

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik

Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie

**Retrospektive Auswertung zur Gerinnungsaktivierung
bei Kindern an der vvECMO und Untersuchung des
Effekts von Tranexamsäure auf lebensbedrohliche
Blutungen bei Kindern an der vvECMO**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Schubert, Maria**

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Nordmeyer, PhD

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Straub

Tag der Disputation: 12.12.2025

Für Heike, Tobias, meine Mutter
und all jene, die meinen Weg begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1. ECMO und Gerinnung	1
1.2. Acute Respiratory Distress Syndrome	1
1.3. ECMO-Systeme.....	2
1.3.1. vaECMO.....	3
1.3.2. vvECMO.....	4
1.4. Gerinnungssystem und Hämostase.....	5
1.4.1. Primäre Hämostase.....	5
1.4.2. Sekundäre Hämostase.....	7
1.5. Formen und Entstehung des von-Willebrand-Syndroms.....	8
1.5.1. Hereditäre Formen des von-Willebrand-Syndroms	10
1.5.2. Erworbenes von-Willebrand-Syndrom.....	11
1.6. Hämostase während der ECMO	12
1.7. Antifibrinolytika.....	14
1.8. Fragestellung	15
2. Patientenkollektiv und Methoden.....	15
2.1. Zulassung der Ethikkommission	15
2.2. Patientenkollektiv und erhobene Daten	16
2.3. Labordiagnostik	17
2.3.1. Korpuskulärer Anteil des Blutes	17
2.3.2. Hb.....	18
2.3.3. Quick.....	18

2.3.4. aPTT	18
2.3.5. Faktor XIII.....	18
2.3.6. Fibrinogen	19
2.3.7. Antithrombin	19
2.3.8. D-Dimere	19
2.4. Medikamente und Blutprodukte während der ECMO-Therapie	19
2.4.1. Blutprodukte	19
2.4.2. Unfraktioniertes Heparin (Liquemin®)	20
2.4.3. Tranexamsäure (Cyclocapron®)	20
2.4.4. Fibrinogenkonzentrat (Haemocomplettan®).....	20
2.4.5. Antithrombin-Konzentrat (Kybernin®).....	21
2.4.6. Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin®)	21
2.4.7. Prothrombinkomplex-Konzentrat (Beriplex®), FVIII/vWF-Konzentrat (Haemate®) und rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®).....	21
2.5. Implantation der vvECMO.....	22
2.6. Statistische Analyse.....	23
2.6.1. Signifikanzniveau	24
2.6.2. Rangsummentest	24
2.6.3. Verteilungstests.....	24
2.6.4. Median und Interquartilsabstand	24
2.6.5. Relativer Differenzwert.....	25
2.6.6. Kaplan-Meier-Überlebenskurve.....	25
2.7. Grafiken und Abbildungen	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Demographische Daten und Erkrankungen	26

3.1.1. Demographische Daten.....	26
3.1.2. ECMO-Systeme	27
3.1.3. Grunderkrankungen und Grund für vvECMO-Therapie-Beginn	28
3.1.4. Vergleich der Gruppen bezüglich demographischer Daten und Grunderkrankung	30
3.2. Tranexamsäure- und Heparin-gabe beider Gruppen im Vergleich.....	30
3.3. vvECMO-Fluss und Drehzahl beider Gruppen im Vergleich	31
3.4. Laborwerte und Verlaufswerte beider Gruppen im Vergleich.....	32
3.4.1. Relative Verlaufparameter der Myeloischen Zellen und des Hämoglobins	32
3.4.2. Relative Verlaufparameter der Gerinnung	34
3.5. Überlebensdauer des vvECMO-Systems beider Gruppen im Vergleich	36
3.6. Gabe von Blut- und Gerinnungsprodukten in beiden Gruppen	37
3.6.1. Zelluläre Blutprodukte und Plasma.....	38
3.6.2. Gerinnungsprodukte.....	40
3.7. Komplikationen	42
3.7.1. Thrombusbildung und thromboembolische Ereignisse.....	42
3.7.2. Blutungsereignisse	44
3.7.3. Blutverlust über Drainagen.....	46
3.7.4. Weitere Komplikationen	47
3.7.5. Systemwechsel	48
3.8. Mortalität, vvECMO-Therapiedauer und Outcome.....	48
3.9. Hämodialyse	49
4. Diskussion	50
4.1. Demographische Daten, Mortalität und Outcome der Patienten.....	51
4.2. Heparindosierung und -monitoring bei pädiatrischen Patienten.....	51

4.3. Hämoglobin und Korpuskuläre Laborparameter	54
4.4. ECMO-Pumpentypen, Drehzahl und ECMO-Fluss	55
4.5. Thromben im Oxygenator	57
4.6. Priming und Verdünnung	58
4.7. Blutungen.....	58
4.8. Transfusionsbedarf	59
4.9. Antifibrinolytika.....	62
4.10. Tranexamsäure bei avWS	65
4.11. Tranexamsäure und Thrombosen.....	67
4.12. Tranexamsäure und Thromben im Schlauchsystem.....	68
4.13. Tranexamsäuredosierung und Krampfanfälle	69
4.14. Weitere Therapieansätze des avWS.....	70
4.15. Limitation der Studie	71
4.16. Schlussfolgerung und Ausblick	72
5. Zusammenfassung	73
6. Literaturverzeichnis	75
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	83
Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	Activated Clotting Time, Aktivierte Gerinnungszeit
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress-Syndrom, Akutes Lungenversagen
AT	Antithrombin
avWS	Acquired von-Willebrand-Syndrom, Erworbenes von- Willebrand-Syndrom
bzw.	beziehungsweise
cmH₂O	Zentimeter Wassersäule
CVVH(D)	Continuous Venovenous Hemodialysis, Kontinuierliche Hämodialyse
d	Tag
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie
DZ	Drehzahl
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation, Extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
etc.	und so weiter
F	Faktor
FFP	Fresh Frozen Plasma- Gefrorenes Frischplasma
g/dl	Gramm pro Deziliter
GP	Glykoprotein
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HC	Haemocomplettan
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HMWM	High Molecular Weight Multimers- Großmolekulare Multimere
HTG-Chirurgie	Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie
ICB	Intrazerebrale Blutungen
IE	Internationale Einheit
IE/h	Internationale Einheiten pro Stunde
IE/kg/h	Internationale Einheit pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
INR	International Normalized Ratio, Standardisierter Prothrombinzeit-Wert
IQA	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm (in dieser Arbeit entspricht es kgKG: Kilogramm Körpergewicht)
LAE	Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
Max	Maximum
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/h	Milligramm pro Stunde
mg/kg/h	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
Min	Minimum
ml	Milliliter
ml/h	Milliliter pro Stunde
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol pro Liter
mol	Mol
mμ/dl	Mikrogramm pro Deziliter
PPSB	Prothrombinkomplex
prä B-ALL	Vorstufe der Akuten Lymphatischen Leukämie der B-Zell-Reihe
s	Sekunde
Tab.	Tabelle

TF	Tissue Factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
t-PA	Tissue-Type Plasminogen Activator, Gewebespezifischer Plasminogenaktivator
Tsd.	Tausend
TXA	Tranexamsäure
vaECMO	Veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung
vgl.	vergleiche
vvECMO	Veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung
vvaECMO	Veno-veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung
vWF	Von-Willebrand-Faktor
vWS	Von-Willebrand-Jürgens Syndrom
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil
µmol/L	Mikromol pro Liter

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen:

Tabelle 1: Hereditäre Formen des vWS.	S. 11
Tabelle 2: Kollektivdaten der Patienten.	S. 27
Tabelle 3: Anzahl der ECMO-Systeme nach Gruppen.	S. 28
Tabelle 4: Grunderkrankungen der vvECMO-Patienten nach Häufigkeit.	S. 29
Tabelle 5: Aktuelle Erkrankung zum Zeitpunkt des vvECMO-Beginns.	S. 29
Tabelle 6: Relative Differenzwerte der zellulären Laborparameter und des Hb der ersten vier vvECMO-Therapietage mit Streuung beider Gruppen im Vergleich.	S. 33
Tabelle 7: Relative Differenzwerte der Gerinnungsparameter der ersten vier vvECMO-Therapietage mit Streuung beider Gruppen im Vergleich.	S. 35
Tabelle 8: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag mit Streuung beider Gruppen im Vergleich.	S. 38
Tabelle 9: Durchschnittliche Menge der substituierten Gerinnungsfaktoren mit Streuung beider Gruppen im Vergleich.	S. 41
Tabelle 10: Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Komplikationen während der gesamten vvECMO-Therapie beider Gruppen im Vergleich.	S. 43

Abbildungen:

Abbildung 1: Systematische Darstellung der ECLS-Systeme und ihrer Verwendung.	S. 3
Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung eines peripheren vvECMO-Systems.	S. 4/5
Abbildung 3: Interaktion des vWF mit den Thrombozyten während der primären Hämostase.	S. 6
Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade.	S. 8
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines vWF-Monomers mit Bindungsstelle für FVIII, GP der Thrombozyten, Kollagen und AMAMTS13.	S. 9
Abbildung 6: Vereinfachte schematische Darstellung des	

GPIIb/IIIa-Rezeptors der Thrombozyten.	S. 10
Abbildung 7: Flowchart Patientenselektion.	S. 17
Abbildung 8: Schritte der Seldinger-Technik.	S. 23
Abbildung 9: Durchschnittliche Heparindosis in den ersten vier Tagen der vvECMO-Therapie.	S. 30
Abbildung 10: Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit der vvECMO in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich.	S. 31
Abbildung 11: Durchschnittliche Drehzahl der vvECMO in den ersten vier Tagen der Therapie beider Gruppen im Vergleich.	S. 32
Abbildung 12: Relative Differenzwerte beider Gruppen für Hb und zelluläre Laborparameter im Vergleich.	S. 34
Abbildung 13: Relative Differenzwerte beider Gruppen für die Gerinnungsparameter im Vergleich.	S. 36
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitwahrscheinlichkeit für das vvECMO-System beider Gruppen im Vergleich.	S. 37
Abbildung 15: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich.	S. 39
Abbildung 16: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich.	S. 40
Abbildung 17: Durchschnittliche Menge der substituierten Gerinnungsprodukte pro Tag im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich.	S. 42
Abbildung 18: Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Patienten beider Gruppen im Vergleich.	S. 44
Abbildung 19: Anzahl der Patienten mit Blutungsereignissen beider Gruppen im Vergleich.	S. 45
Abbildung 20: Gesamtblutverlust pro Kilogramm Körpergewicht in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich.	S. 46
Abbildung 21: Durchschnittlicher Blutverlust über die Drainagen im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich.	S. 47

Abbildung 22: Dauer bis zum ersten Systemwechsel der vvECMO in Stunden beider Gruppen im Vergleich.	S. 48
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve über der Gesamt-Therapiedauer an der vvECMO in Stunden beider Gruppen im Vergleich.	S. 49
Abbildung 24: Anzahl der Patienten mit CVVH-Dialysebeginn während der vvECMO-Therapie beider Gruppen im Vergleich.	S. 50

1. Einleitung

1.1. ECMO und Gerinnung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine lebensrettende Therapie für Patienten mit kardialem und pulmonalem Versagen. Seit der ersten erfolgreichen vvECMO-Implantation 1971, bei einem verunglückten Motorradfahrer mit ARDS¹ und der ersten vaECMO bei einem Neugeborenen 1975², sind nach anfänglicher Stagnation die Anzahl der jährlich implantierten ECMOs sowie die Indikationen stetig gestiegen³⁻⁵. Größere Aufmerksamkeit erlangte die vvECMO-Therapie 2009 im Rahmen der Influenza H1N1-Pandemie^{6,7}, jedoch insbesondere im Zeitraum der Entstehung der vorliegenden Arbeit, wurde die Bedeutung der vvECMO-Therapie durch die SARS-Cov-2-Pandemie weltweit deutlich in den Fokus der Forschung gerückt⁸. Allein für den Zeitraum 2018-2022 listet die ELSO-Datenbank 101.655 implantierte ECMOs (39.825 vvECMOs), davon 13.466 bei Kindern und 8.190 bei Neugeborenen⁹. Trotz zunehmend besserem Outcome^{10,11} gehören jedoch lebensbedrohliche Thrombosen und Blutung durch Aktivierung des Gerinnungssystems weiterhin zu den häufigsten Komplikationen¹¹⁻¹³.

1.2. Acute Respiratory Distress Syndrome

Hierbei handelt es sich um eine Diagnose, die nach radiologischen, laborchemischen und klinischen Befunden erhoben wird. Häufig tritt das pädiatrische ARDS bei Pneumonie, Sepsis, Aspiration, Infektion, oder längerer mechanischer Beatmung auf und ist durch Lungenödembildung und einen fibrotischen Umbau der Lunge, mit zunehmend schlechterer Oxygenierung gekennzeichnet¹⁴. Die Schweregradeinteilung erfolgt bei Erwachsenen durch den sogenannten Horowitz-Quotienten und ist ein Indikator für den Grad der Oxygenierungsstörung. Er berechnet sich durch: P_aO_2/FiO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion). Bei einem

physiologischen Wert von 350-500mmHg und einem positiven endexpiratorischen Druck von $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$, ergibt sich die Diagnose eines milden ARDS bei 201-300mmHg, eines moderaten ARDS bei 101-200mmHg und eines schweren ARDS bei $\leq 100\text{mmHg}$ ¹⁵. Bei pädiatrischen Patienten kann diese Schweregradeinteilung, aufgrund der anatomischen und physiologischen Unterschiede und der niedrigeren Hypoxietoleranz, so nicht genau übernommen werden, daher wurde 2015 auf der Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference die Definition und der Schweregrad des pädiatrischen ARDS (PARDS) festgelegt und 2023 aktualisiert^{16,17}. Der Schweregrad des PARDS wird durch den Sauerstoffindex mit $\text{FiO}_2 * \text{mittlerer Atemwegsdruck} * 100 / \text{P}_{\text{aO}_2}$ bestimmt. Bei fehlender Möglichkeit einer arteriellen Blutgasanalyse kann auch der Sauerstoffsättigungsindex bestimmt werden, hierbei wird statt des P_{aO_2} die Sauerstoffsättigung (SpO_2) verwendet. Die Sauerstoffsättigung sollte für eine evaluierbare Bestimmung der Hypoxämie hierbei im Bereich 88-97% liegen. Ein Sauerstoffindex von 4-8 steht für ein mildes, 8-16 für ein moderates und >16 für ein schweres ARDS. Die Sterblichkeit bei einem schweren PARDS liegt bei 40%¹⁴.

Bei einem schwergradigen ARDS ist meist die Etablierung eines ECMO-Systems indiziert.

1.3. ECMO-Systeme

Extrakorporale Membranoxygenierung (kurz: ECMO) ist die Bezeichnung für organunterstützende Systeme außerhalb des intraoperativen Bereichs des kurz- und mittelfristigen Gebrauchs, welche mit weiteren, außerhalb des Körpers geführten, Unterstützungssystemen unter den Oberbegriff des ECLS (Extracorporeal Life Support) zusammengefasst werden (Abb. 1)¹⁸. Je nach Kanülenplatzierung haben diese ECMO-Systeme eine kreislaufunterstützende Funktion (kurz: vaECMO), eine rein lungenunterstützende Funktion (kurz: vvECMO) oder beide Funktionen (kurz: vvaECMO)⁷. Die Kanülierung erfolgt meist peripher, kann jedoch auch im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation zentral bei offenem Thorax erfolgen. Für die vorliegende Arbeit wird

im Weiteren nur auf die periphere Kanülierung sowie, zum einfacheren Verständnis, nur auf das vvECMO- und vaECMO-System eingegangen.

	ECLS (Extracorporeal Life Support)				
<u>System</u>	ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)			ECCO ₂ R (Extracorporeal Carbon Dioxide Removal)	
<u>Unterstützungsform</u>	va ECMO	wa ECMO	w ECMO	av ECCO ₂ R	wECCO ₂ R
<u>klinisches Bild</u>	Kardiales Versagen	Kardiopulmonales Versagen	Pulmonales Versagen	CO ₂ Retention	
<u>Einsatzgebiet</u>	- Kardiale Unterstützung - Extrakorporale Reanimation - Überbrückung bis zur Organtransplantation	Kardiale und respiratorische Unterstützung	Respiratorische Unterstützung	Lungenprotektion	

Abbildung 1: Systematische Darstellung der ECLS-Systeme und ihrer Verwendung (nach J. Schaffer¹⁸). Legende: vv- veno-venös, va- veno-arteriell.

1.3.1. vaECMO

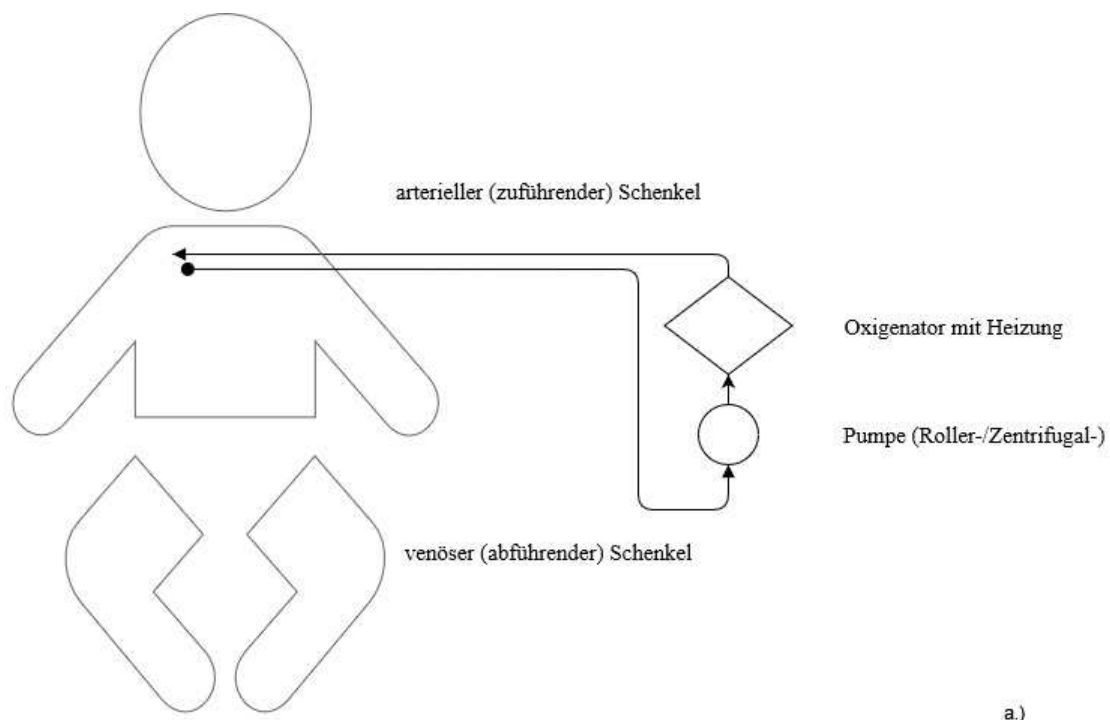
Eine veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung ist ein ECLS-Verfahren, welches bei einem therapieresistenten Herz-Kreislauf Versagen, mit und ohne Lungenbeteiligung, angewandt wird. Ebenso kann es postoperativ als Verlängerung der Unterstützung mit Herz-Lungen-Maschine nach kardiochirurgischer OP dienen. Weitere Einsatzgebiete sind eine extrakorporale kardiopulmonale Reanimation und eine extrakorporale Intervallunterstützung bis zur Organspende nach Exitus letalis^{18,19}.

Hierbei findet eine bivasale Kanülierung mit einem abführenden Schenkel im venösen System (bei Kindern meist V. femoralis oder V. jugularis) und einem zuführenden Schenkel im arteriellen System (bei Kindern meist A. femoralis, A. subclavia oder Aorta) statt. Ähnlich einer Herz-Lungen-Maschine wird das Blut mittels Zentrifugalpumpe und Oxygenator ohne Blut-Luft-Kontakt gefiltert, decarboxyliert und oxygeniert. Durch Einstellung der Drehzahl und Flussgeschwindigkeit kann so das Herzzeitvolumen verbessert und insbesondere der linke Ventrikel entlastet werden. Weiter können

Körpertemperatur, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt über das System gesteuert werden^{7,19}.

1.3.2. vvECMO

Ähnlich der vaECMO kann eine veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung bivasal, aber auch mittels einer monovasalen Doppellumenkanüle durchgeführt werden. Hierbei werden bei Kindern meistens die V. jugularis und V. femoralis kanüliert. Die vvECMO findet bei therapieresistentem Lungenversagen und insbesondere beim ARDS ihren Einsatz. Der Aufbau des vvECMO-Systems ist dem der vaECMO gleichzusetzen, jedoch ergibt sich durch die rein venöse Kanülierung keine kreislaufunterstützende Funktion¹⁹. Abbildung 2 zeigt vereinfacht die mono- und bivasale Kanülierung.



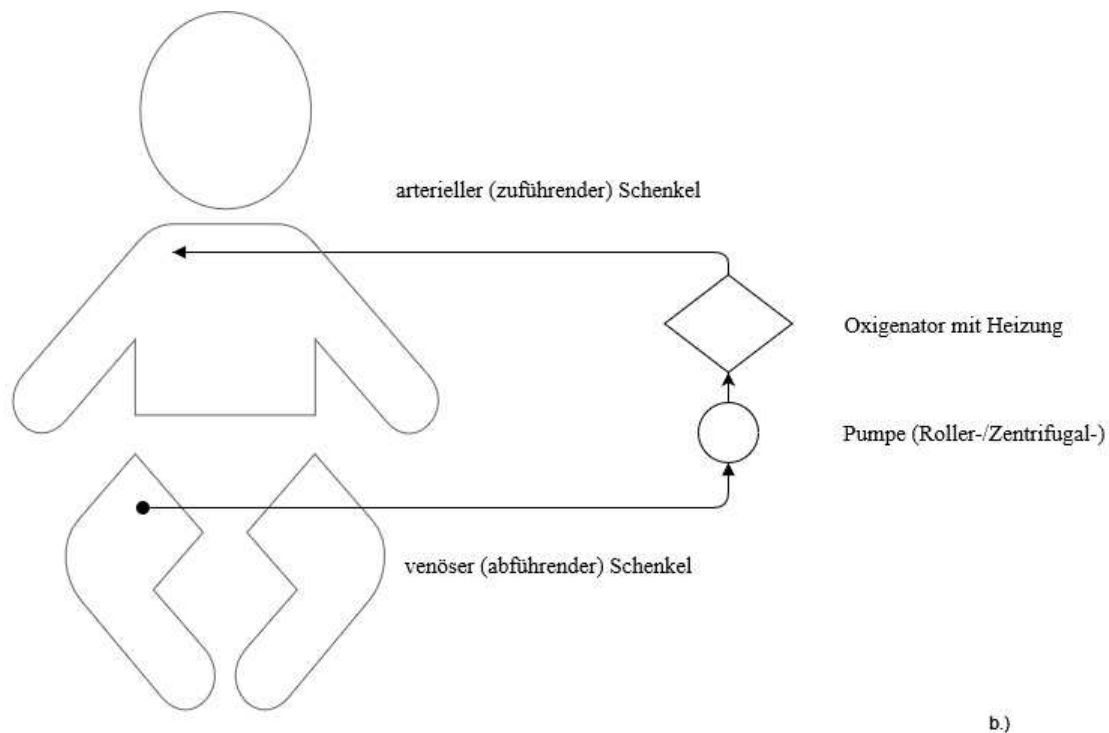


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung eines peripheren vvECMO-Systems: a.) Doppellumenkanülierung; b.) Zweifachkanülierung.

1.4. Gerinnungssystem und Hämostase

Die Blutstillung verläuft in zwei Hauptphasen, der primären und der sekundären Hämostase, welche jedoch ineinander übergehen. In der primären Phase erfolgt die Bildung eines primären Gefäßverschlusses durch Thrombozytenadhäsion und -aggregation, während in der sekundären Phase das Gerinnungssystem aktiviert wird und durch die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin eine Verfestigung des Gefäßverschlusses stattfindet. Zwischen beiden Phasen besteht eine enge funktionelle und zeitliche Verbindung, die ein koordiniertes Zusammenspiel für eine effektive Blutstillung erfordert²⁰.

1.4.1. Primäre Hämostase

Nach der initialen Vasokonstriktion bei einer Gewebeerletzung beginnt die Bildung eines provisorischen Blutgerinnsels aus aggregierten Thrombozyten. Freiliegendes, subendotheliales Bindegewebe führt zur Adhäsion der Thrombozyten durch die Interaktion der thrombozytären Glykoproteinrezeptoren

mit dem freiliegenden Kollagen, durch Bindung des an die Proteine der subendothelialen Matrix bindenden von-Willebrand-Faktors mit dem GPIIb/IX-Rezeptor des Thrombozyten (Abb. 3). Aktivierte Thrombozyten zeigen eine Veränderung in der Phospholipidzusammensetzung ihrer Membran, was eine verstärkte Bindung von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor und Plasmaproteinen ermöglicht. Durch Bindung des vWF an den GP1bIX-Rezeptor der Thrombozyten wird weiter deren Aggregation initiiert. Aus Thrombozyten freigesetztes ADP, Serotonin und Thromboxan A2 führt zu einer Verstärkung der Thrombozytenadhäsion. Die Aggregation der Thrombozyten untereinander erfolgt wiederum über den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor, der über Fibrinogenbrücken Thrombozyten miteinander vernetzt. Die Thrombozyten bilden ein vorläufiges, stabiles Thrombozytengerinnsel, welches den Blutverlust begrenzt. Gleichzeitig führt das veränderte Membranpotential der Thrombozyten zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und der Gerinnungsfaktoren und somit zur sekundären Hämostase²⁰⁻²².

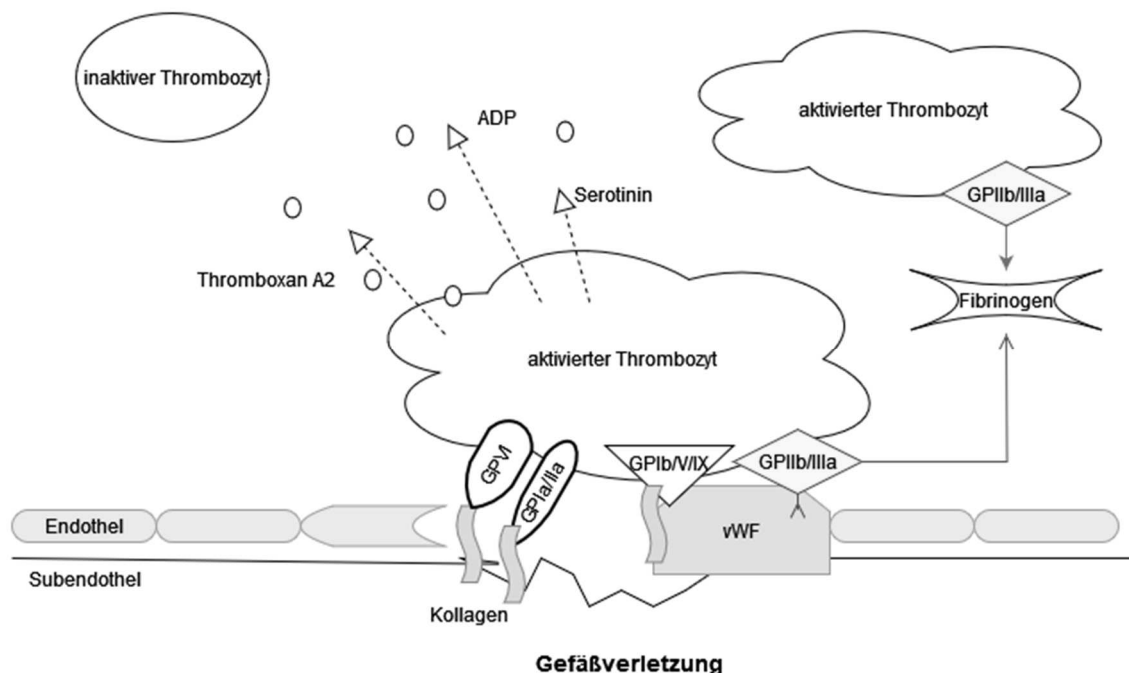


Abbildung 3: Interaktion des vWF mit den Thrombozyten während der primären Hämostase. Legende: ADP- Adenosindiphosphat, vWF- von-Willebrand-Faktor, GP- Glykoprotein.

