

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rainer Leyh

**Einfluss der Protamin-Dosierung auf den postoperativen Blutverlust und
Transfusionsbedarf bei Herzoperationen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christine Elisabeth Kunz

aus Kirchzell

Würzburg, September 2015



Referent: apl. Prof. Dr. med. Ivan Aleksic

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Wunder

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Vater und meiner Mutter.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Theoretische Grundlagen	3
2.1.	Heparin	3
2.2.	Protamin	5
2.3.	Stellenwert präoperativ verabreichter Medikamente.....	7
2.4.	Blutgerinnung bei kardiopulmonalem Bypass	10
2.5.	Intraoperative Gerinnungsdiagnostik	11
2.5.1.	Activated Clotting Time	11
2.5.2.	Thrombelastographie	12
2.6.	Revision bei hohem Blutverlust	12
3.	Patienten und Methodik.....	14
3.1.	Patientenauswahl	14
3.2.	Matched-Pair-Bildung	14
3.3.	Narkose.....	15
3.4.	Operation	15
3.4.1.	CABG	16
3.4.2.	Aortenklappenoperation.....	16
3.4.3.	Mitralklappenoperation.....	17
3.5.	Heparinisierung und Antagonisierung durch Protamin	17
3.6.	Laborparameter.....	18
3.7.	Drainagenverlust und Blutprodukte.....	19
3.8.	Statistische Analyse.....	19
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Vergleich der Patientendaten aus 2005 und 2006	22
4.1.1.	Demographische und operative Daten	22
4.1.2.	Drainagemenge und Verhältnis von Protamin zu Heparin	24
4.1.3.	Laborparameter	26
4.2.	Vergleich Männer und Frauen	29
4.3.	Vergleich der Quartile	29

4.4. Vergleich der Extremgruppen	31
5. Diskussion	34
5.1. Antagonisierung von Heparin durch Protamin	34
5.2. Antifibrinolytische Therapie.....	40
5.3. Faktoren assoziiert mit erhöhter Blutungsneigung und Transfusionsbedarf	42
5.4. Limitationen	43
6. Zusammenfassung	45
7. Quellen	46
8. Abbildungsverzeichnis	51
9. Danksagung	
10. Curriculum vitae.....	

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACT	Activated Clotting Time
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of Variance
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary artery bypass grafting
COX-1	Cyclooxygenase-1
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Fresh frozen Plasma
GP	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
Hkt	Hämatokrit

HLM	Herz-Lungen-Maschine
HRST	Herzrhythmusstörungen
I.E.	Internationale Einheiten
IMA	Internal mammary artery
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
MW	Mittelwert
NMH	Niedermolekulares Heparin
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer'
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PF 4	Plättchenfaktor 4
POC	Point-of-Care
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rPF4	Rekombinanter Plättchenfaktor 4
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROTEM	Rotationsthrombelastographie
SD	Standard deviation, Standardabweichung
TF	Tissue factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPZ	Thromboplastinzeit
t-PA	tissue-type plasminogen activator

TXA ₂	Thromboxan-A ₂
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Die erste Naht am Herzen führte 1896 der Frankfurter Chirurg Ludwig Rehn durch. Aber erst durch die Entwicklung der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durch John Heysham Gibbon in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts waren Operationen am stillstehenden Herzen möglich. Durch diese Errungenschaft wurden größere Eingriffe wie Bypass-, Herzklappenoperationen oder Herztransplantationen überhaupt möglich. Während der letzten Jahrzehnte konnte der Einsatz der Herz-Lungen-Maschinen (HLM) zwar immer weiter optimiert werden, die dadurch entstehende Beeinträchtigung der Blutgerinnung mit daraus folgendem Blutverlust stellt in der Herzchirurgie aber weiterhin eine Herausforderung dar. Bei etwa 20 % der Patienten treten perioperativ signifikante Blutungen auf und 5 % müssen sich einer Revision unterziehen [1]. Es ist bekannt, dass Revisionen auf Grund einer Blutung das Outcome negativ beeinflussen. Die Folgen sind erhöhte operative Mortalität, Herzrhythmusstörungen (HRST), vermehrte Wundinfektionen, Verlängerung der Beatmungs- bzw. Intubationszeit mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) und einer Sepsis [2-4].

Ein erhöhter Blutverlust erfordert neben Revisionen noch viel häufiger Bluttransfusionen. In den USA erhalten Patienten im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen 10 - 20 % aller transfundierten Blutprodukte [5, 6]. Eine Bluttransfusion birgt immer Risiken. Es kann zur Übertragung von Infektionskrankheiten wie Hepatitis B oder C sowie HIV kommen. Zudem gibt es Hinweise, dass eine neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit durch Blut übertragbar ist [7]. Bluttransfusionen sind auch mit anderen Komplikationen assoziiert, wie z. B. allergischen Reaktionen, Nierenversagen, Verlängerung der Beatmungszeit, Pneumonie, Asystolie, gastrointestinale Komplikationen, Vorhofflimmern, Schlaganfall, Herzinfarkt. Letztlich gehen sie mit einer erhöhter Mortalität sowie einem längeren Krankenhausaufenthalt einher [5, 8]. Laut Angaben der Universitätsklinik Leipzig spenden nur 3-4 Prozent der Bundesbürger Blut, wohingegen 2 von 3 Bundesbürgern irgendwann eine Transfusion benötigen. Blutprodukte sind zunehmend knapper verfügbar, bei steigendem Bedarf und folglich steigenden Preisen. Neben diesen Risiken für den Patienten stellt auch die dadurch entstehende finanzielle

Belastung für das Gesundheitssystem ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Nicht nur die Kosten für die Blutprodukte selbst, sondern vielmehr die Kosten auf Grund postoperativer Komplikationen, die beispielsweise eine Revision oder einen längeren Krankenhausaufenthalt mit intensivmedizinischer Betreuung erfordern, sind beträchtlich [4, 8].

Daher hat die Minimierung des Blutverlustes eine große Bedeutung in der Herz-Chirurgie. Neben Möglichkeiten der Entwicklung minimal-invasiver Verfahren liegt der Fokus auf dem Management der Gerinnung. Diese wird durch Hämodilution, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozytendysfunktion beeinflusst [9]. Um die Gerinnung während der EKZ zu hemmen, wird Heparin verabreicht, dessen Wirkung zum Operationsende hin durch Protamin aufgehoben werden muss. Diese zwei Medikamente und insbesondere das Verhältnis, in dem sie verabreicht werden, sind mitentscheidend für den Blutverlust.

An der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg wurde mit dem Ziel der Reduktion des Blutverlustes im Jahr 2006 mit einem kleineren Protamin-Heparin-Quotienten als 2005 antagonisiert. Ob sich dies auf die Nachblutungsmenge und den Transfusionsbedarf ausgewirkt hat, soll die vorliegende retrospektive Studie beantworten.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Heparin

Die Verwendung von Antikoagulantien bei Einsatz der HLM ist zwingend erforderlich, um die Bildung von Blutgerinnseln und deren katastrophale Folgen wie das Zusetzen des Oxygenators und der Schlauchsysteme oder schwerste Embolien zu verhindern. Hierfür konnte sich Heparin als meist genutzte Substanz durchsetzen. 1916 entdeckte McLean die gerinnungshemmende Wirkung eines aus Hundeleber gewonnenen Gewebeextraktes [10]. Erste Berichte über die klinische Anwendung bei Thrombosen wurden 1937 von Crafoord [11] und Murray [12] veröffentlicht. Zu diesem Zeitpunkt gab es schwerwiegende Komplikationen, da es noch nicht möglich war, reines Heparin aus den tierischen Ausgangsprodukten zu gewinnen und die richtige Dosis noch nicht gefunden war. Lange Zeit war der Wirkungsmechanismus unklar. Brinkhous et al. erkannten, dass Heparin für seine antikoagulatorische Wirkung einen Plasmakofaktor benötigt, das Antithrombin III (AT III) [13]. Erst 1973 konnten Rosenberg et al. zeigen, dass die antikoagulatorische Wirkung auf einer Verstärkung der AT III-Wirkung beruht [14]. Heute weiß man, dass AT III über ein Argininreaktionszentrum das aktive Serinzentrum von Thrombin und anderen Gerinnungsfaktoren inhibiert. Das stark negativ geladene Heparin wiederum bindet an eine positiv geladene Lysin-Gruppe des AT III. Dadurch kommt es am Argininreaktionszentrum zu einer Konformationsänderung, und die inhibitorische Wirkung des AT III wird tausendfach verstärkt [15-17]. Der Heparin-AT III-Komplex inaktiviert etliche Enzyme: u.a. Thrombin (IIa), IXa, Xa und XIIa, wobei Xa und Thrombin am bedeutendsten sind.

Chemisch gesehen handelt es sich bei Heparin um eine saure Mucopolysaccharidkette zusammengesetzt aus Glukosamin, Glukuronsäure und Induronsäure. Bei einer Kettenlänge von 5-17 spricht man von niedermolekularen Heparinen (NMH, 4-6 kDa) und ab einer Länge von 18 von unfraktionierten Heparinen (UFH, 10-20 kDa). Ab einer Länge von 18 Monomeren (UFH) kann sich ein Komplex aus Heparin, AT III und Thrombin bilden. Heparine mit weniger als 18 Sacchariden (NMH) können nicht gleichzeitig an AT III und Thrombin binden und sind daher nicht fähig, Thrombin zu

inhibieren. Allerdings besitzen die NMH eine höhere Affinität für die Inaktivierung von Xa durch AT III. Wichtig für die Heparintherapie ist daher eine ausreichende AT III-Konzentration, da es nur dann zu einer Gerinnungshemmung kommt.

Die Halbwertszeit der UFH ist dosisabhängig: 30 Minuten (min) bei 25 U/kg, 60 min bei einem Bolus von 100 U/kg und 150 min bei 400 U/kg [15]. Zusätzlich wird die Elimination durch patientenabhängige Faktoren wie Nierenfunktion und Alter beeinflusst [9]. Die Dosis wird in I.E. angegeben, wobei eine Einheit die Gerinnung von 1ml citrathaltigem Plasma nach Zugabe von CaCl_2 bei 37°C über eine Stunde verhindert. Zur Verhinderung der Blutgerinnung während der Extrakorporalen Zirkulation bei Herzoperationen wird seit dem ersten Einsatz einer EKZ im Jahre 1953 UFH verwendet. Die besondere Bedeutung dieser Heparine für die Chirurgie und im speziellen für die Herzchirurgie liegt in zwei Eigenschaften: Zum einen die Wirkdauer, die - wenn auch dosisabhängig - mit etwa 6 Stunden wesentlich geringer ist als die der NMH (etwa 12 Stunden) [16]. Zudem kann nur bei den UFH die gerinnungshemmende Wirkung durch Protamin aufgehoben werden. Dies ist eine Eigenschaft, die bei den hohen Dosen von Heparin für die EKZ unerlässlich ist.

Die Therapieüberwachung während der EKZ erfolgt durch Gerinnungstests (aPTT, Thrombinzeit, ACT) und die Bestimmung der AT III Konzentration [16]. Hinsichtlich der optimalen Dosierung liegen widersprüchliche Studien vor. So wird bei Verabreichung hoher Heparindosen eine Reduzierung des Blutverlustes beschrieben [18-20]. Allerdings wurden auch Ergebnisse veröffentlicht, die Gegenteiliges zeigen [21, 22]. Die optimale Dosis bleibt weiterhin ungeklärt. Eine unterschiedliche Heparinsensitivität der Patienten als mögliche Ursache erkannten Bull et al. bereits 1975 [23]. Es ist möglich, dass eine hohe Dosis die Gerinnung während der EKZ besser supprimiert und dadurch postoperativ das Gerinnungssystem mit unverbrauchten Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren effektiver einer Nachblutung entgegenwirken kann.

Eine gefährliche Nebenwirkung der Heparintherapie ist die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT). Man unterscheidet zwei Formen. Aufgrund seiner starken negativen Ladung bindet Heparin nicht nur an AT III, sondern auch an andere Proteine. Insbesondere die Interaktion mit Plättchenfaktor 4 (PF 4) spielt in der Pathogenese der

HIT Typ 2, die 5 bis 14 Tage nach Heparinabgabe eintritt, eine entscheidende Rolle. Gegen diesen Komplex können Antikörper gebildet werden. Diese binden zunächst an den Medikament/Proteinkomplex und binden schließlich mit ihrem Fc-Teil an einen Thrombozytenrezeptor. Es kommt zu deren Aktivierung und Aggregation. Daraufhin folgt eine Thrombenbildung mit arteriellem oder venösem Gefäßverschluss und erhöhter Blutungsneigung bedingt durch die entstehende Thrombozytopenie. Da bei UFH mehr PF 4 gebunden werden kann, tritt die HIT Typ 2 bei UFH zwei- bis dreimal häufiger auf als bei NMH [24]. Die HIT Typ 1 kann wenige Tage nach Applikation von Heparin eintreten und ist spontan reversibel. Hierbei werden die Thrombozyten direkt durch Heparin aktiviert.

Ein klinisch bedeutsames Phänomen stellt der Heparinrebound dar. Hierbei handelt es sich um eine verminderte Koagulationsfähigkeit, die postoperativ nach adäquater Neutralisation des Heparins auftritt [25]. Für die erneute Heparinwirkung werden verschiedene Ursachen diskutiert. Clowes et al. beschrieben eine extrazelluläre Anreicherung des Heparins, welches nach der Neutralisation ins Blut zurückdiffundiert [26]. Andere Autoren nennen als entscheidenden Faktor die unspezifische Bindung von Heparin an andere Plasmaproteine [27], [28] oder die geringere Halbwertszeit von Protamin [28].

2.2. Protamin

Protamin ist ein positiv geladenes, basisches Protein mit niedrigem Molekulargewicht (5,5 – 13 kDa), das reich an Arginin ist [29] und aus Fischhoden (i.d.R. Lachs) gewonnen wird. Seine Salze (z. B. Protaminsulfat oder Protaminhydrochlorid) werden therapeutisch genutzt, um die Wirkung von systemisch verabreichtem Heparin zu antagonisieren. Chargaff und Olsen beschrieben erstmals im Jahre 1937 die Heparinneutralisation. Day erkannte einige Jahrzehnte später zwei Komponenten: eine niedermolekulare mit Antiheparineffekt und eine höhermolekulare mit antikoagulatorischem Effekt. Das negativ geladene Heparin verbindet sich mit dem positiv geladenen Protamin zu einem unwirksamen Salz, wodurch die

antikoagulatorische Wirkung des Heparins aufgehoben wird [30]. Die Halbwertszeit dieses Komplexes ist mit etwa 5 Minuten allerdings sehr kurz [28].

