Gesetze mit genauen Anweisungen für die behandelnden Ärzte. Diese sind beispielsweise im Transfusionsgesetz, in Direktiven der EU und in Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer beschrieben. Darüber hinaus sind spezifische Schulungen mit Handlungsanweisungen, gute Zusammenarbeit des medizinischen Personals und fortlaufende Recherche von neuen Veröffentlichungen und Forschungsergebnissen unumgänglich [40/39].

Die von der Bundesärztekammer im Rahmen der 2020 festgelegten Querschnittsleitlinien empfohlenen Indikationen, die eine Transfusion indizieren (Transfusionstrigger), sind in **Tabelle 1** dargestellt [41].

Tabelle 1: Transfusionstrigger

Hb- Werte	Zusätzliche Symptome	Transfusion
≤ 7 g/dl		Ja
> 7-8 g/dl	Kompensation inadäquat, Hinweise auf eine Hypoxie	Ja
> 7-8 g/dl	Kompensation adäquat	Nein
> 8-10 g/dl	Kompensation inadäquat, Hinweise auf eine Hypoxie	Ja
> 10 g/dl		Nein

(modifiziert nach [41]; Hb= Hämoglobin)

Die häufigsten transfusionsassoziierten Reaktionen und Erkrankungen sind nach Pathogenese infektiös, immunologisch und nicht immunologisch vermittelt und in der **Tabelle 2** zur Übersicht aufgeführt [39/42]. In der darauffolgenden **Tabelle 3** sind die durch das Paul-Ehrlich-Institut am schwerwiegendsten eingeordneten Zwischenfälle zum Verständnis kurz erläutert [39].

Tabelle 2: Transfusionsassoziierte Reaktionen und Erkrankungen

Pathogenese	Die häufigsten Beispiele möglicher Transfusionsreaktionen unterteilt in infektiös und nicht-infektiös
infektiös	<ul style="list-style-type: none"> • transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI) (Hepatitis A,B,C,E und G; HIV; HHV; HTLV; Zytomegalovirus; EBV; Parvovirus B19) • transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI) • Prion-Erkrankungen (transfusionsassoziierte Variante der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung) • Parasitosen
nicht- infektiös	
immunologisch vermittelte Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • transfusionsassoziierte Sepsis • akute allergische oder anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR) • transfusionsassoziierte akute immunologische Lungeninsuffizienz (TRALI) • transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (TA-GvHD) • hämolytische Transfusionsreaktion (HTR) • Organversagen aufgrund von Zytokin-Überschuss
nicht-immunologisch vermittelte Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (TACO) • posttransfusionelle Purpura (PTP) • Hypothermie • Eisenüberladung • Hyperkaliämie

- transfusionsassoziierte akute nicht-immunologische Lungeninsuffizienz (TRALI)

(Moduliert nach [39/42]; HIV=Humanes Immundefizienz-Virus, HHV=Humanes Herpesvirus, HTL=Humanes T-lymphotropes Virus, EBV=Ebstein-Barr-Virus)

Tabelle 3: Erläuterung der schwerwiegendsten Zwischenfälle laut Paul-Ehrlich-Institut:

Akute allergische/anaphylaktische Reaktion (ATR):

Auftreten: akut, innerhalb von 24 h nach Transfusion

Symptome: allergische Reaktion mit Rötung, Urtikaria, Angioödem bis hin zu schweren Schocksymptomatik (HF > 20/min) mit Atemstillstand

Diagnostik: klinisch, anamnestisch, Vitalparameter

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI):

Auftreten: akut, 1-6 h nach Transfusion

Symptome: Dyspnoe, Zyanose, vermehrte Atemaktivität

Diagnostik: bds. Lungenödem in der Bildgebung, kardiale Volumenüberlastung

hämolytische Transfusionsreaktion (HTR):

Auftreten: akut: innerhalb von 24 h oder verzögert, 1-28 Tage nach Transfusion

Symptome: unspezifisch, Fieber, Schmerzen, Atemnot, Abgeschlagenheit

Diagnostik: Abfall des Hämoglobinwertes (Hb) um 2 g/dl oder Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) um >50% jeweils innerhalb von 24h

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI):

Auftreten: je nach Bakterium variabel, eher akut

Symptome: je nach Erreger variabel, Fieber >39°C, Schüttelfrost, evtl. Erbrechen oder Durchfälle

Diagnostik: Nachweis einer neu aufgetretenen bakteriellen Infektion nach Transfusion

Transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI):

Auftreten: je nach Virus variabel

Symptome: je nach Virus variabel, grippeähnlich

Diagnostik: Nachweis einer neu aufgetretenen Virusinfektion nach Transfusion

Fehltransfusionen, hämolytische Reaktion auf ABO-Inkompatibilität:

Auftreten: akut, während oder Minuten nach Transfusion

Symptome: mild bis schwere immunologische Reaktion und Versterben

Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD):

Auftreten: akut, innerhalb von 24h

Symptome: akute Dyspnoe, ohne Hinweis auf TRALI

Posttransfusionelle Purpura (PTP):

Auftreten: bis 12 Tage nach Transfusion

Symptome: Purpura

Diagnostik: trombozytenspezifischer Antikörper nachweisbar, häufig: Anti-HPA-1a

Schwerwiegende febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion:

Auftreten: akut, bis 4 h nach Transfusion

Symptome: < 39°C Fieber, Schüttelfrost, Rigor

Diagnostik: Ausschlussdiagnose

(moduliert nach [39])

1.6. POINT-OF-CARE DIAGNOSTIK

Unter dem Begriff der Point-of-care (POC) Diagnostik versteht man Qualitätsstandards, die durch schnell verfügbare Ergebnisse zu einer direkten, unmittelbaren therapeutischen Handlung führen. Dabei sollen sie kosteneffizient sein, zu mehr Patientensicherheit führen und praktisch umsetzbar sein [43].

In der Herzchirurgie hat die POC-Diagnostik einen hohen Stellenwert, um Blutverluste sowie die Raten von Bluttransfusionen und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität zu minimieren. Daher ist ein auf Hämotherapie-Algorithmen basierendes Gerinnungsmanagement von großer Bedeutung. Diese beruhen auf verschiedenen Analysen, welche rasch intraoperativ durchführbar sein sollten. Um eine schnelle standardisierte Diagnostik und Therapieentscheidung zu gewährleisten, werden POC-basierende Diagnostik-Bögen zur Optimierung der intraoperativen Blutgerinnung eingesetzt [44/ 45/46/ 47].

Die Routine-Diagnostik-Parameter INR, aPTT und die Thrombozytenzahl sind bei komplexen Gerinnungsstörungen eher schwach aussagekräftig. Mittlerweile stehen für intraoperative Hämostasestörungen Methoden zur Verfügung, die darüber hinaus auch spezielle Fragestellungen untersuchen und somit einen erweiterten diagnostischen Umfang bieten [48/49]. Ein weiterer Vorteil der POC-Verfahren ist, dass diese aus Vollbut erfolgen und somit aufwändige präanalytische Aufbereitungen wegfallen [47].

Hierfür haben sich zwei Verfahren durchgesetzt. Die Rotationsthemboelastometrie (ROTEM® Analyse) als Diagnostikum der plasmatischen Gerinnung, die zusätzlich zu herkömmlichen Analysen Auskunft über die Gerinnselstärke, Festigkeit und Degeneration eines Gerinnsels liefert, sowie die Impendanzaggregometrie (Multiplate® Analyse), die eine spezielle Thrombozytenfunktionsdiagnostik möglich macht. Diese Verfahren ermöglichen eine frühe, gezielte und spezifische Interventionsmöglichkeit [50/51]. Die speziell für herzchirurgische Eingriffe entwickelten POC-Diagnostik-Bögen beinhalten einen Transfusions-Algorithmus, gefolgt von einer first-Line Therapie um dadurch die Gabe von Blutprodukten zu minimieren [3/22/33/52/53]. Dabei soll in Abhängigkeit von den Testergebnissen eine festgelegte therapeutische Konsequenz folgen. Hierbei wird ein Schema angewandt welches die Gabe von Faktorenkonzentraten und Medikamenten wie z.B. Minirin der Transfusion von Blutprodukten vorzieht [33]. Sollte eine strikte Einhaltung nicht möglich sein und im Sinne der bestmöglichen Versorgung des Patienten von dem Algorithmus abgesehen werden, muss dies vermerkt und mit Angabe des jeweiligen Grunds dokumentiert werden. Ein solcher Algorithmus ist Bestandteil des intraoperativen Patient Blood Management und wird im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Standort Kiel (UKSH-Kiel) dokumentiert.

1.7. FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Studie ist, die Anwendung der Hämotherapie-Algorithmen, im Rahmen der POC-Diagnostik im UKSH-Kiel auf ihre Wertigkeit und klinische Relevanz zu überprüfen.

Primär gilt es zu untersuchen, ob die Einhaltung der Transfusions-Algorithmen eine Minimierung von Transfusionen und Blutproduktgaben zur Folge hatte.

Als sekundäre Endpunkte wird der Einfluss der Transfusions-Algorithmen auf die hiermit verbundenen negativen Einflüsse einer Transfusion, insbesondere die Gesamt- und Intensivliegedauer, sowie die 30 Tage- Mortalität untersucht.

Bei einer Abweichung vom Algorithmus sollte zusätzlich untersucht werden, wie häufig das der Fall war und was die häufigsten Ursachen dafür gewesen sind.

Dazu haben wir die beiden in der Herzchirurgie am häufigsten durchgeführten isolierten Eingriffe (ACB und AKE) verglichen und auf ihr Transfusionsverhalten und das Patienten-Outcome untersucht.

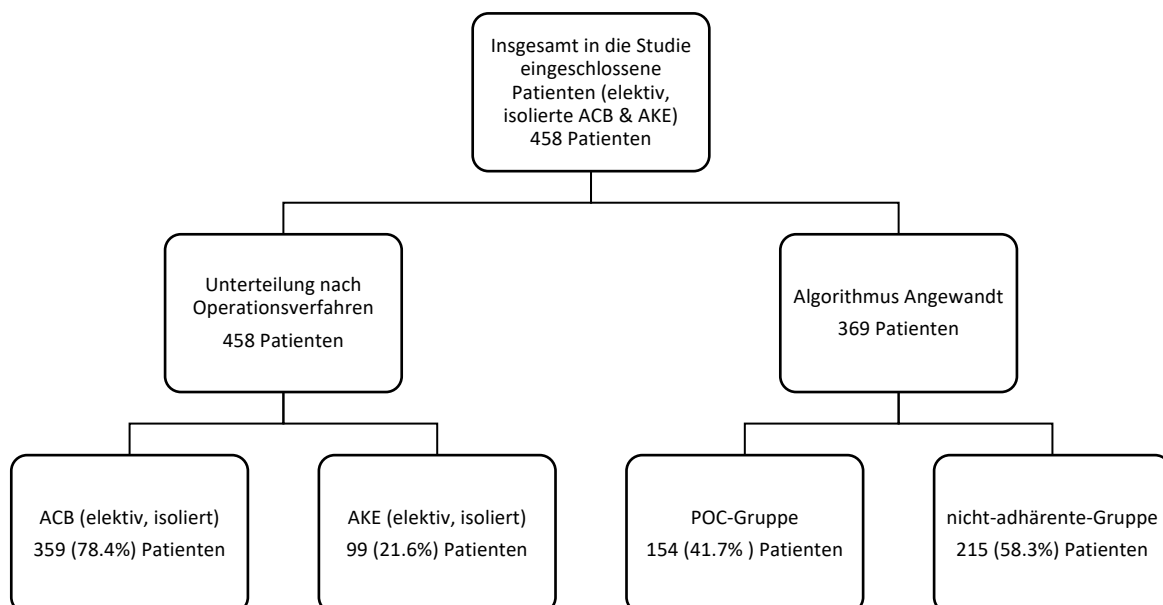
2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Die in dieser Studie erfassten Patienten erhielten im Zeitraum von Januar 2018 bis November 2019 in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH-Kiel, elektiv eine isolierte Aortokoronare Bypass-Operation (ACB-OP) oder einen isolierten Aortenklappenersatz (AKE-OP).

Im Rahmen dieser Studie erfolgen zwei verschiedene Auswertungen (siehe **Abb.1**). Zunächst erfolgte die Untersuchung der zwei oben genannten Operationsverfahren im Vergleich. Insgesamt eingeschlossen wurden hier 458 operierte Patienten, davon 359 (78,4%) ACBs und 99 (21,6%) AKEs, von denen 340 (74,2%) männlichen und 118 (25,8%) weiblichen Geschlechts waren. Das mittlere Alter betrug dabei 68,6 Jahre. Im weiteren Verlauf haben wir retrospektiv einen Vergleich zwischen zwei weiteren Gruppen erhoben. Gegenübergestellt wurden die Patienten, bei denen die POC-zugehörigen Analyse-Algorithmen alle angewandt wurden (POC-Gruppe), dem Kollektiv der Patienten, bei denen mindestens ein Testverfahren nicht eingehalten wurde (nicht-adhärente-Gruppe). Das Patientenkollektiv bei dieser Analyse umfasste 369 Patienten, davon 154 (41,7%) in der POC-Gruppe und 215 (58,3%) in der nicht-adhären-Gruppe.

Abbildung 1: Patientenkollektiv



2.2. OPERATIONSVERFAHREN

In den folgenden zwei Abschnitten werden die für unsere Studie relevanten isolierten, konventionell operativen Verfahren unter Verwendung einer HLM beschrieben:

2.2.1. AORTOKORONARE BYPASSOPERATION

Die offene konventionelle Bypassoperation am Herzen erfolgte über einen medianen thorakalen Hautschnitt, Präparation durch das subkutane Fettgewebe und anschließender Sternotomie mit einer Säge zur Eröffnung des Brustkorbes. Durch spezielle Thoraxspreizer wurde eine Seite des Sternums zur Präparation der A. thoracica interna angehoben. Nach der Präparation wurde diese am kaudalen Ende abgesetzt, am kranialen blieb der Blutzufluss der A. subclavia bestehen.

Zeitgleich erfolgte, je nach Ischämiegröße und erforderlicher Anastomosenanzahl, die Entnahme von weiterem Bypass-Graft-Material. Dafür verwendet wurde entweder die V. saphena magna oder die A. radialis. Mit Hilfe einer Wasserprobe konnte überprüft werden, ob das Gefäß unbeschädigt und stenosenfrei durchlässig war.

Bei sicherem Vorhandensein des Bypassmaterials, erfolgte die Perikardotomie. Das Perikard wurde durch Haltefäden und Mikulicz-Klemmen auf Spannung gehalten, um eine freie Luxation des Herzens zu ermöglichen. Für den Anschluss an die HLM wurden nun Kanülierungsnähte z.B. an der unteren V. cava, sowie an der Aorta ascendens vorgelegt. In enger Zusammenarbeit mit dem Kardiotechniker wurde der Patient heparinisiert, die HLM gestartet, die Kardioplegie-Lösung injiziert und die Aorta abgeklemmt. Die Hypothermiebehandlung erfolgte intraoperativ ebenso größtenteils über die HLM.

Die stenosierten Koronargefäße wurden detektiert mit Mikroskalpellen präpariert, und anschließend das Bypass-Graft-Material mit 8/0 Prolene anastomosiert. Die A. thoracica interna bedurfte nur einer distalen Anastomose am Zielgefäß. Alle weiteren Bypass-Graft-Gefäße mussten zusätzlich kranial an die Aorta oder untereinander z.B. in einer T-Form anastomosiert werden.

Eine sorgfältige Blutstillung erfolgte während der gesamten OP durch Kompression mit Bauchtüchern und Kompressen, Verödung mithilfe eines Elektrokauters oder durch Verwendung von Titan-Clips.

Die Bypässe wurden spannungsfrei gelagert. Bis zu drei Thorax-Drainagen wurden zum Abfluss von im Operationsbereich entstandenen Sekreten platziert. Nach einer Zeit der Erwärmung und Re-Perfusion wurde von der HLM abgegangen. Das Perikard wurde mit Einzelknopfnähten und das Sternum mit 6-10 Drahtcerclagen stabilisiert und verschlossen. Zum Schluss erfolgten die Subkutan- und Kutannaht, sowie die Wunddesinfektion und Pflasteranlage.

Nach der Operation erfolgte die Verlegung auf Intensivstation. Unter Monitorüberwachung erfolgte dann die langsame Entwöhnung der Narkose mit Extubation. Die Verlegung auf Normalstation war nach einem Tag Überwachung bei gutem Verlauf möglich.

2.2.2. AORTENKLAPPENERSATZ

Der Operationssitus des offenen konventionellen Aortenklappenersatzes war derselbe wie bei der ACB-OP, mit dem Unterschied, dass keine Präparation der A. thoracica interna erfolgte. Die zu ersetzende Klappe wurde inspiziert und mit feinen Instrumenten (z.B. einem scharfen Löffel) reseziert. Anschließend wurde der Anulus vermessen und ein passender biologischer oder mechanischer Klappenersatz gewählt. Dieser wurde im Patienten über vorgelegte Fäden platziert und manuell oder mittels einer extrakorporalen Knotentechnik fest angeknötet. Die Dichtigkeit am Knotenring, sowie die Klappenfunktion wurde überprüft. Ein wichtiger nächster Schritt war, die Koronarostien aufzusuchen und auf Offenheit zu testen.

Anschließend konnte der Teil der Aorta und der linke Vorhof mittels einer 4/0 Prolene-Naht wieder verschlossen werden. Das Herz wurde sorgfältig mit Blut reperfundiert, die verbleibende Luft aus dem Gefäßsystem entfernt und der Patient wiedererwärmt. Bei ausreichend wiederhergestellter Pumpleistung des Herzens konnte die Aortenklemme gelöst und von der HLM abgegangen werden. Anschließend, wie bereits bei der ACB-OP beschrieben, erfolgte die sorgfältige Blutstillung, der Verschluss des Operationssitus, sowie die Verlegung auf Intensivstation.

2.3. DATENERFASSUNG

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte zunächst mittels eines POC-basierenden Hämotherapiebogens, aus der Klinik für Anästhesie- und operative Intensivmedizin am der UKSH-Kiel (siehe **Tabelle 4, Anhang 1**). Diese Hämotherapiebögen stellten einen Teil der intraoperativen Standarddiagnostik in herzchirurgischen Operationen dar.

Der POC-basierende Hämotherapiebogen ließ sich in zwei Bereiche unterteilen:

Der erste Teil beinhaltete patientenbezogene Daten. Erfasst wurden präoperative Laborwerte, die präoperative Medikation und insbesondere das Vorhandensein einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung, sowie ein Überblick über die Infusionstherapie, und weitere basisdemographische Daten.

Der zweite Teil war jener, welcher über die Diagnostik und spezifische Therapie entschied: In Untersektionen erfasst und ausgewertet wurden Parameter für die ROTEM® sowie die Multiplate® Analysen. Das Resultat entschied dann über Einhaltung (POC-adhärent) oder nicht Einhaltung des Algorithmus (nicht-adhärent).

Ausschlusskriterien waren:

- am Herzen voroperierte Patienten (Re-Operationen)
- Kombinations-Eingriffe
- Operationen ohne HLM (Off-Pump)
- Notfalloperationen.

Fehlende patientenbezogene und intraoperative Daten, die den Bögen nicht zu entnehmen waren, wurden nach Patientenakteneinsicht der klinikinternen Datenbanken QIMS, Enaio und Orbis® ergänzt (siehe **Tabelle 5**). Die gewonnenen Daten wurden pseudonymisiert und als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2007) zusammengetragen.

