

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik

Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie

**Sicherheit der Gabe von Faktor VIII/vWF Präparaten bei  
kinderherzchirurgischen Eingriffen**

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

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

**vorgelegt von**

**Gemmel, Anna-Lena**

**2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Magunia

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Hörber

Tag der Disputation: 19.05.2026

Für  
meinen Papa

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Der von-Willebrand-Faktor und seine Rolle in der Hämostase	1
1.2	Das von-Willebrand-Syndrom	3
1.2.1	Das angeborene von-Willebrand-Syndrom	4
1.2.2	Das erworbene von-Willebrand-Syndrom	6
1.3	Kongenitale Herzfehler	10
1.3.1	Funktionell univentrikuläre Herzen	10
1.3.2	Funktionell biventrikuläre Herzen	13
1.4	Hämostaseologische Komplikationen und deren Risikofaktoren	13
1.5	vWF/FVIII-Konzentrate	16
1.6	Fragestellung und Zielsetzung	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Patientenerhebungszeitraum und Einschlusskriterien	22
2.2	Erhobene klinische Parameter	22
2.3	Erhobene laborchemische Parameter	23
2.4	Intraoperativ erhobene Parameter	24
2.5	Postoperativ erhobene Parameter	24
2.6	STS-EACTS-Mortalitäts-Score	27
2.7	Statistik	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Patientenkollektiv	31
3.2	Analyse der klinischen Patientendaten	31
3.3	Vergleich des STS-EACTS-Scores zwischen den Matching-Paaren	33
3.4	Vergleich intraoperativer Parameter	34
3.4.1	Kardiopulmonale Bypass-Zeit	35
3.4.2	Aortenklemmzeit	35
3.4.3	Minimale Temperatur	35
3.5	Analyse der postoperativen thromboembolischen Komplikationen	37
3.5.1	Schweregrad der thromboembolischen Komplikationen	37
3.5.1.1	Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs	37

3.5.1.2	Vergleich innerhalb der bi- und univentrikulären Gruppe.....	39
3.5.1.3	Vergleich zwischen vWF/FVIII-Gruppe und Vergleichsgruppe hinsichtlich BT-Shunt, Glenn und Fontan- Untergruppe.....	41
3.5.2	Gesamtheit der thromboembolischen Komplikationen .....	43
3.5.2.1	Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs .....	44
3.5.2.2	Vergleich innerhalb bi- und univentrikulärer Gruppe .....	46
3.5.3	Analyse der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich vWF/FVIII-Dosis .....	48
3.5.5	Analyse der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich postoperativer ECMO-Anlage .....	52
3.6	Analyse der postoperativen Blutungskomplikationen .....	53
3.6.1	Frühe Blutungskomplikationen .....	53
3.6.1.1	Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs .....	53
3.6.1.2	Vergleich zwischen bi- und univentrikulärer Gruppe .....	54
3.6.2	Schwere Blutungskomplikationen.....	56
3.6.2.1	Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs .....	56
3.6.2.2	Vergleich innerhalb der bi- und univentrikulären Gruppe.....	58
3.6.3	Frühe und schwere Blutungskomplikationen .....	59
3.6.3.1	Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs .....	60
3.6.3.2	Vergleich innerhalb der bi- und univentrikulären Gruppe.....	61
3.6.4	Analyse der Blutungskomplikationen hinsichtlich der postoperativ verabreichten Heparin-Dosis .....	63
3.7	Analyse weiterer intraoperativ verabreichter Blutprodukte .....	64
3.7.1	Erythrozytenkonzentrate.....	64
3.7.2	Fresh-Frozen-Plasma.....	66
3.8	Analyse des postoperativ aufgetretenen Drainageverlustes .....	68
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	69
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>71</b>
4.1	Relevanz der Thematik.....	71
4.2	Beurteilung des Matchings .....	72
4.3	Beurteilung der kardiopulmonalen Bypasszeit, Aortenklemmzeit und minimalen Temperatur in Bezug auf vWF/FVIII-Gabe .....	73
4.4	Beurteilung der thromboembolischen Komplikationen .....	74