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wird die Heparinwirkung durch Protamin antagonisiert. Zur Dosisfindung und Wirkungskontrolle wurden im Laufe der Zeit verschiedene Methoden beschrieben [1]: ACT-Heparin-Dosis-Wirkungskurve, Heparinkonzentrationen, Protamintitrierung oder feste Dosierung anhand des verabreichten Heparins. Letzteres Schema konnte sich durchsetzen. Es ist allerdings nicht international standardisiert und variiert auch von Klinik zu Klinik. In der Regel wird anhand eines Protamin-Heparin-Quotienten von 1-1,3:1 die nötige Dosis errechnet [9]. Entscheidend ist hierbei die gemessene Activated Clotting Time (ACT). Diese sollte möglichst wieder den Ausgangswert erreichen. Fällt sie nach der Protamingabe nicht ab, sind auch andere Ursachen wie Hämodilution, Verbrauch an Gerinnungsfaktoren oder Hypothermie unter Umständen für die Verlängerung der ACT mitverantwortlich [9, 31]. In Studien konnte gezeigt werden, dass Protamin selbst auch eine antikoagulatorische Wirkung, insbesondere nach herzchirurgischen Eingriffen, hat [32]. Bei hoher Protamindosierung kann es über noch nicht ganz geklärte Mechanismen, wie einer Inaktivierung des Faktors Va, zu einer Down-Regulierung der Thrombingenerierung kommen [32]. Auch eine Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation durch Protamin mit Verlängerung der ACT durch Beeinflussung der Interaktion zwischen GPIIb auf den Thrombozyten und von-Willebrand-Faktor wurde beschrieben [33, 34].

Neben der Beeinflussung des Gerinnungssystems gibt es noch weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktionen, arterielle Hypotension oder pulmonale Hypertonie, die teilweise ebenfalls dosisabhängig sind [35, 36]. Diese Nebenwirkungen treten zwar nur sehr selten in schwerer Form auf, sind aber als leichtere Zwischenfälle bei 2,6 % der Patienten beschrieben [36]. Daher ist in Anbetracht dieser Nebenwirkungen und für eine Minimierung von Blutverlust und Transfusionsbedarf die richtige Protamindosierung entscheidend. An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg wurde in zwei aufeinanderfolgenden Jahren unterschiedlich antagonisiert und der Effekt bezüglich Drainagemenge und Transfusionsbedarf beobachtet. Um diesen subjektiven

Eindruck zu objektivieren, wurde die vorliegende retrospektive Analyse der Patientendaten konzipiert.

2.3. Stellenwert präoperativ verabreichter Medikamente

Die meisten herzchirurgischen Patienten erhalten Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel (Plavix®), Tirofiban (Aggrastat®), Abciximab (ReoPro®), Prasugrel oder Ticagrelor. Auch die Medikamente Heparin und Phenprocoumon (Marcumar®) werden oft verabreicht.

ASS bewirkt bereits in geringer Dosierung eine Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und verhindert damit die für die Thrombozytenaggregation notwendige Synthese von Thromboxan-A₂ (TXA₂). Da in den kernlosen Thrombozyten keine Enzyme nachgebildet werden können, ist die Enzymhemmung irreversibel und die gerinnungshemmende Wirkung besteht für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten. In früheren Empfehlungen sollte präoperativ daher eine Pause von 7 bis 12 Tagen eingehalten werden, auch wenn bereits nach 3 Tagen 30 bis 50 % der Thrombozyten ersetzt sind und die Blutungszeit wieder normal ist [16]. In der ACC/AHA Guideline 2004 wurde vor einer elektiven CABG eine Pause von 7 bis 10 Tagen empfohlen, da sonst ein erhöhtes Risiko für Transfusionen und schlechtere Wundheilung besteht. Zudem werden vierfach häufiger Revisionen durchgeführt. Beim akuten Koronarsyndrom ist die fortgesetzte Einnahme in jedem Fall sinnvoll, um das erhöhte Myokardinfarktrisiko zu minimieren [37]. Einzelne Studien wurden veröffentlicht, die keine Erhöhung der Transfusionsmenge bei präoperativer ASS-Therapie beschreiben, sondern teilweise patientenabhängige Charakteristika als entscheidender ansehen (zum Beispiel präoperative Anämie, Alter, Geschlecht, Operationsdauer) [38-40]. Wurde Aspirin nicht abgesetzt, verzeichneten Kamran et. al. sogar eine signifikante Verminderung der postoperativen Blutungsmenge [41]. Bezüglich der Transfusionsmenge gab es in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede. Sun et al. haben mehrere Studien betrachtet und konnten eine erhöhte Blutungsneigung und Transfusionsmenge bei präoperativ verabreichtem ASS dokumentieren, jedoch wurde dies v.a. bei Dosierungen über 325 mg/Tag beobachtet [42]. Alghamdi et al.

veröffentlichen eine Metaanalyse von 10 Studien. Bei präoperativer ASS-Einnahme kam es zu einer signifikanten Erhöhung von Drainagemenge und Transfusionsbedarf [43]. Die ACCF/AHA Guideline 2011 empfiehlt bei Bypass-Operationen die Aspiringabe in Dosierungen von 100 bis 325 mg präoperativ fortzusetzen [44]. Laut den aktuellen ESC/EACTS Guidelines aus dem Jahr 2014 muss eine ASS-Therapie präoperativ nicht mehr pausiert werden [45].

Clopidogrel bewirkt eine nichtkompetitive irreversible Hemmung des thrombozytären P2Y₁₂-Rezeptors. Dadurch bleibt eine ADP-abhängige Aktivierung der Thrombozyten aus. Auf Grund der langen Halbwertszeit von 20 bis 50 Stunden, die bei älteren Patienten noch 2 bis 3 mal länger sein kann, wurde 2004 eine präoperative Pause von 7 Tagen empfohlen [16]. In diesem Jahr wurde eine Metaanalyse von 11 Kohortenstudien veröffentlicht. Wurde Clopidogrel präoperativ nicht abgesetzt, kam es zu einem erhöhten Blutverlust und einer Zunahme der Revisionen [46]. Es gibt noch einige andere Studien, die diese Ergebnisse teilweise oder ganz bestätigen [47-51]. Die European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) fasst in ihren Leitlinien für die Gerinnungstherapie die Ergebnisse zusammen: Die Clopidogreleinnahme ist assoziiert mit einem erhöhten Verbrauch an Blutprodukten, einem 2- bis 5fach erhöhten Risiko für Revisionen und einem 30 bis 100 %igen Anstieg der Drainagemenge. Daher empfehlen die Autoren auch bei Patienten, die dringend eine Operation benötigen, Clopidogrel 5 bis 7 Tage zu pausieren, falls der klinische Zustand diesen Aufschub der Operation erlaubt [6]. In den ACCF/AHA Guidelines 2011 wird eine präoperative Pause von 5 Tagen bei Elektiveingriffen bzw. eine Pause von 24 Stunden bei eiligen Eingriffen empfohlen [44]. In den aktuellen ESC/EACTS Guidelines 2014 wird weiterhin eine präoperative Pause über 5 Tage empfohlen. Dieser Zeitraum kann bei Notwendigkeit einer zeitnahen Operation durch Verwendung von Thrombozytenaggregationstests verkürzt werden [45].

Zu den neuen P2Y₁₂-Antagonisten gehören Prasugrel und Ticagrelor. Der aktive Metabolit von Prasugrel bindet irreversibel an den P2Y₁₂-Thrombozytenrezeptor und führt hiermit zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Seit 2009 ist Prasugrel zugelassen. Studien zeigten, dass es, verglichen mit Clopidogrel, zu einer schnelleren und potenteren Hemmung der Thrombozytenaggregation führt [52, 53]. Wegen des

hiermit erhöhten Blutungsrisikos sollte nach den ESC/EACTS Guidelines 2014 die Prasugreltherapie 7 Tage präoperativ abgesetzt werden [45]. Ticagrelor wurde im Jahr 2010 zugelassen. Es handelt sich hierbei um einen reversiblen Inhibitor mit einer Halbwertszeit von 12 Stunden [53].

Zur Gruppe der GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten gehören Abciximab und Tirofiban. Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen diesen Thrombozytenrezeptor mit einer kurzen Halbwertszeit von nur 30 Minuten. Auf Grund der hohen Affinität und der geringen Dissoziation besteht ein klinisch relevanter gerinnungshemmender Effekt für 24 bis 46 Stunden. Bei Tirofiban besteht diese Wirkung für 4 bis 8 Stunden nach der letzten Einnahme [16]. Die ACCF/AHA Guideline 2011 empfiehlt eine präoperative Pausierung von 2 bis 4 Stunden bei Tirofiban bzw. von 12 Stunden bei Abciximab [44]. In den aktuellen ESC/EACTS Guidelines 2014 wird für Hochrisikogruppen, beispielsweise in den ersten Wochen nach Stentimplantation, eine Umstellung von Clopidogrel fünf Tage präoperativ auf Tirofiban beschrieben. Tirofiban sollte dann vier Stunden präoperativ abgesetzt werden. Für diese Methode gibt es jedoch noch keine klinische Evidenz. Bislang liegen hierzu lediglich pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien vor [45].

Phenprocoumon und Warfarin gehören zur Gruppe der Cumarinderivate. Phenprocoumon ist ein kompetitiver Antagonist des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reduktase. Es verhindert die enzymatische Reduktion von Vitamin-K-2,3-Epoxid zum biologisch wirksamen Vitamin K. Reduziertes Vitamin K dient als Cofaktor für die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, Protein C und S [16, 54, 55]. Unter einer Cumarintherapie bleibt diese Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren aus, und es entstehen lediglich inaktive Vorstufen. Durch Pausieren der Cumarintherapie über 2 bis 4 Tage sollte präoperativ eine INR von wenigstens 1,5 erreicht werden [16]. Eine perioperative Antikoagulation bei bestehender Indikation zur Fortsetzung einer Antikoagulation, auch Bridging genannt, kann mit Heparin erfolgen [6].

Bei unserer Studie wurde versucht, diese für die Gerinnung relevanten Medikamente zu dokumentieren und in der Auswertung zu berücksichtigen. Prasugrel und Ticagrelor wurden im Jahr 2005 und 2006 noch nicht verwendet. Da die präoperativen

Therapiemodalitäten den Unterlagen zum Teil nicht entnehmbar waren, schien uns diesbezüglich eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Ein Zusammenhang mit der Blutungsmenge bzw. dem Transfusionsbedarf und der präoperativen Therapie kann daher nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere nicht bei Patienten, die sich einer CABG unterziehen mussten, da diese Subgruppe oft Thrombozytenaggregationshemmer in der präoperativen Therapie der KHK oder bei Akutem Koronarsyndrom erhielten.

Auch bei einigen Antibiotika ist eine gerinnungshemmende Wirkung beschrieben. β -Lactam-Antibiotika vermindern die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation [56], und Antibiotika mit einer bestimmten Seitenkette wie z. B. bei den Cephalosporinen sollen eine cumarinähnliche Wirkung haben [57]. Eine klinisch relevante Wirkung bei therapeutischen Wirkspiegeln ist jedoch umstritten [58]. Diese Medikamentengruppe wurde in unserer Studie daher nicht berücksichtigt.

2.4. Blutgerinnung bei kardiopulmonalem Bypass

Unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation kommt es zur Beeinträchtigung der Blutgerinnung. Die Blutgerinnung wird eingeteilt in die primäre Hämostase, bestehend aus Vasokonstriktion, Thrombozytenadhäsion und -aggregation, und die sekundäre Hämostase, auch plasmatische Hämostase genannt. Die plasmatische Gerinnung lässt sich wiederum in intrinsischen und extrinsischen Weg unterteilen. Das Gerinnungssystem wird überwiegend über die intrinsische Gerinnungskaskade aktiviert, wenn Faktor XII (Hageman factor) an negativ geladene Oberflächen oder aktivierte Thrombozyten bindet. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass es auch ohne vorherige Aktivierung von Faktor XII und auch bei der Verwendung von heparinbeschichteten Systemen zur Thrombinbildung kommt [1, 59]. Auf Grund dieser Erkenntnisse konnte gezeigt werden, dass auch der extrinsische Weg eine wichtige Rolle spielt. Bei herzchirurgischen Patienten sind die Konzentrationen an tissue factor (TF) und VIIa im Blut nach der Operation hoch. Auch im Pericard- und Pleuraraum finden sich große Mengen TF, die bei Retransfusion von Drainagenblut die Gerinnung beeinträchtigen können [60].

Die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion durch die EKZ nimmt einen hohen Stellenwert ein. Hämodilution, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren sowie eine vorübergehende Aktivierung und spätere Funktionsminderung der Thrombozyten („exhausted platelet“) sind hier zu nennen [16]. In Studien konnte gezeigt werden, dass es auf den Thrombozyten zu einer Verminderung der Fibrinogenbindungsstellen (GP IIb/IIIa) und des GPIIb-Rezeptors kommt. Zudem nimmt die Sekretion von α -Granula zu, welche v.a. Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen, Wachstumsfaktoren, Plasminogen und Plasminogenaktivatorinhibitor enthält [16, 61]. Während der EKZ kommt es zur Ablagerung von Fibrinogen und Fibrin in dem Schlauchsystem der HLM. Daran bindet Thrombin, welches durch eine Konformitätsänderung nicht mehr durch Heparin/AT III inhibiert werden kann. Dadurch kann weiteres zirkulierendes Thrombin entstehen. Zudem aktiviert Thrombin auch Thrombozyten, die wiederum an den Belag aus Fibrin/Fibrinogen binden können. Allerdings wird die Thrombozytendysfunktion im Wesentlichen durch Hypothermie und die Medikamente Heparin und Protamin verursacht [1].

Durch die EKZ kommt es auch zur Aktivierung des inflammatorischen Systems mit Freisetzung von verschiedenen Mediatoren, welche wiederum über TF-Expression das Gerinnungssystem beeinflussen können [62]. Eine andere Verbindung zur Inflammation besteht über NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer'). Hierbei handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen einnimmt. Er führt unter anderem zur Transkription von TF. Morgan et al. zeigten in ihrer Studie eine erhöhte NF- κ B-Aktivität in Monozyten nach extrakorporaler Zirkulation. Die Expression von TF führt wiederum zur Thrombinfreisetzung [63].

2.5. Intraoperative Gerinnungsdiagnostik

2.5.1. Activated Clotting Time

Erstmals wurde dieses Verfahren 1966 von Hattersley [64] beschrieben. Es handelt sich hierbei um einen In-vitro-Test, der an frischem Vollblut durchgeführt wird. Dem Blut

wird ein Partikelaktivator zugegeben und die Zeit bis zur Entstehung von Gerinnseln, also bis zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin, gemessen. Die Bestimmung der ACT zählt zu den Point-of-Care(POC)-Verfahren und kann durch handliche Geräte direkt im Operationssaal erfolgen. Sie dient der Überwachung einer hoch dosierten Heparin-Antikoagulation, wie sie bei Operationen unter HLM verwendet wird [2]. Allerdings wird die ACT auch durch Hypothermie, Aprotiningabe und Hämodilution beeinflusst [65, 66].