Tabelle 4: Parameter der POC-basierenden Hämotherapiebögen

1. Indikation	1.1. Elektiv 1.2. Dringlich
2. Patientendaten	2.1. Größe 2.2. Gewicht 2.3. BMI
3. Durchgeführte Operation	3.1. ACB 3.2. AKE
4. Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer	4.1. DOAK 4.2. Plättchenhemmer 4.3. Heparin
5. Laborwerte präoperativ	5.1. Hb/Hkt 5.2. THRO 5.3. Quick 5.4. INR 5.5. CRP 5.6. Antithrombin 5.7. aPTT 5.8. GFR
6. Volumentherapie	6.1. Prä-HLM 6.2. HLM 6.3. Post-HLM
7. Medikation über HLM	7.1. Protamin, Heparin, ACT
8. Operationszeiten	8.1. Bypasszeit (min) 8.2. Klemmzeit (Klemmzeit) 8.3. Cellsaver (ml) 8.4. Stillstand (min)
9. Transfusionstrigger	9.1. Hb (g/dl) 9.2. Htk (%) 9.3. ACT
10. ROTEM® Analyse	10.1. EXTEM 10.2. INTEM 10.3. FIBTEM

11. Multiplate® Analyse	11.1. ADP-Test 11.2. ASPI-Test 11.3. TRAP-Test
12. Evtl. Gabe von ggfs. Faktor XIII, VIIa	
13. Verlegung	13.1. Hb 13.2. pH 13.3. Temperatur 13.4. Kalzium

(BMI=Body-mass-Index, ACB=aortokoronare-Bypassoperation, AKE=Aortenklappenersatz, DOAK=Direkte orale Antikoagulanzen, Hb=Hämoglobin, Hkt=Hämatokrit, THRO=Thrombozyten, INR=International Normalized Ratio, CRP=C-reaktives Protein, aPPT= partielle Thromboplastinzeit, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, HLM=Herz-Lungen-Maschine, ACT=Activated clotting time, EXTEM=Rotationsthrombelastischer Test mit extrinsischer Aktivierung durch Gewebethromboplastin, INTEM=Rotationsthrombelastischer Test mit intrinsischer Aktivierung durch Thromboplastin-Phospholipid, FIBTEM= Rotationsthrombelastischer Test mit extrinsischer Aktivierung Cytochalasin D)

Tabelle 5: Zusätzliche Daten aus Patientenakteneinsicht

1. Euroscore	1.1. Additiver EuroSCORE I (%) 1.2. Logistischer EuroSCORE I (%) 1.3. EuroSCORE II (%)
2. Vorerkrankungen/Befunde	2.1. Arterielle Hypertonie 2.2. prä-OP (Sinusrhythmus; VHF; sonstige) 2.3. Schrittmacher prä-OP 2.4. Defibrillation prä-OP 2.5. PAVK 2.6. Neurologische Vorerkrankungen 2.7. Nikotinabusus 2.8. Diabetes + Therapie 2.9. Chronische Niereninsuffizienz

3. Blutproduktgaben (EK, TK, FFP, Faktoren)	3.1. Intraoperativ: 3.1.1. Prä-HLM 3.1.2. HLM 3.1.3. Post-HLM 3.2. Postoperativ: 3.2.1. Intensivstation 3.2.2. Intermediate-Care Station 3.2.3. Normalstation 3.2.4. Peripherstation 3.3. Gesamt
4. Allgemeine OP-Daten	4.1. OP-Dauer 4.2. Bypasszeit (min) 4.3. Klemmzeit (min) 4.4. Cellsaver (ml) 4.5. Kreislaufstillstand 4.6. Hypothermie
5. Allgemeine postoperative Daten	5.1. Drainagenverlust ITS 5.2. Beatmungsstunden 5.3. Intensivtage 5.4. Krankenhaustage 5.5. Wiederaufnahme ITS 5.6. Hämofiltration 5.7. Re-Intubation 5.8. Tracheotomie 5.9. Reanimation postoperativ 5.10. Re-Thorakotomie 5.11. 30-Tage-Mortalität

(OP=Operation, VHF=Vorhofflimmern, PAVK=Periphere arterielle Verschlusskrankheit, HLM= Herz-Lungen-Maschine, ITS=Intensivstation)

2.4. GERINNUNGSSALGORITHMEN

Die im Folgenden aufgeführten Analyseverfahren waren Auswertungsgrundlage für die POC-Gerinnungsalgorithmen am UKSH-Kiel:

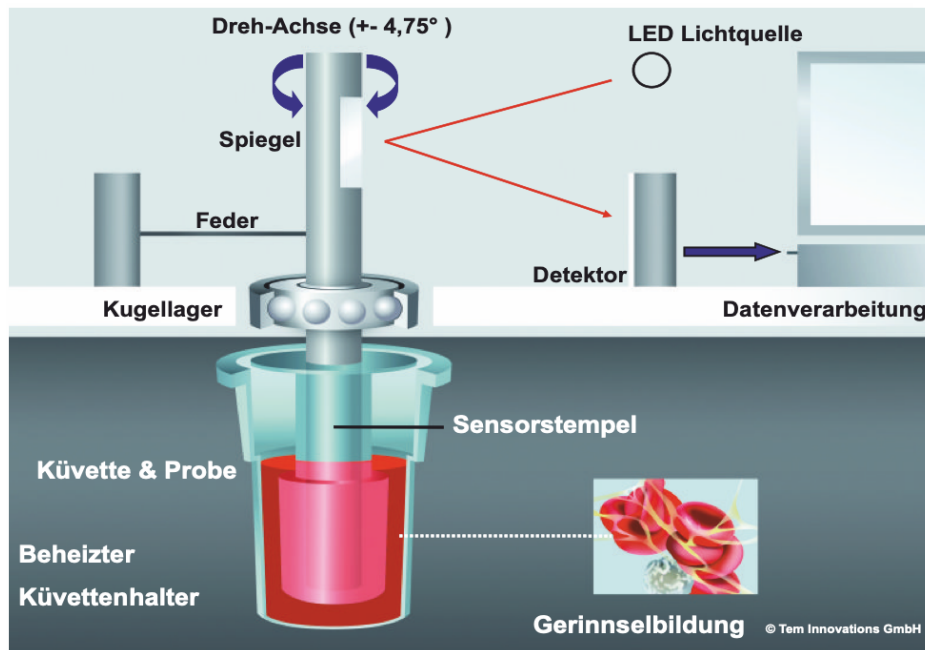
2.4.1. ROTATIONSTHROMBOELASTOMETRIE (ROTEM®) - POC-TEST

2.4.1.1. ALLGEMEIN

Das Prinzip der Rotationsthrumboelastometrie wurde erstmals 1948 von Professor Hartert in Heidelberg entwickelt und beschrieben. Die ROTEM® Analyse oder auch Thrombelastographie erlaubte intraoperativ innerhalb weniger Minuten eine Aussage über die Formation und Degeneration eines Gerinnsels in einem Zeitraum von 60 min. Das Gerät verfügte über 4 Messkanäle aus, die unter der Hinzugabe unterschiedlicher Aktivatoren und Inhibitoren verschiedene Abfolgen der Blutgerinnung untersuchten. Die Ergebnisse der einzelnen Messungen erschienen als dynamische Bilder sowie in Zahlenwerten auf einem Computer im Laufe der Analyse. Dieser funktionelle Zusammenhang zwischen Festigkeit des Gerinnsels, Zeit und dem Aktivator ermöglichte dem behandelnden Arzt eine schnelle und spezifische therapeutische Intervention, um die Blutung zu stoppen [49].

2.4.1.2. MESSPRINZIP

Abbildung 2: Schematische Abbildung des ROTEM® Systems



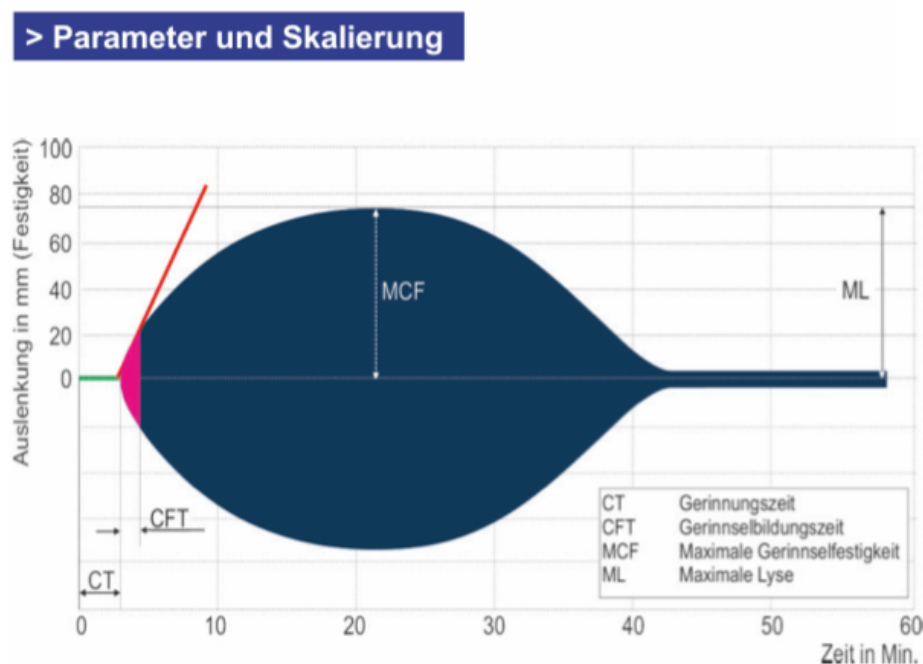
(entnommen aus: <https://www.matel.org/assets/downloads/rotem/08-rotem-leitfaden-german.pdf>)

Zunächst erfolgte die Entnahme von Citratblut. Hierbei war zu beachten, dass zur Gewährleistung des richtigen Mischverhältnisses von 1:10 (0,2 ml Natriumcitrat in 3.8% und 1,8 ml Vollblut) das Abnehmeröhrchen vollständig gefüllt sein musste. Diese Blutmonovette wurde zu Beginn in einen vorgeheizten Küvettenhalter gesteckt. Es erfolgte eine elektronische Pipettierung der Küvette sowie der Messreagenzien und Mischung der Probe. Nun wurde der Küvettenhalter in Position für die Messung gebracht und befestigt. Bei der nachfolgenden Messung rotierte der Sensorstempel um eine Dreh-Achse von +/- 4,75 °C und eine LED-Lichtquelle vernahm die Rotationsbewegungen (Amplituden) und konnte somit über einen Detektor für die Datenverarbeitung ein dynamisches Messergebnis erzeugen. Sowie das Gerinnel fester wurde, verlangsamte sich auch die Rotation des Stempels. Eine spezielle Software überschrieb die Rotationsamplitude zu Kurven und Zahlenparametern, auch

TEMogramm genannt, welche dann auf dem Bildschirm am entsprechenden ROTEM® System ersichtlich wurden [54/49].

2.4.1.3. PARAMETER/ SKALIERUNG

Abbildung 3: ROTEM® Analyse Skalierung



(entnommen aus:

<https://www.matel.org/assets/downloads/rotem/08-rotem-leitfaden-german.pdf>)

Wichtige Parameter eines TEMogramms zur Beschreibung über Formation und Festigkeit des Gerinnsels waren:

- die **CT** (clotting Time [sec.]) oder Gerinnungszeit (in Abb. 1 pink dargestellt) entspricht der Zeit von Beginn der Analyse, bis der Start einer Gerinnselebildung registriert werden konnte. Der Maximalwert entspricht technisch der Zeit, bis eine Amplitude von 2 mm erreicht ist.
- die **CFT** (clot formation Time [sec.]) oder Gerinnselebildungszeit ist die Zeit, bis das Gerinnsele eine Festigkeit von 20 mm erreicht hat.

- die **A10** [mm] beschreibt die Amplitude nach 10 Minuten nach CT
- die **MCF** (maximal clot Firmness [mm]) oder maximale Gerinnselfestigkeit entspricht der Zeit der maximalen Amplitude (bis zu 100 mm) und maximalen Festigkeit.
- die **A30** [mm] beschreibt die Amplitude 30 Minuten nach CT
- die **ML** (maximal Lysis [%]) oder Maximale Lyse ist in Prozent angegeben und beschreibt wie stark die Thrombolyse ausgehend vom MCF ausgeprägt ist.

2.4.1.4. KLINISCHE INTERPRETATION

Das ROTEM® Analysegerät bot verschiedene Kanäle zur Bestimmung eines Gerinnsels (⁴⁹):

EXTEM: Hinzugabe von Gewebethromboplastin: Es erfolgte die Untersuchung des extrinsischen Schenkels der Gerinnungskaskade (vergleichsweise zum Quick-Wert). Hierbei sollte sich eine sehr kurze ‚clotting Time‘ manifestieren (von unter 80 sec.). Eine Verlängerung derer konnte auf einen Mangel an Faktor II, VII, X oder eine vorausgegangene Gabe von oralen Antikoagulanzen Hinweise geben. Eine zu verkürzte Amplitude gab Hinweise auf einen Mangel an Thrombin oder Fibrin. Ein solcher Verdacht musste zusammen mit den anderen Kanälen genauer untersucht werden.

INTEM: Hinzugabe von Thromboplastin-Phospholipid: Es erfolgte die Untersuchung des intrinsischen Schenkels der Gerinnungskaskade (vergleichsweise zum aPTT-Wert). Eine Verlängerung konnte quantitative Mängel in folgenden Faktoren aufdecken: VII, VIII, IX und XI. Eine verlängerte clotting Time in der INTEM Analyse konnte als sensitive Methode über die Anwesenheit von Heparin in der Blutprobe Aufschluss geben. Die Gerinnungsaktivierung erfolgte durch eine Kontaktphase.

FIBTEM: Hinzugabe von Cytochalasin D zur Beurteilung des Fibrinogenspiegels und der Fibrinpolymerisation. Durch die chemische Lähmung der Thrombozyten wurde das Gerinnsel allein durch Fibrinogen und Polymerisation gebildet. Die Differenz zur

EXTEM Amplitude zeigte die Wirkung der Thrombozyten. So konnte trotz einer normwertigen Gerinnselbildung in EXTEM ein erhöhter Fibrinogenspiegel in FIBTEM einen Hinweis auf eine Thrombopenie sein. Ein verminderter Fibrinogen-Spiegel oder Polymerisationshemmung zeigte sich in reduzierten Werten in FIBTEM. Die Gerinnungsaktivierung erfolgte wie im EXTEM.

APTEM: Hinzugabe von Aprotinin (Fibrinolysehemmer). Durch Hemmung der Fibrinolyse mit einem Antifibrinolytikum konnte eine Hyperfibrinolyse detektiert werden. Die Gerinnungsaktivierung erfolgte ebenfalls wie im EXTEM.

HEPTEM: Hinzugabe von Heparinase zum Nachweis von Hämostasestörungen durch Heparin. HEPTEM erfolgte bei Nachweis von Heparin im Blut durch eine verlängerte clotting Time im INTEM. Durch die Hinzugabe von Heparinase war der Abbau von Heparin hier deutlich verkürzt zu beobachten und erlaubte auch bei heparinisierten Patienten eine ROTEM® Analyse zur Detektion von anderen zugrundeliegenden Gerinnungsstörungen. Die Gerinnungsaktivierung erfolgte wie im INTEM.

2.4.1.5. REFERENZBEREICHE

In der folgenden Tabelle sind Erwartungswerte eines unauffälligen Patienten/in aufgeführt, die auch in unseren Hämotherapiebögen als Grundlage für die Auswertung genutzt wurden.

Tabelle 6: Referenzwerte einer Normwertigen ROTEM® Analyse

	CT (sec)	CTF (sec)	A10 (mm)	MCF (mm)	ML (%)
EXTEM	35-80	35-160	43-65	53-72	<15
INTEM	100-240	35-110	44-66	53-72	<15
HEPTEM	100-240	35-110		35-72	<15
APTEM	35-80	35-110		53-72	<15
FIBTEM	8-20		7-23		

(CT=clotting Time, CTF=clot formation Time, A10=Amplitude nach 10 min, MCF=maximal clot Firmness, ML=maximal Lysis)

In der von uns durchgeführten Studie wurden die ‚CT‘ in EXTEM und INTEM sowie die ‚A10‘ in EXTEM und FIBTEM berücksichtigt und ausgewertet. Der am UKSH-Campus-Kiel eingeführte Gerinnungsalgorithmus sah folgende Maßnahmen zur Korrektur von Blutungsereignissen bei abweichenden Ergebnissen in der Analyse vor:

Tabelle 7: Maßnahmen nach Auswertung der ROTEM® Analyse

ROTEM® Analyse:	Maßnahme:
CT _{EXT} >80-120 sec →	20 IE/kg PPSB
CT _{EXT} >120 sec →	30-40 IE/kg PPSB
CT _{INT} >240 sec →	20 ml/kg FFP
A10 _{EXT} <40nm UND A10 _{FIB} >8nm →	3 µg/10kgKG Minirin
A10 _{EXT} <40nm UND A10 _{FIB} <8nm →	25 mg/kg Fibrinogen
A10 _{EXT} <40nm UND A10 _{FIB} <6nm →	50 mg/kg Fibrinogen
A10 _{EXT} <40nm UND A10 _{FIB} <4nm →	75 mg/kg Fibrinogen
A10 _{EXT} <30nm UND A10 _{FIB} <4nm →	75 mg/kg Fibrinogen + 3 µg/10kgKG Minirin

(CT=clot formation, A10=Amplitude nach 10 min, PPSB=Prothrombinkomplex-Konzentrat, FFP=fresh frozen plasma)

2.4.1.6. LIMITATIONEN

Die ROTEM® Analyse war nicht sensibel für orale Antikoagulanzen wie Marcumar und für die Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin und Clopidogrel. Veränderungen durch nicht Vitamin K abhängige Antikoagulanzen (NOAKS) waren unspezifisch und hatten keinen qualitativen Wert. Ebenso schlossen normwertige Analyse-Ergebnisse eine Einnahme von NOAKS oder Marcumar nicht aus. Außerdem nicht erfasst wurde die Aktivität des von Willebrand-Faktors. Für diese Abklärung hätte es weiterer Testungen bedurft. [49]

2.4.2. MULTIPLATE® (IMPENDANZAGGREGOMETRIE)

2.4.2.1. ALLGEMEIN

Multiplate® steht für ‚multiple platlet funktion analyser‘ und beruht auf dem Prinzip der Impendanzaggregometrie. Es dient als schnelles Messverfahren für die intraoperative Thrombozytenfunktionsanalyse, unabhängig von der Thrombozytenzahl [55].

2.4.2.2. DETEKTIONSMETHODE

Dem intraoperativ gewonnenen Vollblut wurde Hirudin beigesetzt. Dies geschah mit Hilfe von speziellen Blutentnahmeröhrchen mit einer Hirudinkonzentration von $>15 \mu\text{g/mL}$. Hirudin ist ein direkter Inhibitor von Thrombin und wirkt somit antithrombotisch. Hirudin bindet an das aktive Zentrum von Thrombin und blockiert irreversibel die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (den letzten Schritt der Gerinnungskaskade), wie auch die Aktivierung von Faktor V, VIII, X und XIII [56].

Für die Messung wurde dem mit $300 \mu\text{L}$ Hirudin beigesetztem Vollblut $300 \mu\text{L}$ einer Verdünnungslösung (auf 37°C vorgewärmtes NaCl -Lösung oder eine 3mM - CaCl_2 -Lösung) beigefügt. Darüber hinaus war keine weitere Verarbeitung, z.B. eine Zentrifugierung oder Pipettierung notwendig [57/3].

Diese Probe wurde nun zusammen mit der entsprechenden Test-Reagenz, dem Induktor, in die Messzelle des Multiplate® Analysegerätes der Fima Roche gegeben. Zwei unabhängige hoch leitfähige Sensorpaare, die über mit Silber beschichtete Kupferdrähte verfügten, wurden in der Blutprobe platziert und mit Wechselspannung versetzt. Das diente zur gleichzeitigen und unabhängigen Testdurchführung und zur Minimierung von Fehlerquellen [58].