1.4.2. Sekundäre Hämostase

Der primären Hämostase, welche durch die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten hervorgerufen und oft als „weißer Thrombus“ bezeichnet wird, folgt die sekundäre Hämostase, welche die eigentliche Gerinnungskaskade darstellt. Am Ende dieser Kaskade entsteht das eigentliche Gerinnsel, welches auch als „roter Thrombus“ bezeichnet wird²².

Das Gerinnungssystem wird durch zwei unterschiedliche Wege aktiviert, bei welchen verschiedene Gerinnungsfaktoren eine Rolle spielen und eine gemeinsame Endstrecke besitzen (Abb. 4). Zum einen gibt es den intrinsischen Weg, welcher durch Fremdoberflächen wie Reagenzgläser oder ECMO-System, aber auch durch die vermehrte Produktion von Kollagen, Kallikrein und Kininogen ausgelöst wird und durch im Blut befindliche Faktoren kaskadenartig abläuft. Der extrinsische Weg hingegen wird durch Gewebe- und Endothelverletzungen, wie in der primären Hämostase beschrieben, ausgelöst^{21,22}.

Der durch den intrinsischen oder extrinsischen Tenase-Komplex aktivierte Faktor X initiiert die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade und führt schließlich zur Quervernetzung der Fibrinmonomere zu einem komplexen, dreidimensionalen Fibrinpolymer (Abb. 4). Zusammen mit den im Fibringeflecht verankerten Thrombozyten bildet dies den endgültigen „roten Thrombus“²².

Die einzelnen Gerinnungsfaktoren werden mit römischen Ziffern benannt und lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen. Eine Gruppe von enzymatisch wirksamen Serinproteasen (Faktor II, VII, IX, X, XI, XII) oder Transglutaminasen (Faktor XIII), welche in ihrer aktivierten Form für die kaskadenartige Gerinnungsfolge verantwortlich sind und eine Gruppe von Cofaktoren, wie z.B. Faktor V, VIII, Calciumionen oder Tissue Factor, welche allein keinen enzymatischen Effekt haben. Ist ein Faktor aktiviert, so wird der römischen Ziffer der Buchstabe „a“ für „activated/aktiviert“ angefügt²².

Eine Sonderstellung nimmt Faktor I ein, welcher das Fibrinogen darstellt, und als aktivierter Faktor das Grundgerüst des Gerinnsels bildet²².

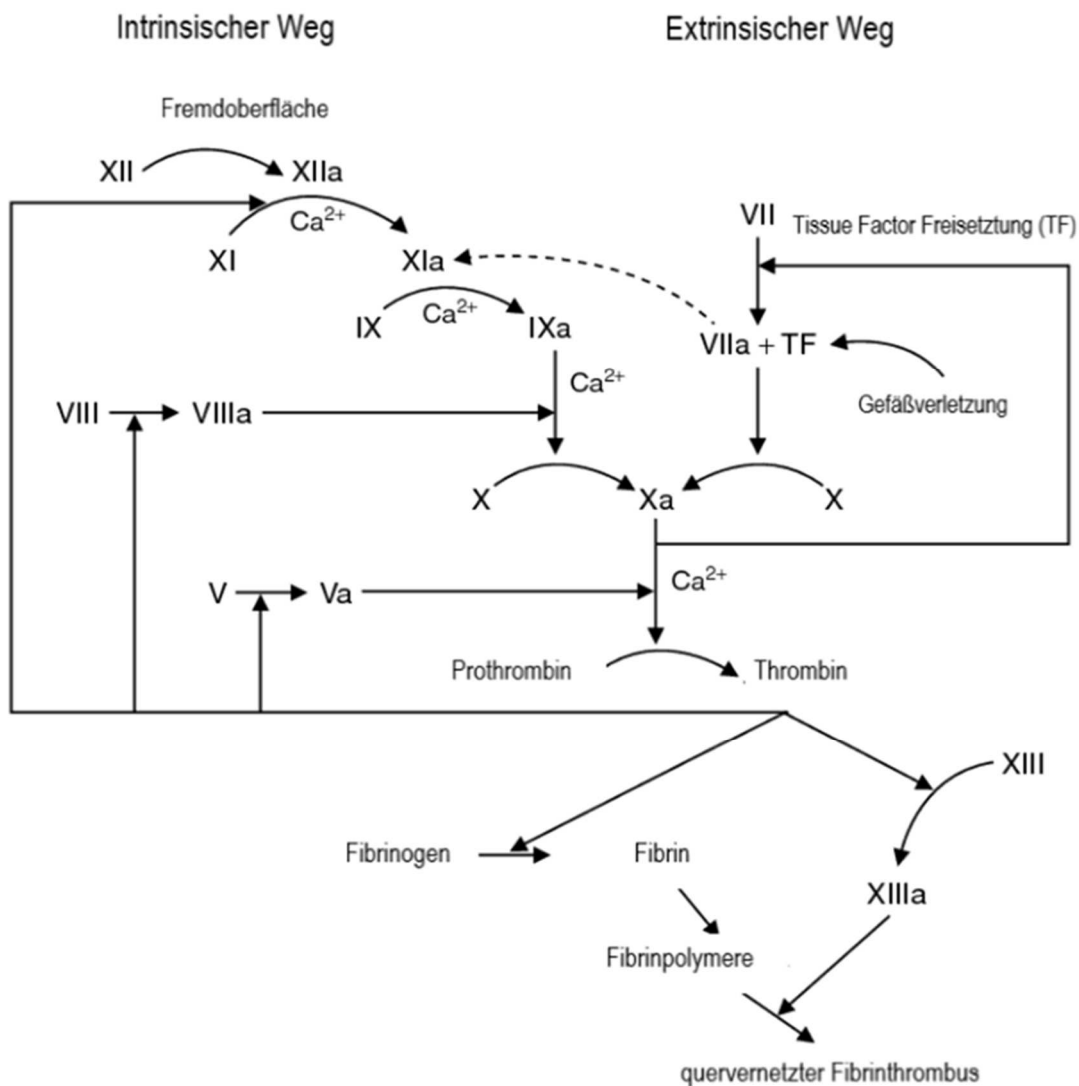


Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade. Nicht dargestellt: Inhibierung von Xa und Thrombin durch Antithrombin; Inhibierung von Va und VIIIa durch aktives Protein C; Inhibierung von VIIa durch TFPI. Stimulation von Protein C, V, VIII, XI und XIII durch Thrombin. Legende: F- Faktor, TF- Tissue Factor, Ca-Kalzium.

1.5. Formen und Entstehung des von-Willebrand-Syndroms

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (im Folgenden nur als von-Willebrand-Syndrom oder vWS bezeichnet), benannt nach seinen Erstbeschreibern Erik Adolf von Willebrand und Rudolf Jürgens, entsteht durch einen qualitativen oder quantitativen Mangel des blutgerinnungsunterstützenden von-Willebrand-Faktors²³. Es handelt sich bei dem vWF um ein Glykoprotein, welches sowohl von Megakaryozyten als auch von Endothelzellen, gebildet wird und als großes

Multimer, insbesondere bei der extrinsischen Gerinnungskaskade, mehrere wichtige Aufgaben übernimmt^{24,25}. So stabilisiert er zum einen die Aktivität des Faktor VIII während der Blutgerinnung und zum anderen initiiert er die Interaktion des Endothels mit dem Faktor VIII. Die Thrombozytenadhäsion und -aggregation wird, durch Binden des frei im Plasma vorkommenden vWF mit dem Kollagen des freiliegenden Bindegewebes und dem von-Willebrand-Rezeptors der Thrombozyten, stimuliert (Abb. 5). Abgebaut werden die großem vWF-Multimere durch die Metalloprotease ADAMTS13 (kurz für: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains)²⁶.

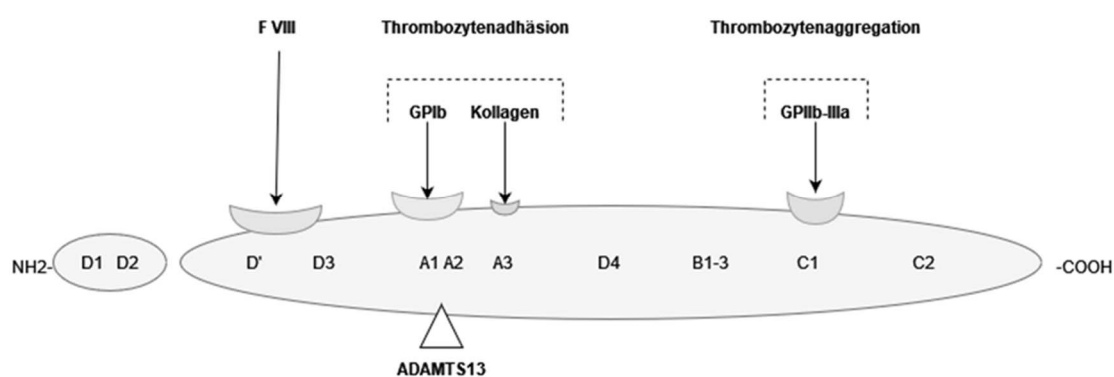


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines vWF-Monomers mit Bindungsstelle für FVIII, GP der Thrombozyten, Kollagen und ADAMTS13. Legende: GP- Glykoprotein, F- Faktor, ADAMTS13- A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains.

Für die Thrombozytenadhäsion und somit für einen wichtigen Teil der primären Hämostase, spielt der GPIb-IX Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche die größte Rolle. Hierbei handelt es sich um einen heterotetrameren Glykoproteinrezeptorkomplex mit den Untereinheiten GPIb α , GPIb β und GPIX. Diese treten meist mit GPV im GPIb/V/IX-Komplex auf, wobei GPV hier nur eine untergeordnete Rolle spielt (Abb. 6). Die GPIb α -Untereinheit besitzt hierbei eine Bindungsstelle für die A1-Domäne des vWF-Kollagenkomplexes und trägt so zur Adhäsion des Thrombozyten an das verletzte Endothel bei^{26,27}. Neben den Bindungsstellen für vWF und Thrombin besitzt die GPIb α -Untereinheit aber auch Bindungsstellen für P-Selektin, Integrin MAC-1, Faktor XI und XII, hochmolekulares Kininogen sowie Thrombospondin. Ein Mangel an oder ein

defekter GPIb-IX-Komplex geht mit dem klinischen Bild des Bernard-Soulier-Syndroms und schwersten Blutungen einher^{26,27}.

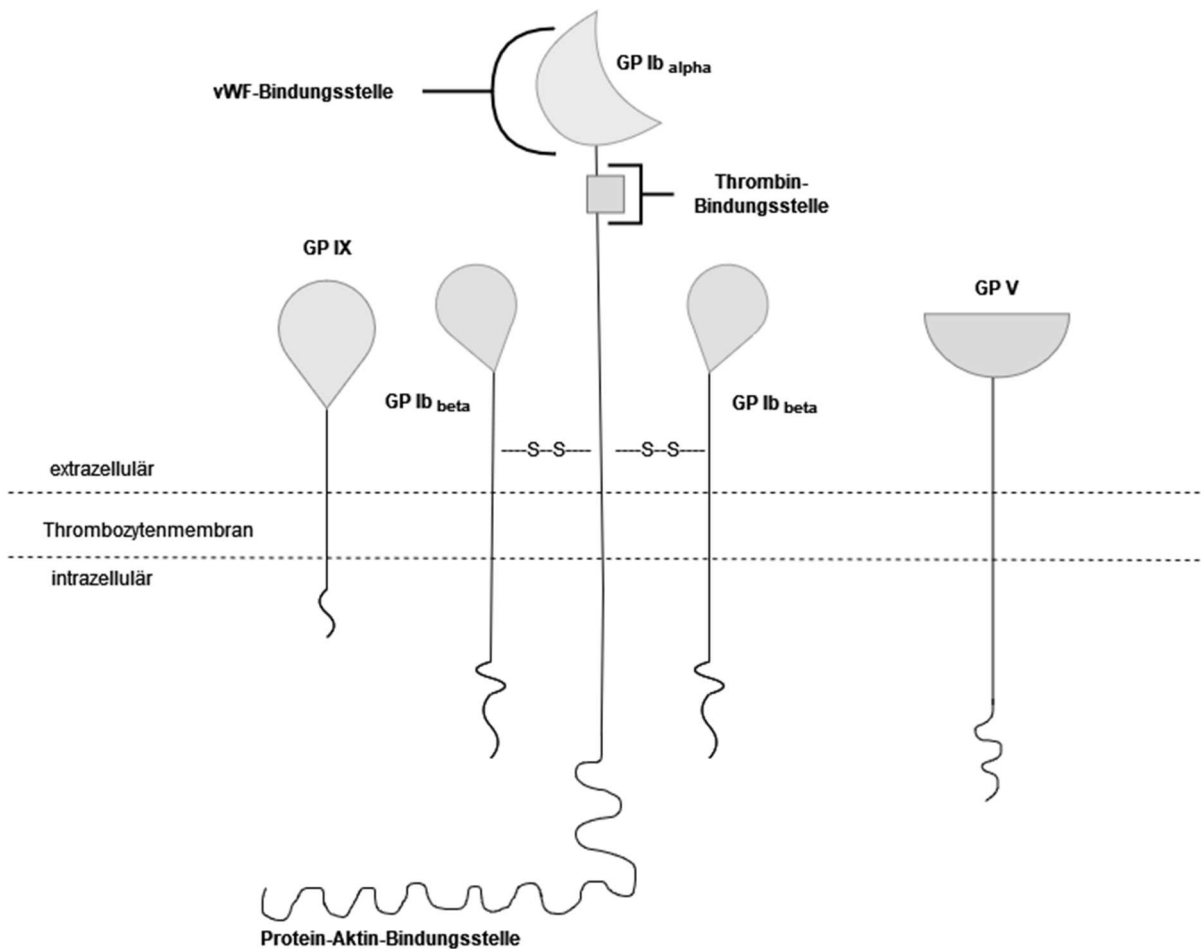


Abbildung 6: Vereinfachte schematische Darstellung des GPIb/V/IX-Rezeptors der Thrombozyten. Legende: GP- Glykoprotein, vWF- von-Willebrand-Faktor.

1.5.1. Hereditäre Formen des von-Willebrand-Syndroms

Das vWS gehört mit zu den häufigsten Gründen hämorrhagischer Diathese. Hierbei werden vier Formen unterschieden, drei hereditäre und eine erworbene Form.

Die autosomal meist dominant vererbten Formen werden in drei Kategorien eingeteilt und seien hier nur kurz erwähnt (Tab. 1). Typ 1 ist ein leichter quantitativer Mangel des vWF. Hier produzieren die Patienten insgesamt weniger, aber funktionsfähigen vWF. Dies ist die häufigste Form der hereditären vWS-Formen. Anders verhält es sich bei Typ 2. Es handelt sich hierbei um einen

qualitativen Defekt des vom Körper produzierten vWF, dessen Diagnosestellung durch die in der Breite verfügbaren Standard-Labortests insgesamt erschwert ist²³. Typ 3 zeichnet sich durch ein vollständiges Fehlen des vWF aus und ist somit die schwerste der drei Formen.

Tabelle 1: Hereditäre Formen des vWS (Legende: vWF- von-Willebrand-Faktor, GP- Glykoprotein, F- Faktor):

<u>Typ</u>	<u>Erklärung</u>
Typ 1	Partieller Mangel des vWF (quantitativ)
Typ 2	Defekt des vWF (qualitativ)
Typ 2 A	Verminderte vWF-abhängige Thrombozytenadhäsion bei selektiver Verminderung der großen vWF-Multimere (Mutation mit vorzeitigem Kettenabbruch)
Typ 2 B	Erhöhte Bindungsaffinität des vWF zu thrombozytärem GPIIb
Typ 2 M	Verminderte vWF-abhängige Thrombozytenadhäsion ohne selektive Verminderung der großen vWF-Multimere (Mutation an der Rezeptor-Bindungsstelle des vWF)
Typ 2 N	Verminderte Bindungsaffinität des vWF zu FVIII
Typ 3	Vollständiges Fehlen des vWF (quantitativ)

1.5.2. Erworbenes von-Willebrand-Syndrom

Für die vorliegende Arbeit soll in erster Linie auf die erworbene Form des vWS, auch acquired Von-Willebrand-Syndrom (kurz: avWS), eingegangen werden, auch wenn Klinik, Diagnostik und Therapie oft denen der anderen Formen entsprechen^{23,26,27}.

Das erworbene vWS wurde erstmals 1968 bei einem pädiatrischen Patienten mit systemischem Lupus erythematosus beschrieben und tritt bei verschiedenen Grunderkrankungen auf²⁶. Die häufigsten sind lympho- und myeloproliferative

Neoplasien, wie eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das Multiple Myelom oder eine essentielle Thrombozythämie. Aber auch Autoimmunerkrankungen und kardiale Erkrankungen können Ursache eines avWS sein²⁶. In der Herzchirurgie kommt es durch längeren intravasalen Kontakt zu Fremdoberflächen wie Herzklappen, ECMO-Systemen, Herzunterstützungssystemen oder systemisch-pulmonalen Shunts mit hohen Druckgradienten, zu einem avWS. Aber auch angeborene Herzfehler, wie Aorten- oder Pulmonalstenosen, Ventrikelseptumdefekte oder ein persistierender Ductus arteriosus, können durch die damit verbundenen Scherkräfte zur Konformitätsänderung der HMWM des vWF mit folgender Proteolyse durch ADAMTS13 und somit primär zu einem qualitativen und später zu einem quantitativen Mangel führen^{25,28-32}.

Die Patienten fallen durch eine verstärkte Blutungsneigung, insbesondere an Haut und Schleimhäuten, auf. Im Routinelabor zeigt sich gelegentlich eine verlängerte aPTT, sowie häufig eine erniedrigte Thrombozytenzahl und ein erniedrigter FVIII-Wert³³. Je nach Art und Dauer des Fremdoberflächenkontaktes kann das avWS unterschiedlich stark ausgeprägt sein²³. Spezifischere Tests, wie ein erniedrigtes Verhältnis der vWF-Bindungsstellen für Ristocetin oder Kollagen oder des GPIIb-Makrokomplexes zum vWF-Antigen (vWF:RCo/vWF:Ag; vWF:CB/vWF:Ag; GPIIbM/vWF:Ag), können den Verdacht bestätigen. Dauer und Qualität der Ergebnisse kann hierbei stark variieren^{23,26,31,34-36}.

1.6. Hämostase während der ECMO

Während der ersten zwei Stunden der ECMO katalysieren aktivierte Thrombozyten eine erhöhte Thrombinbildung. Dies zeigt sich durch Anstiege der Konzentration von Thrombin-Antithrombin-Komplexen und D-Dimeren. Endothelzellen, die mit aktivierten Thrombozyten in Kontakt kommen, wandeln an ihrer Oberfläche ebenfalls extrazelluläres Prothrombin in Thrombin um. Aktivierte Thrombozyten setzen sich an den Oberflächen des ECMO-Systems und insbesondere im Oxygenator ab. Diese Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgt nicht nur an der Oberfläche des ECMO-Systems, sondern auch im

Gefäßsystem der Patienten und führt zu Mikro- und Makrothrombosen. Konsekutiv kommt es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und gleichzeitiger Blutungsneigung. Der Effekt der Kontaktaktivierung verlangsamt sich nach 48 Stunden an der ECMO. Als Grund hierfür wird ein, aus Proteinen und zellulären Bestandteilen, entstehender Biofilm auf der Oberfläche des ECMO-Systems angenommen³⁷. Die fortwährende Oberflächenaktivierung der Thrombozyten und Endothelzellen regt wiederum den Tissue Plasminogen Activator (tPA) an Plasmin zu aktivieren. Das proinflammatorische Plasmin wiederum aktiviert einerseits Thrombozyten, führt gleichzeitig aber zur Fibrinolyse und zur Spaltung des GPIIb-IX-Rezeptors. Dies führt zu einem Gleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Reaktionen³⁷⁻³⁹.

Auch das Komplementsystem wird durch den Kontakt mit der künstlichen Oberfläche über C3a und C5a aktiviert und setzt so in erster Linie proinflammatorische Zytokine frei. Diese Entzündungsreaktion erhöht das Thromboserisiko⁴⁰.

Die Scherkräfte des ECMO-Systems führen zu der bereits beschriebenen Konformitätsänderung der vWF-Multimere. Diese gestreckte Konformität kann einerseits zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen, was bei verletztem Gewebe im gesunden Menschen gewünscht ist, führt aber andererseits zu einer leichteren Proteolyse durch ADAMTS13 (Abb. 5), dessen Bindungsstelle ebenfalls an der A1 Domäne liegt^{29,39}. So zeigt sich bei fast allen pädiatrischen Patienten unter ECMO-Therapie ein avWS^{41,42}.

Ein weiterer Effekt dieser Scherkräfte ist der Verlust der Adhäsionsrezeptoren GPIIb α und GPVI auf den Thrombozyten durch freies Hämoglobin, insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen^{39,41}.

Um das Thromboserisiko durch das einliegende Fremdmaterial im Körper zu verringern, wird wie bei der Herz-Lungen-Maschine meist unfraktioniertes Heparin zur Antikoagulation verwendet, da es, durch die Wirkbeschleunigung des Antithrombin um den Faktor tausend, sehr effektiv ist⁴². Zudem ist Heparin günstig, wird mit langjähriger Erfahrung verwendet und besitzt mit Protamin ein

schnell wirksames Antidot. Nur in seltenen Fällen z. B. bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie oder Leberinsuffizienz wird auf andere, ähnlich wirkende Medikamente wie Argatroban oder Bivalirudin umgestellt⁴⁰.

1.7. Antifibrinolytika

Neben Transfusion von vWF-haltigen Präparaten und Stimulation der Expression durch Medikamente wie Desmopressin, sind Antifibrinolytika die wichtigsten Wirkstoffe zur Behandlung des avWS in der ECMO-Therapie. Die drei bedeutendsten sind hierbei Aprotinin, ϵ -Aminokaprinsäure und Tranexamsäure^{43,44}.

Aprotinin ist ein Serinanalogen und bindet kompetitiv an die Serinbindungsstelle des Plasmin. Somit wird die Fibrinolyse durch Plasmin verlangsamt. In höheren Konzentrationen inhibiert Aprotinin indirekt FXIIa durch Bindung an Kallikrein. Früher häufig in der Kardiochirurgie eingesetzt, wurde Aprotinin 2007 nach der BART-Studie (Blood conservation using antifibrinolytics) aufgrund schwerwiegender renaler und kardialer Toxizität mit hoher Mortalität, zeitweise vom internationalen Markt genommen⁴⁵ und 2011 für einige Patientengruppen wieder freigegeben⁴⁶. In der pädiatrischen Intensivmedizin ist es heute nicht vertreten.

ϵ -Aminokaprinsäure ist ein synthetisches Lysinanalogen, bindet kompetitiv an die Lysinbindungsstelle des Plasminogens und verhindert so zum einen die Fibrinolyse durch Plasmin und zum anderen hemmt es die plasmininduzierte Spaltung der GPIIb-IX-Rezeptoren der Thrombozyten. Weiter hebt ϵ -Aminokaprinsäure, durch die Inhibierung von Plasmin dessen thrombozytenaktivierenden und inflammatorischen Effekt auf. Im Vergleich zu Tranexamsäure ist es kostengünstiger und wird in erster Linie in den Vereinigten Staaten verwendet^{47,48}.

Tranexamsäure ist die zyklische Form der ϵ -Aminokaprinsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure). TXA wird ebenso wie ϵ -Aminokaprinsäure synthetisch hergestellt, hat aber bei gleicher Wirkungsweise

eine zehnfach höhere antifibrinolytische Wirkung⁴⁸. TXA kann sowohl intravenös als auch lokal (z.B. oral bei Mukosablutungen) angewendet werden und hat eine orale Bioverfügbarkeit von 30-50%.

Nicht indiziert sind ϵ -Aminokapronsäure und Tranexamsäure bei Blutungen im Harntrakt, da es zur Verlegung der Harnwege und Tamponade durch Koagel kommen kann⁴⁸.

1.8. Fragestellung

Die vorliegende Dissertation behandelt die Frage, ob die Gabe von Tranexamsäure, während der vvECMO-Therapie, einen Einfluss auf das Patientenoutcome, die Lebensdauer des ECMO-Systems, oder das Auftreten von Blutungs- und thromboembolischer Komplikationen hat. Weiter, ob die Gabe von Tranexamsäure signifikanten Einfluss auf die Transfusions- und Hämostatikagabe, sowie die Laborwerte hat.

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1. Zulassung der Ethikkommission

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation retrospektiv analysierten und ausgewerteten Patientendaten stammen ausschließlich aus der zentralen Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen. Diese Daten und Laborwerte wurden während des klinischen Aufenthalts zur Diagnostik und Therapie erhoben. Die Ethikkommission äußert daher keine Bedenken zur anonymisierten und retrospektiven Auswertung. Ein nachträgliches Einholen der Einwilligung der Eltern wird daher von der Ethikkommission nicht als nötig erachtet. Der Antrag wurde am 09.03.2017 mit der Ethiknummer 096/2017BO2 genehmigt.

2.2. Patientenkollektiv und erhobene Daten

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten der Patienten analysiert, welchen zwischen Januar 2010 und Februar 2019 am Universitätsklinikum Tübingen eine veno-venöse ECMO implantiert wurde. Hierbei wurden ausschließlich Patienten in die Analyse miteinbezogen, die zum Zeitpunkt der Implantation unter 18 Jahre alt und für mindestens 24 Stunden an das vvECMO-System angeschlossen waren. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 24 Patienten im Alter zwischen 14 Stunden und 15 Jahren (Median 4,8 Jahre). Von diesen Patienten wurden die Daten und Laborparameter des ersten vvECMO-Zyklus, also bis zum ersten Systemwechsel oder falls nicht vorhanden bis zum Abgang vom System, erhoben. Da ein erworbenes vWS bereits nach wenigen Stunden erkennbar ist und um einen vergleichbaren Zeitraum für beide Gruppen mit möglichst vollständigen Datensätzen zu analysieren, wurde der Zeitraum der ersten vier Tage analysiert. Patienten mit vvECMO-Unterstützung kürzer als 72 Stunden, wurden aus der anschließenden Analyse herausgenommen (Abb. 7). Ende 2014 wurde die Gabe von Tranexamsäure während einer ECMO-Therapie als Standard auf der pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen eingeführt. Hieraus ergibt sich die Verteilung der beiden zu vergleichenden Gruppen, wobei Gruppe 1 Patienten ohne Gabe von Tranexamsäure während der vvECMO-Therapie in den Jahren 2010 bis 2014 und Gruppe 2 Patienten mit Gabe von Tranexamsäure während der vvECMO-Therapie in den Jahren 2015 bis 2019 beinhaltet. Dabei ergibt sich für die finale Auswertung eine Verteilung von 7 Patienten in Gruppe 1 und 13 Patienten in Gruppe 2. In beiden Gruppen wurden allgemeine Daten wie Alter, Geschlecht und Gewicht, sowie ECMO spezifische Daten (ECMO-System, Punktionsstelle, Kanülenart, Dauer der vvECMO-Therapie, Fluss der vvECMO, Drehzahl der Rollerpumpe), Laborparameter (Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Hb, Quick, aPTT, D-Dimere, AT, Faktor XIII) und Blut- und Gerinnungsproduktgabe (LAE, FFP, TK, Antithrombin-Konzentrat, Fibrinogenkonzentrat, Faktor XIII-Konzentrat, Tranexamsäure, Heparin, Prothrombinkomplex-Konzentrat, FVIII/vWF-Konzentrat, rekombinanter Faktor VIIa) erhoben.