2.5.2. Thrombelastographie

Das Verfahren der Thrombelastographie wurde erstmals von Hartert [66] im Jahr 1948 beschrieben. Eine Erweiterung dieses Testes stellt die Rotationsthrombelastographie (ROTEM) dar. Die Untersuchung basiert auf der Veränderung der Viskoelastizität von Vollblut bei Gerinnselbildung und Fibrinolyse [67]. Bei diesem viskoelastischen POC-Verfahren wird die Festigkeit des Fibringerinnsels ermittelt. Mit dem hierbei entstehenden Thrombelastogramm kann man neben einer verlängerten Reaktionszeit durch Heparin auch eine Hyperfibrinolyse, eine Thrombozytopenie oder eine Thrombozytendysfunktion hervorgerufen durch Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Antagonisten erkennen. Patienten mit Willebrand-Jürgens-Syndrom und die Auswirkungen einer Acetylsalicylsäure- (ASS) oder Clopidogreltherapie auf die Thrombozytenfunktion werden allerdings nicht erkannt [9, 68]. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass durch ROTEM die Kosten für das perioperative Gerinnungsmanagement reduziert werden können. Allerdings fehlen noch große Studien, in denen auch die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens untersucht werden muss [67].

2.6. Revision bei hohem Blutverlust

Unmittelbar nach Beginn des Einsatzes der Extrakorporalen Zirkulation lag die Resternotomierate bedingt durch hohen Blutverlust bei etwa 15 % [69]. Durch Verbesserungen von Operationstechniken, perioperativer Versorgung und Optimierung der EKZ konnte diese Rate heute auf 2 bis 6 % gesenkt werden [70]. In 50 % der Fälle

findet man eine chirurgische Blutungsursache. Weitere Ursachen eines erhöhten Blutverlustes lassen sich mit den Routineuntersuchungen oft nicht klären. Eine Revision verschlechtert die Prognose. Mögliche Komplikationen, die durch Blutverlust hervorgerufen werden können, sind Herzbeutelamponade, hämorrhagischer Schock oder kardiale Dekompensation. Selbst nach einer erfolgreich durchgeführten Revision besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen bis hin zur Mediastinitis, Sepsis, Herzrhythmusstörungen und pulmonale Komplikationen, wie das ARDS, die längere Beatmungszeiten und Krankenhausaufenthalte erfordern. Dadurch steigt die Mortalitätsrate um das Drei- bis Vierfache an [1, 9].

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenauswahl

Für diese retrospektive Studie wurden aus den Jahren 2005 und 2006 Patienten rekrutiert, die an der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg operiert wurden. In diesen beiden Jahren erfolgte die Antagonisierung von Heparin in unterschiedlichen Verhältnissen. Im Jahr 2005 wurde relativ mehr Protamin im Verhältnis zu Heparin gegeben. Aus beiden Jahren wurden jeweils die Daten von 91 Patienten untersucht. Es ergab sich ein Kollektiv von insgesamt 182 Patienten bestehend aus 128 Männern (70,33 %) und 54 Frauen (29,67 %). Diese Patienten unterzogen sich einer Koronaren Bypass-Operation (Coronary artery bypass grafting, CABG) (n = 140), einer Herzklappenoperation (n = 28) oder einem Kombinationseingriff (n = 14). Es wurden Klappen ersetzt oder auch rekonstruiert. Bei den kombinierten Eingriffen handelte es sich in den meisten Fällen um eine Kombination aus CABG und Klappenoperation. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich ein Aorta-ascendens-Interponat eingesetzt bzw. eine Lungenteilresektion durchgeführt. Alle Operationen erfolgten unter Einsatz einer HLM. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen nicht sicher die Konzentrationen von Heparin und Protamin ermittelt werden konnten.

3.2. Matched-Pair-Bildung

Zur Untersuchung des Einflusses des Protamin-Heparin-Quotienten auf den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf wurden Patienten aus zwei verschiedenen Jahren rekrutiert. Um Kovariable mit Einfluss auf den Blutverlust konstant zu halten, wurden Paare gebildet. Bei solch einer Matched-Pair-Studie wird jeder Person eine Kontrollperson zugeordnet, die ihr in bestimmten Einflussfaktoren möglichst ähnlich ist. Durch diese Methode erreicht man die Vergleichbarkeit zweier Gruppen. Dieses Verfahren wurde für die vorliegende Studie verwendet, da aus anderen Studien bekannt ist, dass verschiedene Faktoren den postoperativen Blutverlust

beeinflussen können. Es wurde nach Operationsjahr (2005/2006), Geschlecht (Mann/Frau), Alter und Operationsart (CABG/Klappenoperation/Kombinationseingriff) gematched. Einem Patienten aus dem Operationsjahr 2005 wurde ein Patient zugeordnet, der 2006 operiert wurde. Dadurch konnten 91 Paare gebildet werden. Der maximale Altersunterschied betrug sieben Jahre. Auch bezüglich der Operationsart mussten geringe Abweichungen, z. B. in Bezug auf die Anzahl der angelegten Bypässe, in Kauf genommen werden.

3.3. Narkose

Als Prämedikation erhielten die Patienten etwa eine Stunde vor Einleitung der Narkose ein Benzodiazepinpräparat. Zur antibiotischen Prophylaxe wurde Cefuroxim intravenös verabreicht. Nach Einleitung der Narkose mit Sufentanil und Etomidat erfolgte die Gabe des Muskelrelaxans Pancuronium und die Intubation. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevofluran mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch verabreicht. Während der EKZ wurde Sevofluran über die Herz-Lungen-Maschine zugeführt. Zudem erfolgte die Anlage eines Zentralen Venenkatheters (ZVK) und eines Pulmonalarterienkatheters (PAK). Nach Operationsende wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt und in der Regel nach sechs bis acht Stunden extubiert.

3.4. Operation

Nach medianem Hautschnitt und longitudinaler Sternotomie wird das Pericard eröffnet. Es wird Heparin intravenös verabreicht und nach Erreichen der Ziel-ACT die HLM angeschlossen. Hierzu werden die Aorta ascendens sowie der rechte Vorhof kanüliert und angeschlossen. Die HLM wird vor Beginn der Operation mit Ringer Acetat und 5000 I. E. Heparin gefüllt. Sie sorgt während des Eingriffes für eine milde Hypothermie (32 bis 34°C), die Oxygenierung und die Zirkulation des Blutes. Nach querer Klemmung der Aorta wird in die Aortenwurzel die Blutkardioplegie appliziert und das

Herz mit Eiswasser gekühlt. Im Folgenden werden die Abläufe der einzelnen Operationsarten beschrieben. Zum Operationsende wird die EKZ beendet und mit Protamin das Heparin antagonisiert. Es werden Drainagen sowie ein temporärer Schrittmacher eingelegt. Die Sternumosteosynthese erfolgt mit Drahtcerclagen und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

3.4.1. CABG

Parallel zur Sternotomie und dem HLM-Anschluss werden die Grafts präpariert. Zu den Standardgrafts zählen die Vena saphena magna und die Arteria thoracica interna (Arteria mammaria interna, IMA). Als Alternative wird bei schlechtem Venenmaterial die Arteria radialis verwendet. Bei Mehrgefäßerkrankungen kombiniert man Venen- und IMA-Grafts. Im kardioplegen Herzstillstand werden die Grafts angeschlossen. Die Gefäßabschnitte distal der Stenose werden durch Längsschnitte eröffnet. Die Anastomosierung mit dem distalen Graftende erfolgt End-zu-Seit oder Seit-zu-Seit bei sequentiellen Anschlüssen. Über diesen Bypass wird zusätzlich kardioplege Lösung appliziert. Stenosen im Ramus interventricularis anterior (RIVA) werden in der Regel durch einen IMA-Bypass versorgt. Hier ist im Gegensatz zum Venengraft nur eine distale Anastomose erforderlich. Nach Entfernen der Aortenklemme wird die Aorta tangential ausgeklemmt und Ostien für die proximalen Anastomosen der Grafts in die Aortenwand gestanzt. Nach der Naht dieser Anastomosen entfernt man die tangentielle Klemme, und die Operation wird zu Ende geführt.

3.4.2. Aortenklappenoperation

Bei einer Operation an der Aortenklappe wird die Aorta ascendens quer eröffnet um die Klappe darzustellen. Beim häufigeren Klappenersatz wird die native veränderte Klappe mit möglichen Verkalkungen entfernt. Eine biologische oder mechanische Prothese in passender Größe wird am Klappenannulus durch 12 bis 15 Einzelnähte fixiert und die Aorta wieder verschlossen. Bei unserem Patientenkollektiv wurden ausschließlich

Aortenklappen ersetzt und keine Rekonstruktionen durchgeführt.

3.4.3. Mitralklappenoperation

Zur Darstellung der Mitralklappe wird der linke Vorhof eröffnet. Bei einer Klappenstenose ist meist ein Klappenersatz indiziert. Bei der häufigeren Mitralklappeninsuffizienz bestehen verschiedene Möglichkeiten einer Rekonstruktion mit fast regelhafter Implantation eines Annuloplastieringes.

3.5. Heparinisierung und Antagonisierung durch Protamin

Bei Kontakt des Blutes mit den Schläuchen der HLM kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Um diese Reaktion während der EKZ zu inhibieren, wird bei Operationen unter HLM Heparin verabreicht. Unfraktioniertes Heparin beschleunigt etwa um den Faktor 1000 die inhibitorische Wirkung von Antithrombin III. Dadurch werden aktivierte Gerinnungsfaktoren gehemmt. Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins kann durch Protamin aufgehoben werden. Hierbei kommt es zu einer Salzbildung.

Alle Patienten erhielten intraoperativ vor Beginn 500 Internationale Einheiten (IE) Heparin pro kg Körpergewicht (KG). Drei Minuten nach Gabe erfolgte die Bestimmung der ACT. Diese wurde präoperativ, drei Minuten nach Heparingabe noch vor Beginn der EKZ, in regelmäßigen Abständen während der EKZ, und schließlich 20 min nach Protamingabe sowie sechs Stunden postoperativ bestimmt. Während der EKZ sollte die ACT über 400 Sekunden liegen. Bei Abfall unter diese Grenze wurde eine entsprechende Menge Heparin nachgegeben. Mit der Antagonisierung durch Protamin sollte die Ausgangs-ACT erreicht werden. Wurde diese ACT mit der initialen Antagonisierung nicht erreicht, so wurde Protamin nachgegeben.

3.6. Laborparameter

Es wurde eine präoperative Blutentnahme zur Bestimmung der Laborparameter durch das Zentrallabor der Universität Würzburg gewonnen. In seltenen Fällen wurden die Blutuntersuchungen eines externen Labors übernommen. Bestimmt wurden unter anderem die Gerinnungsparameter Thromboplastinzeit (TPZ), Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Antithrombin III (ATIII) und Fibrinogen. Außerdem wurden Thrombozytenzahl, Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt) bestimmt. Die gleichen Parameter wurden unmittelbar postoperativ und sechs Stunden nach Operationsende bestimmt. Tabelle 1 zeigt die Normwerte dieser Parameter.

Tabelle 1. Normwerte der Laborparameter

Laborparameter	Normwerte
TPZ [%]	70 – 130
PTT [s]	23 – 36
ATIII [%]	75 – 125
Fibrinogen [g/l]	1,8 – 3,5
Hb [g/dl]	♀ 12 – 16 ♂ 13,5 – 17
Hkt [%]	35 – 47
Thrombozytenzahl [n*1000/µl]	150 – 450

3.7. Drainagenverlust und Blutprodukte

Bereits intraoperativ wurde mit Hilfe einer Blutgasanalyse nicht nur der für die Steuerung der HLM nötige Säure-Basen-Haushalt sondern auch der Hämoglobinwert bestimmt. Dieser dient zusammen mit dem klinischen Bild und dem intraoperativen Blutverlust als Anhaltspunkt für die Notwendigkeit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK). Anhand der postoperativen Laborparameter, des Blutverlustes über die liegenden Drainagen, des Hämoglobinverlustes und des klinischen Bildes wurde über die Gabe von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten entschieden. Die Menge des angegebenen postoperativen Blutverlustes wurde ab Sternumverschluss bis zur Entfernung der Drainagen am 2. postoperativen Tag gemessen, wobei die stündliche Fördermenge dokumentiert wurde. Bei erhöhter Fördermenge ab 300 ml pro Stunde oder einer Fördermenge von 1000 ml innerhalb von vier Stunden wurde in Abstimmung mit dem klinischen Bild die Indikation zur operativen Revision gestellt.

3.8. Statistische Analyse

Die demographischen Daten werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) und Median (Minimum und Maximum) angegeben. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm SigmaPlot. Bei nicht vorliegender Normalverteilung wird hierzu der Mann-Whitney-Rank-Test verwendet. Lediglich bei Größe, TPZ bei den Männern und Protamin-Heparin-Quotient bei den Frauen zeigt sich eine Normalverteilung vor, so dass hier der t-Test verwendet wird.

Zur weiteren statistischen Aufarbeitung wurden anhand des Protamin-Heparin-Quotienten durch Quartilenbildung vier etwa gleich große Gruppen gebildet. Die Gruppen 1, 2 und 3 unterschieden sich nicht wesentlich im Anteil der Männer (etwa 75%) oder Frauen (etwa 25 %). Lediglich Gruppe 4 hat einen im Vergleich zu den drei anderen Gruppen höheren Frauenanteil (44,4 %). Tabelle 2 zeigt die

Geschlechterverhältnisse in den vier Gruppen.

Tabelle 2. Verteilung der Probanden auf Quartile

Quartile	Anzahl Frauen	Anteil der Frauen	Anzahl Männer	Anteil der Männer	Gesamtanzahl
1	11	11/54 (20 %)	35	35/128 (27 %)	46
2	12	12/54 (22 %)	33	33/128 (26 %)	45
3	11	11/54 (20 %)	35	35/128 (27%)	46
4	20	20/54 (37 %)	25	25/128 (20%)	45
Gesamt	54	54/54 (100 %)	128	128/128 (100 %)	182

46 Probanden wurden Gruppe 1 mit einem Protamin-Heparin-Quotienten von $0,79 \pm 0,10$ zugeordnet. Gruppe 2, n = 45 Probanden, zeigte im Mittelwert einen Quotienten von $0,99 \pm 0,02$. Der Mittelwert bei Gruppe 3 lag bei $1,12 \pm 0,03$, n = 46 Personen. In Gruppe 4 wurden 45 Patienten eingeschlossen. Es ergab sich in dieser Gruppe ein Mittelwert von $1,38 \pm 0,21$. Abbildung 1 zeigt die MW \pm SD mit Standardfehler der Protamin-Heparin-Quotienten in den 4 Gruppen.