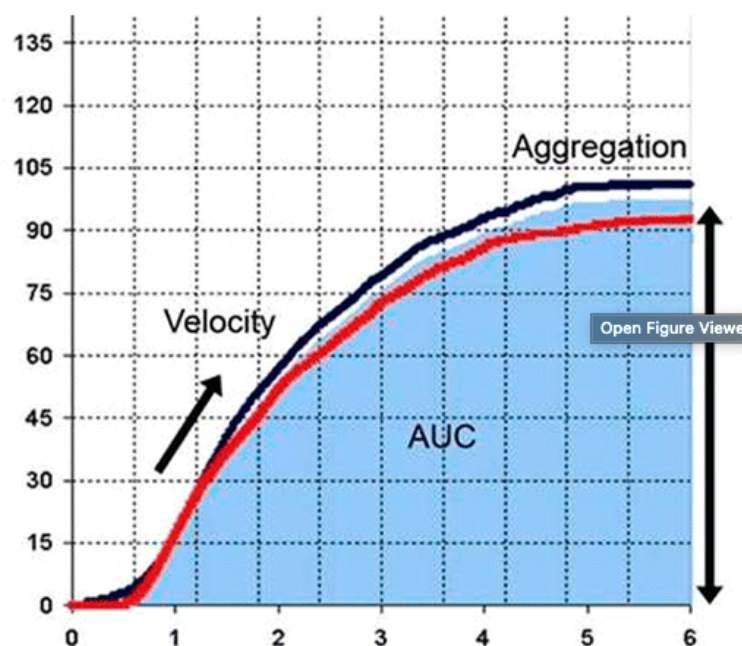
Nach Zugabe eines Induktors (Plättchenaktivators) erfolgte die Thrombozytenaggregation und Anheftung an die beschichteten Sensorstäbe. Nun wurden die Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit der Sensoren, durch Erhöhung der Widerstände (Impedanz), durch die Plättchenanheftung gemessen und

kontinuierlich in einem Diagramm erfasst. Diese Impedanzänderungen waren proportional zu der Thrombozytenaggregation [59].

Die Impedanzänderung wurde über 6 Minuten durch ein integriertes Softwareprogramm in einer Kurve auf dem Computer aufgezeichnet. Die steigende elektrische Impedanz erschien auf der Y-Achse als AU ‚Aggregation Unit‘, im Bezug zu der Zeit auf der X-Achse. Die Plättchenaggregation wurde als AUC (Area under the curve) dargestellt. Die AUC wurde in der Einheit ‚U‘ (Unit) angegeben, wobei 1U 10 AUC/min entsprachen [59].

Somit stellte sich eine niedrige AUC als flacherer Kurvenverlauf dar. Dies verwies auf eine schwächere Thrombozytenaggregation und somit auf einen Therapieerfolg des jeweiligen Medikaments [60/57/56].

Abbildung 4: Beispiel Kurvenverlauf eines Patienten mit normwertiger Plättchenaggregation



(entnommen aus: Gerotziakas, G. T. et al. 356–363 (2012) [61]; AUC= Area under the curve)

2.4.2.3. KLINISCHE INTERPRETATION

Durch den Einsatz von verschiedenen Induktoren war die Überwachung einer aggregationshemmenden Therapie von ASS, ADP-P₂Y₁₂-Rezeptorhemmern (Clopidogrel) und GPIIb/IIIa-Rezeptorhemmer möglich. In Abhängigkeit des Induktors (ADP, Arachidonsäure oder TRAP-6) konnten verschiedene Tests durchgeführt werden. Die für unsere Studie verwendeten Analysen werden im Folgenden erläutert:

Der **ADP**-Test war sensitiv zur Überwachung des Therapieerfolgs eines ADP- P₂Y₁₂ Rezeptorhemmer (z.B. Clopidogrel). Bei diesem Test wurde ADP (Adenosindiphosphat) als Testreagenz beigesetzt. ADP bindet an Rezeptor-Glykoproteine auf den Oberflächen von Thrombozyten. Dies führt zu einer Aktivierung der Blutplättchen durch die Bindung an die Purinrezeptoren P₂Y₁ und P₂Y₁₂, mit Folge einer Thrombozytenaggregation. Bei Patienten unter Clopidogreltherapie oder mit z.B. einem ADP-Rezeptor-Defekt blieb die Plättchenaktivierung weitestgehend aus, bedingt durch eine reduzierte Reaktion auf ADP. In den meisten Fällen kam es zu einer Thrombozytenfunktionsstörung, welche sich in einer Minderung der AUC zeigte. ⁽⁵⁶⁾

Der **ASPI**-Test war sensitiv zur Überwachung des Therapieerfolgs durch Acetylsalicylsäure (z.B. ASS). Bei diesem Test wurde Arachidonsäure als Testreagenz zur Stimulation der Thrombozytenfunktion beigesetzt. Physiologisch wird Arachidonsäure durch das Enzym Cyclooxygenase (COX) zu Thromboxan-A₂ umgewandelt, und somit wurde normalerweise die Plättchenaggregation getriggert. Grundsätzlich kommt COX in zwei Formen im menschlichen Körper vor: COX-1 ist nachweisbar in Prozessen des gesamten Organismus und COX-2 wird nur durch entzündliche Prozesse ausgelöst. COX-1 ist auch in Thrombozyten nachweisbar und wurde bereits bei geringen Dosen von ASS irreversibel gehemmt. Somit konnte die Arachidonsäure unter ASS-Therapie zu einem großen Teil (bis zu 95%) nicht mehr zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen. Unter ASS-Therapie war somit eine Minderung der aggregierenden Plättchen an den Sensorendrädten zu beobachten, eine steigende Widerstandserhöhung blieb aus und es resultiert eine verminderte AUC ^[56].

Der **TRAP**-Test diente zur Überwachung des Therapieerfolgs durch GPIIb/IIIa Antagonisten. Bei diesem Test wurde ein Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid-6 (TRAP-6) als Testreagenz hinzugegeben. TRAP-6 ist ein Thrombin-ähnliches Molekül und aktiviert die Thrombozyten größtenteils über den Protease-aktivierenden Rezeptor-1 (PAR-1 Rezeptor) auf der Thrombozytenmembran. Grundsätzlich ist Thrombin ein sehr potenter Aktivator und die vermittelte Plättchenaggregation entsteht über die Verbindung von Fibrinogen an Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren. Waren GPIIb/IIIa Antagonisten anwesend, blieb die durch TRAP-6 induzierte Aggregation aus und es resultiert eine Minderung der AUC [62, 56].

2.4.2.4. REFERENZWERTE

In der folgenden Tabelle sind die Erwartungswerte eines unauffälligen Patienten (ohne eine der oben aufgeführten Thrombozytenaggregationshemmenden Medikation) aufgeführt, welche im UKSH-Kiel als Normbereich gelten. Waren die intraoperativen Messwerte der Patienten unserer Studie niedriger als die jeweiligen Referenzwerte, so war im Algorithmus die Gabe von 30 µg/10kgKG des Desmopressinanalogs Minirin vorgesehen.

Tabelle 8: Referenzwerte einer normwertigen Multiplate® Analyse

	ADP-Test	ASPI-Test	TRAP-Test
AUC (U)	57-113	71-115	84-128

(AUC= Area under the curve)

2.5. Studiendesign

Bei der vorliegenden retrospektiven Studie wurde prospektiv bei den Patienten, die sich in dem entsprechenden Erhebungsfenster von 2 Jahren am UKSH- Campus-Kiel einer AKE- oder ACB-Operation unterzogen, die POC-Diagnostik zur Optimierung des Gerinnungsmanagements durchgeführt sowie Daten dieser Patienten aus den Patientenakten zusätzlich retrospektiv ausgewertet. Das Patientengut gehörte initial derselben Gruppe an (siehe Abschnitt 1 Patientenkollektiv) und wurde je nach Entscheidung für oder gegen den Algorithmus in eine Fall- und eine Kontrollgruppe unterteilt.

2.6. STATISTIK

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe des Programms Excel (Microsoft Office Excel 2016). Dieser Datensatz wurden dann unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS (IMB SPSS Statistic Version 26) statistisch ausgewertet.

Die normalverteilten quantitativen deskriptiven Ergebnisse wurden mit absoluter Häufigkeit (n), Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sowie dem Median und der entsprechenden 25ten und 75ten Perzentilen angegeben, falls anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests keine Normalverteilung angenommen werden konnte. Metrische Daten wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

Bei den qualitativen Ergebnissen wurde mithilfe von Kreuztabellen die absolute (n) und relative Häufigkeit (%) ermittelt und somit die relative Häufigkeit der jeweiligen Variablen in Bezug auf die Gegenüberstellung der Operationsverfahren und der Algorithmen verglichen werden. Für die Berechnung der P-Werte der Chi-Quadrat-warde Test oder der Exakte Test nach Fisher herangezogen. Bei $p < 0.05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

3. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung lassen sich in zwei Bereiche unterteilen. Zum einen betrachteten wir Unterschiede zwischen beiden Operationsverfahren, der aortokoronaren Bypassoperation (ACB) und dem Aortenklappenersatz (AKE).

Im Anschluss erfolgte die vergleichende Auswertung über die Einhaltung der POC-basierenden Hämotherapie-Algorithmen: Vergleich des Patientenkollektivs, bei dem im Rahmen der POC-Diagnostik alle Algorithmen eingehalten wurden (POC-Gruppe), vs. der Patientengruppe bei der mindestens ein abweichendes Verhalten eines Gerinnungs-Algorithmus zu beobachten war (nicht-adhärente-Gruppe).

Beide Bereiche wurden hinsichtlich epidemiologischer Faktoren, präoperativer Medikation, Laborwerten, intraoperativen Transfusionen und Medikamentengaben sowie den postoperativen Verlauf (postoperative Komplikationen) untersucht und verglichen. Hierbei waren die Transfusionen von Blut und Blutprodukten, die Gabe von gerinnungsfördernden Medikamenten intraoperativ und postoperativ so wie die 30 Tage-Mortalität von besonderem Interesse.

3.1. VERGLEICH ACB UND AKE

3.1.1. BASISDEMOGRAPHISCHE DATEN

In der Herzchirurgie am Universitätsklinikum Kiel wurden insgesamt 458 isolierte ACBs und operative AKEs von Januar 2018 bis November 2019 durchgeführt. Davon waren 359 (78,4%) isolierte ACBs und 99 (21,6%) isolierte AKEs.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug im Mittel 68 (SD \pm 9,6) Jahre. Insgesamt wurden signifikant mehr Patienten männlichen Geschlechts operiert ($p < 0.001$). In der ACB-Gruppe dominierte das männliche Geschlecht mit 78,6% ($n = 282$). Im Vergleich dazu unterschied sich in der AKE-Gruppe eine ausgeglichene Geschlechterverteilung mit 58,6% ($n = 58$) Patienten männlichen Geschlechts und 41,4% ($n = 41$) weiblichen Geschlechts.

Die Risikostratifikation in Bezug auf das präoperative Risiko erfolgte anhand des EuroSCORE I. Mit einem EuroSCORE I von 4,32% (2,27;7,16) vs. 2,74% (1,6;4,1)

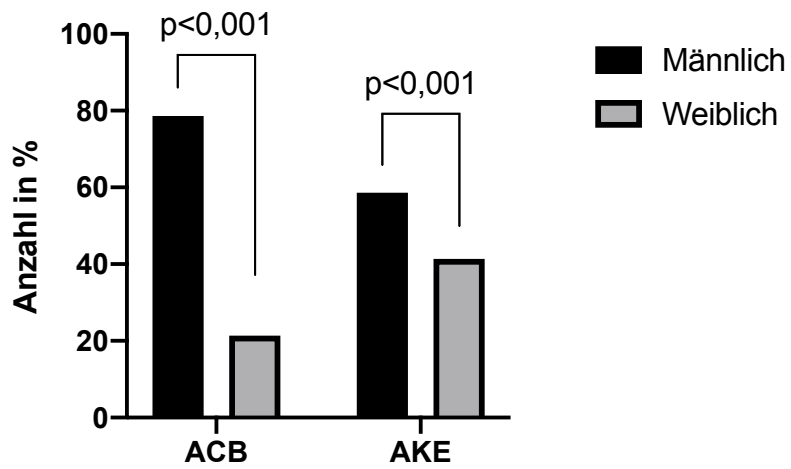
zeigte sich ein signifikant höheres ($p<0.001$) präoperatives Risiko in der AKE-Gruppe im Vergleich zu der ACB-Gruppe. Ebenso zeigte die Auswertung des additiven EuroSCOREs ein signifikant ($p<0.001$) höheres Risikoprofil der AKE-Gruppe im Median mit einer Punktzahl von 5, als in der ACB-Gruppe mit nur 4 Punkten.

Tabelle 9: Allgemeine Basisdemographische Daten

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
Anzahl (%)	458 (100%)	359 (78,4%)	99 (21,6%)	----
Alter (Jahren)				
MW \pm SD	68,6 \pm 9,6	68,8 \pm 9,4	68,2 \pm 10,3	0,907
Median (Min;Max)	70 (62;76)	70 (62;76)	70 (63;77)	
Geschlecht {n (%)}				
- Weiblich	118 (25,8%)	77 (21,4%)	41 (41,4%)	<0,001
- Männlich	340 (74,2%)	282 (78,6%)	58 (58,6%)	
Operation {n (%)}				
- Dringlich	131 (28,9%)	115 (32,4%)	16 (16,3%)	0,002
- Elektiv	322 (71,1%)	240 (67,6%)	82 (83,7%)	
Additiver				
EuroSCORE I	4,00			<0,001
Median (Min;Max)	(2,00;6,00)	4 (2;5)	5 (3;7)	
Logistischer				
EuroSCORE I	2,94	2,74	4,32	<0,001
Median (Min;Max)	(1,7;4,67)	(1,59;4,185)	(2,27;7,16)	
EuroSCORE II	1,82	1,82	1,86	0,553
Median (Min;Max)	(1,26;3,24)	(1,255;3,15)	(1,28;3,64)	

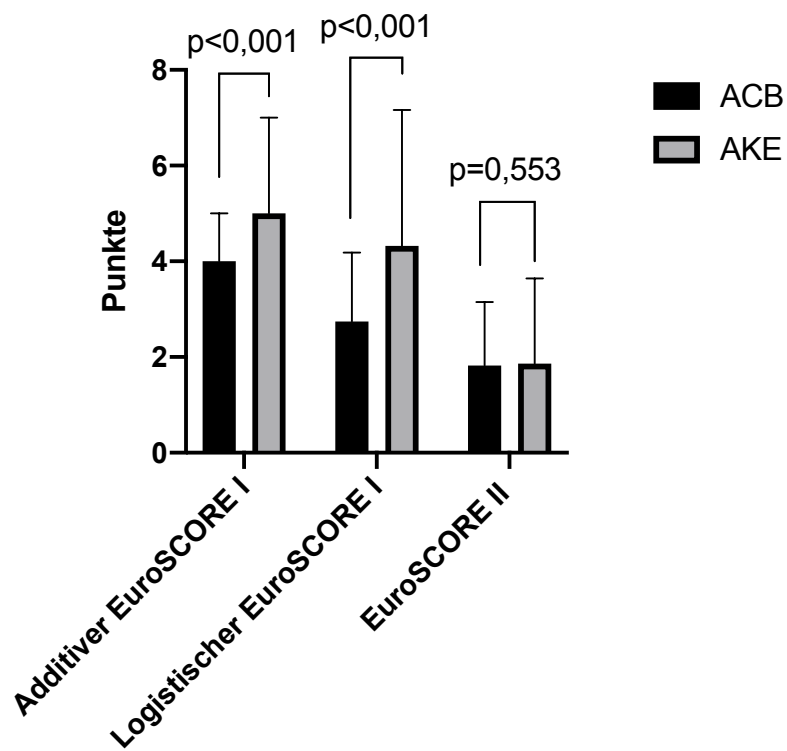
(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe)

Abbildung 5: Geschlecht im Vergleich ACB- und AKE



(AKE=Aortenklappenersatz; ACB= Aortokoronare Bypassoperation)

Abbildung 6: Präoperative Risikostratifikation im Vergleich ACB- und AKE-Gruppe



(AKE=Aortenklappenersatz; ACB= Aortokoronare Bypassoperation)

3.1.2. KOMORBIDITÄTEN PRÄOPERATIV

Die COPD war in der ACB-Gruppe mit 8,4% vs. 9,1% in der AKE-Gruppe fast gleichhäufig zu beobachten. 6,1% der Patienten beider Gruppen zeigten eine arterielle Hypertonie.

Der Sinusrhythmus war präoperativ der häufigste gemessene Herzrhythmus. Dieser trat bei 90% der Patienten der ACB und 82,8% der Patienten der AKE-Gruppe auf. Ein VHF wurde in der AKE-Gruppe mit 14,2% signifikant ($p = 0,031$) häufiger beobachtet, als in der ACB-Gruppe mit nur 6,1%.

Patienten in der ACB-Gruppe zeigten mit 22,3% deutlich häufiger einen Diabetes mellitus (DM), als die Patienten in der AKE-Gruppe mit 14,1%, jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen. Ebenso zeigte die ACB-Gruppe häufiger einen Nikotinabusus als die AKE-Gruppe (19,5% vs. 13,1%, $p = 0,145$). Beide Parameter gelten als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Multimorbidität und Atherosklerose, welche im Verlauf zu einem koronararteriellen Verschluss führen können.

Eine chronische Niereninsuffizienz wurde mit 3% häufiger in der AKE-Gruppe beobachtet als in der ACB-Gruppe, jedoch war dieser Unterscheid nicht signifikant ($p = 0,07$).