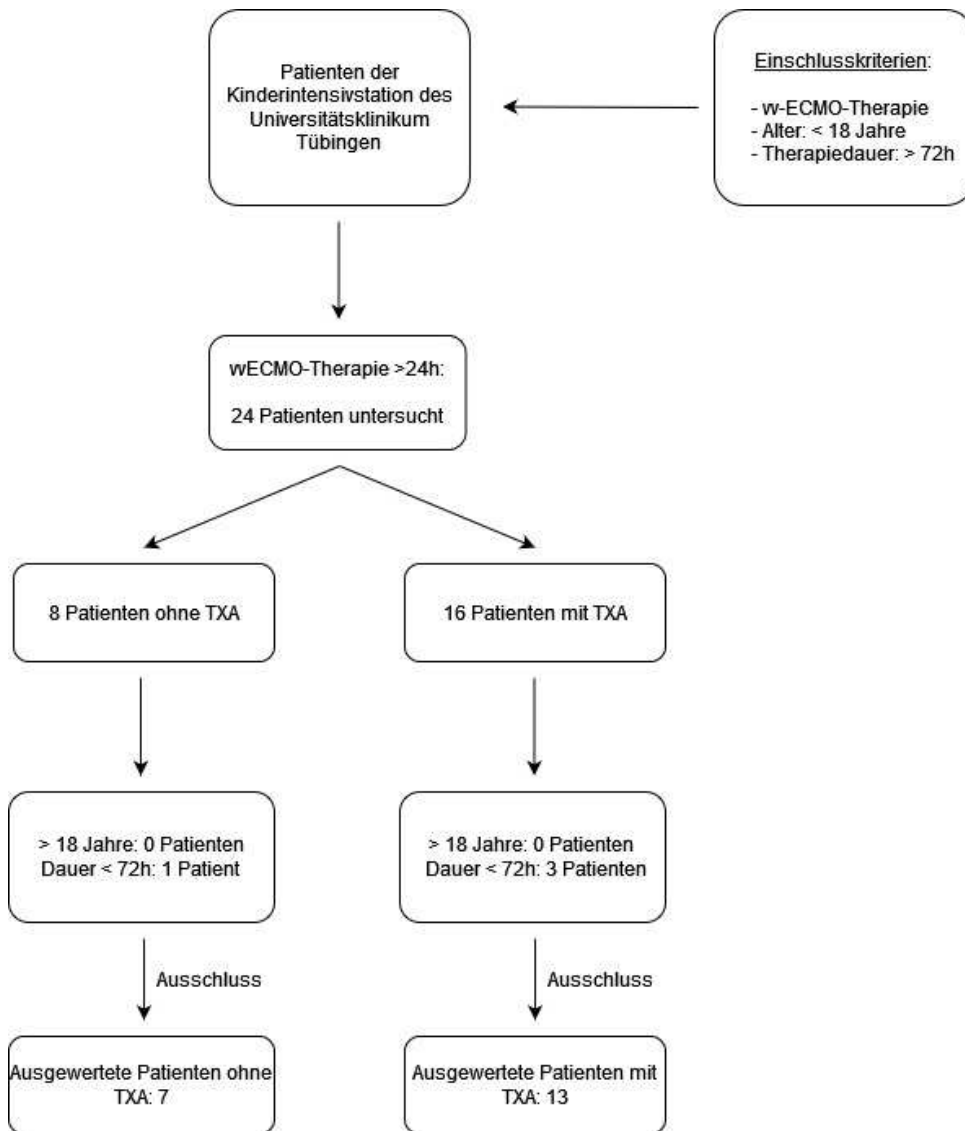


Abbildung 7: Flowchart Patientenselektion. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, h- Stunden, TXA- Tranexamsäure.

2.3. Labordiagnostik

Für die vorliegende Dissertation wurden folgende Laborparameter retrospektiv erhoben (da Referenzwerte je nach Labor und Alter der Patienten stark abweichen, werden diese hier nicht mitaufgeführt).

2.3.1. Korpuskulärer Anteil des Blutes

Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten (kurz: Neutrophile) und Erythrozyten werden maschinell, mittels Computer ausgezählt und folglich kann

schnell ein quantitativer Mangel an einem der Blutbestandteile festgestellt werden.

2.3.2. Hb

Der Hämoglobinwert wird in g/dl angegeben und ist, zusammen mit der Erythrozytenzahl, ein wichtiger diagnostischer Marker für Anämien, sowie als freies Hämoglobin bei Hämolyseverdacht.

2.3.3. Quick

Der Quick-Wert entspricht der Prothrombinzeit in Sekunden und wird in Prozent angegeben, wobei es sich bei dem Referenzwert um gepooltes Normalplasma handelt, welchem der Wert 100% zugeordnet wird. Der Quick-Wert gibt Auskunft über das extrinsische Gerinnungssystem. Um eine Standardisierung aller Labore zu erhalten und somit Messabweichungen auszugleichen, wird der Quick-Wert oft als INR angegeben. Hierbei wird dem Normalplasma der Wert 1 zugeordnet.

2.3.4. aPTT

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit wird in Sekunden angegeben und gibt Auskunft über das intrinsische Gerinnungssystem. In Kombination mit Antithrombin wird es zum Monitoring der Heparintherapie verwendet.

In der vorliegenden Arbeit musste die aPTT aus der Analyse herausgenommen werden, da es im September 2014 zu einer Anpassung der Reagenzien im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen kam und somit eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden konnte.

2.3.5. Faktor XIII

Faktor XIII wird als fibrinstabilisierender Faktor erst am Ende der Gerinnungssysteme aktiv und kann somit weder mit der aPTT, noch mit dem Quick-Wert erfasst werden. Es ist daher nötig eine direkte Konzentrationsbestimmung durchzuführen, um einen Mangel und eine davon ausgehende Gerinnungsstörung zu erkennen. Faktor XIII wird in Prozent wiedergegeben, wobei auch hier gepooltes Normalplasma als Referenzwert dient.

2.3.6. Fibrinogen

Fibrinogen, auch Faktor I genannt, wird in mg/dl gemessen. Zusammen mit den D-Dimeren kann hier zwischen einem Fibrinogenmangel z.B. aufgrund einer Synthesestörung, und eines vermehrten Verbrauchs im Rahmen einer DIC unterschieden werden.

2.3.7. Antithrombin

Antithrombin wird, zusammen mit der aPTT, zur Überwachung der Heparintherapie verwendet. Gemessen wird Antithrombin in Prozent. Auch hier entspricht der Referenzwert dem gepoolten Normalplasma. Erniedrigtes Antithrombin kann zu einer Erhöhung des Thromboserisikos führen.

2.3.8. D-Dimere

D-Dimere als Abbauprodukte der Fibrinpolymere werden in µg/dl gemessen. Sie können zum Ausschluss einer Lungenembolie und Tiefenbeinvenenthrombose dienen. Es handelt sich hierbei jedoch um einen negativ prädiktiven Wert. Der Nachweis von D-Dimeren ist daher kein Nachweis einer Thrombose oder Embolie. Zusammen mit Fibrinogen können D-Dimere aber als differentialdiagnostischer Parameter bei Verdacht einer DIC oder als Verlaufsparemeter einer Verbrauchskoagulopathie herangezogen werden.

2.4. Medikamente und Blutprodukte während der ECMO-Therapie

2.4.1. Blutprodukte

Hierbei handelt es sich um zelluläre, plasmatische humane Blutbestandteile oder Vollblut. Die hier verwendeten Blutprodukte sind LAE, TK und FFP. LAE ist ein aus Vollblut gewonnenes Konzentrat aus Erythrozyten, aus welchem weitestgehend alle Leukozyten entfernt wurden. TK ist ein meist gepooltes, aus mehreren Spendern gewonnenes, Konzentrat aus Thrombozyten. Bei FFP handelt es sich um aus Vollblut gewonnenes, schockgefrorenes Plasma, welches weitgehend frei von korpuskulären Blutbestandteilen ist.

2.4.2. Unfraktioniertes Heparin (Liquemin®)

Hierbei handelt es sich um aus Schweinemukosa gewonnenem Natriumheparinat, welches unter anderem in der Pädiatrie seinen Einsatz findet.

Heparin wird zur Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse eingesetzt und ist insbesondere zum mittelfristigen Einsatz bei Fremdoberflächenkontakt des Gefäßsystems durch Katheter, Prothesen und HLM-Systemen, unter engmaschiger Kontrolle der Laborparameter, geeignet. So auch bei den, für diese Arbeit untersuchten, ECMO-Systemen.

Es handelt sich um einen Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäure-Ester, welcher, durch seine negative Ladung, einen Komplex mit Antithrombin bildet und es enzymatisch aktiviert. In hohen Dosen inaktiviert Heparin zusätzlich Thrombin und beeinflusst die Thrombozytenfunktion⁴⁹.

2.4.3. Tranexamsäure (Cyclocapron®)

Cyclocapron® ist der Handelsname der Tranexamsäure mit dem chemischen Namen Trans-4-(aminomethyl)cyclohexancarboxylsäure. Hierbei handelt es sich um ein synthetisches Lysinanalogon und somit um einen kompetitiven Inhibitor des Plasminogenaktivators durch Bindung an die Lysinbindungsstelle des t-PA-Plasminogenkomplexes. In hoher Konzentration wirkt TXA auch als nicht-kompetitiver Inhibitor des Plasmin und verhindert somit eine Plasmin-induzierte Spaltung des GPIbIX-Rezeptors. Tranexamsäure wirkt somit antifibrinolytisch und stabilisiert die Bindung zwischen Thrombozyten und vWF. TXA hat eine ähnliche Wirkung wie Aminocapronsäure, jedoch in vitro 10-fach potenter. TXA wird bei generalisierter oder lokaler Hyperfibrinolyse, wie sie insbesondere bei einem Polytrauma vorkommt, eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete sind die Therapien zur Reduktion peri- oder postoperativer Blutungen⁴⁹.

2.4.4. Fibrinogenkonzentrat (Haemocomplettan®)

Bei HC handelt es sich um humanes Fibrinogen, welches bei kongenitaler oder, im Rahmen von Lebersynthesestörungen oder erhöhtem Verbrauch, erworbener Hypofibrinogenämie eingesetzt wird. Es findet insbesondere zur Behandlung, aber auch Prophylaxe starker und lebensbedrohlicher Blutungen Anwendung.

Fibrinogen, auch Faktor I genannt, wird mittels Thrombin, Calciumionen und Faktor XIIIa zu einem dreidimensionalen Fibrinpolymer und wirkt so als Antihämorrhagikum⁴⁹.

2.4.5. Antithrombin-Konzentrat (Kybernin®)

Das humane Antithrombin wird zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen bei angeborenem oder erworbenem Antithrombinmangel eingesetzt.

Antithrombin ist ein Glykoprotein, welches als Serin-Proteaseinhibitor Thrombin, Faktor Xa, sowie den Kontaktaktivator des intrinsischen Systems und den VIIa/Tissue Factor-Komplex hemmt. Ebenso ist der antikoagulatorische Effekt von Heparin nur mit Vorhandensein von Antithrombin wirksam⁴⁹.

2.4.6. Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin®)

Bei Fibrogammin® handelt es sich um humanen inaktiven Faktor XIII. Es kommt zur Prophylaxe bei kongenitalem Faktor XIII Mangel oder zur Therapie bei, durch erworbenen Faktor XIII Mangel verursachter, hämorrhagischer Diathese, sowie bei Wundheilungsstörungen zum Einsatz.

Faktor XIII verbindet enzymatisch als aktivierter Faktor die Aminosäuren Lysin und Glutamin der Fibrinmoleküle und stabilisiert so das dreidimensionale Fibrinpolymer⁴⁹.

2.4.7. Prothrombinkomplex-Konzentrat (Beriplex®), FVIII/vWF-Konzentrat (Haemate®) und rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®)

Weiter in das Gerinnungssystem eingreifende Medikamente, welche in der vorliegenden Datenanalyse jedoch nur sporadisch und meist erst gegen Ende der Therapie als „letzter Therapieversuch“ gegeben worden sind:

- Beriplex®, der humane Prothrombinkomplex PPSB, bestehend aus den Faktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S⁴⁹.
- Haemate®, eine Kombinationslösung aus humanem Faktor VIII und humanem vWF⁴⁹

- NovoSeven®, mit dem rekombinanten Wirkstoff Eptacog alfa, welcher analog zu aktiviertem Faktor VII wirkt und bei schwerer Hämophilie (mit Faktor VIII und Faktor IX Antikörpern) oder Faktor VII Mangel eingesetzt werden kann⁴⁹.

2.5. Implantation der vvECMO

Die vvECMO wurde bei allen Patienten mittels Seldinger-Technik unter sterilen Bedingungen im OP oder auf der Kinderintensivstation durch das Team der HTG-Chirurgie eingebracht. Hierbei wurden der arterielle (zuführende) Schenkel über die V. jugularis rechts und der venöse (abführende) Schenkel über die V. femoralis rechts oder, als Avalon-Doppellumenkanüle zusammen mit dem arteriellen Schenkel, in die V. jugularis eingebracht.

Die Seldinger-Technik ist benannt nach dem schwedischen Arzt Sven Ivar Seldinger, welche er erstmals 1953 in Acta Radiologica publizierte und heute ein standardisiertes Verfahren beim Einführen von venösen und arteriellen Kathetern ist. Hierbei wird das Gefäß zuerst mittels einer Hohlnadel punktiert und ein flexibler, engspiralig-gewundener Führungsdraht bis zu seiner Markierung durch das Lumen der Nadel in das Gefäß eingeführt. Die Punktionsnadel wird hieraufhin entfernt und mittels Dilatatoren wird über den Draht die Punktionsstelle stufenweise auf den benötigten Durchmesser erweitert. Nun wird der eigentliche Katheter über den Draht in das Gefäß eingeführt und der Führungsdraht entfernt (Abb. 8)⁵⁰.

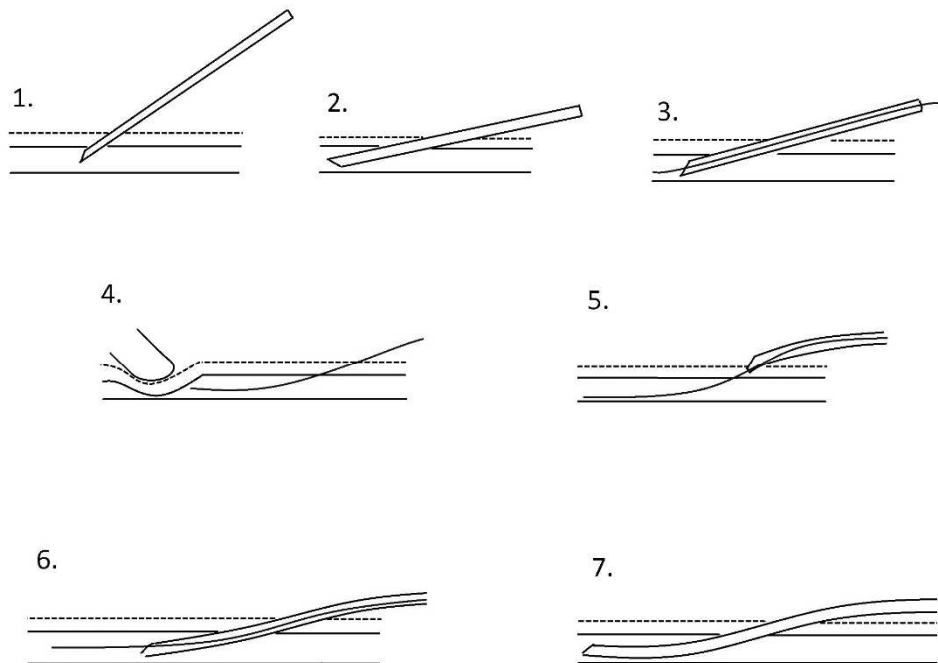


Abbildung 8: Schritte der Seldinger-Technik: 1.+2.) Punktion des arteriellen oder venösen Gefäßes mittels Hohlnadel und Vorschieben der Nadel im Gefäß 3.) Einführung des Führungsdrahtes 4.) Zurückziehen der Punktionsnadel und Kompression des Gefäßes 5.) Aufziehen des Katheters auf den Draht 6.) Vorschieben des Katheters in das Gefäß 7.) Zurückziehen des Drahtes⁵⁰.

Die beiden Katheter werden an der Haut des Patienten mit Polyesternähten fixiert, mit dem ECMO-System luftleer konnektiert und die Oxygenierung wird gestartet.

2.6. Statistische Analyse

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel Version 16.0 (Released 2018. Microsoft-Office-365 for Windows, Version 16.0. Redmond, Washington: Microsoft Corp.) aus der zentralen Datenbank der Universitätsklinik Tübingen erhoben und statistisch mit SPSS Version 26.0 (Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ausgewertet.

2.6.1. Signifikanzniveau

Um den Fehler 1. Art zu vermeiden, der besagt, dass die Nullhypothese irrtümlich verworfen wurde, wird für die vorliegende Arbeit ein Signifikanzwert $p < 0,05$ (entsprechend 5%) festgelegt. Bei einem P-Wert $p > 0,05$ muss von der Richtigkeit der Nullhypothese ausgegangen werden, die Annahme eines signifikanten Unterschieds muss dann verworfen werden.

2.6.2. Rangsummentest

Da es sich bei der hier vorliegenden Untersuchungsgruppe um eine nicht annähernd normalverteilte Stichprobe handelt, wird bei der Auswertung der Mann-Whitney-U-Test dem t-Test für normalverteilte Variablen vorgezogen. Hierbei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Rangsummentest, welcher bei zwei unabhängigen Stichproben eine Zusammengehörigkeit aus einem Gesamtkollektiv misst.

2.6.3. Verteilungstests

Wie beschrieben, handelt es sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv um eine nicht annähernd normal verteilte Stichprobe, daher wird auch der Test für die Verteilung gewählt, der unabhängig von einer Normalverteilung arbeitet. In diesem Fall ist der Chi-Quadrat-Test zu verwenden, da er unabhängig von der Normalverteilung arbeitet. Beim Chi-Quadrat-Test handelt es sich um einen nicht-parametrischen-Test, welcher zum einen die Verteilung einer Variablen, zum anderen die Unabhängigkeit zweier Variablen misst. So kann geprüft werden, ob eine beobachtete Häufigkeit einer Variablen einem Zufall oder einer allgemeingültigen Häufigkeit entspricht.

Beträgt die Zellenzahl zweier kategorialen Variablen in einer Kreuztabelle in wenigstens einer Zelle weniger als 5, so wird der exakte Test nach Fischer anstelle des Chi-Quadrats zur Errechnung der Signifikanz verwendet.

2.6.4. Median und Interquartilsabstand

Bei der hier vorliegenden nicht annähernd normalverteilten Stichprobe wird statt des arithmetischen Mittel der Median bestimmt. Er trennt die untersuchten Elemente so, dass sich genau die Hälfte über und die andere Hälfte unter dem

Median befindet. Als Maß für die Streuung wird hier der Interquartilsabstand angegeben. Dieser gibt den Abstand zwischen der Perzentile 25 und 75 wieder und berechnet sich durch $75. \text{ Perzentile} - 25. \text{ Perzentile}$.

2.6.5. Relativer Differenzwert

Beim relativen Differenzwert handelt es sich um einheitslose Absolutzahlen, welche zwei Größen miteinander vergleichen. Handelt es sich bei einer der beiden Größen um einen Startpunkt oder Referenzwert, wie in der vorliegenden Arbeit, spricht man auch von relativer Veränderung. In der vorliegenden Arbeit wurde der Laborwert zu Beginn der ECMO-Therapie als Startgröße verwendet und mit dem Laborwert an Tag 4 verglichen. Um einen Anstieg oder Abfall der Werte besser zu verdeutlichen, wird dafür die modifizierte Formel $(\text{Tag 4} - \text{Tag 1})/\text{Tag 1}$ verwendet. Ein negativer Wert zeigt somit einen Abfall der Werte, eine positive Zahl einen Anstieg der Werte, an.

2.6.6. Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Zur Darstellung der Überlebenszeit der ECMO-Systeme beider Gruppen im Vergleich sowie des Patientenoutcomes, wurde die nicht-parametrische Schätzung mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve verwendet.

2.7. Grafiken und Abbildungen

Grafiken und Abbildungen der statistischen Ergebnisse wurden mittels SPSS Version 26.0 (Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) erstellt. Abbildungen 1-8 entstanden mittels diagrams.net Version 21.5.2. (Released 2021. Draw.io Version 21.5.2. Northampton,UK: JGraph Ltd.).

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten und Erkrankungen

3.1.1. Demographische Daten

Insgesamt wurden für diese Arbeit, unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien, von den insgesamt 24 Patienten mit vvECMO-Therapie, Daten von 20 Patienten analysiert (Tab. 2). Es wurden die Patienten ohne Tranexamsäure während der vvECMO-Therapie (Gruppe 1) mit den Patienten mit Tranexamsäure während der vvECMO-Therapie (Gruppe 2) verglichen. So fanden sich in Gruppe 1 sieben Patienten, in Gruppe 2 dreizehn Patienten. Das Patientenkollektiv enthielt neun männliche (45%) und elf weibliche (55%) Patienten, mit einem medianen Alter von 4,845 Jahren (Interquartilsabstand 7,318 Jahre) und einem medianen Gewicht von 16,00kg (IQA 23,88kg). Zwölf Patienten (60%) wurden mit einer doppellumigen Avalonkanüle, acht Patienten (40%) mit zwei einlumigen Kanülen, an die vvECMO angeschlossen. Die Therapiedauer insgesamt betrug dabei im Median 299h (IQA 319h), bis zum ersten Systemwechsel vergingen im Median 262,5h (IQA 185h). Grund des Abgangs war bei elf Patienten (55%) ein Exitus letalis während der vvECMO-Therapie. Bei zwei Patienten wurde die vvECMO aufgrund der palliativen Situation beendet. Der Exitus letalis trat hier erst Stunden bis Tage später ein. Sieben Patienten (35%) konnten aufgrund einer Verbesserung der Oxygenierung von der vvECMO entwöhnt werden. Fünf Patienten (25%) erhielten unmittelbar vor der vvECMO-Therapie eine vaECMO-Therapie.

Bei sechs Patienten war bereits vor Therapiebeginn ein Vorbefund entsprechend einer Blutung oder eines Gefäßverschlusses in der kranialen Bildgebung dokumentiert.

Tabelle 2: Kollektivdaten der Patienten (Legende: m- männlich, w- weiblich, IQA- Interquartilsabstand, kg- Kilogramm, vvECMO- venovenöse Extrakorporale Membranoxygenierung, h- Stunden):

<u>Patientendaten</u>	<u>Gruppe 1</u>	<u>Gruppe 2</u>	<u>Gesamtkollektiv</u>
Geschlecht m (%) / w (%)	2 (28,6) / 5 (71,2)	7 (53,8) / 6 (46,2)	9 (45) / 11 (55)
Medianes Alter in Jahren (IQA)	6,300 (7,210)	4,600 (10,145)	4,845 (7,318)
Medianes Gewicht in kg (IQA)	16,00 (25,90)	16,00 (31,75)	16,00 (23,88)
Reanimation vor vvECMO-Therapie (%)	3 (42,9)	4 (30,8)	7 (35)
Vorbefunde in kranialer Bildgebung (%)	2 (28,6)	4 (30,8)	6 (30)
Mediane Dauer der vvECMO-Therapie in h (IQA)	357 (366)	283 (330)	299 (319)
Mediane Dauer bis zum ersten Systemwechsel in h (IQA)	242 (381)	283 (161)	262,5 (185)
Kanülierung Doppellumen (%) / Bivenös (%)	7 (100) / 0 (0)	5 (38,5) / 8 (61,5)	12 (60) / 8 (40)
Anzahl	7	13	20

3.1.2. ECMO-Systeme

Bei beiden Patientengruppen wurden unterschiedliche ECMO-Systeme verwendet (Tab. 3). So wurden in der Gruppe 1 vorwiegend die Systeme Rotaflow und DSIII Medos eingesetzt. Bei den Patienten der Gruppe 2 kamen

größtenteils DSIII Medos zum Einsatz. Alle Systeme arbeiten mit Zentrifugalpumpen.

Tabelle 3: Anzahl der ECMO-Systeme nach Gruppen (ECMO- Extrakorporale Membranoxygenierung):

<u>ECMO-System</u>	<u>Gruppe 1: Anzahl</u>	<u>Gruppe 2: Anzahl</u>
Rotaflow/PLS päd	3	1
Thoratec CentriMag	0	1
Cardiohelp-i	1	2
DSIII Medos 800/2400	3	9
Gesamt	7	13

3.1.3. Grunderkrankungen und Grund für vvECMO-Therapie-Beginn

Die Grunderkrankungen der Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Maligne solide Tumore oder maligne Erkrankungen des Knochenmarks waren bei zehn der 20 Patienten primärer Aufnahmegrund ins Krankenhaus (drei Patienten aus Gruppe 1 und sieben Patienten aus Gruppe 2).

Bei 15 Patienten (75%) war ein ARDS Grund für den Therapieentscheid zur vvECMO, davon hatten fünf (25%) eine schwere Sepsis, zehn (50%) erlitten eine Verschlechterung der Oxygenierung aufgrund einer progredienten Pneumonie, bei drei (15%) Patienten trat eine Oxygenierungsstörung bei vorausgegangener kardialer Insuffizienz auf und bei zwei Patienten (10%) kam es zu einer multifaktoriell bedingten respiratorischen Globalinsuffizienz (Tab. 5). Insgesamt waren sieben Patienten (35%) zu Beginn der vvECMO-Therapie oder unter laufender vvECMO-Therapie mindestens einmal reanimationspflichtig (Tab. 2). Bei zwei Patienten wurde intraoperativ eine vaECMO als Rescue-Therapie begonnen. Bei einem Patienten kam es unter vvECMO Therapie zu einer Reanimationsituation bei Perikarderguss.

Tabelle 4: Grunderkrankungen der vvECMO-Patienten nach Häufigkeit (Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, ALL- Akute Lymphatische Leukämie, HLH- Hämophagozytische Lymphohistiozytose):

<u>Grunderkrankung</u>	<u>Häufigkeit</u>
virale Pneumonie (%)	3 (15)
Morbus Epstein (%)	1 (5)
prä B-ALL (%)	2 (10)
HLH (%)	2 (10)
maligne Tumorerkrankungen (%)	4 (20)
myelodysplastische Erkrankungen (%)	2 (10)
sonstige genetische oder erworbene Gedeih- und Entwicklungsstörung (%)	6 (30)
Gesamt	20

Tabelle 5: Aktuelle Erkrankung zum Zeitpunkt des vvECMO-Beginns (Legende: ARDS- Acute Respiratory Distress Syndrome, vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung):

<u>Grund für die vvECMO-Therapie</u>	<u>Häufigkeit</u>
ARDS bei Sepsis (%)	5 (25)
ARDS bei Pneumonie (%)	10 (50)
Oxygenierungsstörung bei vorausgegangener kardialer Insuffizienz (%)	3 (15)
Respiratorische Globalinsuffizienz (multifaktoriell) (%)	2 (10)
Gesamt	20

3.1.4. Vergleich der Gruppen bezüglich demographischer Daten und Grunderkrankung

Bezüglich des Alters ($p= 1,000$), Geschlechts ($p= 0,374$) und Gewichts ($p= 0,938$) zeigt sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (Tab. 2). Auch Grunderkrankung ($p= 0,517$) und Grund für vvECMO-Therapie ($p= 0,269$) zeigten sich annähernd gleich verteilt, ohne signifikanten Unterschied.

3.2. Tranexamsäure- und Heparin-gabe beider Gruppen im Vergleich

In Gruppe 1 wurde wie beschrieben während der gesamten vvECMO-Therapie keine Tranexamsäure gegeben. Bei den Patienten der Gruppe 2 wurde eine Standarddosis von 2mg/kg/h Tranexamsäure während der vvECMO-Therapie gegeben.