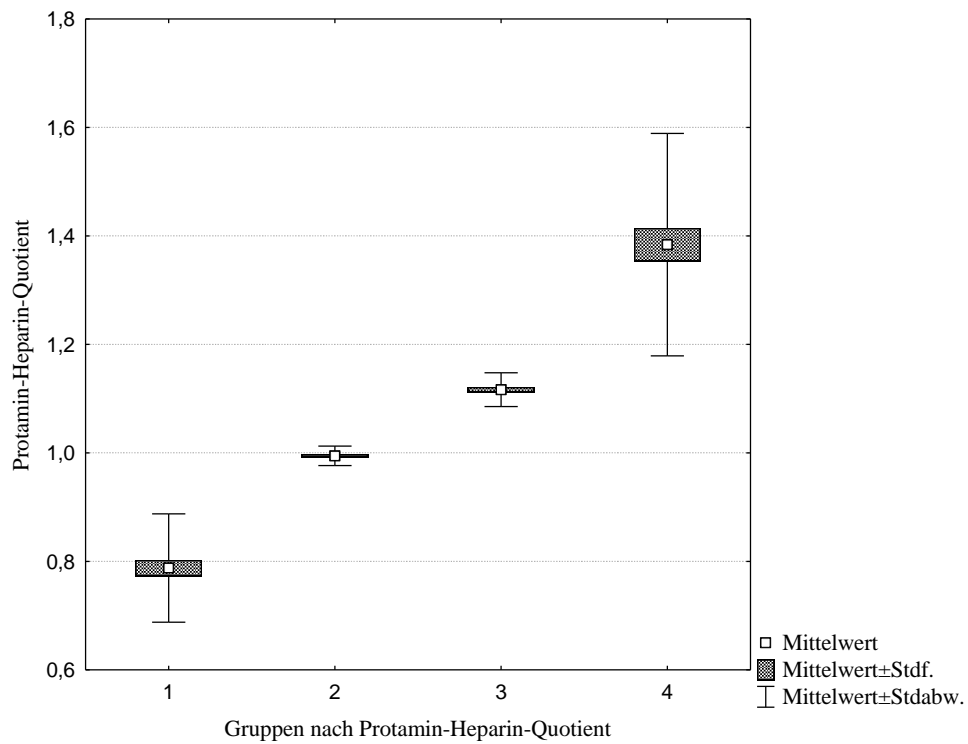


Abbildung 1. Patienten-Gruppen nach Protamin-Heparin-Quotient

Die Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS Statistics for Research & Analysis. Ab einer Unterschreitung des Signifikanzwertes $p < 0,05$ wurde von statistisch bedeutsamen Unterschieden ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Patientendaten aus 2005 und 2006

4.1.1. Demographische und operative Daten

Eine Darstellung der demographischen und operativen Daten, aufgeschlüsselt nach Operationsjahr und Geschlecht, zeigen Tabelle 3 und 4.

Tabelle 3. Demographische Daten (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
Anzahl	27	27	64	64
Alter [Jahre]	68,1 (\pm 9,9) 69 (40 – 81)	67,3 (\pm 10,1) 69 (44 – 81)	67,0 (\pm 8,5) 68 (41 – 82)	66,9 (\pm 8,8) 68,5 (41 – 83)
Größe [cm]	160,9 (\pm 6,5) 161 (150 – 175)	160,6 (\pm 5,6) 160 (152 – 177)	173,9 (\pm 7,2) 174 (155 – 192)	172,7 (\pm 6,8) 172 (158 – 185)
Gewicht [kg]	72,6 (\pm 13,7) 72,5 (50 – 112,5)	75,4 (\pm 15,0) 69 (59 – 116)	83,2 (\pm 12,1) 82,25 (49 – 114,5)	84,0 (\pm 13,7) 83,50 (51 – 132)
BMI [kg/m ²]	28,1 (\pm 5,6) 26,8 (21,5 – 41,8)	29,2 (\pm 5,1) 27,9 (23,0 – 43,7)	27,5 (\pm 3,3) 27,6 (19,6 – 35,0)	28,1 (\pm 4,0) 28,1 (20,4 – 43,1)
KOF [m ²]	1,8 (\pm 0,2) 1,8 (1,4 – 2,3)	1,8 (\pm 0,2) 1,8 (1,6 – 2,4)	2,0 (\pm 0,2) 2,0 (1,5 – 2,4)	2,0 (\pm 0,2) 2,0 (1,5 – 2,5)

Tabelle 4. Operative Daten (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
CABG	15 (55,6 %)	15 (55,6 %)	55 (85,9 %)	55 (85,9 %)
Klappenersatz	9 (33,3 %)	9 (33,3 %)	5 (7,8 %)	5 (7,8 %)
Kombination	3 (11,1 %)	3 (11,1 %)	4 (6,3 %)	4 (6,3 %)
Revision	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	9 (14,1 %)	4 (6,3 %)
Letaler Ausgang	0	0	2 (3,1 %)	0
EKZ [min]	130,6 (\pm 41,5) 119 (70 – 248)	129,0 (\pm 44,4) 119 (77 – 265)	132,6 (\pm 39,1) 128 (46 – 273)	127,2 (\pm 34,6) 121,5 (74 – 259)
Intensiv [Tage]	4,2 (\pm 1,2) 4 (2 – 7)	4,8 (\pm 1,8) 5 (2 – 7)	4,7 (\pm 3,1) 4 (1 – 19)	4,3 (\pm 2,1) 4 (2 – 11)

Bezüglich des Alters gab es weder innerhalb des Geschlechts (Männern $p = 0,987$, Frauen $p = 0,802$) noch zwischen Männern und Frauen Unterschiede ($p = 0,306$). Innerhalb des gleichen Geschlechts waren Größe (Männer $p = 0,344$, Frauen $p = 0,875$), Gewicht (Männer $p = 0,784$, Frauen $p = 0,545$), Body-Mass-Index (BMI) (Männer $p = 0,472$, Frauen $p = 0,272$) und Körperoberfläche (KOF) (Männer $p = 0,981$, Frauen $p = 0,829$) annähernd gleich. Die Häufigkeiten der einzelnen Operationsarten unterschieden sich im weiblichen und männlichen Kollektiv (Abbildung 2 und 3).

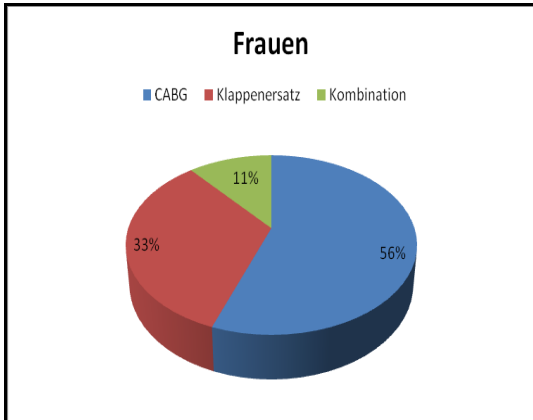


Abbildung 2. Operative Eingriffe bei Frauen

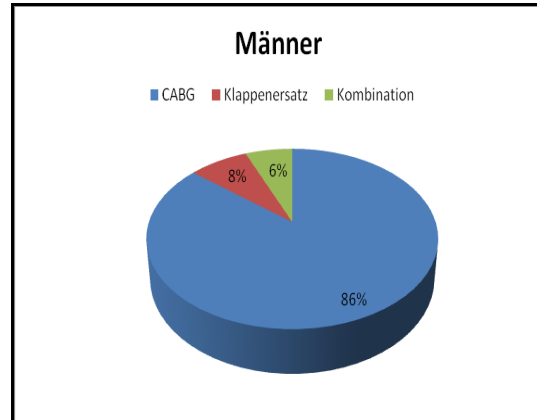


Abbildung 3. Operative Eingriffe bei Männern

2005 war eine Revision bei 14,1 % der Männer und 3,7 % der Frauen erforderlich. Im Jahr 2006 wurde bei 7,4 % der Frauen und 6,3 % der Männern revidiert. Im Jahr 2005 erhielten 64 (70,3 %) Patienten intraoperativ Aprotinin. Ein Jahr später wurde Aprotinin (Trasylol®) auf Grund einer im Januar veröffentlichten Studie durch Tranexamsäure (Cyclokapron®) ersetzt (96,7 %). In dieser Beobachtungsstudie zeigten Mangano et al. [71], dass die Verwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie eine Erhöhung der Rate an arteriell-thrombotischen Ereignissen zur Folge hat, welche zu Nierenversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können.

4.1.2. Drainagemenge und Verhältnis von Protamin zu Heparin

Tabelle 5 zeigt den Einfluss des Verhältnisses von Protamin zu Heparin auf die Drainagemenge. Bei den Frauen erfolgte bei etwa gleicher Heparindosis in den Jahren 2005 ($43148,2 \pm 10665,2$ I.E.) und 2006 ($42778,8 \pm 10500,3$ I.E.) eine unterschiedliche Antagonisierung durch Protamin. Dadurch ergab sich 2005 ein Protamin-Heparin-Quotient von $1,22 \pm 0,22$ und 2006 ein Quotient von $1,02 \pm 0,27$ ($p = 0,003$). Die Drainagemenge bei den Frauen betrug 2005 798 ± 357 ml. Im Jahr 2006 waren es im Mittelwert 1174 ± 1271 ml ($p = 0,166$).

Tabelle 5. Verhältnis von Protamin zu Heparin, Drainagemenge (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
Anzahl (n)	27	27	64	64
Heparin [IE]	43148,2 (\pm 10665,2) 45000 (25000 – 65000)	42777,8 (\pm 10500,3) 40000 (30000 – 70000)	53117,2 (\pm 11794,1) 53500 (25000 – 85000)	48500 (\pm 13039,9) 48500 (20000 – 81000)
Protamin [IE]	46666,7 (\pm 8770,6) 50000 (30000 – 65000)	39870,4 (\pm 12034,9) 40000 (15000 – 60000)	53476,6 (\pm 11535,1) 50000 (20000 – 80000)	42187,5 (\pm 11632,4) 40000 (17500 – 70000)
weiteres Protamin [IE]	n = 18 (66,7 %), dann 6666,7 (\pm 2425,6) 5000 (5000 – 10000)	n = 9 (33,3 %), dann 6888,9 (\pm 3480,1) 5000 (5000 – 15000)	n = 42 (65,6 %), dann 7023,8 (\pm 3135,1) 5000 (5000 – 20000)	n = 18 (28,1 %), dann 13611,1 (\pm 9557,2) 10000 (5000 – 30000)
Protamin/Heparin	1,22 (\pm 0,22) 1,17 (0,85 – 1,80)	1,02 (\pm 0,27) 1,00 (0,60 – 1,57)	1,10 (\pm 0,14) 1,09 (0,63 – 1,57)	1,00 (\pm 0,29) 0,92 (0,54 – 2,00)
Drainage [ml]	798,6 (\pm 357,8) 800 (300 – 1965)	1174,3 (\pm 1272,0) 875 (400 – 7165)	1165,2 (\pm 790,3) 962,5 (400 – 5235)	1057,4 (\pm 474,6) 1000 (400 – 3150)
Drainage ohne Revision [ml]	790,9 (\pm 362,9) 787,50 (300 – 1965)	901,8 (\pm 389,8) 875 (400 – 2200)	969,9 (\pm 358,6) 875 (400 – 2050)	1009,6 (\pm 385,6) 1000 (400 – 2675)

Drainagemenge ohne Revision: Patienten mit Revision oder letalem Ausgang wurden nicht berücksichtigt

Bei den Männern wurde im Jahr 2005 ebenfalls mit einem größeren Verhältnis Protamin zu Heparin ($1,10 \pm 0,14$) antagonisiert. Im Jahr 2006 betrug der Quotient $1,00 \pm 0,29$ ($p < 0,001$). Bezüglich der Drainagemenge zeigte sich allerdings kein

Unterschied. Im Jahr 2005 betrug die Drainagemenge 1165 ± 790 ml und 2006 1057 ± 475 ml ($p = 0,830$).

4.1.3. Laborparameter

Die Laborwerte wurden anhand der durch das Zentrallabor der Universität Würzburg festgelegten Normbereiche bewertet.

Das präoperative Labor (Tabelle 6) zeigt, dass sowohl Frauen als auch Männer in beiden Operationsjahren bezüglich des Mittelwertes der TPZ innerhalb des Normbereichs lagen. Auch die Thrombozytenzahl und der Hb zeigten einen normwertigen Mittelwert mit ausreißenden Extremwerten. Die PTT der Frauen war in beiden Jahren präoperativ ähnlich. Lediglich bei den Mittelwerten der Männer lag präoperativ eine verlängerte PTT (> 38 [s]) in beiden Jahren vor. Die ACT der 2006 operierten Männer lag bei $137,13$ [s], die ACT der Frauen in beiden Operationsjahren und die ACT der Männer in 2005 lag bei etwa 122 [s].

Postoperativ (Tabelle 7) zeigten alle Gruppen in der Gerinnungsanalyse eine niedrige TPZ und eine erhöhte PTT bei den Männern. Die TPZ der Männer 2005 unterschieden sich deutlich zu 2006 ($p < 0,001$), wobei sich bezüglich der PTT keine Unterschiede zeigten ($p = 0,517$) und einem deutlichen Unterschied bei den Frauen. Im Jahr 2005 lag der Mittelwert der TPZ bei $56,5$ % und 2006 bei $65,2$ % ($p = 0,004$), der Mittelwert für die PTT betrug im Jahr 2005 $55,6$ und 2006 $48,3$ [s] ($p = 0,043$). Zudem lagen im Mittelwert in allen Patientengruppen eine Thrombozytopenie (Mittelwerte $98,8 - 120,2$ [1/nl]) und eine Anämie (Hb <12 bzw. $<13,5$ [g/dl]) (Mittelwerte $8,9 - 9,7$ [g/dl]) vor. Die ACT war etwa um 20 [s] höher als die Ausgangs-ACT.