Ebenso keinen signifikanten Unterschied zeigte die Auswertung des Body-Mass-Index (BMI), wobei beide Gruppen mit einem Mittelwert von 27,4 (24,7; 30,8) vs. 27,1 (24,2; 30,9) präadipös waren. Weitere präoperativen Ereignisse und Vorerkrankungen sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 10: Komorbiditäten präoperativ

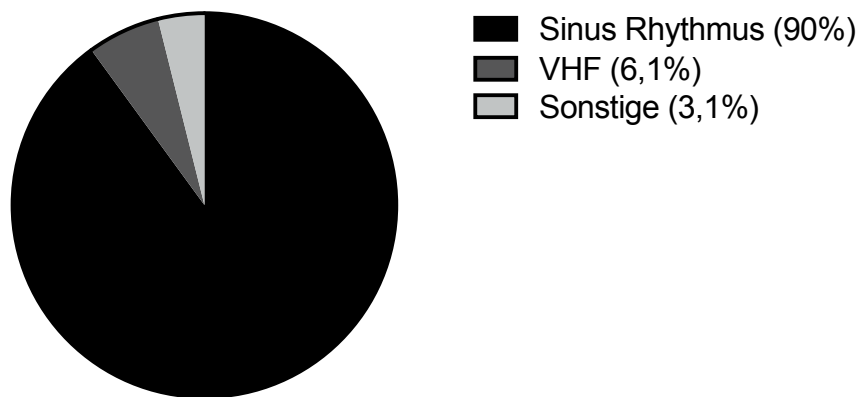
	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
COPD {n (%)}	39 (8,5%)	30 (8,4%)	9 (9,1%)	0,817
Arterielle Hypertonie {n (%)}	28 (6,1%)	22 (6,1%)	6 (6,1%)	0,98
Rhythmus prä-OP: {n (%)}				
- Sinus Rhythmus	405 (88,4%)	323 (90%)	82 (82,8%)	0,031
- VHF	36 (7,9%)	22 (6,1%)	14 (14,2%)	
- sonstiges	17 (3,7%)	14 (3,9%)	3 (3%)	

Schrittmacher prä-OP {n (%)}	11 (2,4%)	11 (3,1%)	0 (0,0%)	0,132
Defibrillation prä-OP {n (%)}	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
pAVK {n (%)}	35 (7,6%)	30 (8,4%)	5 (5,1%)	0,273
Kardiologisches Ereignis prä-OP {n (%)}	10 (2,2%)	6 (1,7%)	4 (4%)	0,234
Neurologisches Ereignis prä-OP {n (%)}	11 (2,4%)	10 (2,8%)	1 (1%)	0,470
Nikotin {n (%)}	83 (18,1%)	70 (19,5%)	13 (13,1%)	0,145
Diabetes prä-OP {n (%)}	94 (20,5%)	80 (22,3%)	14 (14,1%)	0,076
Eingestellt: {n (%)}				
- Diätetisch	18 (3,9%)	12 (3,3%)	6 (6,1%)	0,091
- Insulin+orale Antidiabetika	5 (1,1%)	5 (1,4%)	0 (0,0%)	
- Insulinpflichtig	25 (5,5%)	23 (6,4%)	2 (2%)	
- Orale Antidiabetika	46 (10%)	40 (11,1%)	6 (6,1%)	
Chronische Niereninsuffizienz {n (%)}	5 (1,1%)	2 (0,6%)	3 (3%)	0,070
Gewicht (Kg) Median (Min;Max)	83 (75.0;94.0)	83 (75;94)	81 (71;97)	0,485
Größe (cm) Median (Min;Max)	174 (167.75;180)	174 (168;180)	172 (163;180)	0,2
BMI (kg /m²) Median (Min;Max)	27,32 (24,606;30,85)	27,435 (24,691;30,846)	27,147 (24,219;30,863)	0,519

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; COPD=

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VHF= Vorhofflimmern; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; Kg=Kilogramm; BMI= Body-Mass-Index)

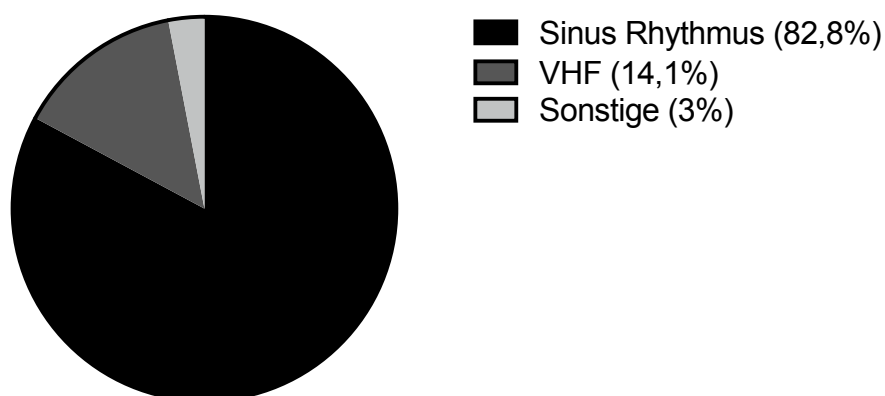
Abbildung 7: Herzrhythmus präoperativ in der ACB-Gruppe



359 Patienten p=0,031

(ACB= Aortokoronare Bypassoperation; VHF= Vorhofflimmern)

Abbildung 8: Herzrhythmus präoperativ in der AKE-Gruppe



99 Patienten p=0,031

(AKE=Aortenklappenersatz; VHF= Vorhofflimmern)

3.1.2. MEDIKAMENTE PRÄOPERATIV

Vergleicht man die Medikation bei Aufnahme zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Operationsgruppen.

Sowohl die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (81,9% vs. 44%) als auch mit Clopidogrel (11% vs. 1%) war in der ACB-Gruppe signifikant ($p < 0.001$) häufiger als in der AKE-Gruppe.

Hingegen bestand bei 7,1% der AKE-Patienten-Gruppe (vs. 1,9% der ACB-Gruppe) bei Aufnahme signifikant ($p = 0,016$) häufiger eine Antikoagulation mit Marcumar.

Tabelle 11: Medikamente präoperativ

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
ASS {n (%)}	338 (73,8%)	294 (81,9%)	44 (44%)	<0,001
Clopidogrel {n (%)}	43 (9,4%)	42 (11,7%)	1 (1%)	<0,001
DOAK {n (%)}	46 (10%)	38 (10,6%)	8 (8,1%)	0,463
Heparin {n (%)}	21 (4,6%)	19 (5,3%)	2 (2,0%)	0,275
Marcumar {n (%)}	14 (3,1%)	7 (1,9%)	7 (7,1%)	0,016
Brilique {n (%)}	13 (2,8%)	10 (2,8%)	3 (3%)	1,00
Xarelto {n (%)}	15 (3,3%)	9 (2,5%)	6 (6,1%)	0,105
Aggrastat {n (%)}	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,00

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; n= Größe der Stichprobe; ASS= Acetylsalicylsäure; DOAK= Direkte orale Antikoagulantien)

3.1.3. LABORWERTE PRÄOPERATIV

Die präoperativen Laborwerte wiesen zwischen beiden Gruppen nur marginale Unterschiede auf. Signifikante Unterschieden zeigten sich nur bei Werten, welche Auskunft über die Anteile der Erythrozyten im Blut gaben. Sowohl der Hämoglobin-Wert wurde präoperativ in der AKE-Gruppe mit einem Median von 13,4 g/dl, als auch

der Hämatokrit mit einem Median von 39,5% signifikant ($p=0,001$; $p=0,003$) niedriger gemessen als in der ACB-Gruppe mit einem Hb von 13,9 g/dl und einem Hkt 41%. Patienten welche sich einem Aortenklappenersatz unterzogen, waren somit im Durchschnitt anämischer. Der GFR-Wert bestätigte in beiden Gruppen durchschnittlich eine Niereninsuffizienz, mit einer erniedrigten mittleren GRF von 70 ml/min in der ACB-Gruppe und 68 ml/min in der AKE-Gruppe, welche sich allerdings zwischen den Operationen nicht signifikant voneinander unterschied.

Tabelle 12: Laborwerte präoperativ

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
Hb-Wert (g/dl)	13,9	13,9	13,4	0,001
Median (Min;Max)	(12,5;15)	(12,725;15,1)	(11,6;14,5)	
Hkt-Wert (%)	40	41	39,5	0,003
Median (Min;Max)	(37,0;44,0)	(38;44)	(34;42)	
THRO-Wert (G/L)	237,0	234,5	243	0,614
Median (Min;Max)	(195,5;281,0)	(196;279,25)	(190;285)	
Quick-Wert (%)	98	98	96	0,448
Median (Min;Max)	(88;107)	(88;107)	(87,25;106)	
PTT-Wert (sec.)	29	29	29	0,326
Median (Min;Max)	(28;32)	(28;32)	(28;31)	
INR-Wert	1,01	1,01	1,03	0,355
Median (Min;Max)	(0,96;1,08)	(0,96;1,075)	(0,96;1,09)	
CRP-Wert (mg/l)	2,6	2,6	2,4	0,872
Median (Min;Max)	(1,1;7,15)	(1,2;6,9)	(1;7,8)	
Antithrombin-Wert	96	96	96	0,427
Median (Min;Max)	(86;104)	(86;104)	(86;109)	
GFR-Wert (ml/min)	70	70	68	0,238
Median (Min;Max)	(56;83)	(57,75;83)	(50;83)	
ACT-Wert (sec.)	107,5	105	115	0,71
Median (Min;Max)	(102;114)	(99,5;108,5)	(109;119)	

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; Hb=Hämoglobin; Hkt=Hämatokrit; THRO=Thrombozyten; PTT=partielle

Thromboplastinzeit; INR= International Normalized Ratio; CRP=C-reaktives Protein; GFR= Glomeruläre Filtrationsrate; ACT= Activated clotting Time)

3.1.4. TRANSFUSIONEN UND GABE VON BLUTPRODUKTEN

3.1.4.1. INTRAOPERATIV

Die Laborwerte, die intraoperativ zu einer Transfusion führten (Transfusionstrigger siehe **Tabelle 13**), zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Im Durchschnitt wurden Patienten aus der ACB-Gruppe bei einem Hb von 7,5 g/dl und Patienten aus der AKE-Gruppe mit 7,3 g/dl transfundiert. Der durchschnittliche Thrombozyten-Wert vor einer TK-Transfusion lag in der ACB-Gruppe bei 74.000 TRHO/ μ l vs. 96.000 THRO/ μ l in der AKE-Gruppe.

Die Gabe von Blutprodukten betrachteten wir zu 3 verschiedenen Zeiträumen: Die Tabelle 14 zeigt eine chronologische Auflistung aller Transfusionen, die vor Anschluss an die HLM (prä-HLM), über die HLM und nach Abgang von der HLM (post-HLM) gegeben wurden.

Signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten der AKE-Gruppe erhielten Erythrozyten-Konzentrate (EKs) sowohl intraoperativ über die HLM (36,4%) (vs. 15,2% in der ACB-Gruppe), als auch post-HLM mit 31,3% in der AKE- Gruppe vs. 21,3% in der ACB-Gruppe.

Dies konnte auch in der gesamt-EK-Gabe intraoperativ bestätigt werden: Hierbei erhielten signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten der AKE-Gruppe (52,5%) im Median 3(2;3) EKs, aber nur 30,3% der ACB-Gruppe, welche im Median auch weniger (1(1;2)) EKs bekommen haben.

Außerdem zeigten sich leichte Unterschiede in der Verteilung von Thrombozyten-Konzentraten (TKs) und von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) zwischen beiden Gruppen.

Die ACB-Gruppe erhielt mit 19,2% tendenziell mehr TKs. Im Vergleich dazu lag die TK-Transfusionsrate in der AKE-Gruppe bei 13,1%, allerdings ohne eine Signifikanz ($p = 0,162$) zu erreichen. Umgekehrt erhielten die Patienten der AKE-Gruppe mit 33,3%

deutlich häufiger PPSB, im Vergleich zu den Patienten aus der ACB-Gruppe (25,5%). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,131$).

Tabelle 13: Transfusionstrigger

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
Trigger Hb-Wert (g/dl)	7,5	7,5	7,3	0,360
Median (Min;Max)	(6,9;7,9)	(6,9;7,9)	(6,8;7,9)	
Trigger Hkt-Wert (%)	22	22	23	0,436
Median (Min;Max)	(21;24)	(21;24)	(20;24,25)	
Trigger THRO-Wert (G/L)	96	74	96	0,857
Median (Min;Max)	(70;219)	(35,5;233)	(72;76,75)	
ACT-Wert (sec.)	113	117	107	0,368
Median (Min;Max)	(100,25;124)	(101;133)	(95;119)	

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; Hb= Hämoglobin; Hkt= Hämatokrit; THRO= Thrombozyten; ACT= Activated clotting Time)

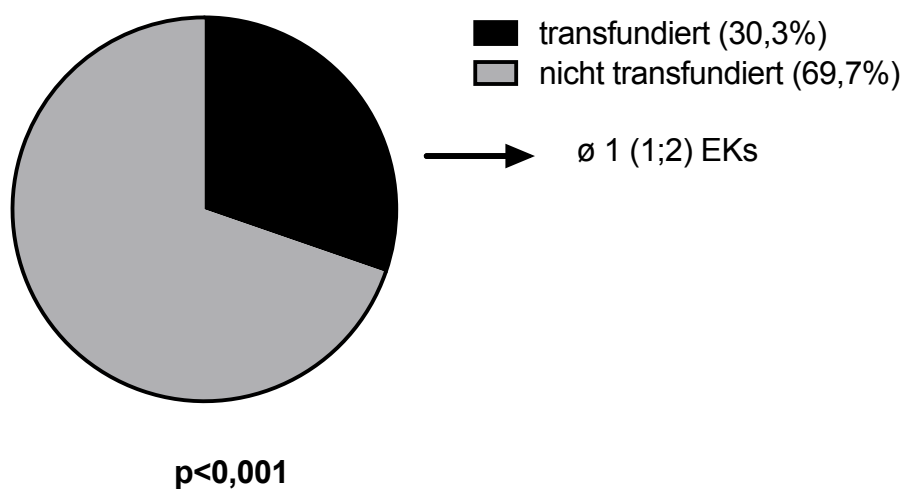
Tabelle 14: Transfusionen und Medikamentengaben intraoperativ

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
EKs Prä-HLM				
- Median (Min;Max)	1,5 (0,75;26)	1,5 (0,75;26,75)		1,00
- {n (%)}	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	
EKs HLM				
- Median (Min;Max)	2 (1;2)	1 (1;1)	2 (2;3)	<0,001
- {n (%)}	90 (19,8%)	54 (15,2%)	36 (36,4%)	<0,001
EKs Post-HLM				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	0,713

- {n (%)}	107 (23,5%)	76 (21,3%)	31 (31,3%)	0,039
EKs Intraoperativ gesamt				
- Median (Min;Max)	2 (1;2)	1 (1;2)	2 (2;3)	<0,001
- {n (%)}	160 (35,1%)	108 (30,3%)	52 (52,5%)	<0,001
FFP OP				
- Median (Min;Max)	4 (2,75;6)	4 (2;6)	4 (4;6)	0,517
- {n (%)}	10 (2,2%)	7 (1,9%)	3 (3%)	0,456
TKs OP				
- Median (Min;Max)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1,5)	0,564
- {n (%)}	82 (17,9%)	69 (19,2%)	13 (13,1%)	0,162
PPSB {n (%)}	120 (27,1%)	89 (25,5%)	31 (33,3%)	0,131
Fibrinogen {n (%)}	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,210

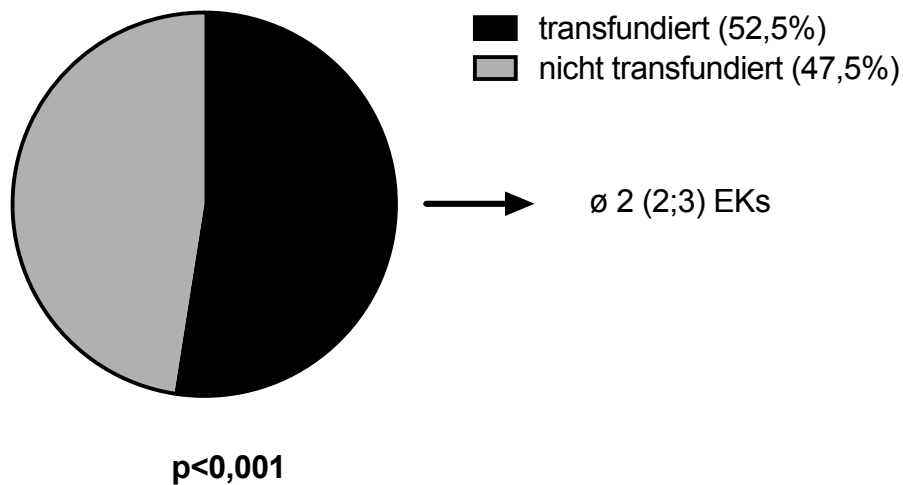
(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; EKs= Erythrozytenkonzentrate; HLM= Herz-Lungenmaschine; FFP=Fresh frozen Plasma; TKs=Thrombozytenkonzentrate; PPSB= Prothrombinkomplex-Konzentrat)

Abbildung 9: EK-Transfusionen intraoperativ in der ACB-Gruppe



(ACB= Aortokoronare Bypassoperation; EK= Erythrozytenkonzentrate)

Abbildung 10: EK-Transfusionen intraoperativ in der AKE-Gruppe



(AKE= Aortenklappenersatz; EK= Erythrozytenkonzentrate)

3.1.4.2. POSTOPERATIVE DATEN

Postoperativ betrachteten wir die Gabe von Blutprodukten ebenso zu verschiedenen Zeiträumen, wie in Tabelle 15 aufgeführt.

Die meisten EK-Transfusionen postoperativ erfolgten auf der Intensivstation (ITS). Dort erhielten 153 Patienten (42,3%) in der ACB-Gruppe und 38 Patienten (38,4%) in der AKE-Gruppe Transfusionen, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,479$). Im Gesamtdurchschnitt bekamen 20,7% aller Patienten TKs auf der ITS. Hierbei war aber nur ein marginaler Unterschied zwischen beiden Gruppen zu beobachten (20,3% in der ACB-Gruppe vs. 22,2% in der AKE-Gruppe).

Ein signifikanter ($p = 0,005$) Unterschied im Transfusionsverhalten war auf der Normalstation (NS) festzustellen. Dort erhielten 16,2% der Patienten der AKE-Gruppe, aber nur 7% der Patienten der ACB-Gruppe EKs. Hierbei wurden im Durchschnitt 2 EKs transfundiert.

Abschließend zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Vergabe der Gesamtanzahl der EKs intra- und postoperativ. Es wurden im Median 4 (2;6) EKs in der AKE-Gruppe und im Durchschnitt nur die Hälfte 2 (1;4) EKs in der ACB-Gruppe transfundiert.

Tabelle 15: Postoperative Daten

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
Intensivstation (ITS):				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (1;3)	2 (1;3)	3 (1;5)	0,223
- {n (%)}	190 (41,5%)	152 (42,3%)	38 (38,4%)	0,479
FFP				
- Median (Min;Max)	3 (3;4)	3 (3;4)	3 (3;6)	0,001
- {n (%)}	182 (39,7%)	147 (40,9%)	35 (35,4%)	0,314
TK				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1,25)	0,340
- {n (%)}	95 (20,7%)	73 (20,3%)	22 (22,2%)	0,682
Intermediate-Care (IMC):				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (1;2)	2 (1;2)	2 (2;3,5)	0,317
- {n (%)}	21 (4,6%)	17 (4,7%)	4 (4%)	1,000
TK {n (%)}	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
Peripherstation (PS)				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (2;2)	1,000
- {n (%)}	6 (1,3%)	3 (0,8%)	3 (3%)	0,118
Normalstation (NS)				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (2;2)	0,843
- {n (%)}	41 (9%)	25 (7%)	16 (16,2%)	0,005
FFP {n (%)}	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
TK				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1,25)	0,340
- {n (%)}	95 (20,7%)	73 (20,3%)	22 (22,2%)	0,682
EK postoperative gesamt				

Median (Min;Max)	2 (2;4)	1 (2;4)	2,5 (2;4)	0,185
EK intra-und Post-OP gesamt				
Median (Min;Max)	2 (2;4)	2 (1;4)	4 (2;6)	<0,001

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; EK=Erythrozytenkonzentrate; HLM=Herz-Lungen-Maschine; FFP=Fresh frozen Plasma; TK=Thrombozytenkonzentrate;)

3.1.5. ALLGEMEINE OPERATIONSBEZOGENE DATEN

Die Operationszeiten der beiden Eingriffe unterschieden sich signifikant ($p > 0,001$). Die ACB-OP dauerte mit 241 min im Durchschnitt 23 min länger als die AKE-OP (218 min). Die Bypasszeit, also die Zeit des Patienten an der HLM, war bei der AKE-OP signifikant ($p < 0,001$) länger (122 min vs. 105 min). Ebenso signifikant ($p < 0,001$) länger war die Klemmzeit - die Zeit in welcher der Blutfluss der Aorta mit einer Aortenklemme unterbunden wurde - während der AKE-OP (84 min vs. 71 min).

Tabelle 16: Allgemeine operationsbezogene Daten

	Gesamt	ACB	AKE	P-Wert
OP Dauer (min)	237	241	218	<0,001
Median (Min;Max)	(204;275)	(208;279)	(188;246)	
Bypasszeit (min)	109	105	122	<0,001
Median (Min;Max)	(87;134)	(85;129)	(95;149)	
Klemmzeit (min)	74	71	84	<0,001
Median (Min;Max)	(57;95)	(55;91)	(64;105)	
Stillstand (min)	3	2	17	0,057
Median (Min;Max)	(2;17)	(1,25;2,75)	(8;28)	
Hypothermie (°)	32	32	32	0,400
Median (Min;Max)	(31,5;34)	(31,3;34)	(31,625;33)	

Bei Verlegung auf ITS Median (Min;Max):				
- Hb-Wert (g/dl)	9,5 (8,8;10,2)	9,45 (8,8;10,2)	9,6 (8,6;10,5)	0,849
- pH-Wert	7,35 (7,33;7,38)	7,34 (7,33;7,375)	7,37 (7,32;7,43)	0,900
- Temperatur	36,8 (36,6;37,05)	36,8 (36,575;37)	36,9 (36,7;37,2)	0,160
- Ca-Wert	1,25 (1,225;1,3)	1,26 (1,233;1,3075)	1,24 (1,21;1,27)	0,73

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; ITS= Intensivstation, Hb= Hämoglobin; pH= Potential des Wasserstoffs; Ca=Calcium)

3.1.6. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationsgruppen in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität feststellen, da nur ein Patient verstarb.