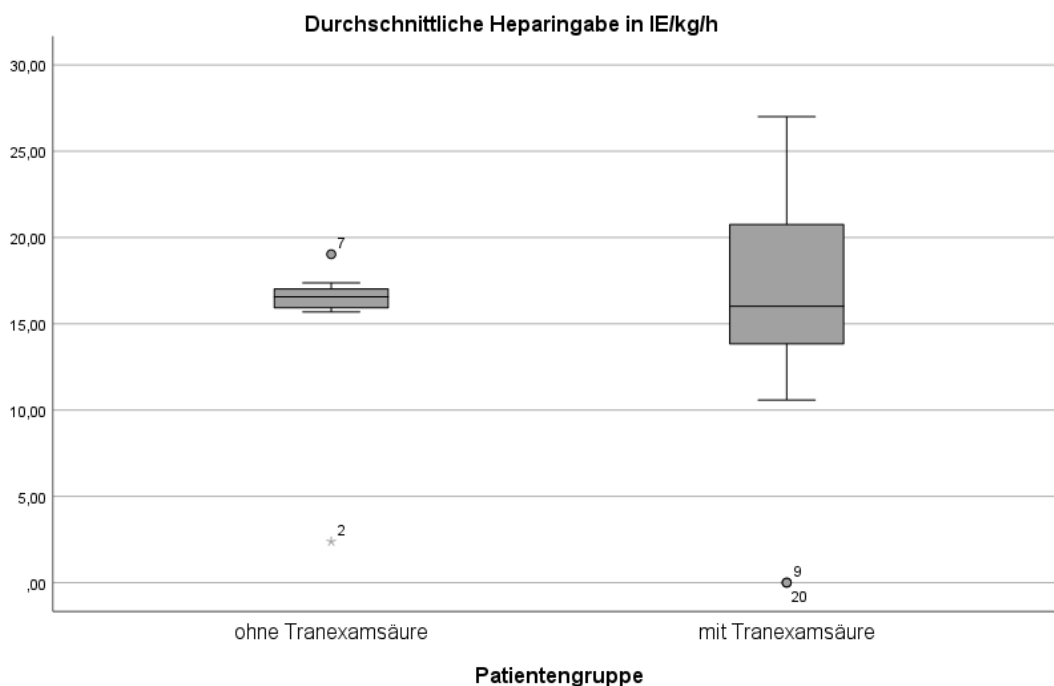


Abbildung 9: Durchschnittliche Heparindosis in den ersten vier Tagen der vvECMO-Therapie. Gruppe 1 mit im Median 16,56IE/kg/h (Interquartilsabstand 1,68IE/kg/h); Gruppe 2 mit im Median 16,01IE/kg/h (Interquartilsabstand 11,17IE/kg/h). Y-Achse in IE/kgKG/h. Legende: IE- Internationale Einheit, kg- Kilogramm, KG- Körpergewicht, h- Stunde, vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung.

Heparin wurde gegeben, um einen Zielbereich der aPTT von dem 1,5 bis 2-fachen des Ausgangswertes zu erreichen. Hierbei unterlag die Gabe mit einem Median von 16,56IE/kg/h (IQA 1,68IE/kg/h) in Gruppe 1 und einem Median von 16,01IE/kg/h (IQA 11,17IE/kg/h) in Gruppe 2 im 4-Tagesdurchschnitt keinen großen Schwankungen (Abb. 9). Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied beider Gruppen ($p=1,000$).

3.3. vvECMO-Fluss und Drehzahl beider Gruppen im Vergleich

Bei einem relativ konstanten vvECMO-Fluss der ersten vier Tage von im Median 0,06l/min/kg bis 0,08l/min/kg in Gruppe 1 und 0,08l/min/kg bis 0,07l/min/kg in Gruppe 2 zeigt sich im Vergleich beider Gruppen mit $p=0,699$ kein signifikanter Unterschied in der Flussrate (Abb. 10).

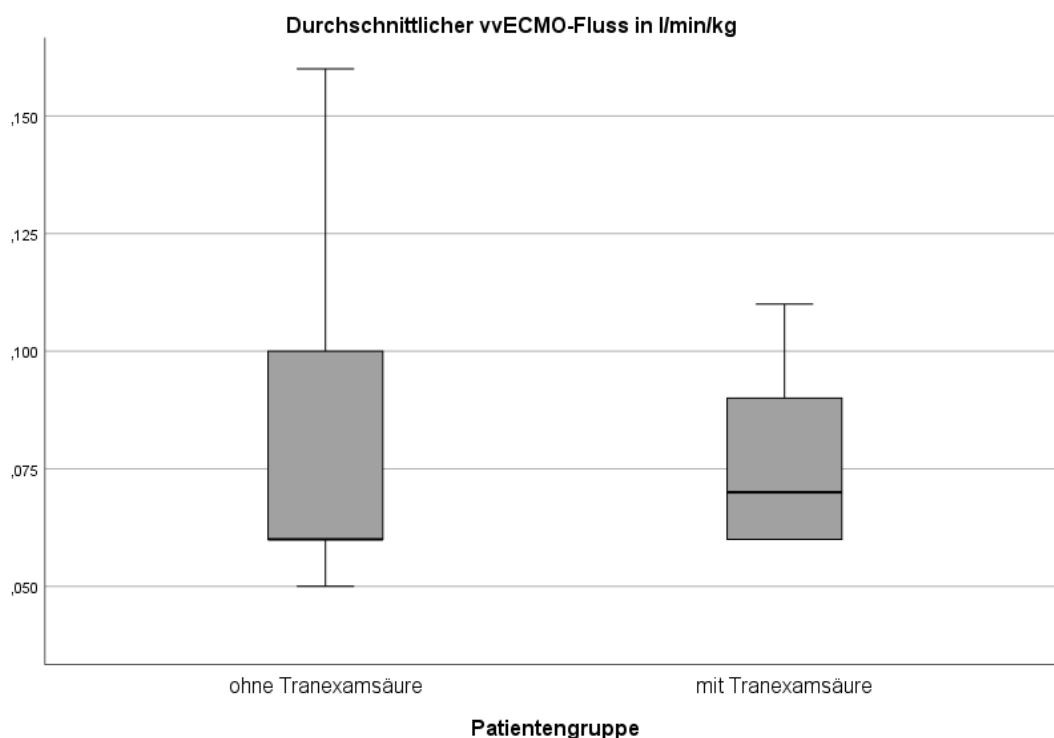


Abbildung 10: Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit der vvECMO in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich: Gruppe 1 im Median mit 0,06l/min/kg und Gruppe 2 mit im Median 0,07l/min/kg. Y-Achse in l/min/kgKG. Legende: vvECMO-veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, l- Liter, min- Minute, kg- Kilogramm, KG- Körpergewicht.

Mit $p= 0,877$ zeigt auch die Drehzahl keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen (Abb. 11).

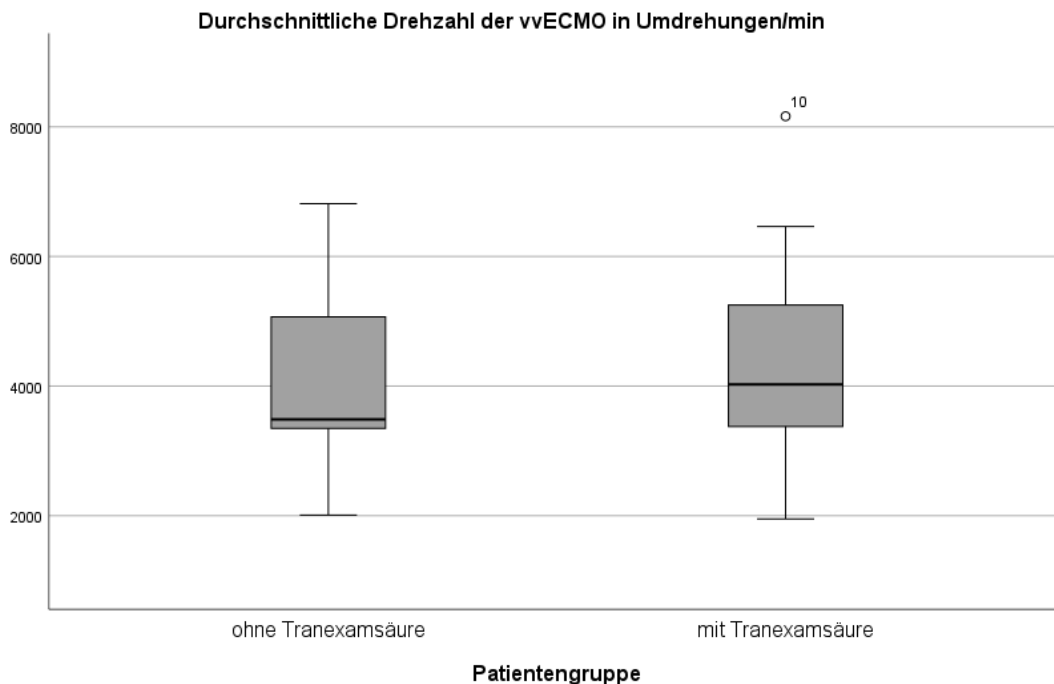


Abbildung 11: Durchschnittliche Drehzahl der vvECMO in den ersten vier Tagen der Therapie beider Gruppen im Vergleich: Gruppe 1 im Median mit 3485 Umdrehungen/min und Gruppe 2 mit im Median 4024 Umdrehungen/min. Y-Achse in Umdrehungen/min. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, min- Minute.

3.4. Laborwerte und Verlaufswerte beider Gruppen im Vergleich

Die Laborwerte der ersten vier Tage wurden bis auf die aPTT in relativen Absolutzahlen wiedergegeben. Ein negativer Wert zeigt eine relative Erniedrigung, ein positiver Wert eine relative Erhöhung der Laborwerte innerhalb der ersten vier Tage, auf. Die aPTT wurde, aufgrund möglicher Ergebnisverzerrung durch die Reagenzienanpassung des Zentrallabors 2014, aus der Analyse genommen.

3.4.1. Relative Verlaufsparemeter der Myeloischen Zellen und des Hämoglobins

In der Gruppe ohne Tranexamsäure zeigt sich an Tag 4 der vvECMO-Therapie im Median eine relative Erhöhung der Thrombozyten um den Faktor 0,13 (IQA 0,86) im Vergleich zu Tag 1. Eine Erhöhung ist auch bei den Leukozyten um

Faktor 0,14 (IQA 0,82), bei den neutrophilen Granulozyten um Faktor 0,26 (IQA 1,31) und geringfügig beim Hämoglobin um Faktor 0,02 (IQA 0,16) vorhanden (Tab. 6).

Tabelle 6: Relative Differenzwerte der zellulären Laborparameter und des Hb der ersten vier vvECMO-Therapietage mit Interquartilsabstand beider Gruppen im Vergleich (Legende: IQA- Interquartilsabstand, Hb- Hämoglobin, vvECMO-venovenöse Extrakorporale Membranoxygenierung):

<u>Blutparameter</u>	<u>Gruppe 1:</u> <u>Median (IQA)</u>	<u>Gruppe 2:</u> <u>Median (IQA)</u>
Thrombozyten relativer 4-Tageverlaufswert	0,13 (0,86)	-0,01 (0,95)
Leukozyten relativer 4-Tageverlaufswert	0,14 (0,82)	0,19 (0,64)
Neutrophile relativer 4-Tageverlaufswert	0,26 (1,31)	0,22 (0,98)
Hämoglobin relativer 4-Tageverlaufswert	0,02 (0,16)	0,08 (0,31)

In der Gruppe mit TXA zeigt sich an Tag 4 bei den Thrombozyten mit -0,01 (IQA 0,95) ein relativer Verlaufswert gegen Null und entsprechend dazu ein nahezu konstanter Hb mit Faktor 0,08 (IQA 0,31), so ist bei den Leukozyten im Allgemeinen mit 0,19 (IQA 0,64) und den neutrophilen Granulozyten mit 0,22 (IQA 0,98) im Speziellen, eine relative Zunahme der Zellzahl zu verzeichnen (Tab. 6).

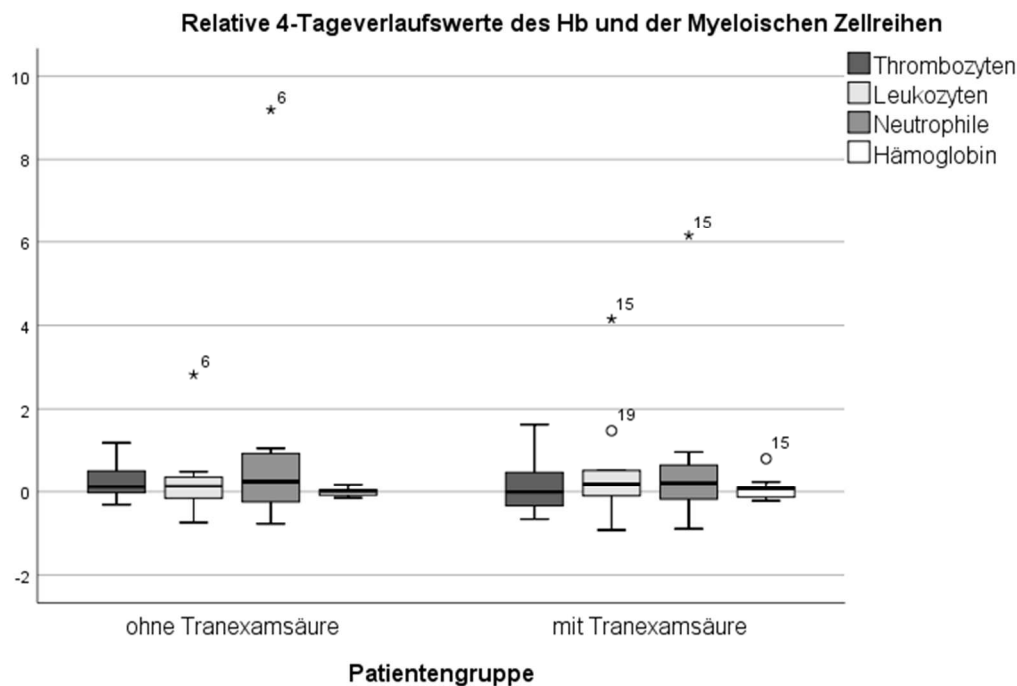


Abbildung 12: Relative Differenzwerte beider Gruppen für Hb und zelluläre Laborparameter im Vergleich. Median und Interquartilsabstand in Tabelle 6. Y-Achse in Absolutzahlen. Legende: Hb- Hämoglobin.

Vergleicht man den relativen Verlaufswert beider Gruppen, so zeigt sich bei den Thrombozyten mit $p= 0,393$, bei den Leukozyten mit $p= 0,757$ und den Neutrophilen Granulozyten mit $p= 0,938$ kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (Abb. 12). Auch der relative Verlaufswert des Hämoglobins ist mit $p= 0,393$ nicht signifikant unterschiedlich.

3.4.2. Relative Verlaufsparemeter der Gerinnung

In Gruppe 1 ohne TXA zeigt sich im Verlauf der ersten vier Tage an der vvECMO ein leichter Verlust des Fibrinogens im Median um $-0,07$ (IQA $0,59$) und des Antithrombins um $-0,12$ (IQA $0,23$), ebenso eine Erhöhung des Quick im Median um $0,16$ (IQA $0,75$). Faktor XIII wurde in der Gruppe ohne TXA nicht gemessen. D-Dimere sind nur bei zwei der sieben Kinder gemessen worden und somit ist der in Tabelle 7 aufgeführte Wert nicht repräsentabel.

Tabelle 7: Relative Differenzwerte der Gerinnungsparameter der ersten vier vvECMO-Therapietage mit Interquartilsabstand beider Gruppen im Vergleich (* Wert nur für 2 von 7 Patienten) (Legende: AT- Antithrombin, IQA- Interquartilsabstand, vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung):

<u>Gerinnungsparameter</u>	<u>Gruppe 1:</u> <u>Median (IQA)</u>	<u>Gruppe 2:</u> <u>Median (IQA)</u>
Quick relativer 4-Tageverlaufswert	0,16 (0,75)	0,07 (0,46)
Fibrinogen relativer 4-Tageverlaufswert	-0,07 (0,59)	0,06 (0,67)
Faktor XIII relativer 4-Tageverlaufswert	Nicht gemessen	0,07 (0,74)
Antithrombin relativer 4-Tageverlaufswert	-0,12 (0,23)	0,10 (0,27)
D-Dimere relativer 4-Tageverlaufswert	-0,38 (-)*	-0,54 (0,90)

Bei Patienten der Gruppe 2 mit TXA zeigt sich eine relative Erhöhung des Fibrinogens mit 0,06 (IQA 0,67), des Antithrombins mit 0,10 (IQA 0,27) und des Faktor XIII mit 0,07 (IQA 0,74). Auch in Gruppe 2 zeigt der Quick-Wert eine relative Erhöhung von 0,07 (IQA 0,46). D-Dimere wurden bei allen Patienten der TXA-Gruppe gemessen und zeigten sich ab dem ersten Tag rückläufig (Tab. 7).

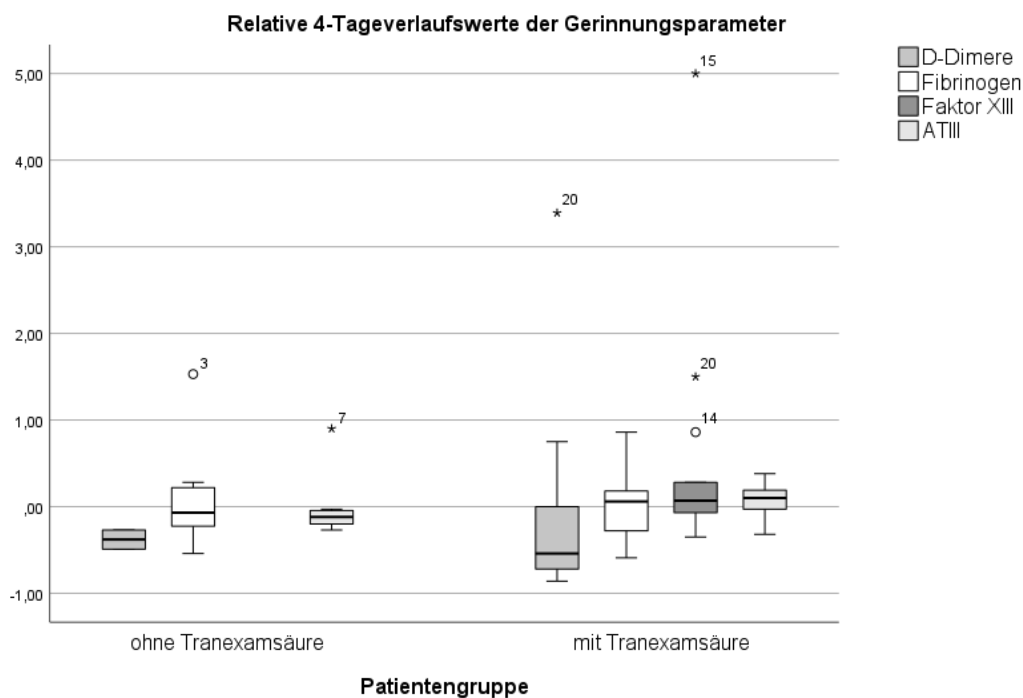


Abbildung 13: Relative Differenzwerte beider Gruppen für die Gerinnungsparameter im Vergleich. Median und Interquartilsabstand in Tabelle 7. Y-Achse in Absolutzahlen. Legende: AT- Antithrombin.

Vergleicht man beide Gruppen, so zeigt sich in Gruppe 1 ein relativer Verlust des Fibrinogens und AT, während beides in Gruppe 2 relativ steigt. Dieser Unterschied ist aber mit $p= 0,938$ für Fibrinogen und $p= 0,081$ für Antithrombin nicht signifikant. Der relative Verlaufswert des Quick ist mit $p= 0,438$ ebenfalls nicht signifikant (Abb. 13).

3.5. Überlebensdauer des vvECMO-Systems beider Gruppen im Vergleich

Beide Gruppen wurden in Bezug auf die Dauer bis zum ersten Systemwechsel oder wegen eines Abgangs aufgrund vvECMO-System bezogener Probleme, wie relevanter Thromben im System oder unkontrollierbarer Gerinnungsaktivierung sowie unstillbarer Blutungen im Rahmen einer DIC, verglichen (Abb. 14). Zensiert wurden Patienten, welche ohne vvECMO-Problematik und ohne Systemwechsel von der vvECMO geweant wurden.

Eine Überlebenszeitwahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier Kurve ergibt für die Haltbarkeit der vvECMO-Systeme in beiden Gruppen eine mediane Überlebenszeit in der Gruppe 1 ohne TXA von 13 Tagen (Konfidenzintervall aufgrund geringer Ereignisse nicht ermittelbar) und in Gruppe 2 mit TXA ebenfalls von 13 Tagen (Konfidenzintervall: 10,3 - 15,7). Somit ergibt sich im log-rang Test mit $p=0,925$ kein signifikanter Unterschied beider Gruppen.

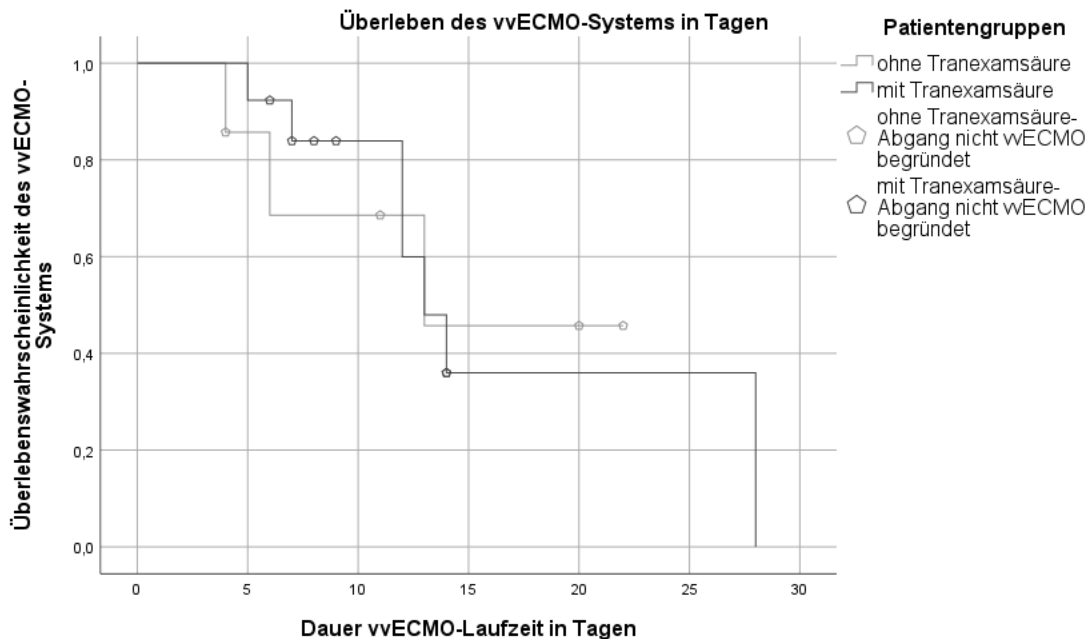


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitwahrscheinlichkeit für das vvECMO-System beider Gruppen im Vergleich. Y-Achse zeigt die Wahrscheinlichkeit der Haltbarkeit des vvECMO-Systems. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.6. Gabe von Blut- und Gerinnungsprodukten in beiden Gruppen

In beiden Gruppen wurden die Mengen der Blut- und Gerinnungsprodukte in den ersten vier Tagen und im gesamten vvECMO-Therapie Zeitraum eruiert und ein Tagesdurchschnitt pro Kilogramm Körpergewicht errechnet. Da die Gerinnungsprodukte Fibrinogenkonzentrat und FXIII-Konzentrat in den ersten vier Tagen nur vereinzelt gegeben wurden, wurde hier eine Gesamtmenge der ersten vier Tagen pro Kilogramm Körpergewicht errechnet und erst für den Gesamttherapiezeitraum eine durchschnittliche Tagesmenge pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.

3.6.1. Zelluläre Blutprodukte und Plasma

In Tabelle 8 ist die durchschnittliche Gabe der Blut- und Plasmaprodukte der ersten vier Tage für die Patienten beider Gruppen aufgeführt. Im Median zeigt sich hier für Gruppe 1 ohne TXA eine durchschnittliche Gabe von LAEs mit 8,8ml/kg (IQA 10,4ml/kg) und TKs von 10,5ml/kg (IQA 16,9ml/kg). FFPs wurden nur bei drei Patienten gegeben, womit sich hier ein großer Interquartilsabstand bei einem Median gegen 0,0ml/kg zeigt.

Tabelle 8: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag mit Interquartilsabstand beider Gruppen im Vergleich (Legende: LAE- Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat, TK- Thrombozytenkonzentrat, FFP- Fresh Frozen Plasma, IQA- Interquartilsabstand, ml- Milliliter, kg- Kilogramm):

<u>Blutprodukt</u>	<u>Gruppe 1:</u> <u>Median (IQA)</u>	<u>Gruppe 2:</u> <u>Median (IQA)</u>
LAE 4-Tage-Durchschnitt in ml/kg	8,8 (10,4)	12,0 (6,6)
TK 4-Tage-Durchschnitt in ml/kg	10,5 (16,9)	7,5 (4,3)
FFP 4-Tage-Durchschnitt in ml/kg	0,0 (12,2)	2,7 (4,7)

Den Patienten mit TXA-Gabe unter vvECMO-Therapie wurden in den ersten vier Tagen im Median 12,0ml/kg (IQA 6,6ml/kg) LAE pro Kilogramm Körpergewicht in 24h gegeben. Thrombozytenkonzentrat wurde mit 7,5ml/kg (IQA 4,3ml/kg) etwas weniger verabreicht, dafür aber mit einer größeren Streuung. FFP hingegen wurde mit 2,7ml/kg (IQA 4,7ml/kg) nur selten eingesetzt.

Vergleicht man auch hier beide Gruppen, so ergibt sich in den ersten vier Tagen an der vvECMO für LAE mit $p= 0,485$, für TK mit $p= 0,157$ und FFP mit $p= 0,938$ kein signifikanter Unterschied (Abb. 15).

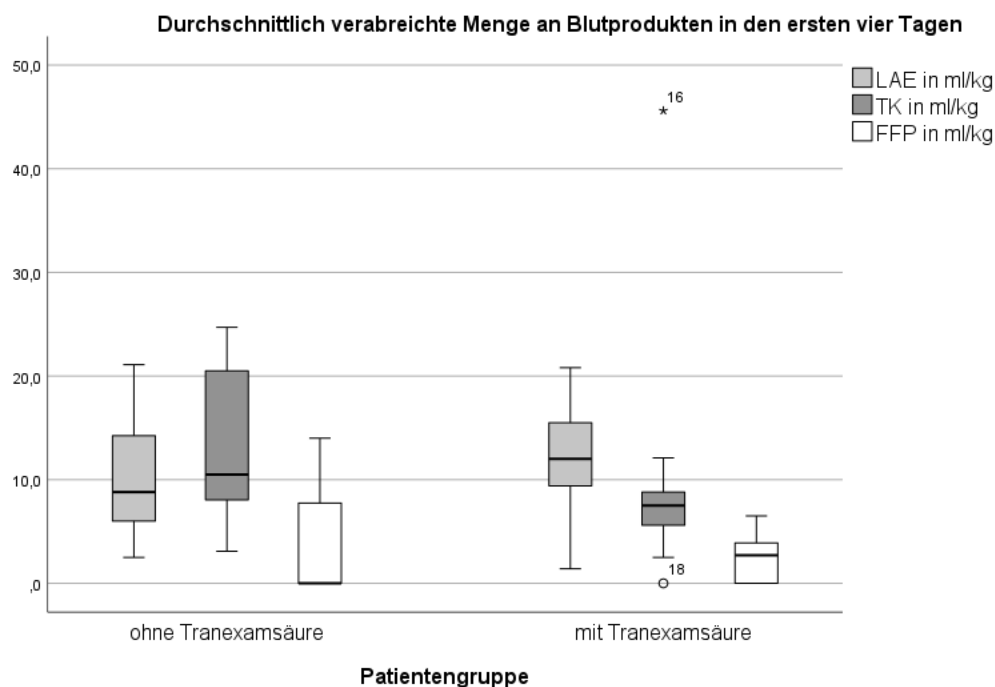


Abbildung: 15: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich. Median und Interquartilsabstand in Tabelle 8. Y-Achse in ml/kgKG pro 24h. Legende: LAE- Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat, TK- Thrombozytenkonzentrat, FFP- Fresh Frozen Plasma, ml- Milliliter, kg- Kilogramm, KG- Körpergewicht.