Tabelle 6. Präoperatives Labor (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
TPZ [%]	99,6 (\pm 20,9) 102,5 (11 – 139)	102,3 (\pm 10,8) 104 (53 – 113)	99,3 (\pm 17,3) 100 (48 – 191)	97,1 (\pm 11,3) 100 (57 – 113)
PTT [s]	32,1 (\pm 7,0) 30,95 (13,3 – 46,6)	31,6 (\pm 4,8) 30,5 (25,2 – 44,6)	36,8 (\pm 11,7) 32,7 (27,4 – 97,7)	40,7 (\pm 21,8) 33,6 (23,9 – 150)
Thrombozyten [1/nl]	248,5 (\pm 66,6) 260,5 (62 – 343)	261,3 (\pm 68,8) 265,5 (90 – 381)	231,7 (\pm 75,5) 227 (70,7 – 470)	246,5 (\pm 80,0) 236 (35,5 – 523)
Hämoglobin [g/dl]	13,1 (\pm 2,4) 12,6 (10,3 – 23,1)	13,0 (\pm 1,3) 13,1 (8,6 – 15,2)	13,9 (\pm 1,5) 14,2 (9,8 – 16,8)	14,3 (\pm 1,6) 14,5 (9,7 – 17,1)
ACT [s]	121,3 (\pm 13,0) 121 (91 – 142)	121,1 (\pm 16,0) 116 (98 – 160)	123,8 (\pm 11,6) 126 (91 – 156)	137,1 (\pm 21,4) 134 (72 – 187)

Die Laboruntersuchungen sechs Stunden postoperativ zeigten noch immer pathologische Werte der TPZ bei den Frauen 2005 mit $65,8 \pm 11,0$ und bei den Männern 2005 mit $68,0 \pm 12,4$ [%]. Eine verlängerte PTT lag bei allen Gruppen vor (durchschnittlich 45,4 – 46,8 [s]). Eine Thrombozytopenie zeigte sich sechs Stunden nach Operationsende noch bei den Frauen mit einem Mittelwert von $121,2 \pm 43,2$ im Jahr 2005 bzw. $127,8 \pm 45,7$ [1/nl] im Jahr 2006. Bei allen Patientengruppen lag eine Anämie vor mit Mittelwerten von $9,9 \pm 1,0$ bis $10,5 \pm 1,5$ [g/dl]. Eine genaue Auflistung aller Laborparameter zeigt Tabelle 8.

Tabelle 7. Postoperatives Labor (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
TPZ [%]	56,5 (\pm 10,4) 55 (38 – 91)	65,2 (\pm 9,9) 64 (51 – 90)	57,6 (\pm 9,0) 56,5 (31 – 82)	66,4 (\pm 9,9) 65 (50 – 91)
PTT [s]	55,6 (\pm 14,5) 51,5 (39,4 – 101,9)	48,3 (\pm 8,0) 47,75 (35,8 – 69)	51,0 (\pm 8,2) 50,85 (36,4 – 72,5)	51,7 (\pm 14,4) 49,25 (31,3 – 115,3)
Thrombozyten [1/nl]	98,8 (\pm 39,6) 99 (19 – 204)	110,0 (\pm 45,4) 93 (43 – 232)	109,7 (\pm 35,5) 104 (50 – 258)	120,2 (\pm 46,1) 107 (3,2 – 241)
Hämoglobin [g/dl]	9,7 (\pm 1,3) 9,6 (7,4 – 13,5)	9,5 (\pm 1,0) 9,3 (7,8 – 11,8)	9,4 (\pm 1,0) 9,2 (7,4 – 12,1)	8,9 (\pm 0,8) 8,9 (7,2 – 11)
ACT [s] nach Protamingabe	143,9 (\pm 17,0) 145 (116 – 202)	146,8 (\pm 15,4) 148 (114 – 178)	141,5 (\pm 14,1) 143 (108 – 178)	151,9 (\pm 20,3) 148 (126 – 259)

Tabelle 8. 6-h-postoperatives Labor (n = 182); MW (\pm SD), Median (Minimum – Maximum)

	Frauen		Männer	
	2005	2006	2005	2006
TPZ [%]	65,8 (\pm 11,0) 63 (46 – 93)	72,1 (\pm 9,4) 73 (54 – 89)	68,0 (\pm 12,4) 67,5 (34 – 98)	73,5 (\pm 9,3) 74 (51 – 93)
PTT [s]	45,4 (\pm 7,6) 45,7 (27,8 – 60,4)	46,8 (\pm 14,6) 42,5 (33,3 – 108,6)	46,0 (\pm 8,2) 44,5 (32,4 – 79,4)	45,9 (\pm 7,8) 43,95 (32,2 – 66)
Thrombozyten [1/nl]	121,2 (\pm 43,2) 119 (53 – 213)	127,8 (\pm 45,7) 113 (61 – 242)	140,9 (\pm 42,0) 143 (38 – 280)	146,7 (\pm 51,7) 138 (33,1 – 332)
Hämoglobin [g/dl]	10,5 (\pm 1,5) 10,6 (7,5 – 14,7)	10,4 (\pm 1,3) 10,4 (8 – 12,9)	10,1 (\pm 1,1) 10,2 (7,8 – 12,7)	9,9 (\pm 1,0) 9,9 (8,1 – 13,8)

4.2. Vergleich Männer und Frauen

Es wurden Männer und Frauen bezüglich des postoperativen Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes verglichen. In die statistische Auswertung mit einem t-Test wurden 127 Männer und 53 Frauen eingeschlossen. Bezüglich des Transfusionsbedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) gesamt ($p = 0,019$) und intraoperativ ($p < 0,001$) lagen Unterschiede vor. Es zeigten sich weder bei der Drainagemenge in [ml] ($p = 0,571$) noch bei der Drainagemenge in [ml/kg] Körpergewicht (KG) ($p = 0,630$) signifikante Unterschiede. Auch der Gesamtverbrauch an Gefrorenem Frischplasma (FFP, fresh frozen plasma) oder an Thrombozytenkonzentraten (TK) war vergleichbar ($p = 0,671$ bzw. $0,181$). Lediglich der intraoperative Verbrauch an TK zeigte einen Trend ($p = 0,064$) mit einem erhöhten Gesamttransfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten bei den Frauen.

4.3. Vergleich der Quartile

Um den Einfluss der Protamindosierung auf den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf genauer zu untersuchen, wurden Quartile gebildet. Hierbei wurde anhand des Protamin-Heparin-Quotienten das Kollektiv in vier etwa gleich große Gruppen aufgeteilt (Tabelle 2, Abbildung 1). Bei dem Vergleich dieser vier Gruppen bezüglich des Transfusionsbedarf, zeigte sich keine Unterschied beim Gesamtbedarf an EK ($p = 0,299$), TK ($p = 0,820$) bzw. dem FFP-Bedarf ($p = 0,497$). Lediglich die Drainagemenge in [ml] wurde durch den Grad der Antagonisierung tendenziell beeinflusst ($p = 0,085$).

Auf Grund der unter 4.2. aufgeführten Ergebnisse wurde eine zweifaktorielle ANOVA durchgeführt, welche die beiden unabhängigen Variablen Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht berücksichtigt. Diese Analyse zeigte, dass Frauen, die stärker antagonisiert wurden, eine signifikant niedrigere Drainagemenge pro KG [ml/kg] ($p = 0,032$) und pro KOF nach Mosteller [ml/m²] ($p = 0,040$) aufwiesen. Der Transfusionsbedarf an EK dieser Frauen war geringer ($p = 0,048$). Dies veranschaulichen die Abbildungen 4 und 5. Beim Gesamtbedarf an TK und FFP lag

kein Unterschied vor ($p = 0,204$ bzw. $p = 0,440$).

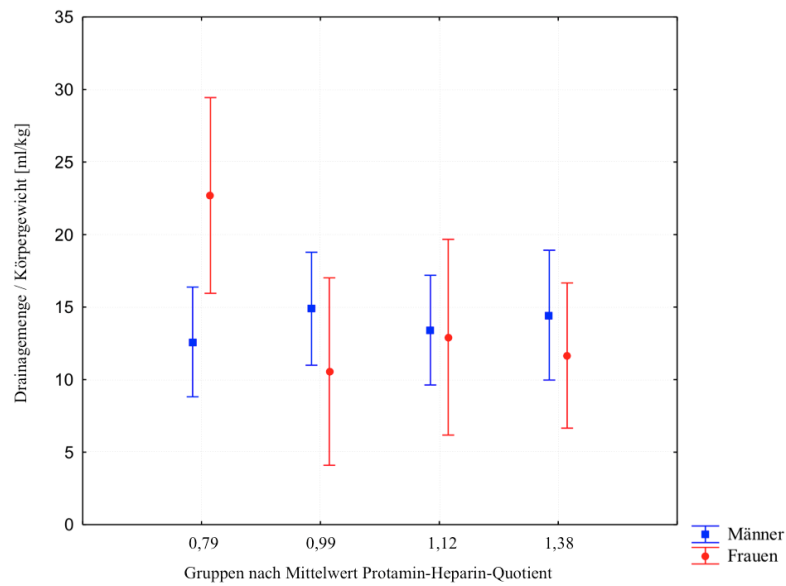


Abbildung 4. Einfluss von Geschlecht und Protamin-Heparin-Quotient auf Drainagemenge/KG [ml/kg]

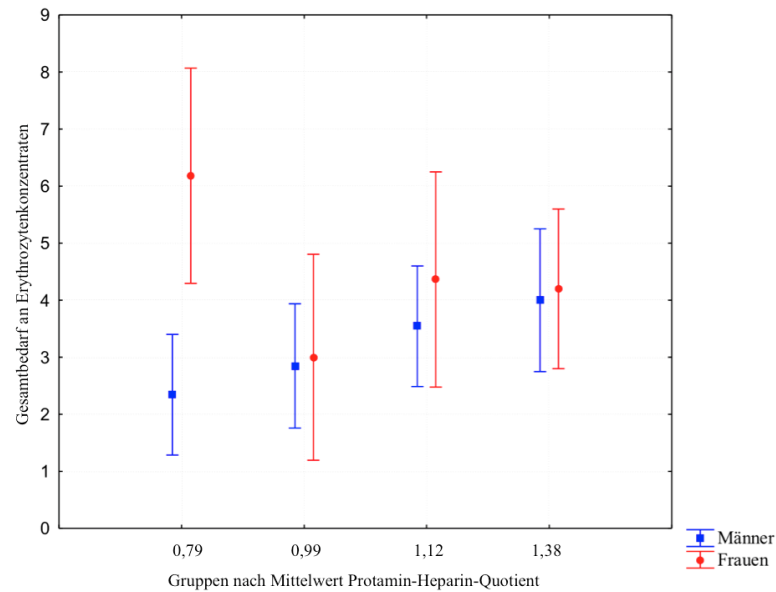


Abbildung 5. Einfluss von Geschlecht und Protamin-Heparin-Quotient auf Gesamtbedarf an EK

4.4. Vergleich der Extremgruppen

Die bisherige Untersuchung zeigte, dass insbesondere die Patienten, welche den Quartilgruppen 1 und 4 zugeordnet wurden, am deutlichsten eine Änderung im Transfusionsbedarf oder Blutverlust aufwiesen. Daher wurden in einer weiteren Analyse nur diese Extremgruppen berücksichtigt. Es wurden die Patienten, die durch die Quartilenbildung der Gruppe mit dem kleinsten ($0,79 \pm 0,10$) bzw. dem größten ($1,38 \pm 0,21$) Protamin-Heparin-Quotienten zugeordnet wurden, ausgewählt. Dadurch entstand ein Subkollektiv von 60 Männern und 30 Frauen.

Zunächst wurde wieder der Einfluss des Geschlechts untersucht. Bezüglich der Drainagemenge pro KG [ml/kg] zeigte sich kein Unterschied ($p = 0,204$). Allerdings war der Einfluss des Geschlechts auf den Gesamtbedarf an EK bzw. den intraoperativen EK-Bedarf in den Extremgruppen sehr deutlich ($p = 0,008$ bzw. $p = 0,000$).

Im zweiten Schritt wurde das Subkollektiv hinsichtlich des Einflusses des Quotienten Protamin-Heparin auf den postoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf untersucht. Auch hier konnte kein Einfluss auf die Drainagemenge in ml pro kg KG festgestellt werden ($p = 0,106$). Ein Unterschied lag jedoch bezüglich des intraoperativen Bedarfs an TK vor ($p = 0,039$). Patienten, die der Gruppe mit dem niedrigsten Quotienten zugeordnet wurden, also relativ wenig Protamin erhielten, hatten einen erhöhten intraoperativen Bedarf an TK.

Entsprechend der vorherigen Auswertung wurden auch die Extremgruppen einer zweifaktoriellen ANOVA unterzogen (Geschlecht und Protamin-Heparin-Quotient). Dadurch konnte ein Unterschied bezüglich der Drainagemenge pro KG [ml/kg] gezeigt werden ($p = 0,025$). Frauen mit niedrigem Quotienten zeigten einen erhöhten postoperativen Blutverlust (Abbildung 6). Ebenso lagen bei der Auswertung des Transfusionsbedarfs (Abbildungen 7 und 8) signifikante Unterschiede vor. Auch hier haben wieder Frauen mit einem niedrigen Quotienten einen erhöhten Gesamtbedarf an EK ($p = 0,011$) bzw. einen erhöhten intraoperativen Verbrauch an EK ($p = 0,022$).

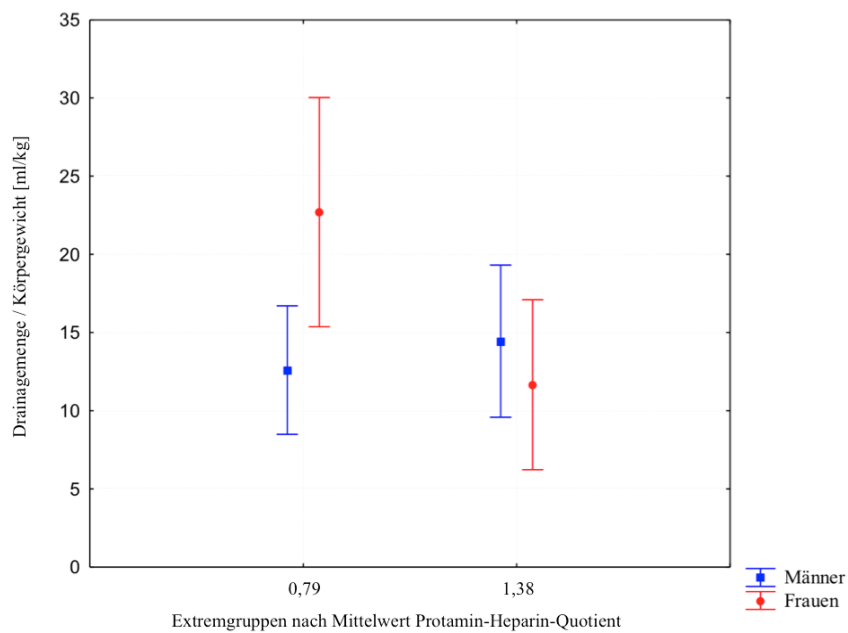


Abbildung 6. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich Drainagemenge pro KG [ml/kg]