Im folgendem haben wir mögliche weitere Komplikationen im postoperativen Verlauf im Hinblick auf ihre Häufigkeit untersucht. Einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied ergaben die Blutverluste über die Drainagen: Die Drainagenverluste bei Patienten, die sich einer ACB-OP unterzogen, waren mit 750ml deutlich größer, als die in der AKE-Gruppe mit durchschnittlich 400 ml. Somit förderten die Drainagen bei Patienten aus der ACB-Gruppe rund 350 ml mehr Sekret.

Eine Re-Thorakotomie ist postoperativ mit 8,2% in der AKE-Gruppe signifikant ($p = 0,014$) häufiger erfolgt als in der ACB-Gruppe mit nur 2,5%.

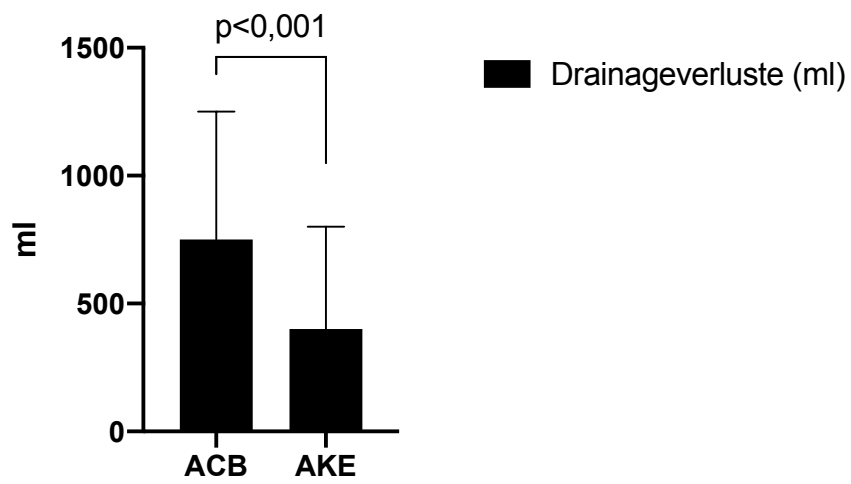
Der gesamte Krankenhausaufenthalt unterschied sich im Durchschnitt nur um einen Tag (13 Tage in der ACB-Gruppe vs. 12 Tage in der AKE-Gruppe) und zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 17: Postoperative Komplikationen

	Gesamt	ACB	AKE	p-Wert
Drainagenverlust (ml)	700	750	400	<0,001
Median (Min;Max)	(400;1200)	(500;1250)	(250;800)	
Beatmungsstunden				
Median (Min;Max)	14 (11;19)	14 (11;19)	13 (10;18)	0,237
Intensivtage				
Median (Min;Max)	2 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;4)	0,523
Krankenhaustage				
Median (Min;Max)	12 (10;15)	13 (10;15)	12 (10;15)	0,712
Wiederaufnahme ITS				
{n (%)}	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (1%)	0,216
Re-Intubation {n (%)}	4 (0,9%)	2 (0,6%)	2 (0,2%)	0,205
Tracheotomie {n (%)}	6 (1,3%)	3 (0,8%)	3 (3%)	0,118
Post-OP Reanimation				
{n (%)}	11 (2,4%)	9 (2,5%)	2 (2,1%)	1,000
Post-OP				
Re-Thorakothomie-				
Rate {n (%)}	17 (3,7%)	9 (2,5%)	8 (8,2%)	0,014
30-Tage-Mortalität				
{n (%)}	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,216
Tage POD (p-Wert				
nicht sinnvoll bei				
n=1)	15 (3,5;31)	10,5 (2,3;18,8)	42 (n=1)	0,400

(AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; ITS= ntensivstation, Re=erneute)

Abbildung 11: Drainageverluste Vergleich ACB/AKE



(ACB= Aortokoronare Bypassoperation; AKE= Aortenklappenersatz)

3.2. VERGLEICH ALGORITHMUS EINGEHALTEN VS. NICHT EINGEHALTEN

Um die Wirkung des POC-basierenden Transfusionsalgorithmus auf das Outcome der operierten Patienten beurteilen zu können, unterteilen wir die evaluierten Patienten (n= 369), in zwei Gruppen, zum einen in die POC-Gruppe (Einhalten des Algorithmus) und zum anderen in die nicht-adhärente-Gruppe. In der POC-Gruppe erfüllten 41,7% der Patienten (n= 154) alle Kriterien und wurden somit in die weitere Analyse eingeschlossen. In der nicht-adhären-Gruppe wurden 58,3% (n= 215) Patienten weiter evaluiert.

3.2.2. BASISDEMOGRAPHISCHE DATEN

Ein signifikanter Unterschied ($p= 0,005$) zeigte sich in der Altersverteilung der Patienten. Dabei waren die Patienten der nicht-adhären-Gruppe im Mittel mit 69,6 Jahren ($SD \pm 9,458$) älter, als die POC-Gruppe mit 66,75 Jahren ($SD \pm 9,922$). Hierbei kann man davon ausgehen, dass ältere Patienten multimorbider sind und aufgrund dessen häufiger eine individuelle Abweichung des Algorithmus erfolgen musste.

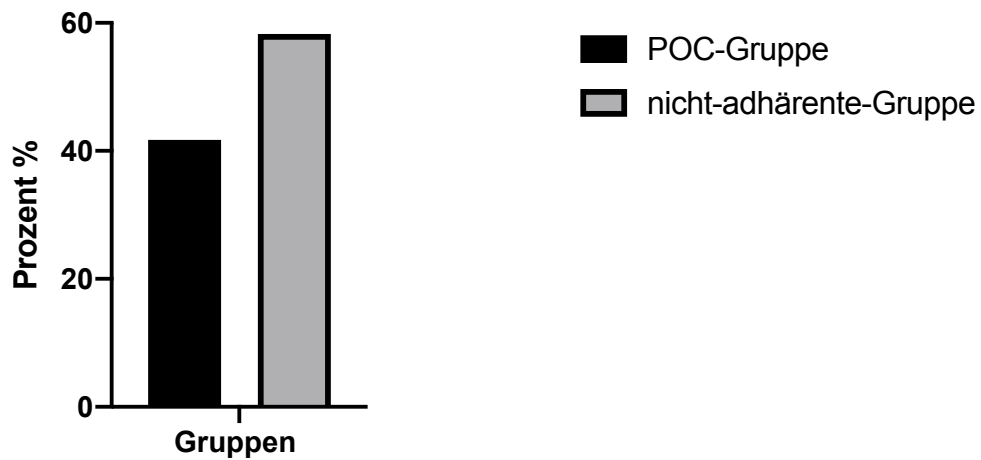
Dies spiegelte sich auch in der Risikostratifikation in Bezug auf das präoperative Risiko wider. Das Patientenkollektiv der nicht-adhären-Gruppe zeigte einen signifikant ($p= 0,038$) höheren additiven EuroSCORE I im Median mit 4 Punkten vs. 3 Punkten in der POC-Gruppe. Auch der logistische EuroSCORE I war in der nicht-adhären-Gruppe signifikant höher, als in der POC-Gruppe (3,24 Punkte vs. 2,59 Punkte, $p= 0,049$).

Tabelle 18: Allgemeine präoperative Daten

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
Anzahl (%)	369 (100%)	154 (41,7%)	215 (58,3%)	----
Alter				
MW ± SD	68,41±9,744	66,75±9,922	69,6±9,458	0.005
Median (Min;Max)	70 (62;76)	68 (59;74,25)	72 (64;77)	
Eingriff: {n (%)}				
ACB	299 (81%)	124 (80,5%)	175 (81,4%)	0,832
AKE	70 (19%)	30 (19,5%)	40 (18,6%)	
Geschlecht: {n (%)}				
- Weiblich	87 (23,6%)	36 (23,4%)	51 (23,7%)	0,939
- Männlich	282 (76,4%)	118 (76,6%)	58 (26,3%)	
Operation				
- Dringlich: {n(%)}	111 (30,4%)	50 (32,7%)	61 (28,8%)	0,423
- Elektiv {n(%)}	254 (69,6%)	103 (67,3%)	151 (71,2%)	
Additiver				
EuroSCORE I				
Median (Min;Max)	4 (2;5)	3 (2;5)	4 (2;6)	0,038
Logistischer				
EuroSCORE I				
Median (Min;Max)	2,87 (1,7;4,61)	2,59 (1,55;4,2)	3,24 (1,72;4,89)	0,049
EuroSCORE II				
Median (Min;Max)	1,82 (1,24;3,29)	1,87 (1,27;3,065)	1,8 (1,21;3,44)	0,857
BMI (kg /m²)	27,4 (24,63;31,1)	28,1 (24,91;31,25)	27,14 (24,44;31,1)	0,313

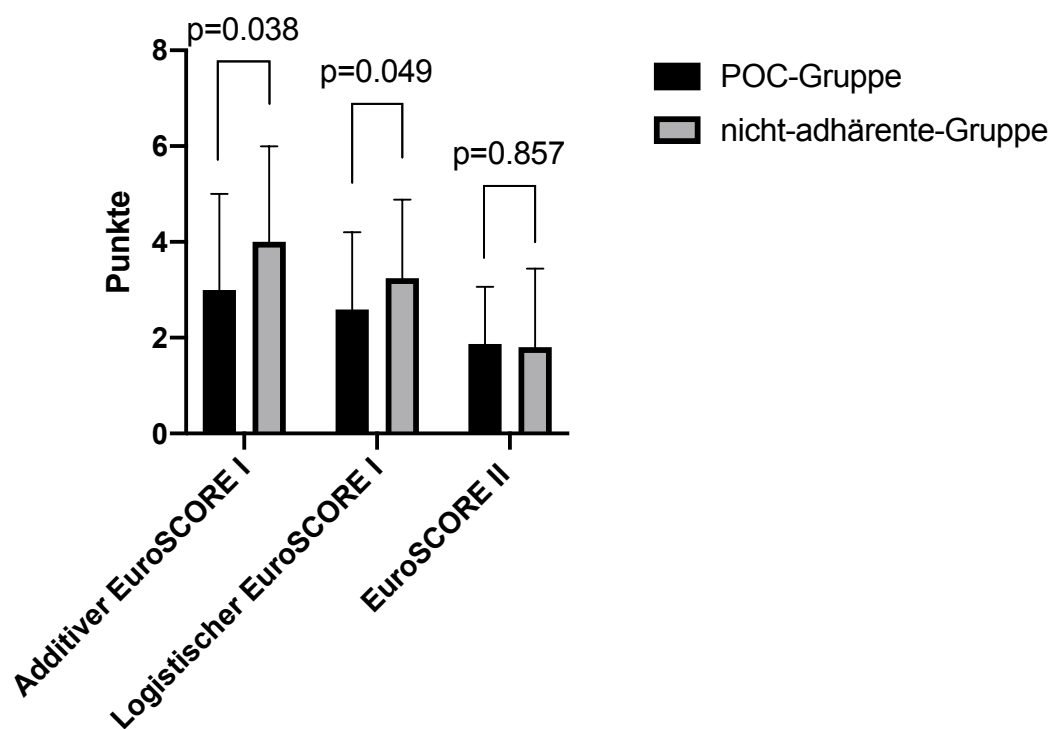
(POC=Point of Care; Mind.=mindestens Algor.=Algorithmus; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; Min= Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; AKE=Aortenklappenersatz; ACB=Aortokoronare Bypassoperation; BMI=Body-Mass- Index)

Abbildung 12: Verteilung der POC-Gruppe und nicht-adhärenenten Gruppe in Prozent



(POC= Point of Care)

Abbildung 13: Präoperative Risikostratifikation anhand der EuroSCORES in der POC- und nicht-adhärenenten-Gruppe



(POC= Point of Care)

3.2.3. LABORWERTE PRÄOPERATIV

Der präoperative Hämoglobinwert unterscheidet sich nur marginal zwischen beiden Gruppen (13,7 g/dl in der POC-Gruppe vs. 13,9 g/dl) und lag im Normbereich für das weibliche und im unteren Normbereich für das männliche Geschlecht. Der Hämatokrit-Wert beider Gruppen war ebenso annähernd identisch (Hkt von 40% in der POC-Gruppe vs. Hkt von 41%). Somit konnte präoperativ noch keine Tendenz bezüglich im weiteren Verlauf benötigter EKs detektiert werden.

Die Auswertung der INR-Werte (1,03 in der POC-Gruppe vs. 1,01 in der nicht-adhären-ten-Gruppe; $p=0,012$) sowie der Quick-Werte (95 in der POC-Gruppe vs. 99 in der nicht-adhären-ten-Gruppe; $p=0,015$) ergab signifikante Unterschiede. Hierbei spricht der etwas höhere Quick-Wert und der niedrigere INR-Wert präoperativ tendenziell für eine höhere Blutungsneigung in der nicht-adhären-ten-Gruppe.

Die gemessene GFR ergab einen signifikanten ($p=0,003$) Unterschied zwischen beiden Gruppen. So war die Nierenfunktion der nicht-adhären-ten-Gruppe mit 67,5 ml/min signifikant ($p=0,003$) niedriger, als die GFR in der POC-Gruppe mit 74 ml/min.

Tabelle 19: Laborwerte präoperativ

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
Hb-Wert(g/dl) Median (Min;Max)	13,9 (12,5;15)	13,7 (12,6;15,2)	13,9 (12,5;15)	0,947
Hkt -Wert(%) Median (Min;Max)	40 (37;44)	40 (36;44)	41 (37;44)	0,815
THRO-Wert (G/L) Median (Min;Max)	234 (198,5;277)	227 (191;266,5)	238,5 (201,25;280,7 5)	0,152
Quick-Wert (%) Median (Min;Max)	96,5 (88;107)	95 (85,5;104)	99 (89;108)	0,012
PTT-Zeit (sec.)	30 (28;32)	29 (28;32)	30 (28;32)	0,889

Median (Min;Max)				
INR	1,02	1,03 (0,98;1,1)	1,01	0,015
Median (Min;Max)	(0,96;1,08)		(0,96;1,07)	
CRP-Wert (mg/l)	2,7 (1,1;7,15)	2,7 (1,3;7,61)	2,65	0,370
Median (Min;Max)			(1,6;8,25)	
Antithrombin	96 (86;104)	96	95 (86;106)	0,314
Median (Min;Max)		(86,75;102,25)		
GFR-Wert (ml/min)	70 (56;82)	74 (59;87)	67,5 (53;78)	0,003
Median (Min;Max)				
ACT-Zeit (sec.)	106 (103;110)	103	109	0,200
Median (Min;Max)		(75,75;80,65)	(106;111)	

(POC=Point of Care; Mind.=mindestens Algor.=Algorithmus; Min=Minimum; Max=Maximum; Hb= Hämoglobin; Hkt= Hämatokrit; THRO= Thrombozyten; PTT= partielle Thromboplastinzeit; INR=International Normalized Ratio; CRP=C-reaktives Protein; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate; ACT=Activated clotting Time)

3.2.4. TRANSFUSIONEN UND MEDIKAMENTENGABEN

3.2.4.1. INTRAOPERATIV

Die transfundierte EK-Menge im untersuchten Zeitraum zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Einhaltung der Gerinnungsalgorithmen. Patienten der nicht-adhären-Gruppe erhielten jedoch durchschnittlich etwas häufiger EK-Transfusionen im Vergleich zur POC-Gruppe ($p=0,096$).

Hierbei bekamen 20,8% der Patienten der nicht-adhären-Gruppe EK-Transfusionen über die HLM. Nach Abgang von der HLM erhielten intraoperativ sogar 25,5% der Patienten Bluttransfusionen.

In der POC-Gruppe erhielten dagegen nur 14,9% über die HLM und nur 19,5% nach Abgang von der HLM EK-Transfusionen. Dies zeigte sich auch in der Gesamtgabe der

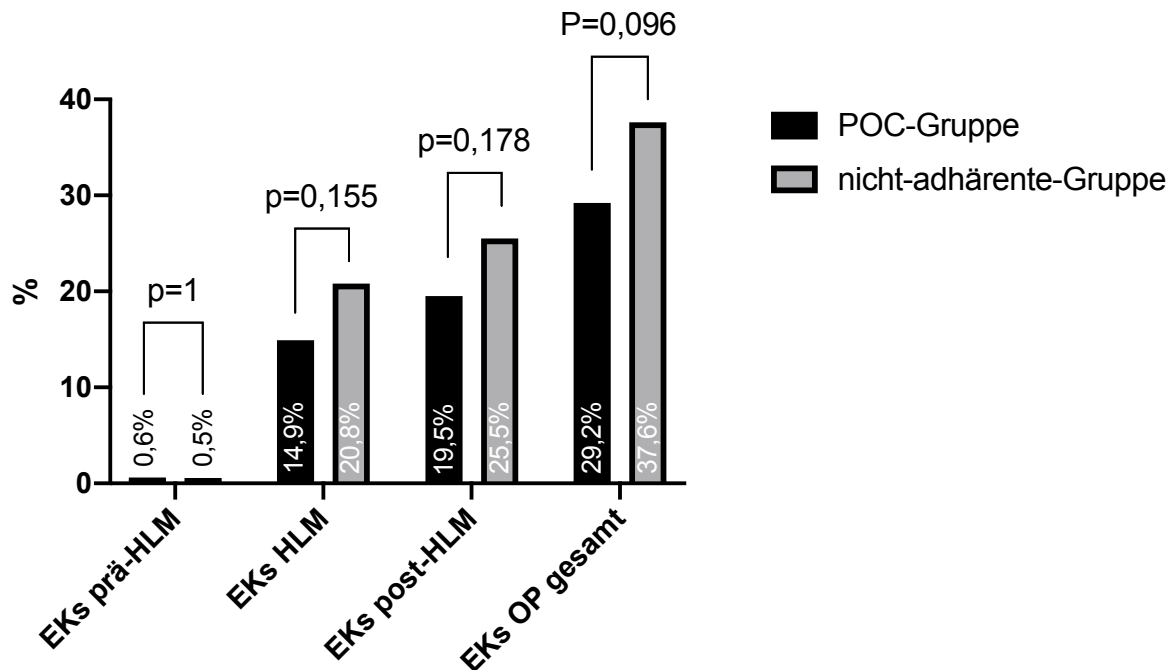
intraoperativ transfundierten Erythrozyten-Konzentrate. Patienten der nicht-adhären-ten-Gruppe erhielten häufiger EKs intraoperativ (37,6%) als Patienten der POC-Gruppe (29,2%); $p=0,096$)

Tabelle 20: EK-Transfusionen intraoperativ

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
EK Prä-HLM				
- Median (Min;Max)	1,5 (0,75;26)			1,000
- {n (%)}	2 (0,5%)	1 (0,6%)	1 (0,5%)	1,000
EK HLM				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;2)	0,775
- {n (%)}	67 (18,3%)	23 (14,9%)	44 (20,8%)	0,155
EK Post-HLM				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	0,520
- {n (%)}	84 (23%)	30 (19,5%)	54 (25,5%)	0,178
EK- OP gesamt				
- {n (%)}	153 (34,1%)	54 (29,2%)	99 (37,6%)	0,096

(POC=Point of Care; Mind.=mindestens Algor.=Algorithmus; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe EK=Erythrozytenkonzentrate; HLM=Herz-Lungen-Maschine; OP=Operation)

Abbildung 14: EK-Transfusionen: POC- und nicht-adhärente-Gruppe



(POC=Point of Care; EK=Erythrozytenkonzentrate; HLM=Herz-Lungen-Maschine; OP=Operation)

Bei der Betrachtung der intraoperativen TK-Transfusionen unterschieden wir zwischen allgemeinen intraoperativen Transfusionen (Algorithmus unabhängig) und Multiplate® Algorithmus abhängig. Bei den unabhängig intraoperativ transfundierten TKs gab es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,513$). Die TK-Transfusionen als Maßnahme des Multiplate-Algorithmus in der POC-Gruppe hingegen unterschieden sich signifikant zwischen beiden Gruppen ($p<0,001$), wobei die POC-Gruppe mit 45,1% vs. 14,6% häufiger transfundiert wurde.