Vergleicht man die Menge der verabreichten Blutprodukte über den gesamten vvECMO-Therapiezeitraum, so ergibt sich im Median für Gruppe 1 eine Gabe von 7,7ml/kg/d (IQA 10,8ml/kg/d) LAE, 10ml/kg/d (IQA 4,0ml/kg/d) TK und 0,0ml/kg/d (IQA 3,7ml/kg/d) FFP. Für Gruppe 2 sind es im Median 8,0ml/kg/d (IQA 5,8ml/kg/d) LAE, 4,4ml/kg/d (IQA 8,5ml/kg/d) TK und 0,3ml/kg/d (IQA 4,0ml/kg/d) FFP (Abb. 16). Auch in diesem Zeitraum zeigt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (LAE mit $p= 0,938$; TK mit $p= 0,438$ und FFP mit $p= 0,643$).

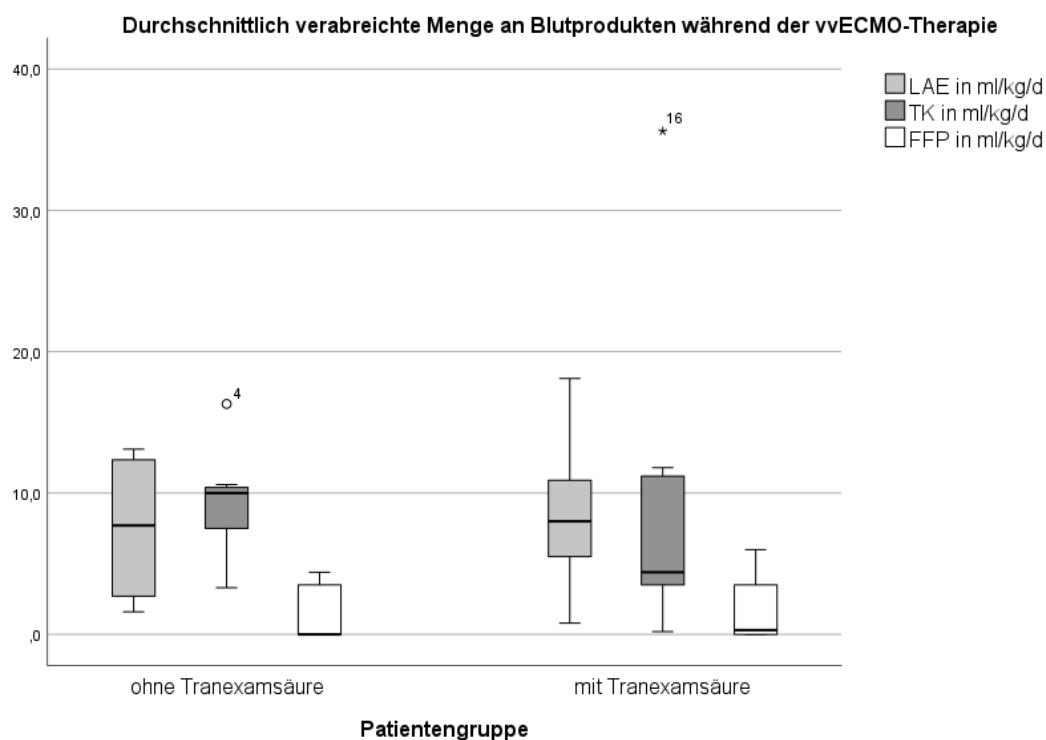


Abbildung 16: Durchschnittliche Menge der substituierten Blut- und Plasmaprodukte pro Tag im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich. Median (Interquartilsabstand) Gruppe 1: LAE 7,7ml/kg/d (IQA 10,8ml/kg/d), TK 10ml/kg/d (IQA 4,0ml/kg/d), FFP 0,0ml/kg/d (IQA 3,7ml/kg/d). Median (Interquartilsabstand) Gruppe 2: LAE 8,0ml/kg/d (IQA 5,8ml/kg/d), TK 4,4ml/kg/d (IQA 8,5ml/kg/d), FFP 0,3ml/kg/d (IQA 4,0ml/kg/d) FFP. Y-Achse in ml/kgKG pro Tag. Legende: LAE- Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat, TK- Thrombozytenkonzentrat, FFP- Fresh Frozen Plasma, ml- Milliliter, kg- Kilogramm, KG- Körpergewicht, d- Tag, vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, IQA- Interquartilsabstand.

3.6.2. Gerinnungsprodukte

Da in den ersten Tagen der vvECMO-Therapie nur vereinzelt Gerinnungsprodukte verabreicht wurden, wird hier die durchschnittliche Menge der substituierten Gerinnungsprodukte über den Gesamtzeitraum der vvECMO-Therapie verglichen (Tab. 9).

Tabelle 9: Durchschnittliche Menge der substituierten Gerinnungsfaktoren über den gesamten vvECMO-Therapiezeitraum mit Interquartilsabstand beider Gruppen im Vergleich (Legende: vWF- von-Willebrand-Faktor, IQA- Interquartilsabstand, mg- Milligramm, kg- Kilogramm, IE- Internationale Einheiten):

<u>Gerinnungsprodukte</u>	<u>Gruppe 1:</u> <u>Median (IQA)</u>	<u>Gruppe 2:</u> <u>Median (IQA)</u>
Fibrinogen in mg/kg	0,0 (0,0)	0,0 (1,6)
Antithrombin in IE/kg	16,6 (25,3)	2,8 (8,5)
Faktor XIII in IE/kg	0,0 (0,0)	1,4 (7,0)
PPSB in IE/kg	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Faktor VIII/vWF in IE/kg	0,0 (0,0)	0,0 (1,2)

Untersucht man die verabreichten Gerinnungsprodukte, während der gesamten vvECMO-Therapie, so ergibt sich für Gruppe 1 ohne TXA täglich eine durchschnittliche Menge Antithrombinkonzentrat im Median von 16,6IE/kg/d (IQA 25,3IE/kg/d) und Fibrinogenkonzentrat im Median von 0,0mg/kg/d (IQA 0,0mg/kg/d). PPSB, FVIII/vWF-Konzentrat und FXIII-Konzentrat wurden im gesamten Zeitraum in Gruppe 1 nicht gegeben (Abb. 17).

In Gruppe 2 ergeben sich die durchschnittlich verabreichten Tagesmengen im Median von 2,8IE/kg/d (IQA 8,5IE/kg/d) Antithrombinkonzentrat, 0,0mg/kg/d (IQA 1,6mg/kg/d) Fibrinogenkonzentrat, sowie 0,0IE/kg/d (IQA 0,0IE/kg/d) PPSB, 0,0IE/kg/d (IQA 1,2IE/kg/d) FVIII/vWF-Konzentrat und 1,4IE/kg/d (IQA 7,0IE/kg/d) FXIII-Konzentrat (Abb. 17).

Vergleicht man beide Gruppen in dem gesamten Zeitraum, so ergibt sich für FXIII-Konzentrat ein signifikanter Unterschied mit $p= 0,024$. Für die anderen Gerinnungsprodukte kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (AT mit $p= 0,183$, Fibrinogenkonzentrat mit $p= 0,699$, PPSB mit $p= 0,588$ und FVIII/vWF-Konzentrat mit $p= 0,275$).

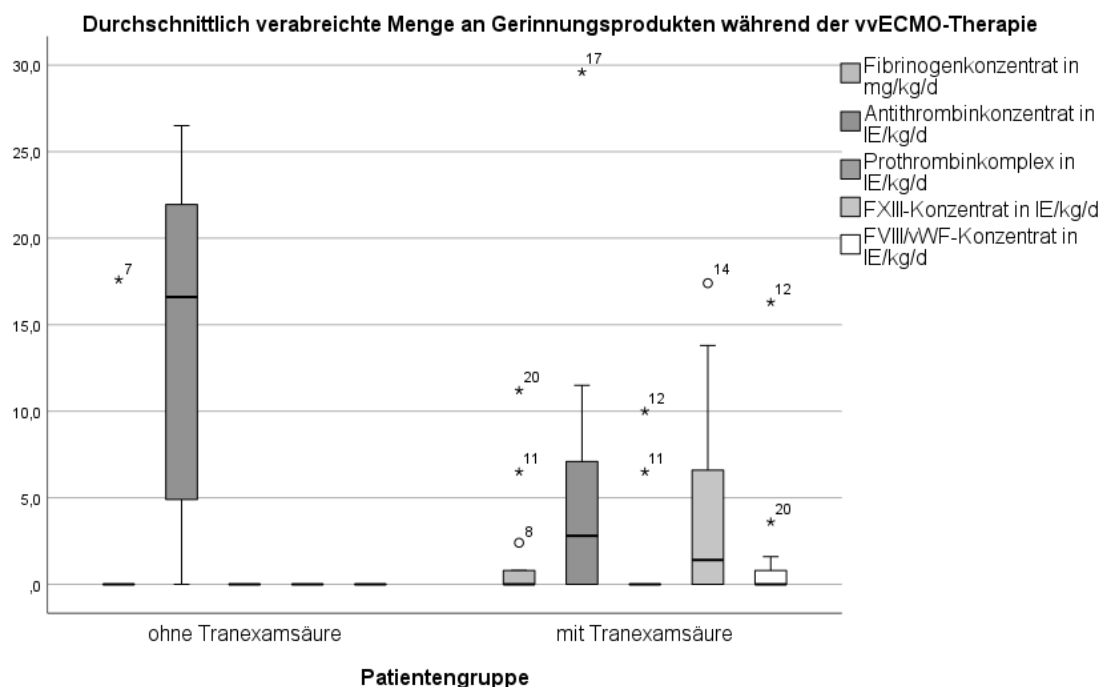


Abbildung 17: Durchschnittliche Menge der substituierten Gerinnungsprodukte pro Tag im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich. Median und Interquartilsabstand in Tabelle 9. Y-Achse in mg/kgKG pro Tag bzw. IE/kgKG pro Tag. Legende: F- Faktor, vWF- von-Willebrand-Faktor, mg- Milligramm, kg- Kilogramm, IE- Internationale Einheiten, d- Tag, KG- Körpergewicht.

3.7. Komplikationen

Es wurden sowohl thrombotische als auch Blutungsereignisse während der vvECMO-Therapie ausgewertet (Tab. 10).

3.7.1. Thrombusbildung und thromboembolische Ereignisse

In Gruppe 1 ohne TXA gab es keine thromboembolischen Ereignisse im Patienten (Abb. 21), jedoch fanden sich bei drei Patienten Thromben im vvECMO-System, welche zu einem Systemwechsel oder Abgang vom vvECMO-System führten. Bei drei der Patienten fanden sich Thromben im Oxygenator, bei einem Patienten wurden weiter diverse Koagel an Dreiwegehähnen und vor dem Pumpeneingang festgestellt (Tab. 10).

Tabelle 10: Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Komplikationen während der gesamten vvECMO-Therapie beider Gruppen im Vergleich (Legende: vvECMO-veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung):

<u>Komplikationen</u>	<u>Gruppe 1:</u> <u>Häufigkeit (%)</u>	<u>Gruppe 2:</u> <u>Häufigkeit (%)</u>
Relevante Thrombosen während vvECMO-Therapie (%) , p= 0,521	0 (0)	3 (23,1)
Relevante Blutungsereignisse während vvECMO-Therapie (%) , p= 0,350	5 (71,4)	5 (38,5)
Grund für Systemabgang/-wechsel: vvECMO begründet (%) , p= 1,000	3 (42,9)	7 (53,4)
Therapierrelevante Thromben im vvECMO-Schlauchsystem (%) , p= 0,290	3 (42,9)	4 (30,8)
Hämodialysepflichtigkeit während vvECMO-Therapie (%) , p= 0,613	3 (42,9)	4 (30,8)
Exitus letalis während vvECMO (%) , p= 1,000	5 (71,4)	8 (61,5)

In Gruppe 2 mit TXA finden sich drei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen, so finden sich bei einem Patienten Thromben in V. jugularis interna links, V. subclavia links, sowie kleinere Thromben in den Lungengefäßen. Bei einem Patienten finden sich Mikrothromben im rechten Fuß und bei einem Patienten war zeitweise ein venöser Thrombus im rechten Unterschenkel detektierbar (Abb. 18).

Therapierrelevante Thromben mit folgendem Systemwechsel oder Abgang von der vvECMO wurden bei zwei Patienten im Oxygenator, bei einem Patienten im

Oxygenator und venösen Schenkel und bei einem Patienten im venösen Schenkel gefunden. Insgesamt wurde bei fünf Patienten ein vollständiger Systemwechsel und bei zwei weiteren Patienten ein Wechsel des venösen Schenkels nötig (Tab. 10).

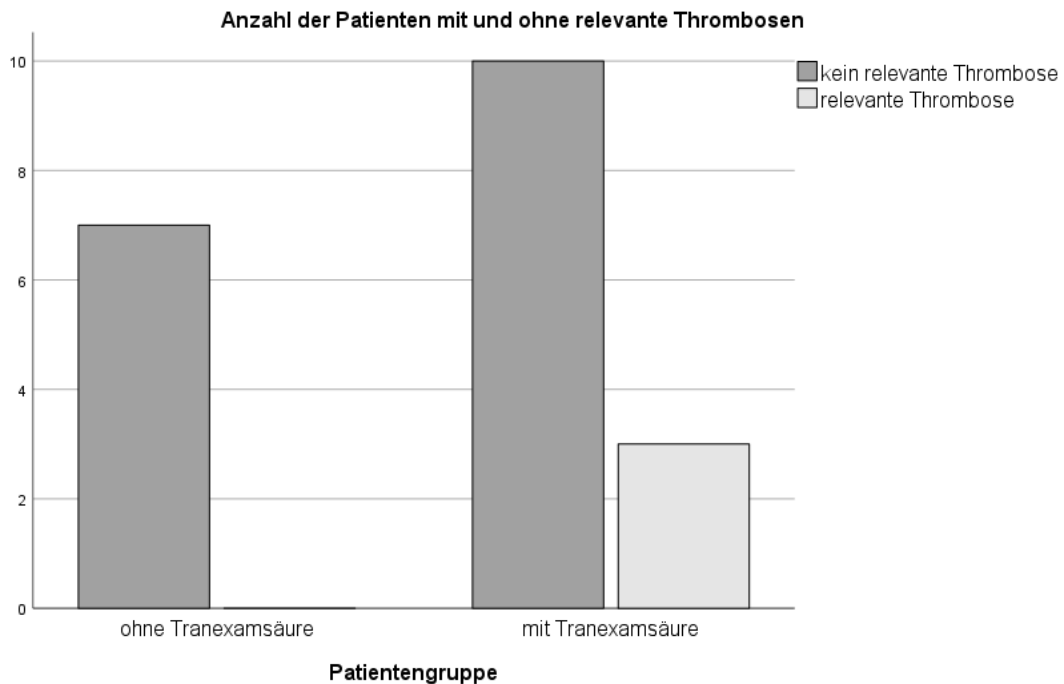


Abbildung 18: Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Patienten beider Gruppen im Vergleich. Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten.

Im Vergleich zeigt sich hier mit $p= 0,521$ kein signifikanter Unterschied beider Gruppen für relevante Thrombosen und mit $p= 0,290$ auch kein signifikanter Unterschied für relevante Thromben im vvECMO-System. Ein vvECMO bedingter Abgang oder Systemwechsel ist mit $p= 1,000$ nicht signifikant unterschiedlich.

Es zeigt sich aber, dass von den therapierlevanten Thromben im System sechs der insgesamt zehn Ereignisse (60%) unter anderem im Oxygenator detektiert wurden.

3.7.2. Blutungsereignisse

In Gruppe 1 ohne TXA fanden sich bei fünf Patienten relevante Blutungsereignisse (Abb. 19).

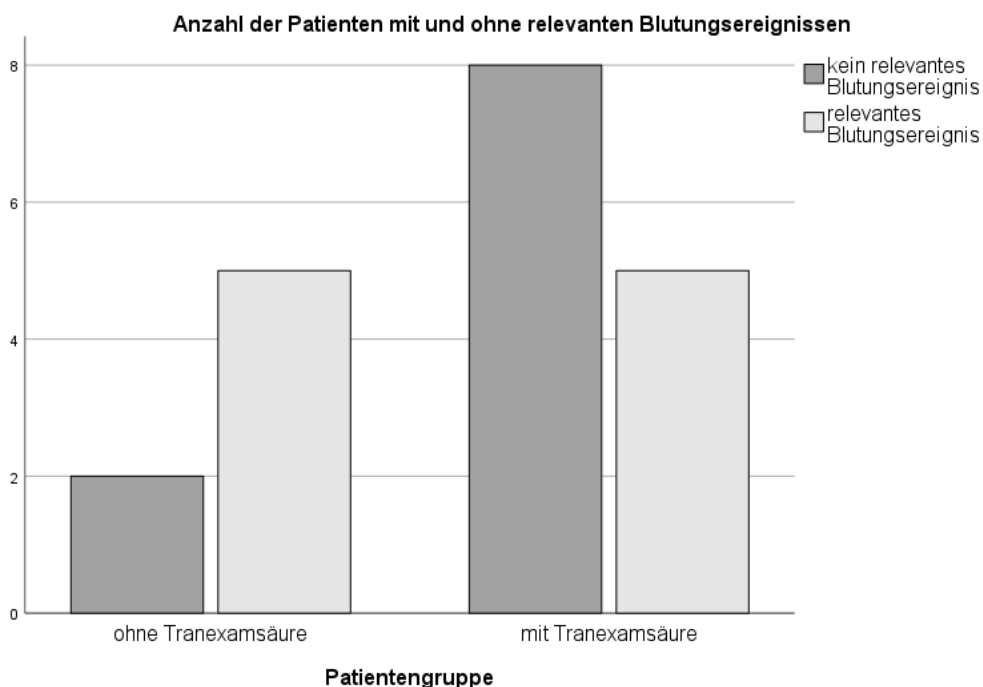


Abbildung 19: Anzahl der Patienten mit Blutungsereignissen beider Gruppen im Vergleich. Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten.

Bei drei der Patienten traten diffuse Blutungen an Haut und Schleimhäuten, sowie Makrohämaturie auf. Bei zwei der Patienten kam es zu starken Blutungen an Kanülen- und Drainageneintrittsstellen mit mehreren hundert Millilitern täglich. Bei einem dieser beiden fand sich zusätzlich ein Hämatothorax mit Perikardhämatom.

In Gruppe 2 mit TXA fanden sich bei fünf Patienten relevante Blutungsereignisse (Abb. 19). Bei vier Patienten fanden sich diffuse Blutungen an Haut und Schleimhaut, sowie bei zwei Patienten zusätzlich gastrointestinale Blutungen ohne erkennbare Blutungsquelle. Ein Patient blutete aus dem thorakalen OP-Gebiet (offener Thorax mit Sheeting) diffus mehrere Tage.

Mit $p = 0,350$ zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen.

Ein Systemwechsel der vvECMO allein aufgrund von Blutungsereignissen wurde nicht gefunden, jedoch kam es bei einem Patienten in Gruppe 1 und zwei

Patienten in Gruppe 2 zum Abgang aufgrund diffuser, unstillbarer Blutungen im Rahmen einer DIC.

3.7.3. Blutverlust über Drainagen

Abbildung 20 zeigt den Gesamtblutverlust im Drainagesystem über die ersten vier Tage der ECMO-Therapie pro Kilogramm Körpergewicht. Zwischen den beiden Gruppen gibt es mit $p= 0,485$ und einem medianen Blutverlust von 6,95ml/kg (IQA 80,1ml/kg) in 96h in Gruppe 1 und 21,6ml/kg (IQA 45,4ml/kg) in 96h in Gruppe 2 einen deutlichen, jedoch nicht signifikanten, Unterschied (Abb. 20).

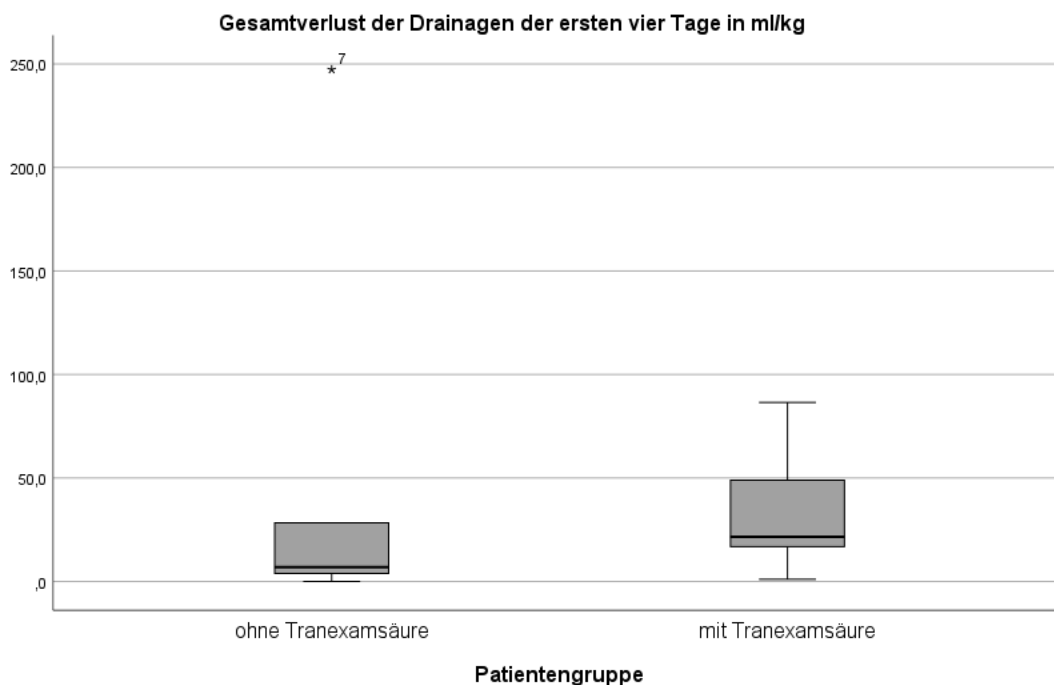


Abbildung 20: Gesamtblutverlust pro Kilogramm Körpergewicht in den ersten vier Tagen beider Gruppen im Vergleich. Median Gruppe 1: 6,95ml/kgKG in 96h. Median Gruppe 2: 21,6ml/kgKG in 96h. Y-Achse in ml/kgKG in 4 Tagen. Legende: ml- Milliliter, kg- Kilogramm, KG- Körpergewicht, h- Stunden.

Vergleicht man auch hier beide Gruppen über den gesamten vVECMO-Therapiezeitraum, so ergibt sich für Gruppe 1 ohne TXA ein durchschnittlicher Blutverlust von im Median 1,4ml/kg/d (IQA 3,1ml/kg/d) täglich und für Gruppe 2 mit TXA von im Median 2,3ml/kg/d (IQA 5,4ml/kg/d) täglich. Auch hier ergibt sich mit $p= 0,817$ kein signifikanter Unterschied (Abb. 21).

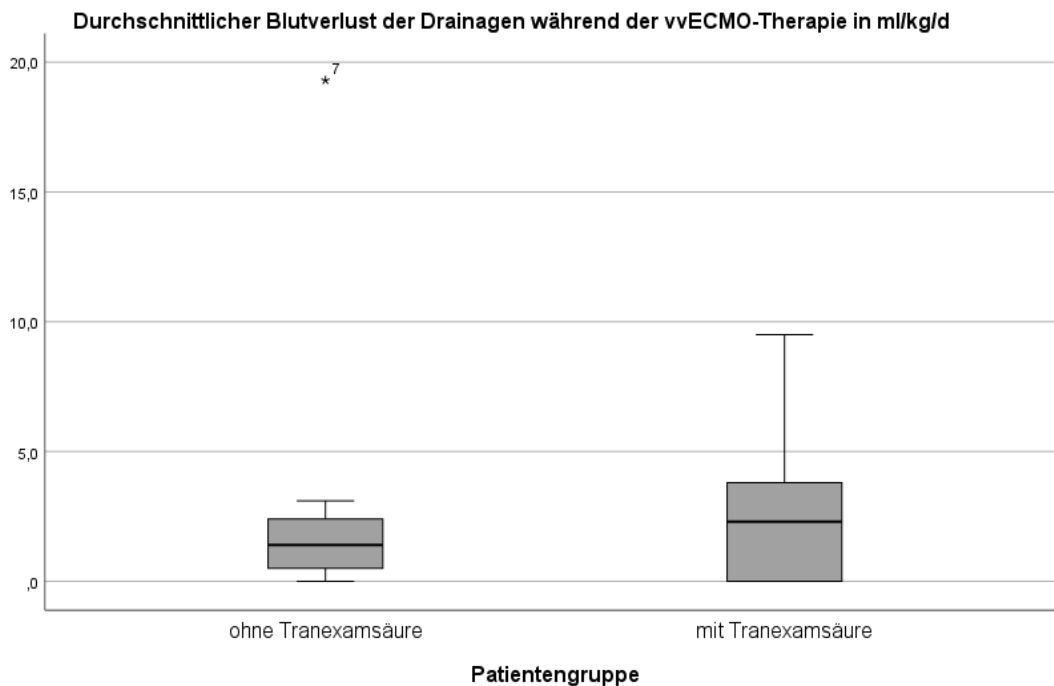


Abbildung 21: Durchschnittlicher Blutverlust über die Drainagen im gesamten vvECMO-Therapiezeitraum beider Gruppen im Vergleich. Median Gruppe 1: 1,4ml/kgKG/d. Median Gruppe 2: 2,3ml/kgKG/d. Y-Achse in ml/kgKG pro Tag. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, ml- Milliliter, kg- Kilogramm, d- Tag.

3.7.4. Weitere Komplikationen

In Gruppe 1 wurden drei Patienten in der Zeit der vvECMO-Therapie dialysepflichtig. Alle wurden mit externer CVVH mittels Sheldon dialysiert. In Gruppe 2 waren es vier Patienten, davon wurden zwei mittels Sheldon extern mit CVVH dialysiert. Ein Patient wurde mittels In-line an der ECMO dialysiert und ein Patient erhielt eine Peritonealdialyse bei chronischer Niereninsuffizienz zur palliativen Versorgung.

An der vvECMO-Therapie verstarben in Gruppe 1 ohne TXA fünf Patienten und in Gruppe 2 mit TXA acht Patienten. Zwei weitere Patienten (ein Patient aus Gruppe 1 und ein Patient aus Gruppe 2) verstarben unmittelbar nach dem Weaning bei palliativer Gesamtsituation.