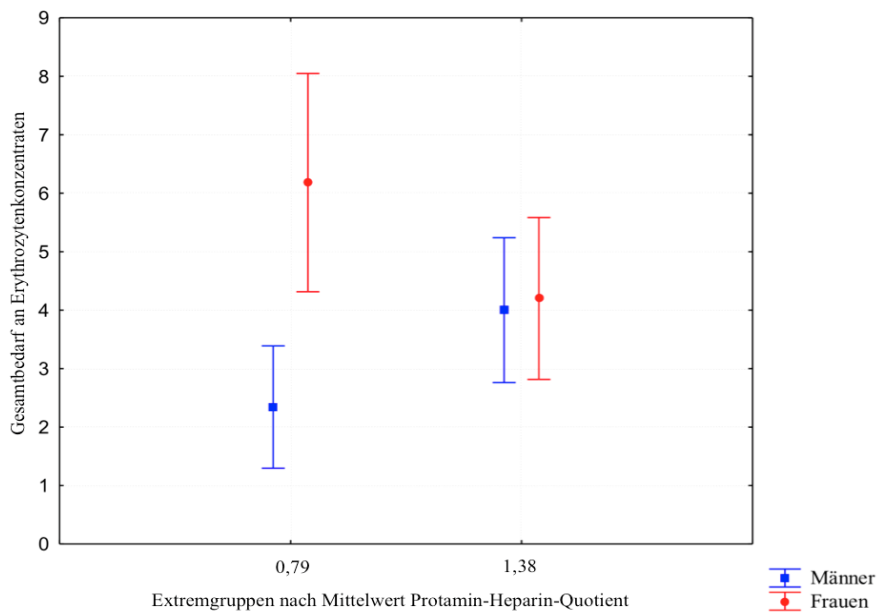


Abbildung 7. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich Gesamtbedarf an Erythrozytenkonzentraten

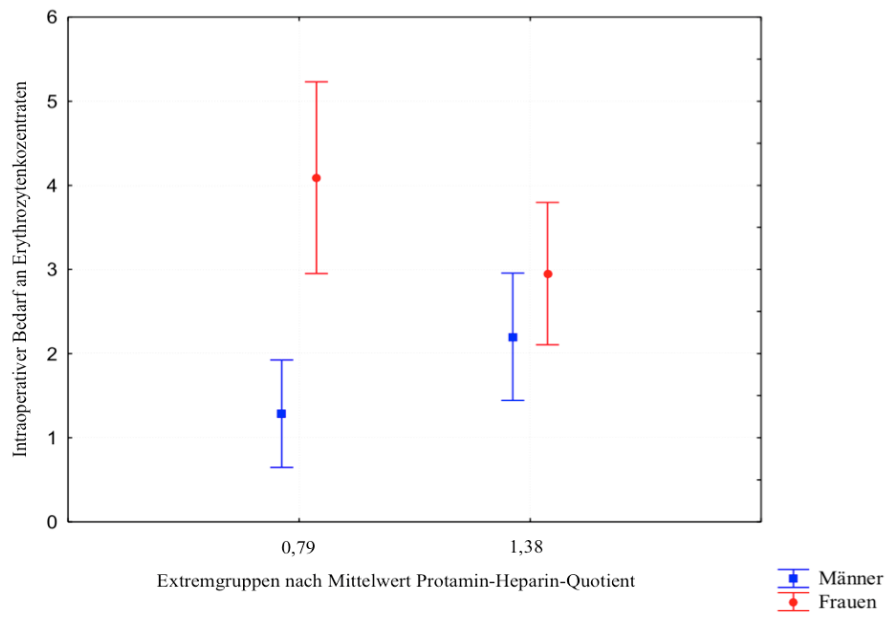


Abbildung 8. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich intraoperativem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten

5. Diskussion

5.1. Antagonisierung von Heparin durch Protamin

Bei der Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation ist der Einsatz von Heparin zur Antikoagulation erforderlich. Zum Ende des operativen Eingriffes wird Heparin durch Protamin antagonisiert. Diese zwei Medikamente sind mitentscheidend für den Blutverlust. Mit dem Ziel der Reduktion des Blutverlustes wurde an der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg in den Jahren 2005 und 2006 mit einem unterschiedlichen Protamin-Heparin-Quotienten antagonisiert.

Nach Beendigung der EKZ muss die gerinnungshemmende Wirkung des verabreichten Heparins wieder aufgehoben werden. Die Antagonisierung erfolgt durch Protamin. Die Protamindosierung kann anhand einer im Blut bestimmten Heparinkonzentration erfolgen. Allerdings ist diese Methode nicht weit verbreitet, und Studien konnten bisher keinen klaren Vorteil für dieses System belegen.

In der Regel erfolgt die Dosierung entsprechend der vorher gegebenen Heparinmenge und der gemessenen ACT. Erfolgt keine ausreichende Antagonisierung, bleibt die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins noch bestehen, und es kommt zum erhöhten Blutverlust und Transfusionsbedarf. Protamin hebt allerdings nicht nur die Heparinwirkung auf, sondern ist selbst auch für seine gerinnungshemmende Wirkung bekannt. Wird Protamin im Überschuss verabreicht, kann es sowohl zu einer Verlängerung der ACT führen als auch die Thrombozytenfunktion negativ beeinflussen [33].

Neben der ACT ist als Anhaltspunkt für die noch bestehende Heparinwirkung auch das Verhältnis Protamin zu Heparin für die Wahl der Dosierung entscheidend. Seit der Einführung der EKZ wird die Dosierung von Protamin anhand empirischer Daten geschätzt. Dass eine inadäquate Antagonisierung und ein Protaminüberschuss relativ häufig vorkommen, wurde bereits 1975 von Bull et al. [72] beschrieben. In einer zweiten Veröffentlichung beschrieben sie erstmals die Verwendung einer Dosis-

Wirkungs-Kurve zur individuellen Heparin-Protamin-Dosierung [73]. Für die Routinediagnostik ist diese Methode allerdings zu teuer und konnte sich nicht durchsetzen. Weitere Methoden zur Bestimmung der Protamindosierung, z. B. anhand der gemessenen [74] oder abgeschätzten Heparinkonzentration [35] oder durch eine Protamin-Titration [75] sind beschrieben worden.

Durchsetzen konnte sich in der Klinik als Verfahren zur Antagonisierung die Verabreichung von Protamin anhand eines festen Protamin-Heparin-Quotienten. Laut Hersteller MEDA Pharma sind für die Antagonisierung von 1000 I.E. Heparin 1000 I.E. Protamin nötig. Es ergibt sich also ein Protamin-Heparin-Quotient von 1:1. Wie die folgenden Studien zeigen, bleibt die optimale Dosierung allerdings noch immer umstritten.

An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg wurde im Jahr 2005 mit einem größeren Protamin-Heparin-Quotienten antagonisiert. Subjektiv fiel ein veränderter Transfusionsbedarf auf. Um zu klären, ob die Protamindosierung einen erhöhten Bedarf an Blutprodukten bedingt, wurde diese retrospektive Studie durchgeführt. Es wurden 182 Patienten rekrutiert, die in den Jahren 2005 und 2006 operiert wurden. Im Sinne einer matched-pair-Analyse wurden Paare gebildet, die sich in bestimmten Eigenschaften wie Geschlecht, Alter und Operationsart möglichst ähnlich waren.

Die Auswertung der demographischen und operativen Daten zeigte, dass sich das Operationsspektrum der Frauen von dem der Männer unterschied. Bei den Frauen wurden mehr Klappenersatzoperationen (33,3 %) als bei den Männern (7,8 %) durchgeführt (Abbildungen 2 und 3).

Es wurde der Einfluss des Protamin-Heparin-Quotienten und des Geschlechts auf die Drainagemenge und den Transfusionsbedarf von Blutprodukten untersucht. Im ersten Schritt wurde der alleinige Einfluss des Geschlechts betrachtet. Signifikante Unterschiede fanden sich im EK-Bedarf gesamt ($p = 0,019$) und intraoperativ ($p = 0,001$). Der Verbrauch an FFP oder TK sowie die Drainagemenge zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Im nächsten Schritt wurden Quartile hinsichtlich des Protamin-Heparin-Quotienten gebildet. Zwischen diesen vier Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich Drainagemenge oder Transfusionsbedarf. Auch in Abhängigkeit vom Geschlecht lagen keine Unterschiede vor. Untersucht man allerdings den Einfluss beider Faktoren (Quotient und Geschlecht) ergeben sich relevante Ergebnisse.

Frauen mit niedrigem Protamin-Heparin-Quotienten zeigten eine erhöhte Drainagemenge pro KG [ml/kg] ($p=0,032$). Der höchste Blutverlust zeigte sich dabei in Gruppe 1 mit dem niedrigsten Quotienten ($0,79 \pm 0,10$). Die anderen Gruppen lagen eng beieinander mit dem geringsten Blutverlust in Gruppe 2 (Quotienten $0,99 \pm 0,02$). Ebenso verhielt es sich mit dem Gesamtbedarf an EK ($p=0,048$).

Bei der Untersuchung der Extremgruppen (Gruppe 1 und 4) zeigten sich bei den Frauen mit niedrigem Quotienten ($0,79 \pm 0,10$) ein erhöhter Blutverlust und EK-Bedarf (gesamt $p=0,048$, intraoperativ $p=0,022$) im Vergleich zu der Frauengruppe mit einem hohen Quotienten ($1,38 \pm 0,21$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass insbesondere Frauen von einer strengen Antagonisierung des Heparins durch Protamin profitieren. Dadurch kann sowohl der postoperative Blutverlust als auch der Transfusionsbedarf an EK reduziert werden. Insbesondere zu wenig Protamin (etwa ein Quotient von 0,8) sollte vermieden werden. Bei den Patientinnen, die mit einem höheren Quotienten (etwa 1,0 bis 1,4) antagonisiert wurden, gab es keinen großen Unterschied bezüglich Blutverlust und Verbrauch an Blutprodukten. Nichtsdestotrotz zeigten die Patienten, die mit einem Verhältnis von nahezu 1:1 antagonisiert wurden, den niedrigsten Blutverlust und Transfusionsbedarf. Bei den Männern hingegen zeigten sich keine Unterschiede. Hier waren unabhängig vom Protamin-Heparin-Quotient sowohl der postoperative Blutverlust als auch der Transfusionsbedarf in allen vier Gruppen ähnlich.

In einigen Studien wurde postuliert, dass durch eine Reduzierung des Protamin-Heparin-Quotienten eine Thrombozytenfunktionsstörung mit daraus folgendem Blutungsrisiko vermieden werden kann. Shigeta et al. [74] verglichen in einer Studie mit 34 Patienten die fixe Protamindosierung (Kontrollgruppe) mit einer Titrationmethode (Hepcon). Die Titrationsgruppe erhielt mehr Heparin und hatte eine

höhere Heparinkonzentration zum Ende der EKZ. Im Gegensatz dazu war allerdings die mittlere Protamindosis in der Titrationsgruppe geringer. Es wurden Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen und bezüglich Thrombozytenzahl, Sekretion von α -Granula und Thrombozytenaggregation untersucht. In einer in vitro Untersuchung wurde Blut von gesunden Probanden mit Protamin bzw. mit Heparin und Protamin inkubiert. Auch hier wurden wieder die Sekretion von α -Granula und die Aggregationsfähigkeit bestimmt. Shigeta et al. konnten zeigen, dass hohe Dosen Protamin zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen, und schlussfolgerten, dass dadurch ein erhöhter Blutverlust folgen kann. Drainagemenge und Transfusionsbedarf wurden in dieser kleinen randomisierten Studie allerdings nicht berücksichtigt. Zudem wurden teilweise in-vitro-Versuche durchgeführt. Daher bietet diese Studie aus dem Jahr 1999 zwar erste Hinweise, dass ein Protaminüberschuss die Blutgerinnung beeinflussen kann, berücksichtigt allerdings keine klinisch relevanten Parameter. Zudem wird kein Grenzwert des Protamin-Heparin-Quotienten angegeben, ab dem mit einer Beeinträchtigung zu rechnen ist. Daher ist ein direkter Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen nicht möglich.

Keeler et al. [75] verglichen in einer randomisierten Studie die empirische Protamingabe mit einer Protamintitrierung anhand der ACT-Bestimmung (Hemochron Apparat). Bei letzterer Methode konnte der Protaminbedarf signifikant reduziert werden (4,49 mg/kg vs. 6,20 mg/kg). Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Shigeta et al. Zudem fiel auf, dass der Protaminbedarf individuell stark variierte. Auswirkungen auf den Blutverlust oder den Transfusionsbedarf zeigten sich hier allerdings nicht. In dieser kleinen Studie aus dem Jahr 1991 wurden lediglich 40 Patienten mit Bypass-Operationen eingeschlossen. Andere operative Eingriffe wurden nicht berücksichtigt. Ein Protamin-Heparin-Quotient wurde nicht angegeben. In unserer Studie wurden auch Patienten mit Klappenoperationen oder Kombinationseingriffen rekrutiert. Zudem wurde in der Studie von Keeler et al. bei einem geringen Frauenanteil (7 von 40; 17,5 %) in der Auswertung ein möglicher Einfluss des Geschlechtes nicht berücksichtigt. Auch bei unseren Ergebnissen zeigte sich im Gesamtkollektiv kein Einfluss des Protamin-Heparin-Quotienten auf Blutverlust oder Transfusionsbedarf. Erst als in der Auswertung das Geschlecht miteinbezogen wurde, zeigten sich signifikante

Unterschiede. Zudem war der Frauenanteil in unserer Studie mit 29,7 % deutlich höher als in dieser Arbeit.

Jobes et al. [20] randomisierten 52 Patienten. Die Kontrollgruppe erhielt Heparin nach einem festen Schema. Es wurde mit 300 I.E./kg KG begonnen und zusätzliches Heparin verabreicht, falls die ACT unter 400 Sekunden lag. Die Protamindosierung erfolgte anhand der Heparindosierung 1:1, und zusätzliches Protamin wurde nach klinischem Ermessen verabreicht. Dadurch wurden durchschnittlich 24951 I.E. Heparin und 279 mg Protamin verabreicht (Protamin-Heparin-Quotient: 1,12). In der Studiengruppe erfolgte die Dosierung von Heparin und Protamin anhand eines Heparin- und Protamin-Response-Test. In der Testgruppe wurde geringfügig mehr Heparin appliziert, wohingegen die Protamindosierung deutlich reduziert wurde. Durchschnittlich wurden diesen Patienten 29953 I.E. Heparin und 144 mg Protamin verabreicht. Es ergibt sich ein Protamin-Heparin-Quotient von 0,48. In dieser Gruppe kam es zu einem niedrigeren Blutverlust und Transfusionsbedarf.

In unserer Studie war im Gegensatz zu diesen Ergebnissen ein kleiner Protamin-Heparin-Quotient mit einem erhöhten Blutverlust assoziiert. Vergleicht man die Ergebnisse von Jobes und Mitarbeitern mit unserer Studie, fällt auf, dass unsere Gruppe mit dem kleinsten Quotienten (0,79) von Jobes Studiengruppe noch weit entfernt liegt. Zudem wurden von Jobes et al. nur 52 Patienten nicht geblindet randomisiert. Der Frauenanteil lag hier bei 25 %, was wiederum unserem Kollektiv ähnelt. Allerdings wurde bei der Auswertung der Faktor Geschlecht nicht berücksichtigt. In unserer Studie hatte hingegen der Faktor Geschlecht einen erheblichen Einfluss.