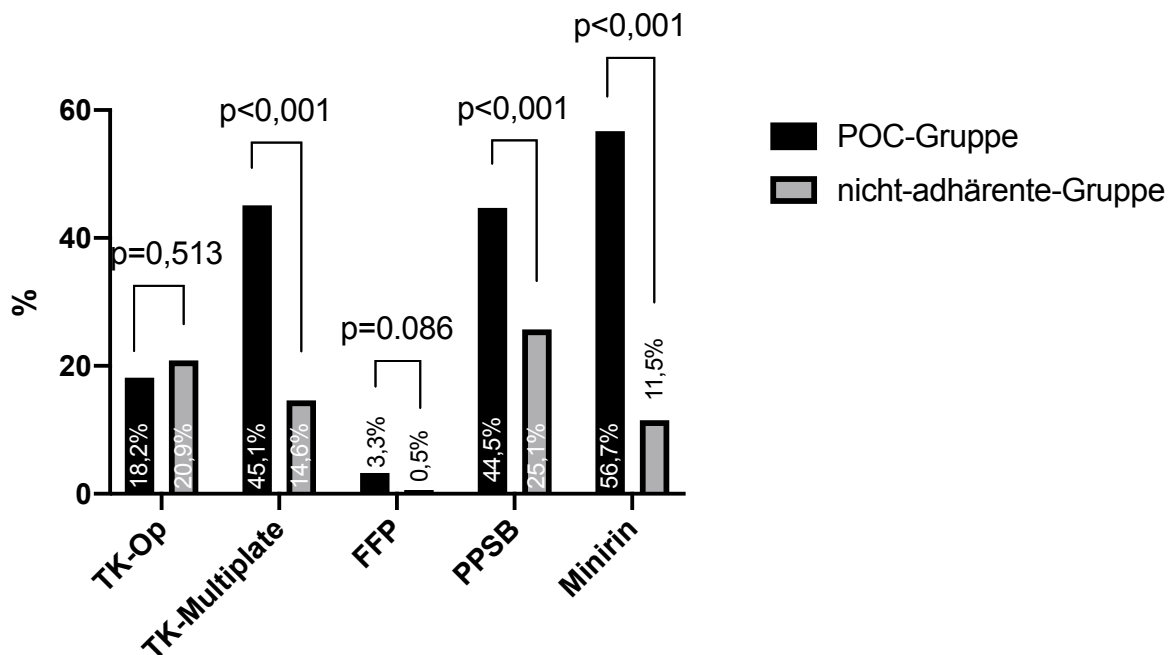
Dazu wurden signifikant ($p<0,001$) häufiger Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) 44,4% vs. 25,1% und das Desmopressin-Analogon Minirin 56,7 vs. 11,5%, $p<0,001$ in der POC-Gruppe gegeben. Die Minirin-Gaben unterschieden sich nicht nur in der Häufigkeit, sondern auch in der Menge. So wurde in der POC-Gruppe in Durchschnitt auch mehr Minirin (28 μg vs. 24 μg , $p=0,01$) verabreicht.

Tabelle 21: Intraoperative Gabe von TKs, FFP, PPSB, Minirin, Fibrinogen

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
TK OP				
- Median (Min;Max)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,599
- {n (%)}	73 (19,8%)	28 (18,2%)	45 (20,9%)	0,513
FFP OP				
- Median (Min;Max)	4 (2,75;6)	4 (2;6)	4 (3;6)	0,841
- {n (%)}	6 (1,7%)	5 (3,3%)	1 (0,5%)	0,086
PPSB {n (%)}	120 (33,2%)	67 (44,7%)	53 (25,1%)	<0,001
Fibrinogen {n (%)}	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0,416
TK als Maßnahme unter Multiplate® Algorithmus {n (%)}	83 (26,4%)	55 (45,1%)	28 (14,6%)	<0,001
Minirin als Maßnahme unter Multiplate® Algorithmus {n (%)}	90 (28,8%)	68 (56,7%)	22 (11,5%)	<0,001
Minirin Median (Min;Max)	24 (24;28)	28 (24;28)	24 (20;25)	0,010

(POC=Point of Care; Mind.=mindestens , Algor.=Algorithmus; Min=Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; TK=Thrombozytenkonzentrate; OP=Operation; FFP=Fresh frozen Plasma; PPSB=Prothrombinkomplex-Konzentrat)

Abbildung 15: Transfusionen und Medikamentengaben: POC-Gruppe vs. nicht-adhärenzte-Gruppe



(POC= Point of Care; Mind.= mindestens Algor.= Algorithmus; TK= Thrombozytenkonzentrate; OP= Operation; FFP= Fresh frozen Plasma; PPSB= Prothrombinkomplex-Konzentrat)

3.2.4.2. POSTOPERATIVE DATEN

Die Häufigkeit der postoperativ verabreichten Blutprodukte wurde separat für die Intensivstation (ITS), Intermediate-Care-Station (IMC), Peripherstation (PS) und Normalstation (NS) erfasst. Bei beiden Gruppen wurden postoperativ die meisten Erythrozyten-Konzentrate und Thrombozyten-Konzentrate auf der Intensivstation gegeben. Zwar zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede ($p=0,086$), tendenziell wurden jedoch häufiger EK-Transfusionen in der POC-Gruppe gegeben im Vergleich zu der nicht-adhärenzten-Gruppe (48,1% vs. 39,1%).

Die Auswertung der verabreichten TKs ergab einen signifikanten ($p=0,033$) Unterschied: Dabei haben 28,6% der Patienten der POC-Gruppe TK-Konzentrate auf der ITS erhalten, im Vergleich zu den Patienten aus der nicht-adhärenzten-Gruppe mit nur 19,1%.

Nach dem Aufenthalt auf der ITS war eine Verlegung auf eine Überwachungsstation (IMC) für ca. 24 Stunden möglich. Hier wiederum zeigte sich eine deutliche Tendenz ($p=0,061$) hinsichtlich der häufigeren Gabe von EK-Transfusionen in der nicht-adhären-Gruppe (7% vs. 2,6%).

Die Gabe von Blutprodukten auf der PS und auf der NS unterschied sich nur geringfügig. Insgesamt haben auf NS noch 8,7% der Patienten EK-Konzentrate erhalten (9,1% in der POC vs. 8,4 % in der nicht-adhären-Gruppe).

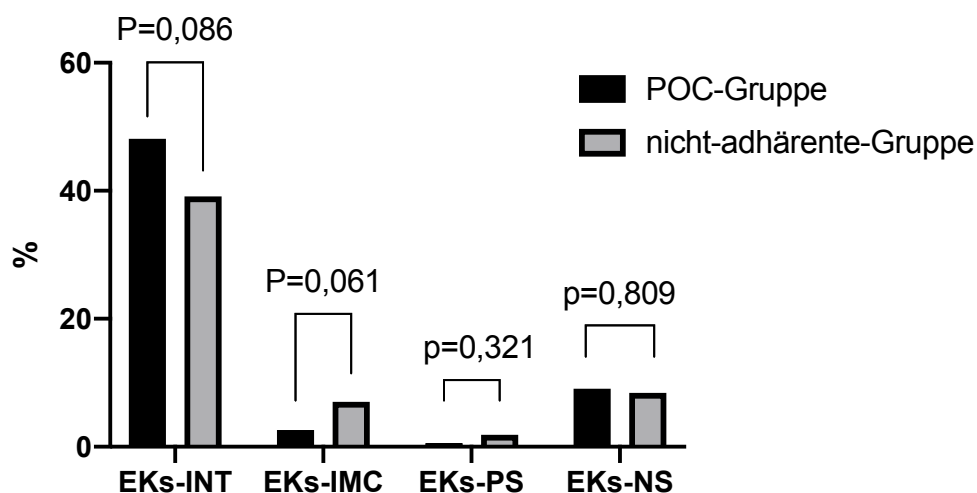
Tabelle 22: Postoperative Daten

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
Intensivstation (INT):				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (1;3)	2 (1,75;4)	2 (1;3)	0,119
- {n (%)}	158 (42,8%)	74 (48,1%)	84 (39,1%)	0,086
FFP	3 (3;4)	3 (3;4,25)	3 (3;4)	0,837
Median (Min;Max)				
TK				
- Median (Min;Max)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	0,089
- {n (%)}	85 (23%)	44 (28,6%)	41 (19,1%)	0,033
Intermediate-Care (IMC):				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (1;2)	3 (1,25;4)	2 (1;2)	0,357
- {n (%)}	19 (5,1%)	(2,6%)	15 (7%)	0,061
TK {n (%)}	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0,417
Peripherstation (PS)				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (2;2)		2 (2;2)	1,000

- {n (%)}	5 (1,4%)	1 (0,6%)	4 (1,9%)	0,321
Normalstation (NS)				
EK				
- Median (Min;Max)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (2;2)	0,464
- {n (%)}	32 (8,7%)	14 (9,1%)	18 (8,4%)	0,809
FFP {n (%)}	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1,000
TK	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	0,089

(POC=Point of Care; Mind.= mindestens Algor.= Algorithmus; Min= Minimum; Max=Maximum; n=Größe der Stichprobe; EK=Erythrozytenkonzentrate; TK= Thrombozytenkonzentrate; OP=Operation; FFP=Fresh frozen Plasma; PPSB= Prothrombinkomplex-Konzentrat)

Abbildung 16: EK-Transfusionen postoperativ: POC-Gruppe vs. nicht-adhärente-Gruppe



(EK=Erythrozytenkonzentrate; OP=Operation; POC=Point of Care; vs.=versus; ITS=Intensivstation; IMC= Intermediate Care; PS= Peripherstation; NS=Normalstation)

3.2.5. ALLGEMEINE OPERATIONSBEZOGENE DATEN

Die Operationsdauer zwischen beiden Gruppen war annähernd gleich. Der Gesamtdurchschnitt beider Gruppen lag bei 240 Minuten (243,5 Min in der POC-Gruppe vs. 240 Min). Ebenso gab es keine wesentlichen Unterschiede bei der Bypasszeit, die im Median 110 Min betrug (113 Min in der POC-Gruppe vs. 108 Min). Eine Tendenz ($p=0,061$) zeigte sich bei Betrachtung der aortalen Klemmzeit: Diese war in der POC-Gruppe mit 79,5 Min (vs. 71 Min in der nicht-adhären-Gruppe) etwas länger.

Die Menge an Cellsaver-Blut unterschied sich ebenso nur geringfügig ($p= 0,725$) zwischen beiden Gruppen. Die Cellsaver-Menge in der POC-Gruppe war etwas höher gemessen als in der nicht-adhären-Gruppe (295 ml vs. 253,5 ml).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil eines herzchirurgischen Eingriffs an der HLM ist die Hypothermiebehandlung. Diese unterschied sich signifikant ($p=0,015$) zwischen beiden Gruppen, wobei die Temperatur der nicht-adhären-Gruppe (32 °C) im Mittel 1 °C niedriger war als in der POC-Gruppe (33 °C).

Bei Verlegung auf die ITS wurde der Hb-Wert, der pH-Wert, die Temperatur sowie der Ca-Wert bestimmt. Bezüglich der Verlegungs-Werte konnten, wie in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, keine signifikanten Unterschiede zwischen der POC-Gruppe und der nicht-adhären-Gruppe festgestellt werden.

Tabelle 23: Allgemeine Operationsbezogene Daten

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
OP Dauer (min) Median (Min;Max)	240 (208;277)	243.5 (214;277,5)	240 (204;277)	0,442
Bypasszeit (min) Median (Min;Max)	110 (89;137,5)	113 (90;141,25)	108 (86;136)	0,275
Klemmzeit (min)	75 (58;97)	79.5 (58;102)	71 (58;95)	0,061

Median (Min;Max)				
Cellsaver (ml)	281 (164;450)	295	253,5	0,725
Median (Min;Max)		(158.5;450)	(166;450,5)	
Stillstand (min)	2 (1,5;15,5)	2,5 (2;21,75)		0,400
Median (Min;Max)				
Hypothermie (°)	32 (31,3;33)	33 (32;34)	32 (31;32)	0,015
Median (Min;Max)				
Bei Verlegung auf ITS				
Median (Min;Max):				
- Hb-Wert (g/dl)	9,5 (8,8;10,2)	9,6 (8,8;10,75)	9,5 (8,6;10,2)	0,414
- pH	7,345 (7,3275;7,38)	7,34 (7,31;7,4)	7,36 (7,33;7,38)	0,409
- Temperatur	36,8 (36,6;37,1)	36,8 (36,6;37,05)	36,85 (36,7;37,1)	0,657
- Ca-Wert	1,25 (1,2125;1,29)	1,25 (1,2075;1,29)	1,255 (1,22;1,3)	0,495

(POC=Point of Care; Mind.= mindestens Algor.= Algorithmus; Min= Minimum; Max=Maximum; OP= Operation; ITS= Intensivstation, Hb= Hämoglobin; pH= Potential des Wasserstoffs; Ca= Calcium)

3.2.6. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Der Blutverlust über die Drainagen war identisch zwischen beiden Gruppen (705 ml in der POC-Gruppe vs. 700 ml in der nicht-adhären-ten-Gruppe).

Ebenso war die Intensivliegedauer (im Median 2 Tage), sowie der gesamte Krankenhausaufenthalt (im Median 13 Tage) bei beiden Gruppen gleich.

Eine Re-Intubation sowie eine Tracheotomie postoperativ konnte nur in Einzelfällen beobachtet werden. Unter allen Patienten war bei 3 Patienten (0,8%) eine erneute Intubation notwendig (0,6% in der POC-Gruppe vs. 0,9% in der nicht-adhären-ten-Gruppe). Eine Tracheotomie war bei insgesamt 5 Patienten (1,4%) notwendig (1,3% in der POC-Gruppe vs. 1,4% in der nicht adhären-ten-Gruppe).

Von allen untersuchten Patienten mussten 10 Patienten (2,7%) postoperativ reanimiert werden (5 (3,3%) Patienten in der POC-Gruppe vs. 5 (2,3%) Patienten der nicht-adhären-ten-Gruppe, $p=0,747$).

Die Re-Thorakotomie-Rate unterschied sich ebenso kaum zwischen beiden Gruppen. 4,6% der Patienten in der POC-Gruppe, vs. 2,8% der Patienten in der nicht-adhären-ten-Gruppe mussten in postoperativen Verlauf erneut thorakotomiert werden ($p=0,370$).

In der POC-Gruppe war ein Patient innerhalb von 30 Tagen post-OP verstorben.

Tabelle 24: Postoperative Komplikationen

	Gesamt	(POC-Gruppe) Alle Algor. eingehalten	Mind. ein Algor. nicht eingehalten	P-Wert
Drainagenverlust (ml)	700	705	700	0,667
Median (Min;Max)	(450;1275)	(400;1400)	(450;1200)	
Beatmungsstunden	14 (11;19)	14 (11;20)	14 (11;19)	0,872
Median (Min;Max)				
Intensivtage	2 (2;3)	2 (2;4)	2 (2;3)	0,148
Median (Min;Max)				
Krankenhaustage	12 (10;15)	13 (10;15)	13 (10;15)	0,863
Median (Min;Max)				
Wiederaufnahme ITS {n (%)}	(0%)	(0%)	(0%)	

Tage POD	17,5 (4,5;36,5)	20 (15;42)		
Re-Intubation {n (%)}	3 (0,8%)	1 (0,6%)	2 (0,9%)	1,000
Tracheotomie {n (%)}	5 (1,4%)	2 (1,3%)	3 (1,4%)	1,000
Post-OP Reanimation {n (%)}	10 (2,7%)	5 (3,3%)	5 (2,3%)	0,747
Post-OP Re-Thorakothomie-Rate {n (%)}	13 (3,6%)	7 (4,6%)	6 (2,8%)	0,370
30-Tage-Mortalität {n (%)}	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0,417

(POC= Point of Care; Mind.= mindestens Algor.=Algorithmus; Min=Minimum; Max= Maximum; n= Größe der Stichprobe; ITS= Intensivstation, Re= erneute; OP= Operation)

4. DISKUSSION

Herzchirurgische Eingriffe sind assoziiert mit einem hohen Gebrauch von allogenen Blutprodukten [9]. Die vorliegende retrospektive monozentrische Studie soll untersuchen, ob die Einführung eines POC-basierten Gerinnungsstandards zu einer optimierten Blutgerinnung, einer Einsparung von Blutprodukten, einem verbesserten Patientenoutcome, sowie zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führt.

Mögliche Vorteile einer solchen POC-Diagnostik und die Konsequenzen der Einhaltung oder Nicht-Einhaltung von speziellen Transfusionsalgorithmen in Bezug auf die Gabe von allogenen Bluttransfusionen werden in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert [63/64]. Ein Großteil der Autoren konnten deutliche Vorteile von POC-basierten Hämotherapiealgorithmen in Bezug auf die Reduktion von allogenen Blutprodukten sowie einen positiven Effekt auf das patientenbezogene Outcome feststellen [65/66/67/68].

Das Patientenkollektiv für unsere Studie setzte sich aus isoliert operierten ACBs und AKEs aus einem Zeitraum von ca. 2 Jahren zusammen. Das Patientenkollektiv wurde sorgsam gewählt, um für den statistischen Vergleich zwei Gruppen mit ähnlichem Risikoprofil einzuschließen und somit die Heterogenität zu minimieren. Dies ist insofern wichtig, da das herzchirurgische Patientenkollektiv insgesamt sehr unterschiedliche Eingriffe umfasst, die jeweils mit unterschiedlichsten Risiken einhergehen. Einige Studien mit signifikanten Ergebnissen hinsichtlich eines verbesserten Patientenoutcomes und einer Reduktion von Transfusionen bei herzchirurgischen Patienten unter Gebrauch der HLM spezifizierten das Patientenkollektiv nicht weiter [68/69/36]. Andere Autoren schränken das Patientenkollektiv auf die ACB und AKE Operation ein, jedoch nicht nur isoliert, sondern auch in Kombination, sowie Re-Eingriffe. Erwähnenswert in diesem Kontext ist die Studie von Lehmann und Kollegen, welche in einem solchen heterogenen Patientengut, welches einfache und kombinierte ACB- und AKE Operationen umfasste, sowie zweifache oder dreifache Klappeneingriffe und Re- Operationen keine Vorteile einer POC-Diagnostik in Bezug auf die Transfusionsrate und Blutverluste fand [63]. Eine andere Studie nach Weber et al. konnte hingegen eine signifikant reduzierte Transfusionsrate sowie eine numerisch reduzierte postoperative Komplikationsrate

in der POC-Gruppe feststellen, mit einem sehr ähnlichen Patientengut, umfassend einfache und kombinierte ACB- und AKE Operationen sowie zweifache oder dreifache Klappeneingriffe, Re- Operationen und Aortenchirurgie [65].

Unsere Studie zeigte übereinstimmend mit Karkouti et al. [3] eine numerische Reduktion von Blutprodukten in der POC-Gruppe. So wurden in der vorliegenden Studie in der nicht-adhären-Gruppe intraoperativ insgesamt 8,4% mehr EKs transfundiert im Vergleich zur POC-Gruppe (37,6% vs. 29,2%), jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen ($p=0,096$). Die TK-Transfusionen in unserer Studie unterschieden sich nur um 2,7% zugunsten der POC-Gruppe (18,2% vs. 20,9%, $p=0,513$). Unsere Daten bestätigten also die von Karkouti et al. 2016 beschriebene Korrelation zwischen POC-basierender Diagnostik und dadurch verminderter EK und TK-Gaben, obwohl aufgrund der geringen Patientenzahl nur eine klare Tendenz ohne statistische Signifikanz gezeigt werden konnte. Dazu muss weiterhin erwähnt werden, dass die vorliegende monozentrische Studie im Vergleich zu multizentrisch randomisierten Studien alleine durch die Probandenanzahl eine geringere statistische Power aufweist, um mögliche Unterschiede nachzuweisen. Die Einschränkungen in der Aussagekraft monozentrischer Studien werden von Bellano et al. näher erläutert. [70].