3.7.5. Systemwechsel

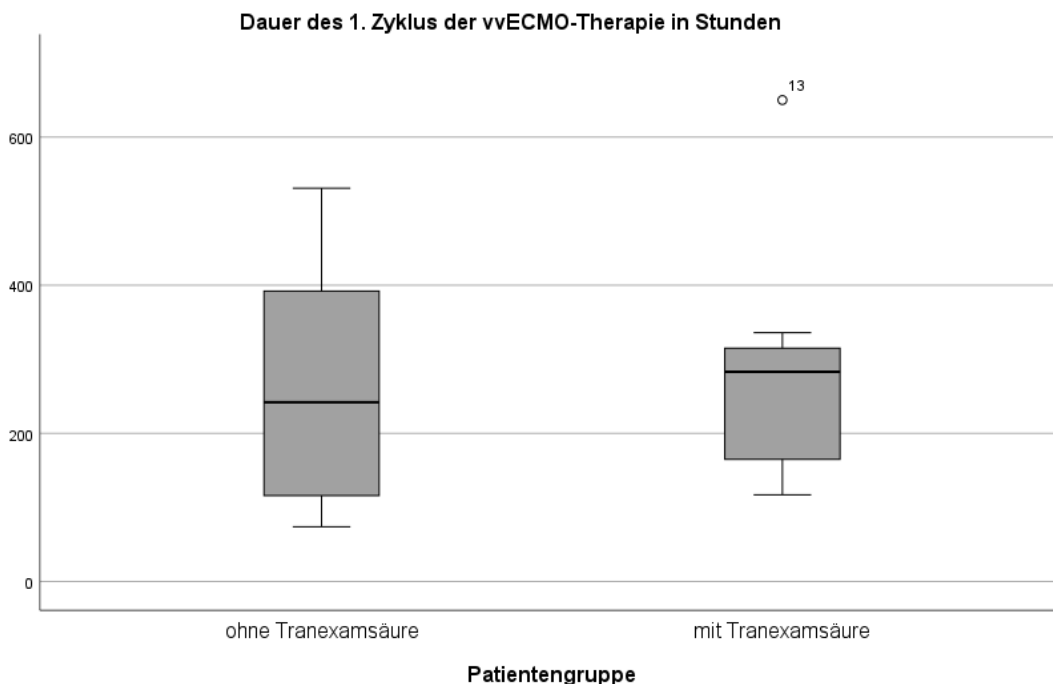


Abbildung 22: Dauer bis zum ersten Systemwechsel der vvECMO in Stunden beider Gruppen im Vergleich. Median Gruppe 1: 242h. Median Gruppe 2: 283h. Y-Achse in Stunden. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, h- Stunden.

Abbildung 22 zeigt die Dauer bis zum ersten Systemwechsel der vvECMO in Stunden. In der Gruppe 1 ohne TXA war der Wechsel im Median nach 242 Stunden (IQA 381h), in der Gruppe 2 mit Tranexamsäure im Median nach 283 Stunden (IQA 161h). Dieser Unterschied zeigt sich mit $p=0,757$ nicht signifikant.

3.8. Mortalität, vvECMO-Therapiedauer und Outcome

Die Dauer der vvECMO-Therapie insgesamt beträgt in der Gruppe ohne Tranexamsäure 357 Stunden (IQA 366h) im Median und ist somit länger als in der TXA-Gruppe mit 283 Stunden (IQA 339h). Mit $p=0,938$ ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (Tab. 2).

Patienten, die erfolgreich gewent wurden, waren im Median minimal kürzer an der vvECMO (242 Stunden), als nicht Überlebende (336 Stunden). Mit $p=0,656$

zeigt sich hier jedoch keine Signifikanz (nicht dargestellt). Ein Weaning war in Gruppe 1 bei drei Patienten (43%) und in der TXA Gruppe bei sechs Kindern (46%) möglich, wobei das Gesamtüberleben der Therapie in Gruppe 1 bei nur 29% und in Gruppe 2 bei 38% lag. Die Überlebenswahrscheinlichkeit an der vvECMO ist in Abbildung 23 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit beträgt in Gruppe 1 383 Stunden (Konfidenzintervall 43,6 - 722,4h) und in Gruppe 2 488 Stunden (Konfidenzintervall 266,5 – 709,5h). Im log-rang Test zeigt sich mit $p=0,522$ kein signifikanter Unterschied der Überlebensverteilung beider Gruppen. Das Gesamtüberleben beider Gruppen beträgt 40%, zwei Drittel der Patienten mit Exitus letalis während des Klinikaufenthaltes waren weiblich.

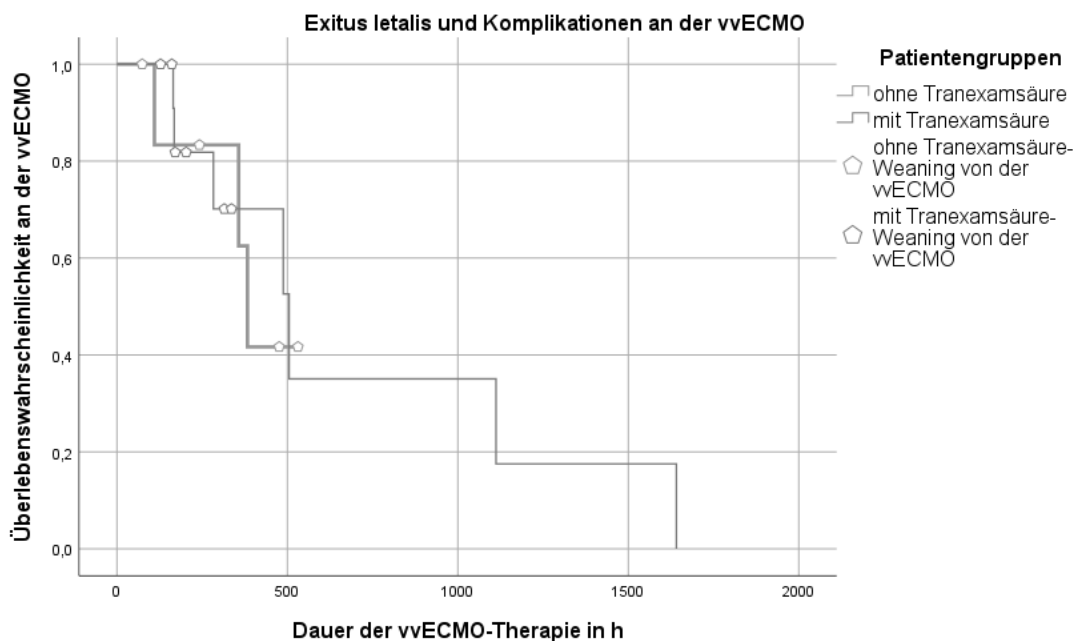


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve über der Gesamtherapiedauer an der vvECMO in Stunden beider Gruppen im Vergleich. Y- Achse zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten an der vvECMO. Legende: vvECMO-veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, h- Stunden.

3.9. Hämodialyse

Insgesamt sind sieben Kinder während der vvECMO-Therapie dialysepflichtig. Ein Patient in Gruppe 2 erhält bei chronischem Nierenversagen eine Peritonealdialyse. Im Folgenden werden nur die Patienten mit CVVH und In-line-Dialyse aufgeführt. Es finden sich so drei Patienten in Gruppe 1 (42%) und drei

Patienten in Gruppe 2 (23%). Es zeigt sich mit $p= 0,613$ kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der dialysepflichtigen Patienten in beiden Gruppen (Abb. 24).

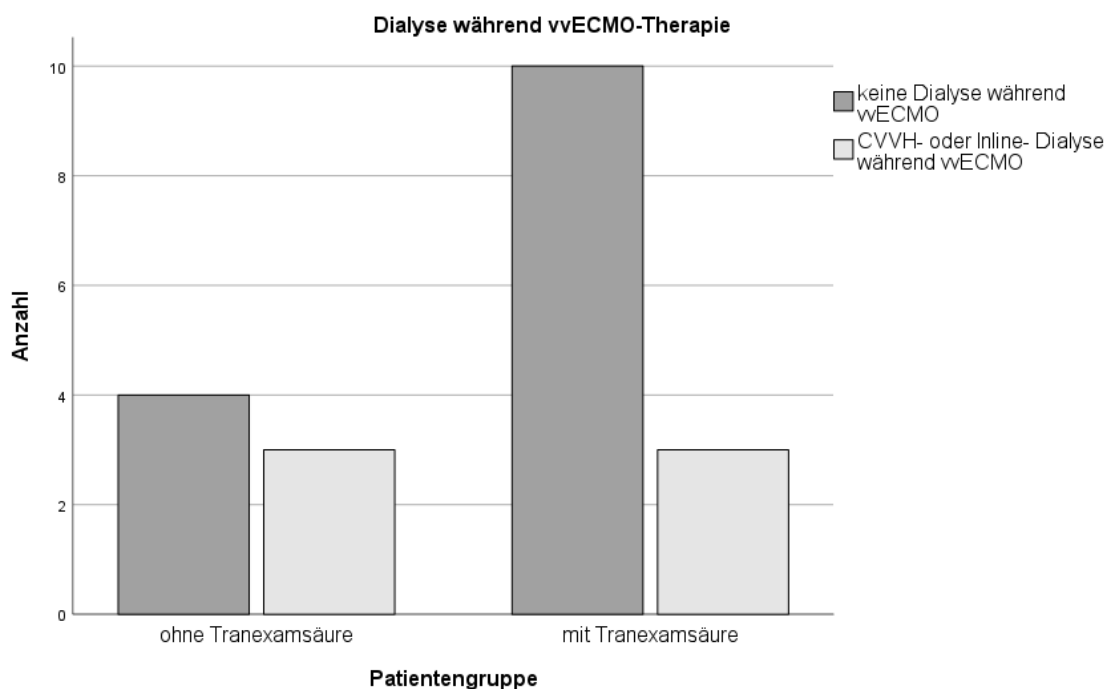


Abbildung 24: Anzahl der Patienten mit CVVH-Dialysebeginn während der vvECMO-Therapie beider Gruppen im Vergleich. Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten. Legende: vvECMO- veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung, CVVH-Continuous Venovenous Hemodialysis.

Vergleicht man die Dialysegruppen, so ergibt sich in Bezug auf Outcome der Patienten ($p= 1,000$) und Haltbarkeit des vvECMO-Systems ($p= 0,700$) kein signifikanter Unterschied. Auch die Patienten ohne CVVH/In-line Dialyse zeigen im Vergleich, mit und ohne TXA, keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Outcomes ($p= 0,580$) und der Haltbarkeit des vvECMO-Systems ($p= 0,945$).

4. Diskussion

In den untersuchten Gruppen der vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede einer vvECMO-Therapie mit oder ohne Tranexamsäure bei Outcome, Lebensdauer des vvECMO-Systems, Laborparametern,

Transfusionsbedarf (mit Ausnahme des FXIII-Konzentrats), Blutungen und Thromben festgestellt werden.

4.1. Demographische Daten, Mortalität und Outcome der Patienten

In der Gruppe ohne TXA gab es im Verhältnis mehr Frauen als Männer, in Gruppe 1 im Verhältnis mehr Patienten mit stattgehabter Reanimation vor der ECMO-Therapie, dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen, da diese Faktoren das Risiko für ein schlechteres Outcome an der ECMO erhöhen¹⁰. So liegt das Gesamtüberleben der klinischen Behandlung bei 40%, was unter den Durchschnittswerten der aktuellen Studien liegt^{11,51}. Das insgesamt schlechte Outcome kann mitunter auch durch die Grunderkrankungen erklärt werden. Kinder mit hämatoonkologischen Grunderkrankungen haben insgesamt eine geringere Überlebenschance bei ARDS an der ECMO, wie Zhang et al. 2022 zeigten⁵². So zeigte sich in ihrer Studie eine Gesamtüberlebensrate von 42,9%⁵². In der größeren, retrospektiven multizentrischen Studie von Kochanek et al. 2022 zeigte sich eine 60-Tage-Gesamtüberlebensrate bei Erwachsenen mit (hämato-)onkologischen Erkrankungen an der vvECMO von 26,8%⁵³. Viele Studien haben gezeigt, dass eine bestehende Niereninsuffizienz ebenfalls zu einem schlechteren Outcome führen kann⁵⁴⁻⁵⁷. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Das kann zum einen an der mangelnden Datenlage, zum anderen an der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen Vergleichsmöglichkeiten liegen. Zwei Drittel der Patienten mit Exitus letalis in dieser Arbeit waren weiblich, was ebenfalls als Risiko für ein schlechteres Outcome beschrieben ist^{56,57}. Bei dieser kleinen Fallgruppe ist nicht sicher zu bestimmen, welche Faktoren zu einem besseren Outcome beitragen.

4.2. Heparindosierung und -monitoring bei pädiatrischen Patienten

Die Heparindosierung wird in der vorliegenden Arbeit mittels aPTT gesteuert. In den meisten Studien wird die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder aPTT für das

Heparinmonitoring verwendet⁵⁸, dies ist bei der ECMO jedoch meist nicht ausreichend, um eine genaue Dosierung und damit verbundene Wirkung zu gewährleisten⁴⁰. In der vorliegenden Arbeit können hierüber keine Aussagen getroffen werden, da die aPTT-Werte aufgrund interner Laborumstellung der Reagenzien im Jahr 2014 und somit veränderter Referenzwerte, aus der Analyse genommen werden mussten. Die Heparinmenge pro Kilogramm Körpergewicht in beiden Gruppen zeigt sich jedoch, durch die Standards eines 1,-5 bis 2-fachen aPTT-Ausgangswert, nahezu gleich. Neben einem konservativeren aPTT-gesteuerten Heparinmanagement in den letzten Jahren⁴², sind weitere Antikoagulationstests, welche zur genaueren Heparindosierung insbesondere bei Kindern und Neugeborenen dienen, Gegenstand aktueller Forschung. So beschreiben schon 2009 Oliver et al.³⁷ die Bedeutung der unterschiedlichen Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren bei Kindern und Neugeborenen, im Gegensatz zu Erwachsenen. Während die Konzentration des vWF und Fibrinogens bereits bei Neugeborenen denen eines Erwachsenen entspricht, so ist die Konzentration des AT sowie, durch Fremdoberflächen (vvECMO) aktiviertes, hochmolekulares Kininogen, Plasmakallikrein und Faktor XII, in den ersten Wochen um die Hälfte reduziert³⁷. Weiter besteht oft eine Hypoaktivität der Thrombozyten und somit eine geringere Thrombusneigung. Eine Annäherung an die Werte eines Erwachsenen erfolgt erst nach dem ersten Lebenshalbjahr. Inwieweit die unterschiedlichen Konzentrationen auf die Gerinnung und damit verbundenen Blutungs- und Thromboserisiken Einfluss nehmen, ist jedoch Ansatz weiterer Forschung³⁷. Reed et al. analysierten 2010 die Laborwerte und Heparindosierung an der ECMO (vv- und vaECMO) bei Nicht-Überlebenden Kindern⁵⁹. Hierbei fanden sie die Prothrombinzeit und aPTT in den letzten 24 Stunden der ECMO-Therapie oft erhöht, wobei weder diese Laborparameter, noch die Heparindosierung mit dem Outcome der Kinder korrelierte. Bei 86% der verstorbenen Kinder konnten in der Autopsie Thrombosen oder Blutungen nachgewiesen werden⁵⁹. Ein Zusammenhang zwischen Outcome und Laborparametern war nicht Gegenstand dieser Arbeit, ebenso wurde aufgrund der inhomogenen Kohorte nicht der gesamte vvECMO-Zeitraum untersucht, dies könnte im Rahmen einer prospektiven Studie weiter

untersucht werden. Bembea et al. fassen in einer retrospektiven Analyse 2013⁵⁸ unter anderem zusammen, welches Antikoagulationsmonitoring in den verschiedenen ECMO-Zentren verwendet wurde und fanden dabei, dass die meisten Zentren die Dosierung von unfraktioniertem Heparin mittels ACT steuerten. AT wurde ebenfalls in einigen der Zentren gemessen, wobei dies nicht in allen Zentren regelmäßig und z.T. auch ohne festgelegten Zielbereich geschah. Hier zeigte sich weiter, dass die Anti-Faktor Xa-Aktivität, welche die genaueste Steuerung der Heparinwirkung in Zusammenschau mit ACT oder aPTT ermöglicht, wie zuerst von Panigada et al. 2016 für die vvECMO bei Erwachsenen⁶⁰ und ein Jahr später auch für Kinder an der vaECMO von Moynihan et. al. 2017⁶¹ propagiert, nur bei 65% der Zentren überhaupt gemessen wurde⁵⁸. 2017 untersuchten Kessel et al. die Einführung eines neuen Antikoagulationsprotokolls bei Kindern an der ECMO⁶². Bei diesem wurde zu Beginn der ECMO-Therapie ein niedrigerer Heparinbolus gegeben und die Laufrate wurde im Vergleich zum älteren Protokoll mit 30IE/kg/h statt 50IE/kg/h fortgeführt⁶². In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer medianen Laufrate von 16,56IE/kg/h ohne TXA und 16,01IE/kg/h mit TXA eine weit niedrigere Heparindosierung gegeben. Lebensbedrohliche Thromben traten hierbei nicht auf. Die Titration des Heparins erfolgte bei Kessel et al. neben ACT und aPTT auch mittels Antithrombin und Anti-Faktor Xa-Aktivität. Kessel et al. zeigen auf, dass es bei einer niedrigeren Heparindosierung keine signifikante Korrelation zwischen der Dosis und der aPTT gibt⁶². Diese Korrelation konnte in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden, da es durch die veränderten Reagenzien im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen keine vergleichbaren Daten gibt. Bei Kessel et al. war die gemessene ACT sowohl mit höherer, als auch niedrigerer Dosis kein klarer Messparameter⁶², da insbesondere bei Kindern Thrombozytendysfunktion, Hypothermie oder Hypofibrinogenämie falsch hohe ACT-Werte anzeigt⁶³. Nur Anti-FXa korrelierte signifikant mit der Heparindosis⁶². Anti-FXa wird als einziger Parameter direkt von Heparin beeinflusst und ist somit der beste Kontrollparameter. Bei den meisten pädiatrischen Patienten sind jedoch mehrere Faktoren erniedrigt, daher ist es, für die Erfassung des gesamten intrinsischen Systems und dessen Faktoren,

sinnvoll unfraktioniertes Heparin primär mittels aPTT zu steuern. Auch die Messung des Anti-FXa unterliegt Messungenauigkeiten z.B. bei Hyperbilirubinämie oder zu hohem Plasmahämoglobin. So erklärten Ranucci et al. 2020, dass eine Heparindosis, angepasst an Anti-FXa alleine, bei Patienten an der ECMO nicht das wahre Ausmaß an Antikoagulation und damit verbundener Blutungsneigung wiedergibt, da Thrombozytopenien, Dysfunktionen und Fibrinogenerhöhung als Akut-Phase-Protein nicht detektiert werden⁶⁴. Es ist daher ein Kontrollparameter der Globalgerinnung wie aPTT oder ROTEM® (Thrombelastometrie) empfohlen, wobei besonders bei der ECMO-Therapie der Einfluss erhöhter FVIII-Spiegel auf die aPTT nicht unterschätzt werden darf⁶³. Bei der für diese Arbeit vorliegenden Patientenkohorte fand das Heparinmonitoring ausschließlich mittels aPTT statt.

4.3. Hämoglobin und Korpuskuläre Laborparameter

Das Verfahren der ECMO, sowohl zur kardialen als auch respiratorischen Unterstützung, hat auf den Körperkreislauf und die einzelnen Blutbestandteile gravierenden Einfluss. Durch die hohen Scherkräfte, denen die Erythrozyten ausgesetzt sind, kommt es zu einer Hämolyse, welche zu einer schlechteren Oxygenierung des Gewebes und somit zu einer Hypoxie, insbesondere im ZNS, Myokard und in den Nieren führt. Dauerhafte neurologische Defizite, Herz- und Niereninsuffizienz führen zu einem schlechteren Outcome. Jenks et al. 2019 zeigten, dass ein Hb von über 13g/dl bei Zentrifugalpumpen (über 12g/dl bei Rollerpumpen) zur Entstehung einer Hämolyse und damit verbundener höherer Mortalitätsrate beiträgt⁶⁵. Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Betrachtet man den relativen Verlauf des Hämoglobins in beiden Gruppen so zeigt sich weder in der Gruppe ohne TXA, noch in der Gruppe mit TXA eine signifikante Änderung im Hb-Wert. Inwieweit ein Hb über 13g/dl bei den, in dieser Arbeit verwendeten, Zentrifugalpumpen ein besseres Outcome bedingt, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Viele der Patienten hatten, aufgrund ihrer onkologischen Grunderkrankungen und angeborener Herzfehler, mit bestehenden erhöhten Scherkräften³¹ bereits zu Beginn der vvECMO-

Therapie niedrige Hb-Ausgangswerte. Rother et al. 2005 beschreiben, dass im Rahmen einer Hämolyse entstandenes freies Hämoglobin im Plasma mit Stickstoffoxid (NO) reagiert, wenn die Bindungskapazität des Hämoglobin-bindenden Proteins Haptoglobin überschritten wird⁶⁶. Der daraus resultierende Mangel an endogenem NO und seiner vasodilatativen Eigenschaften, führt zu einer Vasokonstriktion mit kardialer und pulmonaler Hypertonie, sowie lebensbedrohlichen Organperfusionsstörungen. Es kommt weiter zu einem anhaltenden Spasmus der glatten Muskulatur und einer Thrombozytenaktivierung mit erhöhter Thrombosegefahr⁶⁶. Eine durch Niereninsuffizienz bedingte Hämodialyse an der ECMO kann den Anstieg des freien Hämoglobins und damit weitere Nieren- und Organschäden verursachen. Betrus et al. zeigten 2007, dass in den ersten Stunden der ECMO-Therapie die Plasmakonzentration des freien Hämoglobins am höchsten ist⁶⁷. Da et al. untersuchten 2015 die Interaktion des freien Hämoglobins mit der A1 und A2 Domäne des vWF, sowie durch eine erhöhte Bindungsaffinität die direkte Interaktion der A1 Domäne auf GPIIb/IIIa des Thrombozytenrezeptors³⁹. Der genaue Wirkmechanismus ist dabei noch ungeklärt³⁹. Der vWF vermittelt die Thrombenbildung bei freiem Hämoglobin. Eine zeitnahe Untersuchung des freien Hämoglobin nach vvECMO-Angang ist mit den vorliegenden retrospektiven Daten dieser Arbeit nicht möglich und wäre Bestandteil weiterer prospektiver Untersuchungen.

4.4. ECMO-Pumpentypen, Drehzahl und ECMO-Fluss

Neben einer eventuellen inadäquaten Heparinisierung ist der Pumpentyp der ECMO ein ausschlaggebender Faktor für Komplikationen und Outcome der Patienten. Im Laufe der Jahrzehnte seit Einführung der ECMO-Therapie wurden verschiedene Pumpensysteme verwendet. In dieser Arbeit wurden zwar verschiedene ECMO-Systeme verwendet jedoch handelt es sich bei allen verwendeten Pumpen in der vorliegenden Kohorte um Zentrifugalpumpen. Somit kann ein Einfluss des Pumpentyps auf das Outcome der Patienten und Komplikationen in dieser Arbeit ausgeschlossen werden. Ob Zentrifugalpumpen

den zuvor verwendeten Rollerpumpen überlegen sind, ist umstritten. 2015 zeigte die Studie von Halaweish et al., dass Zentrifugalpumpen im Vergleich zu Rollerpumpen bei Erwachsenen mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Nicht-OP-Gebiet einhergehen⁶⁸. Insbesondere ICB, pulmonale und gastrointestinale Blutungen traten häufiger auf. Bei Rollerpumpen kommt es vermehrt zu Blutungen im OP-Gebiet und an den Kanülierungsstellen. Diese Ergebnisse sind durch die unterschiedlichen Zeiträume der Verwendung (Zentrifugalpumpen wurden in den späteren Jahren verwendet) und den zu dieser Zeit (2009) signifikant häufigeren respiratorischen Problemen durch den Influenzastamm H1N1, mit resultierender vvECMO-Langzeittherapie, stark beeinflusst. O'Halloran et al. verglichen 2019 die beiden Pumpentypen bei Kindern und fanden zwar bezüglich hämorrhagischer Komplikationen bei beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse, jedoch waren andere Komplikationen, wie unter anderem Infektionen, Hämolyse und Nierenversagen, in der Gruppe mit Zentrifugalpumpen deutlich erhöht und das Überleben folglich erniedrigt⁶⁹. Ob und wieweit die Verwendung der Zentrifugalpumpe Einfluss auf eine Dialysepflichtigkeit oder eine verstärkte Hämolyse hat, konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund fehlender Daten und Vergleichsmöglichkeiten nicht untersucht werden. Bei O'Halloran et al. ist weiter der Therapiezeitraum, sowie die Indikation zur ECMO und somit auch die Kanülierungswege (Rollerpumpen häufiger bei respiratorischem Versagen eingesetzt und somit periphere Kanülierung; Zentrifugalpumpen auch bei kardialer Insuffizienz und damit verbunden auch häufiger zentrale Kanülierung) zu beachten. Höhere Scherkräfte in den Zentrifugalpumpen sowie der kontinuierliche Blutfluss werden in beiden Studien als Ursache für das schlechtere Outcome vermutet^{68,69}. Jenks et al. führten 2019 weiter auf, dass bei Zentrifugalpumpen eine hohe Drehzahl und ein niedriger Druck im abführenden venösen Schlauchsystem zu einem höheren Hämolyserisiko führt⁶⁵. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Lou et al. bereits 2014⁷⁰. Hier wurden der Oxygenatortyp, die Pumpengeschwindigkeit sowie der mittlere venöse Ausflussdruck als größte Risikofaktoren für eine Hämolyse bei Zentrifugalpumpen aufgeführt. Die Hämolyse hat eine höhere Transfusionsbedürftigkeit und eine längere ECMO-Therapiedauer mit hohem

Mortalitätsrisiko zur Folge⁷⁰. Mit einer medianen Drehzahl von 3485 Umdrehungen/min ohne TXA und 4024 Umdrehungen/min mit TXA liegt die Pumpengeschwindigkeit der vorliegenden Arbeit deutlich über den Werten von Lou et al. mit im Median 2413 Umdrehungen/min⁷⁰ aller untersuchten Patienten bei gleichzeitig geringerem Fluss von im Median 0,06l/min/kg ohne TXA und 0,07l/min/kg mit TXA in der vorliegenden Arbeit und einem medianen Fluss von 0,128l/min/kg bei Lou et al.. Jedoch wurden in der Studie von Lou et al. sowohl vvECMO als auch vaECMO-Patienten untersucht, wobei zum einen die Anzahl der vaECMO-Fälle fast doppelt so hoch war wie die der vvECMO-Fälle, zum anderen auch die Anzahl der Fälle mit schwerer Hämolyse mehr Patienten mit kardialen Erkrankungen und vaECMO betrafen⁷⁰. Parameter wie der venöse Ausflussdruck und insbesondere die Hämolysemarker unter vvECMO-Therapie könnten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

4.5. Thromben im Oxygenator

Ein weiterer Risikofaktor für Komplikationen ist der Oxygenator. Ältere Modelle wurden aus Silikon, neuere Modelle aus einer Hohlfasermembran hergestellt. Diese wiederum benötigt eine kürzere Füllzeit, sowie weniger Primingvolumen. Der transmembrane Druck ist geringer und es besteht die Möglichkeit zur Oberflächenbeschichtung, welche zur Reduktion von Thromben führt⁷¹. Die neueren PMP (Polymethylpenten) Hohlfasermembranen haben eine längere Haltbarkeit und weniger Plasmaaustritt als die zuvor verwendeten PP (Polypropylen) Hohlfasermembranen. 2009 zeigten Philipp et al. in rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der Oxygenatormembran nach Oxygenatorwechsel an der vvECMO, dass auch diese PMP Hohlfasermembranen Biofilme aus fibrinösen Thrombozyten- und Erythrozytennetzwerken bilden⁷², welche zu Störungen der Oxygenierung und des Blutflusses, sowie zu Thromben führen können. Welche Oxygenatoren in der untersuchten Arbeit zur Anwendung kamen, konnte aufgrund fehlender Datenlage nicht mehr vollständig evaluiert werden. Daher konnte dieser Faktor für das Outcome, sowie die Thrombose- bzw. Blutungsrisiken nicht berücksichtigt

werden. Was jedoch aus den analysierten Daten ersichtlich wird ist, dass Systemwechsel und Systemabgang bei mehr als der Hälfte der Fälle durch Thromben am und im Oxygenator bedingt waren. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der thrombenbedingten Systemwechsel in den Gruppen mit und ohne Tranexamsäure konnte nicht festgestellt werden.