Häufig wird die Studie von Mochizuki et al. [33] aus dem Jahre 1988 zitiert. Sie verglichen die Auswirkungen von Protamin, rekombinantem Plättchenfaktor 4 (rPF4) und Hexadimethrinen auf die ACT und den Effekt von Protamin auf die Thrombozytenaggregation in vitro. Bei einem Protamin-Heparin-Quotienten größer als 1,3:1 zeigte sich eine Verlängerung der ACT. Signifikante Veränderungen gab es ab 2,6:1. Die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation wurde ab einem Verhältnis \geq 1,3:1 signifikant reduziert. Die anderen Heparinantagonisten zeigten einen größeren therapeutischen Bereich. Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie mit 63

Patienten, davon wurde an 31 der Protamineffekt untersucht. Zum Ende der EKZ wurde aus dem Schlauchsystem der HLM eine Blutprobe entnommen und die ACT bei ansteigendem Protamin-Heparin-Quotienten ab 1,3:1 bestimmt. Die Untersuchung erfolgte also bei Raumtemperatur. Leider wurden nur die ACT und die Thrombozytenaggregation bestimmt. Klinisch relevante Parameter wie die Drainagemenge oder der Transfusionsbedarf wurden nicht gemessen. Es ist bekannt, dass eine Verlängerung der ACT nicht nur durch Heparin oder überschüssiges Protamin hervorgerufen werden kann, sondern auch Hämodilution und Hypothermie dies bewirken können [9]. Nichtsdestotrotz stellen die Ergebnisse von Mochizuki et al. die Wichtigkeit einer Vermeidung von exzessiver Protamingabe gut dar.

In unserer Studie wurde der relevante Bereich von größer 2,6:1 nicht erreicht. Daher ist ein Vergleich der Ergebnisse schwierig. Vergleicht man Gruppe 4 mit dem höchsten Quotienten (1,38) mit den Gruppen 2 und 3 liegt kein erhöhter Blutverlust vor. Die niedrigste Drainagemenge fand sich in unserer Studie bei einem Quotienten von 1:1. Ein Trend, wie ihn Mochizuki et al. beschrieben haben, lässt sich demnach auch in unserer Studie beobachten.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien wurde von Svenarud et al. [76] in einer retrospektiven Kohortenstudie gezeigt, dass auch ein zu geringer Heparin-Protamin-Quotient einen negativen Effekt hat. Es wurden 300 Patienten mit einer Herz-Bypass-Operation rekrutiert und drei Gruppen gebildet: In der ersten Gruppe wurde 0,75:1 antagonisiert, in der zweiten Gruppe lag der Quotient bei 1,3:1 als Bolusgabe und die dritte Gruppe erhielt Protamin im Verhältnis 1,3:1 titriert. Bei der Gruppe mit einem Quotienten von 0,75:1 zeigte sich ein signifikant erhöhter EK-Bedarf. Bezüglich der Revisionsrate auf Grund erhöhten Blutverlustes, der Drainagemenge und des postoperativen Hb-Abfalls zeigte sich ein entsprechender Trend. Der Frauenanteil in dieser Studie machte 17,60 % aus. In unserer Studie war der Frauenanteil mit 29,67 % hingegen deutlich höher. Zudem wurden in dieser Studie nur Patienten mit CABG rekrutiert. Svenarud et al. sehen eine Antagonisierung im Verhältnis 1,3:1 als Bolus als sicher an.

Diese große Studie ist mit unserer gut vergleichbar. Es wurden hier Quotienten

angegeben und die entscheidenden klinischen Parameter wie Drainagemenge und Transfusionsbedarf evaluiert. In unserer Studie waren die Ergebnisse hinsichtlich der Frauen ähnlich. Einen möglichen Unterschied zwischen Frauen und Männern untersuchten Svenarud et al. leider nicht.

5.2. Antifibrinolytische Therapie

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es nicht nur zu einer Beeinträchtigung des Gerinnungssystems beruhend auf einem Abfall von Gerinnungsfaktoren und Schädigung der Thrombozyten sondern auch zur Aktivierung der Fibrinolyse [9, 77]. Durch die Aktivierung von Gerinnungsfaktor XII und Thrombin wird in den Endothelzellen gewebsspezifischer Plasminogenaktivator (tissue-type plasminogen activator, t-PA) freigesetzt [9, 16]. Diese Serinprotease wandelt Plasminogen in Plasmin um, welches wiederum Fibrin spaltet. Um einer dadurch erhöhten Blutungsneigung entgegenzuwirken, werden bei Operationen mit Herzlungenmaschinen Antifibrinolytika verwendet. Zu dieser Substanzklasse gehört Aprotinin, ein Protease-Inhibitor, der durch reversible Komplexbildung Plasmin und Kallikrein hemmt und dadurch zu einer sofortigen Fibrinolysehemmung führt. Die antifibrinolytische Wirkung von Tranexamsäure beruht auf einer Komplexbildung mit Plasminogen.

In unserer Studie erhielten im Jahr 2005 64 von 91 Patienten (70 %) intraoperativ Aprotinin. Im Januar 2006 wurde im New England Journal of Medicine eine Beobachtungsstudie veröffentlicht. In dieser zeigten Mangano et al. [71], dass die Verwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie eine Erhöhung der Rate an arteriell-thrombotischen Ereignissen zur Folge hat, welche zu Nierenversagen, Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können. Auf Grund dieser Nebenwirkungen wurde Aprotinin (Trasylol®) ab diesem Zeitpunkt durch Tranexamsäure (Cyclokapron®) ersetzt. 2006 wurden 88 von 91 Patienten (97 %) mit Tranexamsäure behandelt.

Im Oktober 2007 musste die BART-Studie (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), eine große randomisierte Studie mit 2331 Patienten, vorzeitig beendet werden. In dieser Studie wurden drei Antifibrinolytika bezüglich massiver

Blutung und Mortalität untersucht. Unter Aprotinin kam es in 9,5 % der Fälle zu einer massiven Blutung. Bei der Applikation von Tranexamsäure und Aminocaprinsäure lag der Anteil bei je 12,1 %. In der Aprotinigruppe war die Mortalität mit 6 % signifikant höher als bei der Verwendung von Tranexamsäure (3,9 %) oder Aminocaprinsäure (4 %). Daher wurde trotz erster Hinweise auf einen verminderten Blutverlust unter Aprotinin die Studie vorzeitig beendet [78].

Eine im Juni 2007 veröffentlichte Metaanalyse von Brown et al. [79] vergleicht die Wirksamkeit von Aprotinin, Tranexamsäure und Aminocaprinsäure gegenüber Placebo und untereinander. Alle drei Fibrinolytika zeigten verglichen mit der Placebo-Gruppe einen signifikant reduzierten Blutverlust und EK-Bedarf. Gegenüber den anderen untersuchten Antifibrinolytika konnte eine Hochdosisgabe von Aprotinin den Blutverlust signifikant senken, zeigte aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko für renale Dysfunktion.

In einer matched-pair-Studie von Karkouti et al. [80] zeigten sich in der Aprotinin- und Tranexamsäuregruppe ähnliche Effekte auf das Gerinnungssystem. Es lag kein Unterschied bezüglich des Transfusionsbedarfes vor. In einer anderen Studie [81] mit kleinerem Patientenkollektiv zeigte Tranexamsäure bei CABG-Eingriffen einen höheren EK-Bedarf im Vergleich zu einer Behandlung mit Aprotinin auf. Bei Patienten mit Aortenklappenersatz lag ließ sich kein Unterschied nachweisen.

Es wurden nur wenige Studien veröffentlicht, welche die Wirkung von Aprotinin mit Tranexamsäure vergleichen. Diese zeigen kontroverse Ergebnisse, welche aber alle nicht klinisch relevant scheinen. Zudem stellt Tranexamsäure bei der Behandlung von Traumapatienten einen adäquaten Ersatz für Aprotinin dar [81]. Auf Grund dieser Studienergebnisse schlussfolgern wir, dass ein Wechsel dieser Substanzen sich auf unsere Untersuchung nicht gravierend ausgewirkt hat und daher vernachlässigt werden kann.

5.3. Faktoren assoziiert mit erhöhter Blutungsneigung und Transfusionsbedarf

Neben der richtigen Dosierung von Heparin und Protamin sind in der Literatur noch weitere Faktoren beschrieben, die den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf bei herzchirurgischen Patienten beeinflussen. Hardy et al. [82] haben in einer retrospektiven Studie mit 1480 Patienten beobachtet, dass sowohl Kombinationseingriffe als auch Re-Eingriffe mit einem erhöhten Transfusionsbedarf einhergehen. In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Parr et al. [39] den Einfluss mehrerer Faktoren auf den Transfusionsbedarf. Hohes Alter, präoperativ erhöhte Kreatininwerte (1,0 bis 1,5 mg/dl), eine geringe KOF, präoperativ erniedrigter Hkt, Notfalleingriffe, Hypothermie während der EKZ und EKZ-Dauer waren mit einem erhöhten Risiko für EK-Transfusionen assoziiert. Ebenfalls erhöhte Transfusionsraten von TK, FFP und Gerinnungsfaktoren zeigten Patienten mit geringer KOF, Re-Eingriffen, Notfalloperationen und einer langen EKZ-Dauer.

Geschlecht, präoperative INR, Thrombozytenaggregationshemmer oder präoperative Heparinabgabe i.v. waren in dieser Studie nicht mit einem erhöhten Transfusionsbedarf assoziiert. Neben dem Transfusionsbedarf wurde bei Despotis et al. [83] auch die Drainagemenge berücksichtigt. Einen erhöhten Verbrauch an Blutprodukten und eine vermehrte Blutungsneigung zeigten hierbei Patienten mit langer EKZ-Zeit, niedriger Heparindosis vor der EKZ, geringerer Körpertemperatur, Kombinationseingriffen, hohem Alter, Re-Eingriffen und pathologischen Gerinnungsparametern. Lediglich eine erhöhte Drainagemenge zeigte sich bei Frauen, niedriger Gesamtheparindosis und präoperativer ASS-Einnahme. Eine Protamindosierung größer als 0,8:1 Protamin:Heparin ging mit einem erhöhten Transfusionsbedarf einher. Auch Carroll et al. [84] identifizierten geringe Körpertemperatur, EKZ-Dauer und zusätzlich einen niedrigen BMI, welchen normalerweise Frauen haben, als signifikante Risikofaktoren für einen erhöhten postoperativen Blutverlust.

In unserer Studie fiel auf, dass die Operationsarten auf das Geschlecht unterschiedlich verteilt waren. Bei den Frauen machten die Bypassoperationen nur 56 % und die Klappenoperationen 33 % aus. Bei den Männern wurden wesentlich mehr

Bypass- (86 %) und deutlich weniger Klappenoperationen (8 %) durchgeführt. Bezüglich der Kombinationseingriffe gab es eine vergleichbare Verteilung auf die Geschlechter (11 % bei den Frauen, 6 % bei den Männern). In der Arbeit von Despotis et al. waren Kombinationseingriffe ein Risikofaktor für erhöhten postoperativen Blutverlust [83]. Hardy et al. konnten zeigen, dass der Bedarf an Bluttransfusionen von der Operationsart abhängt. Es zeigten sich Unterschiede beim EK- und TK-Bedarf. Patienten mit einem CABG-Eingriff hatten den geringsten Transfusionsbedarf. Bei Patienten mit einem Kombinationseingriff wurde etwa die doppelte Menge transfundiert. Bei Klappenoperationen lag der Bedarf dazwischen [82]. Unsworth-White et al. [85] veröffentlichten eine prospektive Studie, in der Patienten, die eine Klappenoperation erhalten hatten, mehr als dreimal so häufig auf Grund einer exzessiven Blutung revidiert werden mussten, wie Patienten mit CABG-Eingriffen. Weitere Studien, die dieses Ergebnis bestätigen können, liegen bisher nicht vor. Ob ein Zusammenhang zwischen der Operationsart und dem postoperativen Blutverlust oder Transfusionsbedarf besteht, wurde aufgrund der geringen Fallzahl bei unserer Studie nicht untersucht. Ein Einfluss der Operationsart ist jedoch durchaus möglich.

5.4. Limitationen

Weitere demographische und operative Daten, die in oben genannten Studien bereits als Risikofaktoren erkannt wurden, wie Alter, KOF, Köpertemperatur während EKZ, EKZ-Dauer, Kreatinin und Hkt wurden nicht untersucht. .

Ein weiterer entscheidender Faktor für den perioperativen Blutverlust sind angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen. Koscielny et al. [86] konnten zeigen, dass präoperativ bestehende Gerinnungsstörungen am häufigsten die primäre Hämostase betreffen. Diese Störungen zeigen in der Routinediagnostik (aPTT, Quick, AT III, Thrombozytenzahl) keine Auffälligkeiten. Zur Erkennung einer primären Hämostasestörung ist daher eine ausführliche Blutungsanamnese entscheidend. Bei ausgeprägtem Blutverlust in der Vorgeschichte, häufig auftretenden Hämatomen oder Hämarthros sollten dann in einer weitere Abklärung die Thrombozytenaggregation und

die Blutungszeit untersucht werden [87]. Auch Lebererkrankungen können die Blutgerinnung beeinflussen.

Daten zu diesen Erkrankungen wurden in unserer Studie nicht erhoben. Auch ein standardisierter Fragebogen zur Gerinnungsanamnese lag nicht vor. Allerdings haben sich im Verlauf bei keinem der Patienten Hinweise auf eine Störung der primären Hämostase ergeben.

6. Zusammenfassung

Der postoperative Blutverlust stellt für Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, ein nicht zu unterschätzendes Risiko dar. Blutverlust erfordert Revisionen und Bluttransfusionen. Beides kann zu einem längeren Krankenhausaufenthalt und zu perioperativen Komplikationen führen. In Anbetracht der dadurch erhöhten Mortalität und auch der hohen Kosten, die sich durch einen solchen Verlauf ergeben können, ist die Minimierung des Blutverlustes ein wichtiges Ziel. Bei Operationen mit einer Herz-Lungen-Maschine ist die Applikation von Heparin zur Hemmung der Blutgerinnung erforderlich. Nach Beendigung der EKZ erfolgt die Antagonisierung durch Protamin. In unserer Studie haben wir den Einfluss des Protamin-Heparin-Quotienten auf den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf untersucht. An einem Kollektiv von 182 Patienten konnten wir retrospektiv zeigen, dass Frauen von einer strengen Antagonisierung profitieren. In Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte sich zunächst ein Unterschied bezüglich des Verbrauchs an EK gesamt ($p = 0,019$) und intraoperativ ($p < 0,001$). Zudem konnten wir zeigen, dass Frauen, die mit einem großen Protamin-Heparin-Quotienten antagonisiert wurden, eine niedrigere Verlustrate von Blut, erfasst als Drainagemenge pro KG [ml/kg] ($p = 0,032$) beziehungsweise pro KOF nach Mosteller [ml/m²] ($p = 0,040$), aufwiesen. Auch der Transfusionsbedarfs an EK war bei diesem Kollektiv geringer ($p = 0,048$). In einer Extremgruppenanalyse mit Vergleich der Patienten mit dem höchsten und dem geringsten Protamin-Heparin-Quotienten konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Auch hier zeigten sich Unterschiede bezüglich Drainagemenge pro KG [ml/kg] ($p = 0,025$) und Gesamtbedarf an EK ($p = 0,011$). Entsprechend der erhobenen Ergebnisse ist ein Verhältnis von Protamin zu Heparin von 1:1 im herzchirurgischen Patientenkollektiv anzustreben .