Weiterhin muss erwähnt werden, dass bereits die präoperative Risikostratifizierung signifikante Unterschiede in der POC-Gruppe und der nicht-adhären-Gruppe zeigte, die das Ausmaß des Effekts des POC-Algorithmus auf die Transfusionen möglicherweise verzerren. Die Untersuchung von präoperativen Prädiktoren, die Hinweise auf eine potentielle Transfusionsbedürftigkeit geben, erfolgte in dieser Studie zum einen durch die Risikostratifizierung durch die Bestimmung des additiven EuroSCOREs I, sowie des logistischen EuroSCOREs und des EuroSCOREs II. In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten additiven und logistischen EuroSCORE und der Nichtadhärenz eines Algorithmus festgestellt werden. Dieser Zusammenhang lässt darauf schließen, dass bei Patienten mit höherem Risikoprofil Individualentscheidungen notwendig sind und zu einem größeren Teil transfusionsbedürftige Blutungen auftreten. Diese Korrelation bestätigte auch die Studie von Hajjar und Kollegen, welche eine Assoziation zwischen erhöhten EuroSCOREs und einer erhöhten Transfusionsrate beschrieben [4]. Eine andere

monozentrische Studie, von Elmistekawy et al. [71], zur Untersuchung von Prädiktoren für EK-Transfusionen in isolierten herzchirurgischen Eingriffen bestätigt den signifikanten Zusammenhang zwischen transfundierten Patienten und einem erhöhten EuroSCORE. Weitere Ergebnisse dieser Studie aus dem Jahre 2009 ergaben signifikante Zusammenhänge zwischen höheren Transfusionsraten und einem Hb von unter 13 mg/dl, einem Hkt von <40% und bei einem BMI von <25 kg/m². Unsere Studie konnte diese Zusammenhänge nicht bestätigen. Einschränkend muss man erwähnen, dass die Mittelwerte sowohl der POC-Gruppe, als auch der nicht-adhärenenten Gruppe über den Schwellenwerten lagen (Hb von 13 mg/dl, einem Hkt von >40% und dem BMI von deutlich über 25 kg/m²). Somit konnte die Aussage weder bestätigt noch widerlegt werden.

Ein weiterer signifikanter Risikofaktor dieser Studie war das Alter. Im Durchschnitt waren die Patienten der nicht-adhärenenten Gruppe vier Jahre älter. Das Alter, sowie die EuroSCORE-Variablen stellen daher möglicherweise eigenständige Risikofaktoren dar, die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von abweichenden Individualentscheidungen zugunsten von mehr Transfusionen führen. Ein weiterer Marker für kardiovaskuläre Risikofaktoren und eine höhere Mortalität ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [72]. Diese ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. So war die Nierenfunktion der nicht-adhärenenten-Gruppe signifikant niedriger, als die GFR in der POC-Gruppe.

Herzchirurgische Eingriffe bringen aufgrund der Operationsabläufe ein hohes Risiko in Bezug auf Blutungsereignisse mit sich [4]. Nicht bestätigt werden konnte in der vorliegenden Arbeit der angenommene Zusammenhang zwischen der POC-basierten Gerinnungsdiagnostik und einer Minimierung von intra- und postoperativen Blutverlusten. Parameter aus denen in dieser Studie Rückschlüsse auf Blutverluste erklärt werden könnten, sind die Anzahl von transfundierten Blutprodukten, intraoperative Cellsaver-Gaben und postoperative Drainageverluste, welche im Folgenden diskutiert werden sollen.

Obwohl sich die Anzahl der Transfusionen unterschied (mit einer Tendenz zu einem geringeren Transfusionsverhalten in der POC-Gruppe) können keine Rückschlüsse auf den eigentlichen Blutverlust gezogen werden. Bei Betrachtung der intraoperativen Cellsaver-Gaben ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede (p= 0,725)

zwischen den Gruppen. Übereinstimmend mit der Studie von Lehmann et al. (2019) [63] zeigten die Drainageverluste zwischen POC-Gruppe und der nicht adhären Gruppe ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,667$) bei herzchirurgischen Patienten. Es konnten keine Vorteile bzgl. der Einhaltung des POC-Gerinnungsalgorithmus gefunden werden. Im Gegensatz dazu konnten Afshari et al. 2011 [73] eine 26-prozentige Reduktion von Blutverlusten durch die Einführung von speziellen Gerinnungsalgorithmen auf Grundlage der ROTEM® Analyse nachweisen. Diese Ergebnisse beruhen auf der Auswertungsgrundlage von neun randomisierten klinischen Studien, mit insgesamt 776 Patienten. Gründe für die Unterschiede zwischen den Forschungsergebnissen könnten nicht nur die größere Probandenanzahl, aber auch die Komplexität einer solchen massiven Blutung als Risikofaktor an sich sowie individuelle Risikofaktoren des eher komorbiden herzchirurgischen Patientenkollektivs sein. Weber et al. 2013 [74] stellen sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob ein Erreichen der hier definierten Normalwerte überhaupt immer Ziel sein sollten. Koagulopathien können viele verschiedene Ursachen haben und um diesen entgegen zu wirken sollte es ärztliche Aufgabe sein, in jedem Fall patientenspezifisch die Therapie zu modulieren und dafür gegebenenfalls auch von den für das herzchirurgische Patientenkollektiv vordefinierten Normwerten abzuweichen.

Erwähnenswert sind die zusätzlichen TK-Transfusionen in der POC-Gruppe unserer Studie, welche als Maßnahme anstelle der eigentlich vorgesehenen Minirin- Gaben bei der Multiplate® Analyse erfolgten. Die statistische Auswertung ergab hierbei einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied in der POC-Gruppe. Der wahrscheinlichste Erklärungsansatz stellt die Kontraindikation für die Gabe des Medikaments Minirin bei fortschreitender Niereninsuffizienz dar. Das ältere und multimorbide Patientenkollektiv war mit einer medianen GFR von 70 ml/min im Gesamtdurchschnitt somit niereninsuffizient.

Im Falle von transfusionsbedürftigen Blutungen wären in der POC-Gruppe im Rahmen der ROTEM® Analyse bei einer EXTEM von $>80 / >120$ sec die Gabe von PPSB und ab einem Wert von >240 sec auch die Gabe von FFP-Konzentraten sowie im weiteren Verlauf Fibrinogen und Minirin indiziert. Unter der Multiplate® Analyse wurde die Gabe von Minirin bei Abweichung der Referenzwerte herangezogen. Das spiegeln auch

unsere statistischen Ergebnisse wieder. Im Falle von vermehrten Blutungen wurde in der POC-Gruppe signifikant mehr PPSB ($p < 0,001$) sowie signifikant häufiger Minirin im Rahmen der ROTEM® Analyse ($p = 0,001$), aber auch als Hauptmaßnahme unter Einhaltung der Multiplate® Analyse ($p < 0,001$) verabreicht [33].

Anders als in der Literatur häufig beschrieben, unterschied sich die Gabe von FFP-Konzentraten ($p = 0,747$) und Fibrinogen ($p = 0,416$) hingegen nicht bedeutsam [75/69/46].

Diese Studie zeigte keinen Einfluss der POC-basierenden Gerinnungsdiagnostik auf die 30-Tage-Mortalität, da insgesamt nur ein Patient verstarb. Jedoch zeigen verschiedene andere Studien eine Assoziation mit einer niedrigeren Sterblichkeit nach Optimierung der Gerinnungstherapie. So beschreiben LaPar et al. eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Mortalität sowohl nach intraoperativen, als auch nach postoperativen Transfusionen [38]. Die Studie von Murphy et al. [9] mit insgesamt 8598 Patienten bestätigte dies und zeigte eine sechsfach höhere statistische Wahrscheinlichkeit für EK-Transfundierte, in den ersten 30 Tagen zu versterben im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten. Dieser Zusammenhang von Transfusionen in Bezug zur Mortalität zeigt sich nach Murphy und Kollegen auch während des ersten postoperativen Jahres. Hauptgründe für das postoperative Versterben von Transfunden waren gleichermaßen Infektionen und Ischämien. Allerdings muss hierbei einschränkend erwähnt werden, dass die Studie von Murphy und Kollegen alle herz- und gefäßchirurgischen Eingriffe aus der Datenbank miteinbezog - und somit auch Notfall und Kombinationseingriffe, welche per se mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind [76].

Die Einhaltung des POC-basierten Gerinnungsalgorithmus in Bezug auf weitere postoperative Komplikationen wie die Intensivliegedauer, die Krankenhausliegedauer, Re-Thorakotomien und Reanimationen zeigte keinen statistischen Zusammenhang übereinstimmend mit der Studie von Karkouti et al., welche auch keinen Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes sahen [3]. Eine andere Studie hingegen beschrieb eine signifikant reduzierte Intensivliegedauer, sowie eine frühere postoperative Extubation in der POC-Gruppe [47].

Im Folgenden sollten einige wichtige Unterschiede zwischen beiden Eingriffen diskutiert werden (ACB und AKE). Einige signifikante Unterschiede zeigten sich schon in der Betrachtung der allgemeinen basisdemographischen Daten. So wurden in der AKE-Gruppe signifikant mehr Patienten weiblichen Geschlechts operiert ($p < 0,001$) sowie Patienten mit einem höheren präoperativen additiven und logistischem EuroSCORE ($p < 0,001$) bei jedoch identischem medianem Alter von 70 Jahren.

Ein weiterer signifikanter Unterschied war die häufigere Vormedikation mit einer thrombozytenaggregationshemmenden Medikation in der ACB-Gruppe ($p < 0,001$) und einer Antikoagulation mit Marcumar in der AKE-Gruppe ($p < 0,016$).

Bei Betrachtung der Ergebnisse in Bezug auf Transfusionen und Blutverluste fallen mehrere interessante Unterschiede auf. Im Vorfeld war festzustellen, dass die Patienten der AKE-Gruppe präoperativ signifikant häufiger eine Anämie aufwiesen mit einem Hb von 13,4 g/dl vs. 13,9 g/dl ($p < 0,001$). Eine Studie von van Straten et al. [77] aus dem Jahre 2013 konnte nachweisen, dass niedrige präoperative Hb-Werte vor einer AKE einen unabhängigen Risikofaktor für das späte, allerdings nicht für das frühe Versterben darstellen. Außerdem konnten sie eine Korrelation zwischen einem niedrigeren präoperativen Hb und einer höheren Transfusionsrate, sowie einer längeren Operationsdauer nachweisen.

Dies zeigten auch die Ergebnisse unserer Studie. Die Patienten der AKE-Gruppe erhielten intraoperativ nicht nur signifikant öfter EK-Transfusionen ($p < 0,001$), es handelte sich im Durchschnitt auch um eine signifikant höhere Anzahl von Erythrozytenkonzentraten (1 vs. 2 Einheiten von Erythrozytenkonzentraten). Somit konnten wir eine Korrelation zwischen erniedrigten präoperativem Hb- Werten und signifikant erhöhten intraoperativen EK- Transfusionsmengen zeigen. Mit dem Ziel zukünftig seltener intraoperativ auf EK- Transfusionen angewiesen zu sein, stellt die präoperative Vorbereitung der Patienten eine, wahrscheinlich die wichtigste Säule dar. Die postoperativen Drainageverluste waren hingegen in der ACB-Gruppe signifikant höher ($p < 0,001$). Die ACB-Gruppe blutete mit durchschnittlich 750 ml vs. 400 ml fast doppelt so viel postoperativ nach. Hierfür ursächlich ist möglicherweise die signifikant häufigere Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern im Vorfeld (81,9% der Patienten aus der ACB-Gruppe und nur 44% in der AKE-Gruppe). Dies führt zu einer irreversiblen Hemmung der Thrombozyten. Diese haben allerdings eine durchschnittliche Lebensdauer von 7-11 Tagen. Somit müsste man um sicher zu

gehen, dass der thrombozytenhemmende Effekt nicht mehr im Körper des Patienten ist, diese frühzeitig als 1-2 Tage präoperativ absetzen. Außerdem sind Nachblutungen im Präparationsbereich der A. mammaria interna denkbar, welche durch die anatomischen Bedingungen in einem eher schwer einsehbaren Operationsfeld liegt.

Die allgemeinen postoperativen Daten ergaben eine signifikant verlängerte Operationsdauer, Bypasszeit und Klemmzeit in der AKE-Gruppe ($p < 0,001$), möglicherweise im Zusammenhang stehend mit einer präoperativen Anämie, wie bei uns beobachtet und zuvor schon von van Straten und Kollegen beschrieben [77]. Eine präoperative Anämie kann in Patienten zu einer ventrikulären Dysfunktion und Anpassungsstörung führen durch die reduzierte Sauerstoffversorgung der Kardiomyozyten [78]. Dadurch werden größere Herzzeitvolumina notwendig um die Versorgung zu kompensieren. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist auch, dass bei Patienten bei denen eine präoperative Anämie vorliegt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit weitere Risikofaktoren vorzufinden sind [79]. Eine zusätzliche Ursache im Operationsablauf ist dafür möglicherweise die längere Manipulation am Herzen durch die Kardiotomie bei der isolierten AKE im Gegensatz zu isolierten ACB, bei welcher normalerweise keine Kardiotomie erforderlich ist. All diese präoperativen- und operativen Gründe stehen in Verbindung mit der Operationsdauer, der Bypasszeit und der Aortenklammzeit und können diese maßgeblich verlängern.

Diese Studie weist als retrospektive Studie, basierend auf einer bereits vorhandenen Datenlage einige Limitationen auf. Es wird davon ausgegangen, dass diese Quellen vollständig dokumentiert wurden. Eine Kontrolle der retrospektiv erhobenen Daten war in unserem Fall jedoch teilweise möglich, da verschiedene Variablen in unterschiedlichen Datenbanken unabhängig voneinander dokumentiert wurden. Jedoch ist es so gut wie unmöglich, prospektiv eine Gruppe zu bilden, die in einer solchen Operation nicht transfundiert werden soll, auch wenn alle POC-basierenden gerinnungsoptimierenden Algorithmen eingehalten werden. Diese wäre nicht nur ethisch, sondern auch praktisch kaum umsetzbar.

Die Kontrollgruppe in dieser Studie stellte sich aus Patienten zusammen, bei denen der Algorithmus nicht eingehalten wurde. Grundsätzlich ist es schwierig bei diesem

Studiendesign die Gründe für das abweichende Verhalten vom Algorithmus zu erörtern. Der Hauptgrund war die fortwährende Blutung und ein klinisch instabiler Patient trotz der im Algorithmus enthaltender Medikamentengabe (z.B. Minirin). Eine andere häufige Konstellation war der Wunsch nach einer Transfusion des operierenden Chirurgen wegen einer hohen Blutungsneigung trotz langer Blutstillung im Operationsgebiet, obwohl die Labor- und Analysewerte normwertig waren. Darüber hinaus muss erwähnt werden, dass die Analysen Zeit in Anspruch nehmen und unter Zeitdruck die Gabe von Blutprodukten möglicherweise eine schnellere Option darstellte.

Bei einem herzchirurgischen Eingriff ist die präoperative Vorbereitung sowie die postoperative Nachbehandlung komplex. Präoperativ sind viele Risikofaktoren mit einem erhöhten operativen Risiko sowie einer erhöhten Transfusionsrate assoziiert. Ebenso gibt es postoperativ eine große Anzahl von Parametern, die auf Komplikationen der Operation sowie der Transfusionen Hinweise geben könnten. Hier haben wir uns aufgrund der Größe des Studiendesigns nur auf die am häufigsten vorkommenden Parametern konzentriert. Da einzelne Komplikationen nur im Einzelfall aufgetreten sind, waren diese statistisch gesehen nicht aussagekräftig.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung von speziell für das herzchirurgische Partientenkollektiv entwickelten POC-basierten Hämotherapiebögen auf die Transfusionsrate, Minimierung von Blutverlusten, Gabe von gerinnungsfördernden Medikamenten, sowie auf das Patienten-Outcome (prä-, intra- und postoperativ) zu untersuchen.

Mithilfe der Hämotherapie-Bögen lassen sich individuelle hämostasiologische Komplikationen in herzchirurgischen Eingriffen mit großer Sicherheit früh erfassen. Unsere Studie zeigte eine numerische Reduktion in der Gabe von Blutprodukten in der POC-Gruppe. Allerdings konnte kein Benefit aus der praktischen Anwendung der gerinnungsoptimierenden Bögen hinsichtlich der Minimierung von Blutverlusten und dem Patienten-Outcome nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit elektiven herzchirurgischen Eingriffen spielten die POC-Algorithmen eine eher untergeordnete Rolle als bei Patienten mit Komplex- und Notfalleingriffen. Vielmehr zeigt diese Studie, dass bei dieser Patientengruppe die präoperative Vorbereitung von entscheidender

Rolle ist (zB. bei stabileren prä-OP Hb- Werten, selteneren Transfusionen, gerinnungshemmende Medikation früher beenden etc.). Um noch differenziertere Aussagen über Gerinnungsproblematiken zu ermöglichen, sollten in Zukunft weitergehende Untersuchungen bezüglich der Auswirkung von perioperativen gerinnungsmodulierenden Medikationen erfolgen. Außerdem wäre ein Langzeit Follow-up über 5 Jahre sinnvoll, um Auskunft über die Langzeitkomplikationen sowie über das Versterben zu erlangen. Nach Haesing et al. 2019 konnte ein geringeres Versterben bei Patienten mit POC-basierter Hämotherapie durch Zuhilfenahme der ROTEM® Analyse nach 5 Jahren gefunden werden [80]. Hier sind insbesondere prospektiv randomisierte Studien notwendig, um belastbare Aussagen treffen zu können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Herzchirurgische Eingriffe sind aufgrund des eher komorbiden Patientenkollektivs und dem zeitgleichen Bestehen einer modernen gerinnungshemmenden Medikation häufig mit höheren Blutverlusten verbunden, welche in der Gabe von Blut und Blutprodukten resultiert. Beides stellen unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität dar. Somit ist es wichtig im Sinne der besten Patientenversorgung die Hämostase mithilfe von spezialisierten POC-Gerinnungsalgorithmen stetig zu optimieren. Da ein klinischer Nutzen dieser Bögen nach wie vor kontrovers diskutiert wird haben wir den Nutzen der an dem Universitätsklinikum eingeführten Hämotherapiebögen auf eine Reduktion von Blutungsereignissen, das Einsparen von Blutprodukten und das patientenspezifische Outcome genauer untersucht.

Unsere Ergebnisse zeigen eine numerische aber keine signifikante Reduktion von EKs in der POC-Gruppe im Vergleich zu der nicht-adhären-Gruppe. TK-Transfusionen unterschieden sich nur unter Einhaltung der Multiplate- Analyse signifikant zwischen beiden Gruppen, wobei die POC- Gruppe häufiger transfundiert wurde. Ebenso war eine signifikant häufigere Gabe von PPSB und Minirin zu beobachten. Unterschiede bzgl. der Blutverluste unter Anwendung der Algorithmen konnten nicht gefunden werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Intensivliegedauer, Re-Thorakothomie-Rate und der 30-Tage- Mortalität zwischen beiden Gruppen gefunden werden.