4.6. Priming und Verdünnung

Ein, in dieser Arbeit nicht untersuchter, Einflussfaktor auf die Gerinnung ist die Art des Primings zu ECMO-Beginn und der damit verbundenen Verdünnung, welche bei Kindern stark ausgeprägt ist. In unterschiedlichen Zentren werden variierende Primingvolumen-Zusammensetzungen verwendet. Am Universitätsklinikum Tübingen erfolgt das Priming der pädiatrische ECMO-Systeme mit LAE um eine Verdünnungskoagulopathie, -thrombozytopenie und lebensbedrohliche Hypokalziämie zu vermeiden⁷³⁻⁷⁵. Verdünnung ist neben ECMO-Therapie-bedingter Koagulopathie und Thrombozytendysfunktion eine der Hauptrisiken für Blutungen⁷³.

4.7. Blutungen

Es zeigen sich in der Gruppe ohne TXA ähnlich viele Patienten mit generalisierten Blutungsereignissen an Mukosa und im Trachealbereich, wie in der Gruppe mit TXA. An Kanüleneinstichstellen der ECMO und des ZVKs, sowie Blutungen im OP-Bereich (Drainagenverlust) kommen etwas, jedoch nicht signifikant, häufiger in Gruppe 2 mit TXA vor. Im Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Blutungsereignisse beider Patientengruppen. Bereits 2010 beschrieben Reed et al. bei 50% der autopsierten Fälle von Kindern nach ECMO-Therapie Blutungen im Bereich des ZNS, der Lunge, des Thorax und des gastrointestinalen Trakts⁵⁹. Mögliche vvECMO-bedingte zerebrale Insulte, wie bei Hervey-Jumper et al. beschrieben⁷⁶, wurden, fehlender therapeutischer Konsequenz wegen, bei den Patienten der vorliegenden Arbeit nicht routinemäßig untersucht. Ebenso war aufgrund der

Sedierung eine umfassende neurologische Diagnostik meist nicht möglich. Blutungen im ZNS kommen häufiger bei vaECMO-Therapie und Neugeborenen vor⁷⁶. Bei zwei Patienten aus Gruppe 1 und vier Patienten aus Gruppe 2 waren bereits vor vvECMO-Beginn ICB dokumentiert.

4.8. Transfusionsbedarf

Eine der ersten therapeutischen Maßnahmen bei Hämolyse und Blutungen an der ECMO ist die Substitution von korpuskulären Blutbestandteilen, FFP und Gerinnungsfaktoren. Auch in der vorliegenden Arbeit war die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrat sowohl in der Gruppe ohne TXA als auch mit TXA die erste Maßnahme bei Blutungen und Anzeichen einer Blutung oder Hämolyse im Labor. Robinson et al. zeigten in ihrer Studie von 10 Neugeborenen an der ECMO, dass bereits 15 Minuten nach Beginn der ECMO-Therapie ein mittlerer Thrombozytenabfall von 26% messbar ist. Die Reaktion der Thrombozyten auf Kollagen, ADP (Adenosindiphosphat) und Ristocetin zeigt sich stark reduziert. Weiter ergaben ihre Untersuchungen der Thrombozytenzahl, bereits eine Stunde nach TK-Gabe, einen Wert, der dem Ausgangswert vor Transfusion entspricht⁷⁷. Thrombozytendysfunktionen mittels Transfusion auszugleichen scheiterte. Den Normalwert erreichte die Thrombozytenzahl im Mittel acht Stunden nach Beendigung der ECMO-Therapie. Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit. Fast alle Kinder, unabhängig davon in welcher Gruppe sie sich befanden, zeigten im untersuchten Zeitraum einen abfallenden oder gleichbleibenden Thrombozytenwert, trotz nahezu täglicher Transfusion. Eine verlängerte ECMO-Therapie z.B. durch Sepsis geht mit einer vermehrten Transfusionsbedürftigkeit⁷⁸ und daraus resultierenden Komplikationen einher. Kahn et al. beschreiben 2020, dass schätzungsweise 3% aller Patienten während ihres Aufenthaltes auf der pädiatrischen Intensivstation mindestens einmal FFP erhalten, wobei in ihrer Untersuchung 22% der Patienten Plasmatransfusionen aufgrund kritischer Blutungen erhielten⁷⁹. Die Transfusion von FFPs ergab nur einen Benefit bei Kindern, welche unter sehr starken Koagulopathien mit INR-Werten über 2,5 lagen. Sie berufen sich auf die Studien von Reefaai et al.⁸⁰ und

Magee et al.⁸¹, welche den Zusammenhang von Plasmatransfusionen und Volumenüberladung untersuchten. Obwohl es keine evidenzbasierten Studien über die Vorteile prophylaktischer FFP-Transfusionen ohne Blutungsereignisse gibt, stellten Kahn et al. in ihrer Untersuchung fest, dass ein Drittel der Patienten prophylaktisch Plasmatransfusionen erhielt, obwohl keine Blutung und keine geplanten Eingriffe vorlagen⁷⁹. Vergleicht man dieses Transfusionsverhalten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, so spiegelt sich dieses wider. Die meisten Kinder aus beiden Gruppen erhielten am ersten Tag nach ECMO-Beginn FFPs, nur wenige über den gesamten untersuchten Zeitraum. Vergleicht man die Blutungsereignisse und Drainagenverluste, so findet sich hier keine Korrelation. Karma et al. fanden in einer zuvor im selben Institut 2013 veröffentlichten Studie bereits heraus, dass mit einer erhöhten Plasmatransfusion ein erhöhtes Risiko von Multiorganversagen, sowie eine höhere Inzidenz für nosokomiale Infektionen, aufgrund eines verlängerten intensivmedizinischen Aufenthaltes, korreliert⁸². Diese Untersuchungen beziehen sich auf Kinder und Neugeborene ohne ECMO-Therapie, zeigen jedoch schon die Grundproblematik der Transfusionstherapie bei Kindern. Der Großteil der nicht überlebenden Kinder in der vorliegenden Arbeit starb an Multiorganversagen. In Zusammenschau mit verlängertem intensivmedizinischem Aufenthalt, Organvorschädigungen, ECMO-Therapie, schwerwiegenden z.T. immunsupprimierenden Grunderkrankungen und damit verbundenem erhöhten Mortalitätsrisiko, wie aus Zhang et al. und Kochanek et al. bereits zuvor zitiert^{52,53}, sowie zum Teil durch hämatoonkologische Prozesse bereits veränderte Thrombopoese, ist hier kein direkter Vergleich mit den beschriebenen Studien möglich. Die Transfusion von Thrombozyten birgt noch schwerwiegendere Risiken. Kahn et al.⁷⁹ erklärten bereits, dass es neben der Graft-versus-Host-Reaktion und fieberhaften nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen auch gehäuft zu Organdysfunktionen, nosokomialen Infektionen, Sepsis und verlängertem Intensivaufenthalt kommt. Trotzdem beschreiben Nellis et al. in den Ergebnissen ihrer multizentrischen Umfrage 2020, dass es noch immer bei 79% der Kinder zu prophylaktischen TK-Transfusionen an der ECMO⁸³ kommt. Im selben Jahr beschreiben Karam et al.⁸⁴ ebenfalls bei Kindern an der ECMO, dass es keinen signifikanten Unterschied in

der Thrombozytenzahl zwischen blutenden und nicht blutenden Patienten gab und trotzdem an 67,8% der ECMO-Tage TKs transfundiert wurden. Dabei betrug die durchschnittliche tägliche Thrombozytentransfusionsdosis 17,3ml/kg⁸⁴. Vergleicht man diese Studie mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, so ist auch hier keine Korrelation von TK-Transfusion und der Thrombozytenzahl oder Blutungsereignissen, sowie Drainageverlust zu erkennen. In Gruppe 1 wurde, in den ersten vier Tagen der vvECMO-Therapie, eine ähnlich hohe Dosis transfundiert wie bei Karam et al. beschrieben, in der Gruppe mit TXA jedoch eine geringere, jedoch nicht signifikant unterschiedliche, Thrombozytendosis. Auf den gesamt vvECMO-Therapiezeitraum bezogen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der täglichen Transfusionsmengen beider Gruppen. Ähnlich verhält es sich mit den Transfusionstagen von FFPs. Karam et al. beschreiben in ihrer Studie, dass an 33,6% der ECMO-Tage mit einer durchschnittlichen Plasmatransfusionsdosis von 16,4ml/kg transfundiert wurde⁸⁴. In beiden in dieser Arbeit untersuchten Gruppen wurde gleich häufig, jedoch im Mittel eine wesentlich geringere Dosis transfundiert. Eine niedrigere Dosierung der Plasma- und Thrombozytentransfusion reduziert das Mortalitätsrisiko bei Kindern signifikant. So beschrieben bereits Karam et al.⁸² und Nellis et al.⁸⁵ eine Erhöhung der Sterblichkeit um zwei Prozent pro 10ml/kg Thrombozytenkonzentrat. In der 2021 veröffentlichten Untersuchung von Nellis et al. zeigt sich ein restriktiveres Verhalten im Transfusionsmanagement. Betrug der Prozentsatz der ECMO-Tage mit Thrombozytentransfusionen 69% im Jahr 2011 so waren es 2017 nur noch 39%. Parallel dazu stieg die Gabe von TXA signifikant an⁸⁶.

Andere Gerinnungsprodukte wurden in beiden Gruppen nur vereinzelt gegeben. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nur für FXIII-Konzentrat festgestellt werden. Während es in der Gruppe ohne TXA nie zum Einsatz kam, wurde es bei fast allen Patienten mit TXA mindestens einmal verabreicht. Eine Korrelation zwischen der Gabe von FXIII-Konzentrat und den im Labor gemessenen FXIII-Werten oder Tagen mit Blutungsereignissen konnte hier retrospektiv nicht eruiert werden. Ein Mangel an FXIII ist häufig mit Blutungen an der ECMO assoziiert. Die Substitution gehört bei detektiertem FXIII-Mangel daher inzwischen in vielen

Kliniken und Intensivstationen so auch auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen zur Stufe 1 der Erstlinientherapie bei akuten Blutungen an der ECMO.

4.9. Antifibrinolytika

Bereits in den Neunzigerjahren des letzten Jahrtausends gab es mehrere Studien zu Antifibrinolytika bei Kindern und Erwachsenen. So stellten Soslaw et al. 1991 fest, dass es bei Patienten an der Herz-Lungen-Maschine zu einer Reduktion der Transfusionsmenge und signifikant weniger Nachblutungen kommt, wenn bereits vor Hautschnitt TXA verabreicht wird. Weiter konnten sie belegen, dass TXA die katalytischen Eigenschaften des Plasmin hemmt und somit eine Aktivierung der Thrombozyten früh verhindern kann⁸⁷. Eine signifikante Reduktion von intrazerebralen Blutungen, Blutungen während der ECMO-Therapie, sowie weniger Transfusionen bei Kindern an der ECMO unter ϵ -Aminokapronsäure untersuchten Wilson et al. 1993, indem sie retrospektiv die Daten der Kinder von 1990 vor Beginn der Therapie mit ϵ -Aminokapronsäure, mit den Daten der Kinder nach Einführung des Medikaments bei Hochrisikopatienten 1991 verglichen⁸⁸. Ein signifikanter Unterschied bezüglich intrazerebraler Blutungen konnte insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen und Kindern an der vaECMO festgestellt werden, da wie zuvor beschrieben die Wahrscheinlichkeit für ICB bei vaECMO höher ist als bei vvECMO-Therapie. Bei Wilson et al. zeigt sich in der Interventionsgruppe nach Aminokapron-Gabe eine Reduktion der D-Dimere⁸⁸. In der vorliegenden Arbeit kann zwar im zeitlichen Verlauf ein Rückgang der D-Dimere in der Interventionsgruppe mit TXA beobachtet werden, jedoch ist ein direkter Vergleich mit der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Einige Jahre später konnten in einer großen multizentrischen Studie diese Ergebnisse für ICB unter Aminokapronsäure nicht bestätigt werden⁸⁹. Jedoch wurden bei der Studie von Horwitz et al. Kinder mit angeborenen Zwerchfellhernien, welche bei Wilson et al. den signifikantesten Unterschied in den beiden verglichenen Patientengruppen im Outcome zeigten, ausgeschlossen⁸⁹. Downard et al. verglichen, basierend auf Wilsons et al.

Ergebnissen, in einer Folgestudie in einem Zeitraum von zehn Jahren alle Neugeborenen ihres Institutes, welche Aminokaprinsäure an der ECMO erhielten, mit den Daten des ELSO-Registers. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ϵ -Aminokaprinsäure das Blutungsrisiko insbesondere auf chirurgischer Seite reduziert, nicht jedoch das Risiko für intrazerebrale Blutungen⁹⁰. Ein Unterschied im Transfusionsbedarf konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. In der hier vorliegenden Arbeit waren die wenigsten Patienten zuvor operativ versorgt worden, so kam es nur bei einem Patienten in der Interventionsgruppe zu Blutungen auf chirurgischer Seite. 2009 behandelten Schouten et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit die Frage, ob Tranexamsäure und Aminocaprinsäure, in Bezug auf Blutverlust und Transfusionsbedarf, bei Kindern mit größeren Operationen, genauso effektiv sind wie das zu der Zeit vom Markt genommene Aprotinin⁹¹. Hierbei konnte bezüglich ϵ -Aminokaprinsäure wiederum kein signifikantes Ergebnis gefunden werden, aber es war die erste große Untersuchung, die Tranexamsäure gegenüber Aprotinin als überlegen in Bezug auf Reduktion des Blutverlustes und teilweise der Transfusionsmenge zeigte⁹¹. Insbesondere in den Skoliose-Studien, im Gegensatz zu den kardiochirurgischen Studien, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Blutungen⁹¹. Bei Kindern mit Herz- oder Skelett-Operationen hatte sich Tranexamsäure perioperativ zu diesem Zeitraum bereits etabliert. Eine der ersten Untersuchungen bei Kindern an der vaECMO, beschrieben 1997 von der Straak et al. bei Kindern mit angeborenen Zwerchfellhernien⁹². Im Zeitraum 1991 bis 1995 verglichen sie 19 Patienten mit und ohne TXA während der Korrektur-OP. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied im medianen intra- und postoperativen Blutverlust sowie in der postoperativen ECMO-Zeit. In der Gruppe mit TXA ergab sich ein signifikant geringerer Blutverlust und LAE-Transfusionsbedarf als in der Kontrollgruppe⁹². Die Gabe von TXA variiert hier jedoch zwischen Bolustherapie und kontinuierlicher Gabe⁹². In der Kohorte von van der Staak et al. wurde eine homogene Gruppe von Kindern an der vaECMO mit Zwerchfellhernien untersucht, in der vorliegenden Arbeit hingegen wurde eine sehr inhomogene Kohorte bezüglich der Vorerkrankungen an der vvECMO untersucht. Da die Patientenkohorte bei van der Staak et al. eine operativ

therapierbare Grunderkrankung hatte, während in der vorliegenden Arbeit viele Patienten maligne Tumor- und Leukämieerkrankungen mit von Grund auf hohem Transfusionsbedarf hatten, kann dies unter anderem eine Erklärung für die nicht signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Blutverlust und Transfusionsmenge der vorliegenden Arbeit sein. Das bereits eine einzige Gabe von TXA bei Operationen zu einer Reduzierung der Transfusionsmenge und der Blutungen führen kann zeigte 2007 Crespo et al.⁹³. Hier wurden insgesamt 53 Kinder untersucht, 25 Kinder erhielten eine einmalige Gabe von TXA vor der Herz-OP. Schon dabei zeigt sich eine postoperative Reduktion des Blutverlustes um bis zu 28%. Die transfundierte EK-Menge konnte um 20%, die TK- und FFP-Menge um jeweils 28% in den ersten 24 Stunden nach OP reduziert werden. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant⁹³. Der Rückgang der Blutung in der behandelten Gruppe ging mit einem signifikanten Rückgang des D-Dimer-Spiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe einher⁹³. Bei Kindern, welche eine Re-Operation erhielten, war das Blutungsvolumen in den ersten 6 Stunden in der TXA-Gruppe mit 42% signifikant geringer. In der Interventionsgruppe mit Re-Operation war die EK-Gabe um 72% reduziert⁹³. Um eine aussagekräftige Bewertung des Nutzens im Vergleich zu den Risiken einer TXA-Gabe bei Kindern mit Herz-OP zu bekommen, verglichen Faraoni et al. 2012 alle bis dahin erschienenen randomisierten, kontrollierten Studien⁹⁴. Von insgesamt 184 Studien wurden aufgrund der heterogenen Datenlage am Ende nur 8 Studien mit insgesamt 848 Patienten untersucht, davon 4 Veröffentlichungen von denselben Autoren. Faraoni et al. kamen zu dem Ergebnis, dass diese heterogene Datenlage keinen signifikanten Nutzen von TXA bei herzchirurgischen Kindern aufzeigt⁹⁴. Da sich postoperative Blutungen sehr von traumatischen Koagulopathien, für welche TXA ursprünglich als Medikament zugelassen wurde, unterscheiden, untersuchen Simmons et al. 2015 die großen Studien wie CRASH-2⁹⁵, MATTERS I⁹⁶ und MATTERS II⁹⁷ und versuchen die Ergebnisse von TXA bei Nicht-Trauma-Patienten zu evaluieren⁹⁸. Während es sich bei der CRASH-2 Studie um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie bei Traumapatienten handelt, sind MATTERS I und II retrospektive Vergleichsstudien bei militärischen Kampfverletzungen. Die Gesamtmortalität zeigte sich in allen

drei Studien mit TXA signifikant reduziert⁹⁸. Patienten, welche TXA ohne die Indikation eines Traumas erhielten, profitierten je nach Erkrankung, OP und Altersgruppe von der Gabe. So wurden Vorteile in den Bereichen Neurochirurgie, Geburtshilfe, Orthopädie, Leber- und Herzchirurgie festgestellt, mit reduzierten Bluttransfusionen ohne vermehrte thromboembolische Ereignisse. In der Kinderkardio- und Kinderchirurgie sind die Dosierung und etwaige Nebenwirkungen noch Mittelpunkt der Forschung⁹⁸.

Dass es in der hier vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Blutungsereignisse und des durchschnittlichen Blutverlustes gibt, kann auch mit den Ergebnissen von Ng et al. erklärt werden. Der Übersichtsartikel von Ng et al. zeigt auf, dass die Untersuchungen an erwachsenen Patienten und Kindern mit orthopädischen Operationen deutlich signifikantere Ergebnisse des Nutzens von TXA zeigen, als bei Kindern an der ECMO oder kardiochirurgischen Eingriffen⁹⁹. Wobei auch die Studien für Erwachsene sehr heterogen sind, so dass Estcourt et al. 2016 bei einem Review mehrerer Studien zur Nutzung antifibrinolytischer Medikamente zu dem Schluss kamen, dass bei dieser Studienlage keine Metaanalyse möglich ist¹⁰⁰.

4.10. Tranexamsäure bei avWS

Auch wenn es in der vorliegenden Arbeit keine direkt erhobenen Laborparameter zur Bestätigung eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms gibt, so haben die aktuellen Studien der letzten Jahre deutlich gezeigt, dass dies einer der größten Risikofaktoren für Blutungen an der ECMO ist. Durch die hohen Scherkräfte, insbesondere bei einer hohen Drehzahl, kommt es zur Konformitätsänderung der vWF Multimere und es bietet sich, durch das Freiliegen der A2 Domäne, eine Möglichkeit der Metalloprotease ADAMTS13 zur Spaltung des Multimers^{24,28,101}. Das dies in direktem Zusammenhang mit der ECMO-Therapie steht zeigten 2016 Lukito et al., die in ihrer Studie eine Erholung des vWF schon wenige Stunden nach Therapieende nachwiesen⁴¹. Kalbhenn et al. zeigten in ihrer Untersuchung 2015 bei Kindern an der vvECMO, dass bereits 24 Stunden nach Implantation

der vvECMO ein avWS bei allen Kindern auftrat³⁴. Bei 17 der 18 Patienten an der vvECMO war 24 Stunden nach Therapiebeginn das Verhältnis von von-Willebrand-Faktor-Kollagenbindungskapazität zu von-Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:CB/VWF:Ag) reduziert, was für einen Verlust der funktionsfähigen vWF-Multimere spricht, wie bereits von Tiede et al. 2011⁴⁴ bei erwachsenen Patienten an der ECMO und von Pasala et al. 2014¹⁰² bei Kindern an der ECMO untersucht wurde. Quick und INR zeigten hierbei keine Auffälligkeiten, jedoch zeigte sich die aPTT verlängert. Icheva et al. 2023 konnten bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten ein avWS bereits intraoperativ, durch die Herz-Lungen-Maschine getriggert, mittels GPIIb/IIIa/VWF:Ag-Verhältnis nachweisen³⁵. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenso wie bei Pasala et al.¹⁰² kein signifikanter Unterschied im Quick-Wert festgestellt werden, INR und aPTT wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Ein aussagekräftiger Laborwert zur Bestätigung eines avWS konnte in dieser Arbeit nicht erhoben werden. In der Kohorte bei Kalbhenn et al. traten bei den meisten Patienten diffuse Blutungen in Mukosa, Harnblase und Lunge auf, ohne Nachweis chirurgischer Blutungsquellen. Auch hier zeigte sich, wie bei Lukito et al.⁴¹, ein schneller Anstieg funktionsfähiger HMWM des vWF nach Beendigung der vvECMO-Therapie mit Anstieg des VWF:CB/VWF:Ag-Verhältnisses³⁴. Inwieweit sich bei den überlebenden Kindern der vorliegenden Arbeit die HMWM des vWF erholt haben, kann aufgrund fehlender Labordaten und des kürzeren Untersuchungszeitraums nicht evaluiert werden. Davis et al. 2015 beschreiben einen ähnlichen Case-Report eines Patienten an der Impella und zeigten damit den direkten Zusammenhang zwischen Scherkräften und Verlust der HMWM des vWF mit zeitnaher Erholung nach Explantation¹⁰³. Zu beachten in diesem Report ist jedoch, dass der Patient unmittelbar vor Implantation vWF transfundiert bekam¹⁰³. Anhand der beschriebenen Studien zeigt sich, weshalb Medikamente wie Desmopressin bei einem an der ECMO erworbenen vWS keinen großen Nutzen bringen, im Gegensatz zum avWS anderer Genese. Desmopressin fördert die Ausschüttung neuer HMWM des vWF, welche durch die weiterbestehenden Scherkräfte erneut lysiert werden¹⁰⁴. Desmopressin ist nur in der Zeit nach ECMO-Therapie sinnvoll, hier erholen sich die vWF-Multimere jedoch meist selbst. Zudem ist zu beachten,

dass Desmopressin bei Kindern unter fünf Jahren nur bedingt und bei Kindern unter zwei Jahren nicht angewandt werden darf. Substitution von vWF-Konzentrat ist oft ebenso wenig zielführend wie Desmopressin, da dies durch die anhaltenden Scherkräfte, während der ECMO-Therapie unwirksam wird. Umso wichtiger ist es in Zukunft ECMO-Systeme mit geringeren Scherkräften parallel zu der Erforschung der Herzunterstützungssysteme (HeartMate) zu entwickeln^{105,106}.

4.11. Tranexamsäure und Thrombosen

Die Gabe antifibrinolytischer Medikamente an der ECMO war unter Anderem lange Zeit umstritten, da man eine erhöhte Thrombosegefahr fürchtete. Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit gibt es zwar keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen, jedoch kam es in der Patientengruppe mit Tranexamsäure unter vvECMO-Therapie bei drei Patienten zu thromboembolischen Ereignissen, in der Kontrollgruppe ohne TXA hingegen zeigten sich keine Ereignisse während der Therapie. Dabei handelte es sich bei keinem dieser Ereignisse um eine schwerwiegende Thrombose. Die Ursache für dieses Ergebnis kann an der sehr niedrigen Fallzahl in der vorliegenden Arbeit liegen. Antifibrinolytische Medikamente, insbesondere Tranexamsäure, haben durch die Bindung des proinflammatorischen Plasminogens eine antiinflammatorische Wirkweise, welche das Thromboserisiko arteriell reduziert¹⁰⁷, wie in der CRASH-2 Studie beschrieben⁹⁵. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten handelte es sich in allen Fällen um venöse Thromben. Dies wiederum ist vereinbar mit dem Ergebnis der HALT-IT Studie von 2020¹⁰⁸, welche in einer großen multizentrischen Doppelblind-Studie die Wirkung von Tranexamsäure bei gastrointestinalen Blutungen untersuchte. Hier zeigte sich kein verbessertes Outcome durch die Gabe von hochdosierter TXA, jedoch fanden sich signifikant mehr venöse thromboembolische Ereignisse und Krampfanfälle in der TXA-Gruppe¹⁰⁸. Bei Dalton et al. zeigte sich eine hohe, aber keine erhöhte Mortalität bei pädiatrischen Patienten mit thrombotischen Ereignissen an der vvECMO im Gegensatz zu Blutungsereignissen¹³.

4.12. Tranexamsäure und Thromben im Schlauchsystem

Thromben im vvECMO-System fanden sich, mit drei Patienten in Gruppe 1 und vier Patienten in Gruppe 2, in der vorliegenden Arbeit bei beiden Patientengruppen nahezu gleich häufig. Die Zeit bis zum ersten Systemwechsel zeigte sich in Gruppe 2 mit TXA leicht, wenn auch nicht signifikant, verlängert.

Panigada et al. 2015 zeigen bereits, dass Thromben im ECMO-System nicht immer zuverlässig detektiert werden können¹⁰⁹. Einige der Thromben im Schlauchsystem zeigten keine Klinik, während bei anderen kein Thrombus gefunden werden konnte, trotz klinischer Anzeichen. Weiter fand sich im CT nach Therapie bei 30% der Patienten ein Oxygenatorthrombus¹⁰⁹. Diese zu detektieren zeigt sich weiterhin als schwierig. Die meisten der Thromben im Schlauchsystem können mit regelmäßigen visuellen Kontrollen detektiert werden, so kann zusammen mit Laborkontrollen ein geplanter Systemwechsel stattfinden und die Anzahl der notfallmäßigen Wechsel reduziert werden, so Lubnow et al. 2014. Inwieweit nicht visuell detektierte Thromben für das Outcome des vvECMO-Systems in dieser Arbeit verantwortlich sind, kann retrospektiv nicht festgestellt werden. Alle Thromben, die zu einem Systemwechsel oder Abgang vom vvECMO-System führten, waren zuvor visuell erkannt und dokumentiert worden. Weiter gab es einige kleinere Thromben im Schlauchsystem, welche täglich bezüglich Größe und Veränderungen dokumentiert wurden. Während in der hier untersuchten Kohorte die Systemwechsel mit Thromben im Oxygenator oder venösen Schenkel erklärt werden konnten, so erfolgen laut Lubnow et al. die meisten Systemwechsel bei Oxygenierungsproblemen ohne erkennbare Ätiologie im ECMO-System¹¹⁰. Diehl et al. 2018 finden heraus, dass Pumpenkopfthromben häufig durch ein lautes Geräusch der Pumpe auffällig werden¹¹¹. Laut Basken et al. sind laborchemische Parameter für die Notwendigkeit eines Oxygenatorwechsels detektierbar, wie beispielsweise steigende D-Dimere, wie bereits von Lubnow et al. 2014 beschrieben¹¹², sowie sinkendes Fibrinogen, Thrombozytenzahl und niedrigere Heparindosis bei gleichbleibender aPTT als Zeichen vermehrter Fibrinolyse und

Thrombozytenverbrauchs¹¹³. Bei pädiatrischen Patienten beschrieben Irby et al. 2014 bereits ein Absinken des Anti-Faktor Xa Levels durch gesteigerte Aktivität als wichtigsten Indikator eines bevorstehenden Oxygenatorwechsels¹¹⁴. Die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen Laborwerten und Thromben im System ist, in der vorliegenden Arbeit, aufgrund mangelnder Daten nicht möglich und wurde auch nicht durchgeführt.