Weitere prospektiv randomisierte und kontrollierte Studien sind nötig, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen und eine Standardisierung der Antagonisierung von Heparin zu erarbeiten. Insbesondere die unterschiedlichen Auswirkungen bei Frauen und Männern bieten einen interessanten Anhaltspunkt, der in der Literatur so noch nicht untersucht wurde.

7. Quellen

1. Paparella, D., S.J. Brister, and M.R. Buchanan, *Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review*. Intensive Care Med, 2004. **30**(10): p. 1873-81.
2. Sellman, M., M.A. Intonti, and T. Ivert, *Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(3): p. 521-7.
3. Ottino, G., et al., *Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures*. Ann Thorac Surg, 1987. **44**(2): p. 173-9.
4. Christensen, M.C., et al., *Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(3): p. 687-93.
5. Whitson, B.A., et al., *Bloodless cardiac surgery is associated with decreased morbidity and mortality*. J Card Surg, 2007. **22**(5): p. 373-8.
6. Dunning, J., et al., *Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(1): p. 73-92.
7. Llewelyn, C.A., et al., *Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion*. Lancet, 2004. **363**(9407): p. 417-21.
8. Reeves, B.C. and G.J. Murphy, *Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery*. Curr Opin Cardiol, 2008. **23**(6): p. 607-12.
9. Hartmann, M., et al., *Effects of cardiac surgery on hemostasis*. Transfus Med Rev, 2006. **20**(3): p. 230-41.
10. McLean, J., *The thromboplastic action of cephalin*. American Physiological Society, 1916. **41**: p. 250-257.
11. Crafoord, C., *Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis*. Acta Chir Scand, 1937. **79**: p. 407-426.
12. Murray, D., *Heparin and the thrombosis of veins following injury*. Surgery, 1937. **2**: p. 163-187.
13. Brinkhous KM, S.H., Warner ED, et al., *The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin*. American journal of physiology, 1939. **125**: p. 683-687.
14. Rosenberg, R.D. and P.S. Damus, *The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor*. J Biol Chem, 1973. **248**(18): p. 6490-505.
15. Hirsh, J., et al., *AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(7): p. E9-9.
16. Scherer, R.U. and R.M. Giebler, *Perioperative coagulation disorders*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2004. **39**(7): p. 415-43; quiz 444-6.
17. Rosenberg, R.D., *Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism*. Am J Med, 1989. **87**(3B): p. 2S-9S.
18. Despotis, G.J., et al., *The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(1): p. 46-54.
19. Despotis, G.J., et al., *More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT*. Thromb Haemost, 1996. **76**(6): p. 902-8.
20. Jobes, D.R., G.L. Aitken, and G.W. Shaffer, *Increased accuracy and*

- precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(1): p. 36-45.
21. Gravlee, G.P., et al., *Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **99**(3): p. 518-27.
 22. Boldt, J., et al., *The effect of the anticoagulation regimen on endothelial-related coagulation in cardiac surgery patients.* Anaesthesia, 1995. **50**(11): p. 954-60.
 23. Bull, M.H., W.M. Huse, and B.S. Bull, *Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation.* Anesthesiology, 1975. **43**(3): p. 346-53.
 24. Battistelli, S., A. Genovese, and T. Gori, *Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients.* Am J Surg. **199**(1): p. 43-51.
 25. Hyun, B.H., et al., *Heparin rebound phenomenon in extracorporeal circulation.* Surg Gynecol Obstet, 1962. **115**: p. 191-8.
 26. Clowes, G.H., Jr., *Extracorporeal maintenance of circulation and respiration.* Physiol Rev, 1960. **40**: p. 826-919.
 27. Cardin, A.D. and H.J. Weintraub, *Molecular modeling of protein-glycosaminoglycan interactions.* Arteriosclerosis, 1989. **9**(1): p. 21-32.
 28. Teoh, K.H., et al., *Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(2): p. 211-9.
 29. Pugsley, M.K., V. Kalra, and S. Froebel-Wilson, *Protamine is a low molecular weight polycationic amine that produces actions on cardiac muscle.* Life Sci, 2002. **72**(3): p. 293-305.
 30. Park, K.W., *Protamine and protamine reactions.* Int Anesthesiol Clin, 2004. **42**(3): p. 135-45.
 31. Preiss, D.U. and R. Zobeley, *[Individual heparin and protamine dosage in heart surgery].* Klin Wochenschr, 1983. **61**(22): p. 1141-6.
 32. Ni Ainle, F., et al., *Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation.* Blood, 2009. **114**(8): p. 1658-65.
 33. Mochizuki, T., et al., *Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass.* Anesth Analg, 1998. **87**(4): p. 781-5.
 34. Barstad, R.M., et al., *Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity.* Thromb Haemost, 2000. **83**(2): p. 334-7.
 35. Wright, S.J., et al., *Calculating the protamine-heparin reversal ratio: a pilot study investigating a new method.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 1993. **7**(4): p. 416-21.
 36. Welsby, I.J., et al., *Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery.* Anesthesiology, 2005. **102**(2): p. 308-14.
 37. Eagle, K.A., et al., *ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery).* Circulation, 2004. **110**(9): p. 1168-76.
 38. Tuman, K.J., et al., *Aspirin does not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery.* Anesth Analg, 1996. **83**(6): p. 1178-84.
 39. Parr, K.G., et al., *Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. **17**(2): p. 176-81.
 40. Gulbins, H., et al., *Preoperative platelet inhibition with ASA does not influence*

- postoperative blood loss following coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **57**(1): p. 18-21.
41. Kamran, M., et al., *Effect of aspirin on postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **14**(4): p. 224-9.
 42. Sun, J.C., et al., *The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(8): p. 1057-71.
 43. Alghamdi, A.A., F. Moussa, and S.E. Fremes, *Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis*. *J Card Surg*, 2007. **22**(3): p. 247-56.
 44. Hillis, L.D., et al., *2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **143**(1): p. 4-34.
 45. Kolh, P., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. **46**(4): p. 517-92.
 46. Purkayastha, S., et al., *Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis*. *Heart*, 2006. **92**(4): p. 531-2.
 47. Kapetanakis, E.I., et al., *Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache?* *Eur Heart J*, 2005. **26**(6): p. 576-83.
 48. Yende, S. and R.G. Wunderink, *Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(12): p. 2271-5.
 49. Hongo, R.H., et al., *The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(2): p. 231-7.
 50. Englberger, L., et al., *Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. **26**(1): p. 96-101.
 51. Leong, J.Y., et al., *Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2005. **80**(3): p. 928-33.
 52. Wallentin, L., et al., *Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(1): p. 21-30.
 53. Gaglia, M.A., Jr. and R. Waksman, *Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor*. *Circulation*, 2011. **123**(4): p. 451-6.
 54. Stehle, S., et al., *Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization*. *Clin Pharmacokinet*, 2008. **47**(9): p. 565-94.
 55. Sadler, J.E., *Medicine: K is for koagulation*. *Nature*, 2004. **427**(6974): p. 493-4.
 56. Burroughs, S.F. and G.J. Johnson, *Beta-lactam antibiotic-induced platelet dysfunction: evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin*. *Blood*, 1990. **75**(7): p. 1473-80.
 57. Pastakia, K.B., D. Terle, and K.N. Prodouz, *Penicillin-induced dysfunction of platelet membrane glycoproteins*. *J Lab Clin Med*, 1993. **121**(4): p. 546-54.
 58. Cazzola, M., et al., *Effects of some cephalosporins and teicoplanin on platelet aggregation*. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1993. **13**(2): p. 69-73.

59. Boisclair, M.D., et al., *Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass*. Blood, 1993. **82**(11): p. 3350-7.
60. de Haan, J., et al., *Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(4): p. 901-7.
61. Blair, P. and R. Flaumenhaft, *Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates*. Blood Rev, 2009. **23**(4): p. 177-89.
62. Nemerson, Y., *Tissue factor and hemostasis*. Blood, 1988. **71**(1): p. 1-8.
63. Morgan, E.N., et al., *Nuclear factor kappaB mediates a procoagulant response in monocytes during extracorporeal circulation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(1): p. 165-71.
64. Hattersley, P.G., *Activated coagulation time of whole blood*. The Journal of the American Medical Association, 1966. **196**(5): p. 436-40.
65. Despotis, G.J., et al., *Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(6): p. 1076-82.
66. Hartert, H., *Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren*. Klinische Wochenschrift, 1948. **26. Jahrgang, Heft 37/38**.
67. Spalding, G.J., et al., *Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(6): p. 1052-7.
68. Shore-Lesserson, L., *Evidence based coagulation monitors: heparin monitoring, thromboelastography, and platelet function*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2005. **9**(1): p. 41-52.
69. Craddock, D.R., A. Logan, and A. Fadali, *Reoperation for haemorrhage following cardiopulmonary by-pass*. Br J Surg, 1968. **55**(1): p. 17-20.
70. Choong, C.K., et al., *Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(5): p. 834-8.
71. Mangano, D.T., I.C. Tudor, and C. Dietzel, *The risk associated with aprotinin in cardiac surgery*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 353-65.
72. Bull, B.S., et al., *Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **69**(5): p. 674-84.
73. Bull, B.S., et al., *Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **69**(5): p. 685-9.
74. Shigeta, O., et al., *Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**(2): p. 354-60.
75. Keeler, J.F., M.V. Shah, and S.D. Hansbro, *Protamine--the need to determine the dose. Comparison of a simple protamine titration method with an empirical dose regimen for reversal of heparinisation following cardiopulmonary bypass*. Anaesthesia, 1991. **46**(11): p. 925-8.
76. Svenarud, P. and E. Ovrum, *Clinical effects of different protamine doses after cardiopulmonary bypass*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2002. **10**(2): p. 119-23.
77. Yavari, M. and R.C. Becker, *Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass*. J Thromb Thrombolysis, 2009. **27**(1): p. 95-104.
78. Fergusson, D.A., et al., *A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery*. N Engl J Med, 2008. **358**(22): p. 2319-31.
79. Brown, J.R., N.J. Birkmeyer, and G.T. O'Connor, *Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery*.

- Circulation, 2007. **115**(22): p. 2801-13.
80. Karkouti, K., et al., *A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery*. Transfusion, 2006. **46**(3): p. 327-38.
 81. Dietrich, W., et al., *Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin*. Anesth Analg, 2008. **107**(5): p. 1469-78.
 82. Hardy, J.F., et al., *The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases*. Can J Anaesth, 1991. **38**(4 Pt 1): p. 511-7.
 83. Despotis, G.J., et al., *Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients*. Anesth Analg, 1996. **82**(1): p. 13-21.
 84. Carroll, R.C., et al., *Correlation of perioperative platelet function and coagulation tests with bleeding after cardiopulmonary bypass surgery*. J Lab Clin Med, 2006. **147**(4): p. 197-204.
 85. Unsworth-White, M.J., et al., *Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(3): p. 664-7.
 86. Koscielny, J., et al., *A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis*. Clin Appl Thromb Hemost, 2004. **10**(3): p. 195-204.
 87. Jambor, C., et al., *[Management of hemostasis disorders after extracorporeal circulation. A clinical therapy algorithm]*. Anaesthesist, 2008. **57**(4): p. 374-81.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Patienten-Gruppen nach Protamin-Heparin-Quotient	21
Abbildung 2. Operative Eingriffe bei Frauen	24
Abbildung 3. Operative Eingriffe bei Männern.....	24
Abbildung 4. Einfluss von Geschlecht und Protamin-Heparin-Quotient auf Drainagemenge/KG [ml/kg].....	30
Abbildung 5. Einfluss von Geschlecht und Protamin-Heparin-Quotient auf Gesamtbedarf an EK	30
Abbildung 6. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich Drainagemenge pro KG [ml/kg]	32
Abbildung 7. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich Gesamtbedarf an Erythrozytenkonzentraten.....	32
Abbildung 8. Vergleich der Extremgruppen nach Protamin-Heparin-Quotient und Geschlecht bezüglich intraoperativem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten	33

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Ivan Aleksic, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg, für die Überlassung des Themas und Bereitstellung der technischen Voraussetzungen. Ich möchte mich für die hervorragende Betreuung bei meiner Arbeit und die schnellen Korrekturen herzlich bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. Volkmar Lange für die große Unterstützung in den letzten Jahren und die stets konstruktive Kritik. Für die Interpretation meiner Ergebnisse war er eine große Unterstützung.

Zudem möchte ich Herrn Dr. rer. medic. Jens-Holger Krannich meinen Dank aussprechen für die Unterstützung bei der Auswertung meiner Daten und den motivierenden Beistand.

Bei Frau Dr. Maria Lazariotou und Frau Renate Wahn möchte ich mich für die große Unterstützung bei der Datenverwaltung, das nette Arbeitsklima und die stete Ansprechbarkeit herzlich bedanken.

Mein großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die tolle Unterstützung und stetige Motivation.

10. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name Christine Elisabeth Kunz

Schulbildung

07/2000 Staatliche Realschule Miltenberg, Mittlere Reife

06/2003 Frankenlandschule Walldürn, Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2003 – 11/2009 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg

09/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufsausbildung

05/2010 – 06/2013 Assistenzärztin, Frauenklinik, Klinikum Links der Weser, Bremen
bis 09/2011 unter Leitung von Prof. Dr. T. Öney

10/2011 – 08/2012 unter kommissarischer Leitung von Fr. Dr. J.
Burkert

seit 09/12 unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. C. Oberhoff

seit 07/2013 Assistenzärztin, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle/Saale
Chefärzte Dr. T. Lantzsch und Dr. S. Seeger

seit 12/2016 Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle/Saale

Zusätzliche Qualifikationen

2011	Dopplersonographie-Grundkurs, Leipzig, Prof. Dr. R. Faber
2012	Dopplersonographie-Aufbaukurs, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. M. Krapp
2012	Weiterbildung zur hygienebeauftragten Ärztin
2014	Kurs Psychosomatische Grundversorgung
2015	Grundkurs Urogynäkologie
2015/2016	Teilnahme Junge Akademie gynäkologische Onkologie Stipendium der NOGGO
2017	Basiskurs zum Kolposkopiediplom
Sprachkenntnisse	Englisch, Spanisch
EDV-Kenntnisse	Microsoft Word, Excel, Powerpoint, SAP, iSOFT ClinicCentre

Leipzig, April 2018

Christine Kunz