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass bereits erhebliche Vorteile einer solchen POC-Diagnostik, vor allem in multizentrischen Studien und Studien mit heterogenem Patientenkollektiv gefunden werden konnten. Der Trend für eine bestmögliche Patientenversorgung in Krankenhäusern geht hin zu Qualitätsstandards mit spezifischer Diagnostik, schnell verfügbaren Ergebnissen und einer unmittelbaren therapeutischen Konsequenz für eine stetige Optimierung der Patientenversorgung. Daher ist es sinnvoll diese POC-Diagnostik beizubehalten und weiter zu entwickeln. In diesem Zusammenhang wäre für zukünftige Untersuchungen z.B. ein Langzeit Follow- Up sinnvoll, um die Entwicklung des Patientenoutcomes über eine längere Periode zu betrachten, um postoperative Gerinnungsstörungen, sowie postoperative Anämien zu detektieren.

6. LITERATUR

1. Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb> (2021).
2. Wiegmann, B., Ismail, I. & Haverich, A. [Cardiac surgery in the elderly]. *Chir. Z. Alle Geb. Oper. Medizen* **88**, 110–115 (2017).
3. Karkouti, K. *et al.* Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* **134**, 1152–1162 (2016).
4. Hajjar, L. A. *et al.* Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* **304**, 1559–1567 (2010).
5. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force *et al.* 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann. Thorac. Surg.* **91**, 944–982 (2011).
6. Koch, C. G. *et al.* Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1229–1239 (2008).
7. Desai, N., Schofield, N. & Richards, T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth. Analg.* **127**, 1211–1220 (2018).
8. Musallam, K. M. *et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **378**, 1396–1407 (2011).
9. Murphy, G. J. *et al.* Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* **116**, 2544–2552 (2007).
10. Karkouti, K. *et al.* The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* **44**, 1453–1462 (2004).
11. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force *et al.* Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann. Thorac. Surg.* **83**, S27-86 (2007).
12. Despotis, G., Eby, C. & Lublin, D. M. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* **48**,

2S-30S (2008).

13. Rich, M. W. *et al.* Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of Older Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society: Executive Summary. *J. Am. Geriatr. Soc.* **64**, 2185–2192 (2016).
14. DHB19_Herzbericht_2019.pdf.
15. Mohr, F. W. *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet Lond. Engl.* **381**, 629–638 (2013).
16. Iung, B. *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* **24**, 1231–1243 (2003).
17. Grimard, B. H., Safford, R. E. & Burns, E. L. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician* **93**, 371–378 (2016).
18. Bohbot, Y., Rusinaru, D., Delpierre, Q., Marechaux, S. & Tribouilloy, C. Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **10**, e006760 (2017).
19. Chizner, M. A., Pearle, D. L. & deLeon, A. C. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am. Heart J.* **99**, 419–424 (1980).
20. Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R. C. & Pai, R. G. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann. Thorac. Surg.* **82**, 2111–2115 (2006).
21. Badiani, S., Bhattacharyya, S., Aziminia, N., Treibel, T. A. & Lloyd, G. Moderate Aortic Stenosis: What is it and When Should We Intervene? *Interv. Cardiol. Lond. Engl.* **16**, e09 (2021).
22. Lehmann, F. *et al.* Why does a point of care guided transfusion algorithm not improve blood loss and transfusion practice in patients undergoing high-risk cardiac surgery? A prospective randomized controlled pilot study. *BMC Anesthesiol.* **19**, 24 (2019).
23. Christensen, M. C., Dziewior, F., Kempel, A. & von Heymann, C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **26**, 46–51 (2012).

24. Levy, J. H. *et al.* Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth. Analg.* **110**, 354–364 (2010).
25. Spahn, D. R. & Goodnough, L. T. Alternatives to blood transfusion. *Lancet Lond. Engl.* **381**, 1855–1865 (2013).
26. Levi, M. *et al.* Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet Lond. Engl.* **354**, 1940–1947 (1999).
27. Görlinger, K. *et al.* Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **27**, S20–34 (2013).
28. Bhaskar, B., Dulhunty, J., Mullany, D. V. & Fraser, J. F. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann. Thorac. Surg.* **94**, 460–467 (2012).
29. Cobain, T. J., Vamvakas, E. C., Wells, A. & Titlestad, K. A survey of the demographics of blood use. *Transfus. Med. Oxf. Engl.* **17**, 1–15 (2007).
30. Whitlock, R., Crowther, M. A. & Ng, H. J. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment--an evidence-based review. *Crit. Care Clin.* **21**, 589–610 (2005).
31. Goodnough, L. T., Soegiarso, R. W., Birkmeyer, J. D. & Welch, H. G. Economic impact of inappropriate blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery. *Am. J. Med.* **94**, 509–514 (1993).
32. Goodnough, L. T., Johnston, M. F. & Toy, P. T. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA* **265**, 86–90 (1991).
33. Görlinger, K., Dirkmann, D. & Hanke, A. A. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **26**, 230–243 (2013).
34. Emmert, M. Y. *et al.* How good patient blood management leads to excellent outcomes in Jehovah's witness patients undergoing cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **12**, 183–188 (2011).
35. Wikkelsø, A., Wetterslev, J., Møller, A. M. & Afshari, A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* **72**, 519–531 (2017).
36. Horvath, K. A. *et al.* Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 2194–2201 (2013).

37. Vamvakas, E. C. & Blajchman, M. A. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus. Med. Rev.* **24**, 77–124 (2010).
38. LaPar, D. J. *et al.* Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **145**, 796–803; discussion 803-804 (2013).
39. haemovigilanz-bericht-2019.pdf.
40. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. *Deutsches Ärzteblatt*
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/171319/Transfusion-von-Erythrozytenkonzentraten> (2015).
41. Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie. 287 (2020).
42. Shander, A. & Goodnough, L. T. Why an alternative to blood transfusion? *Crit. Care Clin.* **25**, 261–277, Table of Contents (2009).
43. Sumita, N. M. *et al.* Clinical Applications of Point-of-Care Testing in Different Conditions. *Clin. Lab.* **64**, 1105–1112 (2018).
44. Toulon, P. *et al.* Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb. Haemost.* **101**, 394–401 (2009).
45. Avidan, M. S. *et al.* Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* **92**, 178–186 (2004).
46. Ak, K. *et al.* Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J. Card. Surg.* **24**, 404–410 (2009).
47. Weber, C. *et al.* Point-of-Care Testing A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* **117**, 531–47 (2012).
48. Spahn, D. R. TEG®- or ROTEM®-based individualized goal-directed coagulation algorithms: don't wait--act now! *Crit. Care Lond. Engl.* **18**, 637 (2014).
49. 08-rotem-leitfaden-german.pdf.
50. Davenport, R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion (Paris)* **53 Suppl 1**, 23S-27S (2013).
51. Whiting, D. & DiNardo, J. A. TEG and ROTEM: technology and clinical

applications. *Am. J. Hematol.* **89**, 228–232 (2014).

52. Kozek-Langenecker, S. A. *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* **34**, 332–395 (2017).

53. Whitney, G. *et al.* Implementation of a transfusion algorithm to reduce blood product utilization in pediatric cardiac surgery. *Paediatr. Anaesth.* **23**, 639–646 (2013).

54. Lang, T. *et al.* Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* **16**, 301–310 (2005).

55. Tóth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H. & Siess, W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb. Haemost.* **96**, 781–788 (2006).

56. 01-multitplate-analyzer-pdf-multiplate_produkt-katalog2013.pdf.

57. Jámbor, C. *et al.* Multiple electrode whole blood aggregometry, PFA-100, and in vivo bleeding time for the point-of-care assessment of aspirin-induced platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesth. Analg.* **113**, 31–39 (2011).

58. Paniccia, R. *et al.* Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am. J. Clin. Pathol.* **131**, 834–842 (2009).

59. Ranucci, M. *et al.* Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann. Thorac. Surg.* **91**, 123–129 (2011).

60. Rahe-Meyer, N. *et al.* Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **53**, 168–175 (2009).

61. Gerotziafas, G. T. *et al.* Description of response to aspirin and clopidogrel in outpatients with coronary artery disease using multiple electrode impedance aggregometry. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* **18**, 356–363 (2012).

62. multiplate_produkt-katalog2013.pdf.

63. Lehmann, F. *et al.* Why does a point of care guided transfusion algorithm not improve blood loss and transfusion practice in patients undergoing high-risk cardiac surgery? A prospective randomized controlled pilot study. *BMC Anesthesiol.* **19**, 24

(2019).

64. Keyl, C., Bashota, A., Beyersdorf, F. & Trenk, D. Rotational thromboelastometry and conventional coagulation tests in patients undergoing major cardiac or aortic surgery: a retrospective single-center cohort study. *J. Thromb. Thrombolysis* (2021) doi:10.1007/s11239-021-02519-y.
65. Weber, C. F. *et al.* Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* **117**, 531–547 (2012).
66. Wikkelsø, A., Wetterslev, J., Møller, A. M. & Afshari, A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007871 (2016) doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
67. Görlinger, K. *et al.* First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* **115**, 1179–1191 (2011).
68. Karkouti, K. *et al.* Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* **134**, 1152–1162 (2016).
69. Deppe, A.-C. *et al.* Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J. Surg. Res.* **203**, 424–433 (2016).
70. Bellomo, R., Warrillow, S. J. & Reade, M. C. Why we should be wary of single-center trials. *Crit. Care Med.* **37**, 3114–3119 (2009).
71. Elmistekawy, E. M., Errett, L. & Fawzy, H. F. Predictors of packed red cell transfusion after isolated primary coronary artery bypass grafting--the experience of a single cardiac center: a prospective observational study. *J. Cardiothorac. Surg.* **4**, 20 (2009).
72. Guo, Y. *et al.* Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, e010596 (2018).
73. Afshari, A., Wikkelsø, A., Brok, J., Møller, A. M. & Wetterslev, J. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane*

Database Syst. Rev. CD007871 (2011) doi:10.1002/14651858.CD007871.pub2.

74. Weber, C. F. *et al.* [Basic algorithm for Point-of-Care based hemotherapy: perioperative treatment of coagulopathic patients]. *Anaesthetist* **62**, 464–472 (2013).
75. Bolliger, D. & Tanaka, K. A. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus. Med. Rev.* **27**, 213–220 (2013).
76. Turrentine, F. E., Wang, H., Simpson, V. B. & Jones, R. S. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J. Am. Coll. Surg.* **203**, 865–877 (2006).
77. van Straten, A. H. M., Külcü, K., Özdemir, H. I., Elenbaas, T. W. & Soliman Hamad, M. A. Preoperative hemoglobin level as a predictor of mortality after aortic valve replacement. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **27**, 716–722 (2013).
78. Younge, J. O., Nauta, S. T., Akkerhuis, K. M., Deckers, J. W. & van Domburg, R. T. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* **109**, 506–510 (2012).
79. Liu, Y. *et al.* Anaemia and prognosis in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* **40**, 43–55 (2012).
80. Haensig, M. *et al.* Thrombelastometry guided blood-component therapy after cardiac surgery: a randomized study. *BMC Anesthesiol.* **19**, 201 (2019).

7. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Meinen besonderen Dank möchte meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Thomas Puehler aussprechen. Stets konnte ich mich bei Fragen an ihn wenden und habe durch sein umfassendes fachliches Wissen zuverlässig problemorientiert Antwort bekommen. Seine zielgerichtete und motivierende Unterstützung hat maßgeblich zum Erfolg dieser Promotion beigetragen.

Ebenso möchte ich meinen ganz besonderen Dank meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Christine Friedrich für ihre intensive und sehr wertvolle Betreuung aussprechen. Insbesondere möchte ich mich für ihre große Hilfe bei den statistischen Auswertungen und für das Korrekturlesen bedanken.

Mein großer Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Renner für die Bereitstellung des spannenden Themas und die hilfsbereite Mitbetreuung bis zur Fertigstellung der Arbeit. Ich möchte mich bei ihm für die Erstellung der Hämotherapiebögen und die maßgebliche Mithilfe bei der Entwicklung des Studiendesigns bedanken.


Weiterhin möchte ich mich bei meiner Tante Frau Dr. phil. Anita Wolf-Niedermaier für das Lektorat bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere aber meinen Eltern. Sie haben mir immer das Vertrauen gegeben, dass ich trotz aller Widrigkeiten des Lebens, meine Ziele erreichen kann. Sie haben mich nicht nur geduldig durch das Studium begleitet, sondern haben auch bei dem Schöpfungsprozess dieser Promotion liebevoll unterstützend an meiner Seite gestanden. Auch in Momenten von Verunsicherung und Rückschlägen konnte ich mich stets auf sie verlassen.

8. HÄMOTHERAPIEBÖGEN (ANHANG 1)

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin - UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein - Campus Kiel - Arnold-Heiler-Straße 3, Haus 12 - 24105 Kiel
Korrespondenz: Prof. Dr. Marius Steinbach

Kieler Algorithmus zur POC-Hämotherapie bei herzchirurgischen Patienten

Patientenaufkleber		Datum: _____ Größe: _____ Gewicht: _____ Notfallindikation? <input type="checkbox"/>		
Durchgeführte Operation: <input type="checkbox"/> ACB <input type="checkbox"/> MIDCAB <input type="checkbox"/> AKE <input type="checkbox"/> MIC-MKR/MKE <input type="checkbox"/> Ascendensersatz/A-Dissektion <input type="checkbox"/> MKR/MKE <input type="checkbox"/> Kombi-Eingriff <input type="checkbox"/> ReOP <input type="checkbox"/> Andere _____		Antikoagulation: DOAK: _____ Plättchenhemmer: _____ Heparin: _____		
Laborwerte prä-HLM: Hb/Hkt <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Thrombo (x10⁹/l) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Quick <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> INR <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> CRP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Antithrombin <input type="text"/> <input type="text"/> aPTT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> GFR <input type="text"/> <input type="text"/>				
Volumentherapie: Prä-HLM: HLM: Post-HLM: Kristalloid (l): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Priming (l): <input type="text"/> <input type="text"/> Kristalloid (l): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kolloid (l): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> retr. Priming (ml): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kolloid (l): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> EK (n=): <input type="text"/> <input type="text"/> EK (n=): <input type="text"/> <input type="text"/> EK (n=): <input type="text"/> <input type="text"/> Hämofiltration (l): <input type="text"/> <input type="text"/> HA 20% (n=) <input type="text"/>				
Gerinnungsparameter post-HLM: Protamin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> n. G. von Heparin (I.E.): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ACT nach Protamin (sec): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Sonstiges: Bypasszeit (min): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Hypothermie (min): _____ Klemmzeit (min): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Cellsaver (ml): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Stillstand (min): <input type="text"/> <input type="text"/>		
Transfusionstrigger und Indikation Hämotherapie: Hb / Hkt <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Multiplate: <input type="text"/> Thrombo (x10⁹/l) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ROTEM: <input type="text"/> ACT (sec): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Klinisch: <input type="text"/>				
ACHTUNG: Rahmenbedingungen optimieren: Wärmemanagement - pH-Wert - Calcium - Hb-Wert (>8g/dl / 4ml EK/kg erhöht den Hb um 1 g/dl)				

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin - UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein - Campus Kiel - Arnold-Heiler-Straße 3, Haus 12 - 24105 Kiel

ROTEM-Analyse:		Maßnahme	Dosis	Gabe erfolgt
CT _{EXT} extrinsisch >80-120 sec	<input type="text"/>	20 IE/kg PPSB	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
CT _{EXT} extrinsisch >120 sec	<input type="text"/>	30-40 IE/kg PPSB	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
CT _{INT} intrinsisch >240 sec	<input type="text"/>	ggfs. 20 ml/kg FFP	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Gerinnsel-Stärke:		Maßnahme	Dosis	Gabe erfolgt
A10 _{EXT} <input type="text"/>	A10 _{FB} <input type="text"/>			
< 40 mm	UND > 8 mm	3µg/10 kgKG Minirin	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
< 40 mm	UND < 8 mm	25 mg/kg Fibrinogen	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
< 40 mm	UND < 6 mm	50 mg/kg Fibrinogen	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
< 40 mm	UND < 4 mm	75 mg/kg Fibrinogen	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
< 30 mm	UND < 4 mm	75 mg/kg Fibrinogen + 3µg/10 kgKG Minirin**	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

*über 30 min sofern bis dahin noch nicht gegeben (4µg = 1 Amp → 6 Amp/80 kgKG); # plus ggfs. 1 TK

Hyperfibrinolyse (Gerinnsel-Auflösung):		Maßnahme	Dosis	Gabe erfolgt
CLI30 _{EX} < 85%	<input type="text"/>	25 mg/kg Tranexamsäure	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

MULTIPLATE- Analyse (CAVE: Thrombozytenzahl unter 40.000/ml - AUC erniedrigt)				
Thrombozytenfunktion:		Maßnahme	Dosis	Gabe erfolgt
AUC _{ADP}	<input type="text"/> (57-113 U)			
AUC _{ASPI}	<input type="text"/> (71-115 U)	dann 3µg/10 kgKG Minirin**	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
AUC _{TRAP}	<input type="text"/> (84-128 U)	CAVE: Nierenfunktion (siehe GFR!)		

Bei Fortbestehen der Blutungsneigung Re-Evaluation				
„Wenn-Dann-Optionen“				
Wenn die Rahmenbedingungen, Thrombozytenzahl und -funktion sowie ROTEM-Analyse ok sind, dann ggfs. erwägen:				
Ggfs. Faktor XIII	20 IE/kg F XIII (max. 1250 IE)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
Ggfs. Faktor VIIa	90 µg/kg rFVIIa	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
Klinische Entscheidung gegen den Algorithmus				<input type="checkbox"/>

OA Herzchirurgie / Vertreter

OA Anästhesie / Vertreter

9. VERÖFFENTLICHUNG

Cardiac, Thoracic and Vascular Anaesthesiology

7064

Is the adherence to coagulation algorithms as part of Point-of-Care diagnostics in elective Cardiac surgery beneficial?

Blood,transfusion, Surgery,cardiovascular

Wolf A.¹, Puehler T.¹, Friedrich C.¹, Lorenzen U.¹, Haneya A.¹, Renner J.²

¹University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel - Kiel (Germany), ²Municipal Hospital Kiel, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine - Kiel (Germany)

Background and Goal of Study:Cardiac surgery is associated with a risk of perioperative coagulopathy and the use of allogenic blood products. Thus, it is of great importance to optimize hemostasis, reduce blood loss and decrease morbidity and mortality¹. Beneficial effects of point-of-care (POC)-based transfusion algorithms are still controversial². We investigated the effects of a center-specific transfusion algorithm on the outcome of patients after elective heart surgery.

Materials and Methods:We report on a retrospective single-center analysis over a period of 24 months, including 458 patients for elective cardiac surgery. 359 patients (78.4%) for isolated coronary artery bypass and 99 (21.6%) for aortic valve replacement. We divided them into two cohorts: first cohort, complete adherence with the POC-based transfusion algorithms (41.7%); second cohort, defined as non-adherence with the algorithm (58.3%). Primary outcome was the rate of intraoperatively transfused red blood cells (RBC); secondary outcome was the rate of re-thoracotomy, length of stay on the intensive care unit (ICU) and the 30-day mortality rate.

Results and Discussion:Only a tendency in intraoperative transfused RBC has been observed in the adherent algorithm-guided group (14.9% received RBC during cardio-pulmonary bypass (CPB) and 19.5% post-CPB), in contrast to the non-adherent group (20.8% received RBC during CPB and 25.5% post-CPB), without reaching significance ($p>0.05$). Significantly more prothrombin complex concentrates (44.4% vs. 25.1%, $p<0.05$) has been administered, more frequent use of desmopressin-medication (56.7% vs. 11.5%, $p<0.05$) and thrombocytes (45.1% vs. 14.6%, $p<0.05$) have been observed in the adherent algorithm-guided group compared to the non-adherent group. 30-day mortality, rate of re-thoracotomy and length of stay on the ICU was not affected significantly.

Conclusion(s):Our single center-study demonstrates that adherence of POC-guided transfusion algorithm has no significant effects on the rate of intraoperatively transfused RBC in patients undergoing elective cardiac surgery. Additionally, no beneficial effects in case of mortality, re-thoracotomy rate and intensive care time could be observed.

References:

¹Weber CF et al., Perioperative Medicine 2012

²Lehmann F et al., BMC Anesthesiology 2019