4.13. Tranexamsäuredosierung und Krampfanfälle

Eine häufig beschriebene Komplikation der Gabe von Tranexamsäure sind fokale oder generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, insbesondere nach kardiochirurgischen Eingriffen¹¹⁵. Hierbei zeigt sich zwischen der Gabe von TXA und dem Auftreten des Anfalls eine zeitliche Verzögerung von 5 bis 8 Stunden, bedingt durch die verzögerte Diffusion durch die Blut-Hirn-Schranke¹¹⁶. Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine bei kardiochirurgischen Eingriffen, ebenso wie die Therapie mittels ECMO, führen durch Entzündungsreaktionen zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke¹¹⁷, bereits in den ersten Stunden nach OP bzw. ECMO-Beginn. Bereits 2014 beschreiben Sharma et al. den Zusammenhang von kardiochirurgischen OPs und Krampfanfällen¹¹⁸. Antifibrinolytika wie Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure führen zur Inhibierung der GABA_A und Glycin-Rezeptoren im Gehirn. Durch die reduzierte Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke führen bereits geringe Dosen TXA zu einer problematischen Liquorkonzentration von 200 μ g/mol und somit zu klinischen Symptomen¹¹⁶. Eine niedrige Dosierung mit langsamer Titration und regelmäßigen Kontrollen sollte daher angestrebt werden¹¹⁸. Gertler et al. 2014 beschreiben hierzu den Fall eines 7-Monate alten Kindes, welches sieben Stunden nach der maximalen TXA-Serumkonzentration von 1,84mmol/L mehrere generalisierte Krampfanfälle erlitt. Während die gemessene Serumkonzentration bereits nur noch bei 0,045mmol/L lag, wurde die Konzentration im Liquor mit 214 μ mol/L, weit über der im Tierversuch evaluierten Krampfschwelle, berechnet¹¹⁹. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurde dieser Aspekt nicht näher untersucht, da es zum einen durch Sedierung und zeitweise auch

Relaxierung der Patienten, zum anderen durch fehlende Statuserhebung in der Dokumentation, keine auswertbaren Daten gibt. Was jedoch festzustellen ist, ist, dass die Langzeittherapie an der vvECMO mit der leitlinienorientierten Dosis von 2mg/kg/h den, bisher für OPs mit Herz-Lungen-Maschinen bei Grassin-Delyle et al.¹²⁰ und Faraoni et al.¹²¹ empfohlenen Wert, von 3,1mg/kg/h bis 2mg/kg/h (nach Loading-Dose von 6,4mg/kg) bzw. 10mg/kg/h (nach Loading-Dose von 10-30mg/kg) nicht übersteigt. Wie weit die Dosis im Laufe der Therapie durch Einflussfaktoren wie Nierenversagen, Hämolyse und andere Faktoren akkumuliert wurde, wurde jedoch nicht gemessen.

4.14. Weitere Therapieansätze des avWS

Yeo et al. untersuchten 2015 bereits den Zusammenhang konventioneller Heparindosierung (nach den ELSO-Leitlinien) an der ECMO mit ACT von 180-220 Sekunden und Blutungsereignissen. Hier zeigte sich, dass niedrigere Dosierungen mit einer ACT von 140-160 Sekunden das Blutungsrisiko, insbesondere an den Kanülierungsstellen, sowie gastrointestinale Blutungen stark senken, bei gleichbleibendem Thromboserisiko¹²². Die Transfusionsbedürftigkeit von LAEs und TKs konnte so gesenkt werden. Signifikant waren die Ergebnisse bei Yeo et. al. nur für vaECMO-Therapie, nicht für die vvECMO-Therapie, weiter war die Kohorte mit 22 Patienten stark limitiert. Zwei Jahre später zeigten Krüger et al., dass eine reine Thromboseprophylaxe, mit subkutan injiziertem Heparin an der vvECMO, das allgemeine Blutungsrisiko, sowie die Transfusionsbedürftigkeit stark senken kann. Thromben traten hier zwar nur im ECMO-System auf, hier jedoch häufig als Pumpenkopfthrombosen¹²³. Da im Fall von Thromben im System (insbesondere der lebensbedrohlichen Pumpenkopfthromben) ein schneller Austausch erfolgen muss, was nicht in allen Kliniken und zu jeder Tageszeit möglich ist, ist dieses Konzept bisher nur in vereinzelten Instituten angenommen worden. Sowohl die Studie von Yeo et al. als auch Krüger et al. untersuchte erwachsene Patienten. Inwieweit sich dieser Therapieansatz auf Kinder und Neugeborene,

insbesondere mit dem Wissen um andere Gerinnungsfaktorkonzentrationen, anwenden lässt bedarf weiterer Forschung.

Die ex vivo Studie von Bartoli et al. 2015 untersuchte den Effekt des Antibiotikums Doxycyclin auf ADAMTS13¹²⁴. Das Antibiotikum blockiert die Bindungsstelle der Metalloprotease für die A2 Domäne des vWF und verringert so die Lyse der Multimere. Für einen signifikanten Effekt ist eine wesentlich höhere Dosis als die Standardtherapie als Antibiotikum nötig¹²⁴. Auch wenn die Dosis noch unter der toxischen Grenze liegt, so bleibt fraglich, welchen Nutzen und für welches Patientenlientel diese Therapie überhaupt in Frage käme. An der ECMO könnte Doxycyclin anderen Antibiotikatherapien bei Superinfektionen oder zur Prävention ersetzen. Insbesondere aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen und dem Risiko von Zahnverfärbungen bei Kindern⁴⁹ ist diese Therapieoption wenig für den pädiatrischen Behandlungsstandard geeignet¹²⁴.

4.15. Limitation der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Alleine hierdurch unterliegt die Auswertung einer Limitation. Dokumentationen und von Hand übertragene Werte wie beispielsweise Blutverlust über das Drainagensystem können bereits fehlerhaft sein. Ebenso kann es zu Fehlern bei der Übertragung von der Patientenakte in Tabellen und Statistikprogramme kommen.

Um einen möglichst großen homogenen vollständigen Datensatz zu erhalten, wurden nur die ersten vier Tage an der vvECMO und der Zeitraum bis zum ersten Systemwechsel untersucht. Der weitere Verlauf und externe Einflüsse wie operative Versorgung und etwaige hämatoonkologische Therapieverfahren, welche Einfluss auf Gerinnung, Laborwerte und Blutverluste haben können, wurden nicht berücksichtigt. Zudem handelt es sich bei der Kohorte von insgesamt 20 Patienten um eine sehr kleine Gruppe, was zu einer Aussagekraft führen kann, die in größeren Kohorten nicht reproduziert werden könnte. Ebenso handelt es sich bei den untersuchten Patienten um eine sehr inhomogene Gruppe bezüglich der Vorerkrankungen, des Alters und der Gründe für den

Angang an die vvECMO. Auch der vorherige Einsatz von vaECMO-Systemen, vorausgegangenene kardiochirurgische Eingriffen sowie angeborenen Herzfehlern führt zu einer Inhomogenität und möglichen Verzerrung der Ergebnisse.

Eine weitere Limitation ist der unterschiedliche Zeitraum, in dem die beiden Gruppe untersucht wurden. Nicht nur der Einsatz von Tranexamsäure bei Gruppe 2, sondern auch der aktuellere Wissensstand und andere bzw. weitere Untersuchungs- und Therapiemöglichkeiten nehmen Einfluss auf die Ergebnisse. Deutlich zeigt sich dies beispielsweise bei der regelmäßigen Laborkontrolle von D-Dimeren und FXIII sowie der prophylaktischen Substitution von FXIII-Konzentrat bei Gruppe 2.

4.16. Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Effekt einer kontinuierlichen prophylaktischen Tranexamsäuregabe, zum einen auf die Gerinnungsaktivierung und damit verbundener Blutungen und thromboembolischer Ereignisse sowie zum anderen auf die Haltbarkeit der vvECMO-Systeme bei pädiatrischen Patienten, zu untersuchen. Hierfür wurden die Daten von 20 pädiatrische Patienten an der vvECMO retrospektiv untersucht.

Die Analyse ergab für die Patienten mit Tranexamsäure eine minimal längere Haltbarkeit des vvECMO-Systems bis zum ersten Wechsel, dies war jedoch nicht signifikant. Es zeigt sich dafür eher eine höhere Anzahl an Thromben im Schlauchsystem und im Patienten bei gleichzeitig höherem Drainageblutverlust als bei der Kontrollgruppe. Dies ist jedoch ebenfalls nicht signifikant. Der einzige signifikante Unterschied zeigt sich bei der Gabe von FXIII-Konzentrat. Hier wurde in der TXA-Interventionsgruppe deutlich häufiger FXIII-Konzentrat verabreicht als in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Nutzen der Tranexamsäure an der pädiatrischen vvECMO konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

Eine prospektive randomisierte multizentrische Datenanalyse mit einer großen homogenen Kohorte, bei der die zu untersuchenden Parameter vorher festgelegt

sind, könnte genauere Ergebnisse bringen, jedoch ist dies aus logistischen und ethischen Gründen schwer umzusetzen. Weiter wäre die Erfassung zusätzlicher Parameter, wie beispielsweise regelmäßige Kontrollen der vWF-HMWK mittels des GPIIb/IIIa:Ag-Verhältnis oder Tranexamsäure-Plasmaspiegel, Beatmungsparameter, spezielle Protokolle für Blutverlust, Größe und Art der Thromben im System, TXA-bedingte Krampfanfälle, sowie weiterer Einflussfaktoren mit Beachtung der verschiedenen vvECMO-Scores¹²⁵, für eine aussagekräftigere Analyse von Nutzen.

5. Zusammenfassung

Nicht erst seit der SARS-Cov2-Pandemie nimmt die Zahl der jährlich implantierten vvECMO-Systeme stetig zu und so sind sie häufig die letzte Therapieoption bei schwerwiegenden Oxygenierungsstörungen. Damit einher gehen jedoch starke Scherkräfte, welche zu einem avWS führen können. Dadurch und durch die Heparinisierung an der vvECMO kann es zu starken Blutungen, aber auch thromboembolischen Ereignissen durch verstärkte Gerinnungsaktivierung kommen. Antifibrinolytika wie Tranexamsäure scheinen zum aktuellen Zeitpunkt der beste Therapieansatz, um diesen Komplikationen entgegenzuwirken.

Aus diesem Grund analysierten wir, in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, den Effekt von Tranexamsäure bei pädiatrischen Patienten an der vvECMO. Hierfür untersuchten wir alle pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren, die im Zeitraum 2010-2019 für wenigstens 72 Stunden eine vvECMO-Therapie erhielten. 20 Patienten erfüllten diese Kriterien und wurden in eine Kontrollgruppe von sieben Patienten ohne Tranexamsäure und eine Interventionsgruppe von 13 Patienten mit Tranexamsäure an der vvECMO eingeteilt.

Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihrer demographischen Daten, der Gerinnungsaktivierung, der Haltbarkeit des vvECMO-Systems, des Blut- und

Gerinnungsproduktebedarfs sowie Blutungen, Drainageblutverlust und thromboembolischer Ereignisse verglichen.

Die Analyse der Daten ergab keinen signifikanten Unterschied der Laborparameter, der Haltbarkeit des vvECMO-Systems, des Drainageblutverlusts oder der Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse und Blutungen. Ein signifikanter Unterschied konnte nur in der Transfusionsmenge des FXIII-Konzentrats festgestellt werden.

Ein positiver Effekt der Tranexamsäure an der pädiatrischen vvECMO konnte nicht festgestellt werden. Limitiert ist die vorliegende Arbeit durch die sehr geringe Fallzahl, die inhomogene Kohorte bezüglich der Vorerkrankungen sowie der retrospektiven Datenanalyse. Prospektive randomisierte multizentrische Studien mit großer homogener Kohorte und zuvor festgelegten Untersuchungsparametern und zusätzlichen Laboranalysen sind nötig, um signifikante Ergebnisse zu erzielen und die vorliegende Arbeit zu bestätigen oder zu widerlegen.

6. Literaturverzeichnis

1. Zapol WM, Kitz RJ. Buying time with artificial lungs. *N Engl J Med*. 1972;286(12):657-658.
2. Bartlett RH. Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. *Asaio j*. 2017;63(6):832-843.
3. Musick MA. Critical appraisal of Zabrocki et al: Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:364-370. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):85-88.
4. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889-896.
5. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *Asaio j*. 2017;63(1):60-67.
6. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care*. 2013;17(1):R30.
7. Welz A, Welz C, Winkler K, Schiller W, Theuerkauf N. Extrakorporale Unterstützungssysteme in Herzchirurgie, Intensiv- und Notfallmedizin. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2015;29(4):227-240.
8. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *Asaio j*. 2021;67(5):485-495.
9. ECMO Data Live Dashboard. ELSO; 2023. <https://www.else.org/registry/elsoliveregistrydashboard.aspx>.
10. Azizov F, Merkle J, Fatullayev J, et al. Outcomes and factors associated with early mortality in pediatric and neonatal patients requiring extracorporeal membrane oxygenation for heart and lung failure. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 6):S871-s888.
11. Tang W, Zhang WT, Zhang J, et al. Prevalence of hematologic complications on extracorporeal membranous oxygenation in critically ill pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2023;222:75-84.
12. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation— Hemostatic Complications. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015;29(2):90-101.
13. Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(2):167-174.
14. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respir Care*. 2017;62(6):718-731.
15. Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. [Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome]. *Anaesthesist*. 2004;53(2):168-174.
16. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(2):143-168.
17. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-439.

18. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, et al. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):447-451.
19. Kammerer T, Fuchs A, Mendonca M, Däbritz SH, Kozlik-Feldmann R. [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as cardiac assist device in pediatrics]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003;38(8):514-521.
20. Kull M. Grundlagen der Hämostase. *wissen kompakt.* 2019;13(4):173-183.
21. Gawaz M, Mannhalter C, Geiger M, Langer H. *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie.* Springer-Verlag; 2010.
22. Barthels M. *Das Gerinnungskompendium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen.* Georg Thieme Verlag; 2012.
23. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):379-384.
24. Schneppenheim R, Budde U. [Von Willebrand factor and ADAMTS13 balancing primary haemostasis]. *Hamostaseologie.* 2011;31(4):275-280.
25. Pimanda J, Hogg P. Control of von Willebrand factor multimer size and implications for disease. *Blood Rev.* 2002;16(3):185-192.
26. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1337-1344.
27. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 2:S2-6.
28. Sucker C, Stockschräder M, Zotz RB, Scharf RE. [Acquired von Willebrand syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(28-29):1581-1585.
29. Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood.* 2011;118(12):3212-3221.
30. Icheva V, Budde U, Magunia H, et al. Acquired von Willebrand syndrome is common in infants with systemic-to-pulmonary shunts: Retrospective case-series. *Frontiers in Pediatrics.* 2022;10.
31. Icheva V, Nowak-Machen M, Budde U, et al. Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease surgery: results from an observational case-series. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018;16(11):2150-2158.
32. Wiegand G, Hofbeck M, Zenker M, Budde U, Rauch R. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: is acquired von Willebrand syndrome the clue? *Thromb Res.* 2012;130(5):e251-254.
33. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion.* 2015;30(8):675-682.
34. Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B. Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(3):265-271.

35. Icheva V, Ebert J, Budde U, et al. Perioperative diagnosis and impact of acquired von Willebrand syndrome in infants with congenital heart disease. *Blood*. 2023;141(1):102-110.
36. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology*. 2019;2019(1):596-600.
37. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;13(3):154-175.
38. Fries D, Streif W. Gerinnungsmanagement in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date*. 2014;10(03):200-200.
39. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. *Blood*. 2015;126(20):2338-2341.
40. Cho HJ, Kim DW, Kim GS, Jeong IS. Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam Med J*. 2017;53(2):110-117.
41. Lukito P, Wong A, Jing J, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Iba and glycoprotein VI. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2253-2260.
42. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO Journal*. 2022;68(3):303-310.
43. Lavin M, O'Donnell JS. New treatment approaches to von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):683-689.
44. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117(25):6777-6785.
45. Murkin JM. Lessons learned in antifibrinolytic therapy: The BART trial. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;13(2):127-131.
46. McMullan V, Alston RP. III. Aprotinin and cardiac surgery: a sorry tale of evidence misused. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(5):675-678.
47. Coleman M, Davis J, Maher KO, Deshpande SR. Clinical and Hematological Outcomes of Aminocaproic Acid Use During Pediatric Cardiac ECMO. *J Extra Corpor Technol*. 2021;53(1):40-45.
48. Koscielny J, Jambor C. Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika. *Vascular care*. 2008;15(2):32-51.
49. Rote Liste 2023. 2023; 2023:<https://www.rote-liste.de/>. Accessed 01.02.2023, 2023.
50. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica*. 1953;39(5):368-376.
51. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *Asaio j*. 2017;63(4):456-463.
52. Zhang Y, Zhou Y, Shi J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in children with leukemia/lymphoma: A retrospective case series. *Front Pediatr*. 2022;10:955317.

53. Kochanek M, Kochanek J, Böll B, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) for severe respiratory failure in adult cancer patients: a retrospective multicenter analysis. *Intensive Care Med.* 2022;48(3):332-342.
54. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* 2013;15(3):172-178.
55. Francischetti IMB, Szymanski J, Rodriguez D, Heo M, Wolgast LR. Laboratory and clinical predictors of 30-day survival for patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): 8-Year experience at Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center. *Journal of Critical Care.* 2017;40:136-144.
56. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):364-370.
57. Bailly DK, Reeder RW, Zabrocki LA, et al. Development and Validation of a Score to Predict Mortality in Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Pediatric Pulmonary Rescue With Extracorporeal Membrane Oxygenation Prediction Score. *Crit Care Med.* 2017;45(1):e58-e66.
58. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(2):e77-84.
59. Reed RC, Rutledge JC. Laboratory and clinical predictors of thrombosis and hemorrhage in 29 pediatric extracorporeal membrane oxygenation nonsurvivors. *Pediatr Dev Pathol.* 2010;13(5):385-392.
60. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, et al. Hemostasis changes during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(2):170-179.
61. Moynihan K, Johnson K, Straney L, et al. Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support. *Perfusion.* 2017;32(8):675-685.
62. Kessel AD, Kline M, Zinger M, McLaughlin D, Silver P, Sweberg TM. The Impact and Statistical Analysis of a Multifaceted Anticoagulation Strategy in Children Supported on ECMO: Performance and Pitfalls. *J Intensive Care Med.* 2017;32(1):59-67.
63. Hensch LA, Hui SR, Teruya J. Coagulation and Bleeding Management in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Scenarios and Review. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:361.
64. Ranucci M, Cotza M, Isgrò G, Carboni G, Ballotta A, Baryshnikova E. Anti-Factor Xa-Based Anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation: Potential Problems and Possible Solutions. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(4):419-427.
65. Jenks CL, Zia A, Venkataraman R, Raman L. High Hemoglobin Is an Independent Risk Factor for the Development of Hemolysis During Pediatric Extracorporeal Life Support. *J Intensive Care Med.* 2019;34(3):259-264.
66. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama.* 2005;293(13):1653-1662.

67. Betrus C, Remenapp R, Charpie J, et al. Enhanced hemolysis in pediatric patients requiring extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13(6):378-383.
68. Halaweish I, Cole A, Cooley E, Lynch WR, Haft JW. Roller and Centrifugal Pumps: A Retrospective Comparison of Bleeding Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Asaio j*. 2015;61(5):496-501.
69. O'Halloran C, Thiagarajan R, Yarlagadda V, et al. Outcomes of Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Centrifugal Versus Roller Pumps: An Analysis From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019;20:1.
70. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: prevalence, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1213-1220.
71. Doymaz S. Anticoagulation during ECMO: the past, present and future. *J Intensiv Crit Care*. 2018;4:1-6.
72. Philipp A, Foltan M, Schettler F, et al. Langzeitfunktion von Oxygenatoren bei extrakorporaler Lungenunterstützung. *Kardiotechnik*. 2009.
73. Aran AA, Karam O, Nellis ME. Bleeding in Critically Ill Children-Review of Literature, Knowledge Gaps, and Suggestions for Future Investigation. *Front Pediatr*. 2021;9:611680.
74. Fang ZA, Navaei AH, Hensch L, Hui SR, Teruya J. Hemostatic Management of Extracorporeal Circuits Including Cardiopulmonary Bypass and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):62-72.
75. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(1):20-29.
76. Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(4):338-344.
77. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med*. 1993;21(7):1029-1034.
78. Ang AL, Teo D, Lim CH, Leou KK, Tien SL, Koh MB. Blood transfusion requirements and independent predictors of increased transfusion requirements among adult patients on extracorporeal membrane oxygenation -- a single centre experience. *Vox Sang*. 2009;96(1):34-43.
79. Kahn S, Chegondi M, Nellis ME, Karam O. Overview of Plasma and Platelet Transfusions in Critically Ill Children. *Front Pediatr*. 2020;8:601659.
80. Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, Durn BL, Milling Jr TJ, Sarode R. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion*. 2015;55(11):2722-2729.
81. Magee G, Peters C, Zbrozek A. Analysis of Inpatient Use of Fresh Frozen Plasma and Other Therapies and Associated Outcomes in Patients with Major Bleeds from Vitamin K Antagonism. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(9):1432-1443.

82. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, Rimensberger PC, Tucci M. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sanguinis*. 2013;104(4):342-349.
83. Nellis ME, Saini A, Spinella PC, et al. Pediatric Plasma and Platelet Transfusions on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Subgroup Analysis of Two Large International Point-Prevalence Studies and the Role of Local Guidelines. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(3):267-275.
84. Karam O, Goel R, Dalton H, Nellis ME. Epidemiology of Hemostatic Transfusions in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2020;48(8):e698-e705.
85. Nellis ME, Karam O, Mauer E, et al. Platelet Transfusion Practices in Critically Ill Children. *Crit Care Med*. 2018;46(8):1309-1317.
86. Nellis ME, Vasovic LV, Goel R, Karam O. Epidemiology of the Use of Hemostatic Agents in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pediatric Health Information System Database Study. *Front Pediatr*. 2021;9:673613.
87. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol*. 1991;38(2):113-119.
88. Wilson JM, Bower LK, Fackler JC, Beals DA, Bergus BO, Kevy SV. Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. *J Pediatr Surg*. 1993;28(4):536-540; discussion 540-531.
89. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg*. 1998;33(11):1610-1613.
90. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM. Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of ECMO: a ten-year review. *J Pediatr Surg*. 2003;38(8):1212-1216.
91. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten AN, Turner NM, Jansen NJ, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):182-190.
92. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg*. 1997;32(4):594-599.
93. Varela Crespo CA, Sanabria Carretero P, Palomero Rodríguez MA, Tormo las de Heras C, Rodríguez Pérez E, Goldman Tarlousky L. [Effect of tranexamic acid on postoperative bleeding in pediatric heart surgery]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2007;54(3):155-161.
94. Faraoni D, Willems A, Melot C, De Hert S, Van der Linden P. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):781-786.
95. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013;17(10):79.

96. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Archives of Surgery*. 2012;147(2):113-119.
97. Morrison J, Ross J, Dubose J, Jansen J, Midwinter M, Rasmussen T. Association of Cryoprecipitate and Tranexamic Acid With Improved Survival Following Wartime Injury Findings From the MATTERs II Study. *JAMA surgery*. 2013;148:218-225.
98. Simmons J, Sikorski RA, Pittet JF. Tranexamic acid: from trauma to routine perioperative use. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):191-200.
99. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-350.
100. Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):Cd009733.
101. Sandrock-Lang K, Glonnegger H, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome in Children. *Hamostaseologie*. 2022;42(02):117-122.
102. Pasala S, Fiser RT, Stine KC, Swearingen CJ, Prodhon P. von Willebrand factor multimers in pediatric extracorporeal membrane oxygenation support. *Asaio j*. 2014;60(4):419-423.
103. Davis ME, Haglund NA, Tricarico NM, Matafonov A, Gailani D, Maltais S. Immediate recovery of acquired von Willebrand syndrome after left ventricular assist device explantation: implications for heart transplantation. *Asaio j*. 2015;61(1):e1-4.
104. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(7):683-694.
105. Kalbhenn J, Schlagenhaut A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(8):985-991.
106. Schlagenhaut A, Kalbhenn J, Geisen U, Beyersdorf F, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome and Platelet Function Defects during Extracorporeal Life Support (Mechanical Circulatory Support). *Hamostaseologie*. 2020;40(2):221-225.
107. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Crit Care*. 2012;16(3):135.
108. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020;395(10241):1927-1936.
109. Panigada M, L'Acqua C, Passamonti SM, et al. Comparison between clinical indicators of transmembrane oxygenator thrombosis and multidetector computed tomographic analysis. *J Crit Care*. 2015;30(2):441.e447-413.
110. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases. *PLoS One*. 2014;9(12):e112316.

111. Diehl A, Gantner D. Pump head thrombosis in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Intensive Care Med.* 2018;44(3):376-377.
112. Lubnow M, Philipp A, Dornia C, et al. D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2014;29(3):473.e471-475.
113. Basken R, Cosgrove R, Malo J, et al. Predictors of Oxygenator Exchange in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol.* 2019;51(2):61-66.
114. Irby K, Swearingen C, Byrnes J, Bryant J, Prodhon P, Fiser R. Unfractionated Heparin Activity Measured by Anti-Factor Xa Levels Is Associated With the Need for Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit/Membrane Oxygenator Change: A Retrospective Pediatric Study. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2014;15(4):e175-e182.
115. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-148.
116. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol.* 2016;79(1):18-26.
117. Merino JG, Latour LL, Tso A, et al. Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(3):518-523.
118. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia.* 2014;69(2):124-130.
119. Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, Martin K, Gruber M. Measurement of tranexamic acid serum concentrations in a 7-month-old infant with clinical seizures after open heart surgery. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):e1-2.
120. Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2013;118(4):853-862.
121. Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):435-440.
122. Yeo HJ, Kim DH, Jeon D, Kim YS, Cho WH. Low-dose heparin during extracorporeal membrane oxygenation treatment in adults. *Intensive Care Med.* 2015;41(11):2020-2021.
123. Krueger K, Schmutz A, Zieger B, Kalbhenn J. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation With Prophylactic Subcutaneous Anticoagulation Only: An Observational Study in More Than 60 Patients. *Artif Organs.* 2017;41(2):186-192.
124. Bartoli CR, Kang J, Restle DJ, et al. Inhibition of ADAMTS-13 by Doxycycline Reduces von Willebrand Factor Degradation During Supraphysiological Shear Stress: Therapeutic Implications for Left Ventricular Assist Device-Associated Bleeding. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):860-869.
125. Barbaro RP, Boonstra PS, Kuo KW, et al. Evaluating Mortality Risk Adjustment Among Children Receiving Extracorporeal Support for Respiratory Failure. *Asaio j.* 2019;65(3):277-284.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. M. Hofbeck (Doktorvater) und Dr. med. V. Icheva (Betreuerin) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. V. Icheva.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Bettina Brendel (Wissenschaftliche Studienkoordination/Projektmanagement) aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie und nach Anleitung von Dr. med. V. Icheva durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 25.03.2025

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. Johannes Nordmeyer für die Übernahme meiner Arbeit und Weiterbetreuung bis zur finalen Fassung bedanken. Ebenso viel Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Hofbeck, der mir die Möglichkeit gab diese Arbeit in seiner Abteilung zu verfassen und mich auch über seine Emeritierung hinaus betreute.

Ein großer Dank geht an meine Betreuerin Frau Dr. med. Vanya Icheva, die mich viele Jahre betreut hat, bei Fragen und Problemen jederzeit, auch im Urlaub, erreichbar war und ihr Möglichstes gegeben hat mich bei dieser Arbeit zu unterstützen.

Bedanken möchte ich mich auch beim Team der Kardiotechnik am Universitätsklinikum Tübingen und allen voran bei Christoph Löschmann, welcher nie müde wurde, mir die komplexen Funktionsweisen der verschiedenen ECMO-Systeme zu erklären.

Ich möchte mich auch bei meinem Bruder Raoul Schubert bedanken, dass er immer die richtigen Worte gefunden hat mich weiter zu motivieren und der sich auch spät nachts noch die Zeit für eine Grammatik- und Rechtschreibkontrolle genommen hat.