4.5	Beurteilung der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich der univentrikulären Gruppe.....	80
4.6	Beurteilung der Blutungskomplikationen.....	82
4.7	Beurteilung der vWF/FVIII-Gabe in Bezug auf intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentrate und Fresh-Frozen-Plasma .....	84
4.8	Beurteilung der postoperativen Drainageverlustmenge in Bezug auf die intraoperative vWF/FVIII-Gabe .....	85
4.9	Beurteilung der postoperativen Thrombozytenzahl.....	86
4.10	Beurteilung der postoperativen ECMO-Anlage .....	87
4.11	Beurteilung der postoperativen Heparindosis .....	88
4.12	Limitationen der Studie und Ausblick .....	89
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>100</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Rolle des von-Willebrand-Faktors (vWF) und Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) in der Hämostase (aus Gutensohn [4]).....	2
<b>Abbildung 2:</b> Gerinnungskaskade mit der jeweiligen Aktivierung der Gerinnungsfaktoren (I-XIIIa) über den intrinsischen und extrinsischen Weg zur Bildung eines quervernetzten Fibrinthrombus .....	3
<b>Abbildung 3:</b> Darstellung des Norwood-Operationsverfahrens mit a: BT-Shunt zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie oder b: Sano-Shunt zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (aus Haas et al. [44])	12
<b>Abbildung 4:</b> Darstellung der Glenn-Operation mit Anastomose der V. cava superior und der A. pulmonalis (aus Haas et al. [44]).....	12
<b>Abbildung 5:</b> Darstellung der Fontan-Operation mit Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose mittels eines a: intrakardialen Tunnels oder b: eines extrakardialen Conduits (aus Haas et al. [44]) .....	13
<b>Abbildung 6:</b> Übereinstimmung des STS-EACTS-Scores zwischen vWF/FVIII- und Vergleichspatient der jeweiligen Matching-Paare dargestellt als Balkendiagramm mit jeweiliger Differenz zwischen vWF/FVIII- und jeweiligem Kontrollpartner. 0 = Übereinstimmung der Kategorie; 1/-1 = Abweichung um 1 Kategorie; 2/-2 = Abweichung um 2 Kategorien; 3 = Abweichung um 3 Kategorien .....	34
<b>Abbildung 7:</b> Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb des Patientenkollektivs .....	46
<b>Abbildung 8:</b> Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe .....	47
<b>Abbildung 9:</b> Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe .....	48

<b>Abbildung 10:</b> Balkendiagramm der Anzahl an Patienten in den drei verschiedenen Dosisklassen von intraoperativ verabreichten vWF/FVIII-Konzentrat in IE/kg Körpergewicht .....	49
<b>Abbildung 11:</b> Balkendiagramm der Anzahl an thromboembolischen Komplikationen für die Kategorien „schwer“ und „gesamt“ in Prozent bezogen auf die drei verschiedenen Dosisklassen von intraoperativ verabreichten vWF/FVIII-Konzentrat in IE/kg Körpergewicht .....	51
<b>Abbildung 12:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs .....	54
<b>Abbildung 13:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe.....	55
<b>Abbildung 14:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe.....	56
<b>Abbildung 15:</b> Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs .....	57
<b>Abbildung 16:</b> Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe.....	58
<b>Abbildung 17:</b> Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe.....	59
<b>Abbildung 18:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs .....	61
<b>Abbildung 19:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe .....	62

<b>Abbildung 20:</b> Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe .....	63
<b>Abbildung 21:</b> Streudiagramm der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrat-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht (logarithmische Skalierung der Achse) mit linearer Anpassungslinie .....	65
<b>Abbildung 22:</b> Darstellung der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentratdosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht als Boxplots .....	66
<b>Abbildung 23:</b> Streudiagramm der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht (logarithmische Skalierung der Achse) mit linearer Anpassungslinie .....	67
<b>Abbildung 24:</b> Darstellung der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht als Boxplots .....	68

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Altersbezogene Referenzwerte des vWF-Antigen-Levels für 5 verschiedene Altersgruppen von 1 Monat - 18 Jahre nach Appel et al. [7] .....	4
<b>Tabelle 2:</b> Ursachen des erworbenen vWS und deren jeweiliger Pathomechanismus.....	8
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht der prä- und postoperativen gemessenen Laborwerte mit jeweiligem Referenzbereich .....	23
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht der bis zum 30. postoperativen Tag aufgetretenen Blutungskomplikationen des Patientenkollektivs unterteilt in Major- und Minor-Komplikationen .....	26
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht der thromboembolischen Komplikationen des Patientenkollektivs unterteilt in Major- und sonstige Komplikationen .....	26
<b>Tabelle 6:</b> STS-EACTS-Mortalitäts-Score zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos von herzchirurgischen Eingriffen eingeteilt nach ansteigendem Risiko in die Kategorien 1-5 .....	27
<b>Tabelle 7:</b> Übersicht der Patientencharakteristika des Patientenkollektivs zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe.....	32
<b>Tabelle 8:</b> Differenzen der kardiopulmonalen Bypasszeit, Aortenklemmzeit und minimalen Temperatur während des herzchirurgischen Eingriffes zwischen den Matching-Paaren angegeben als Mittelwert oder Median mit zugehörigen Streuungsparametern .....	36
<b>Tabelle 9:</b> Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen innerhalb der vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe angegeben als Absolutzahl und Prozent .....	38
<b>Tabelle 10:</b> Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gemacht innerhalb des gesamten Patientenkollektivs als Absolutzahl und Prozent .....	39
<b>Tabelle 11:</b> Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gemacht innerhalb der biventrikulären Gruppe als Absolutzahl und Prozent .....	40

<b>Tabelle 12:</b> Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe als Absolutzahl und Prozent .....	41
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen in den chirurgischen Untergruppen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe .....	42
<b>Tabelle 14:</b> Übersicht der gesamten postoperativen thromboembolischen Komplikationen innerhalb der vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe angegeben als Absolutzahl und Prozent .....	45
<b>Tabelle 15:</b> Zusammenfassung der durchgeführten gematchten und ungematchten Analysen mit Angabe des jeweiligen p-Werts (Signifikanzniveau $p < 0,05$ ) .....	69

## **Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECLS	Extrakorporaler Life Support
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
GP	Glykoprotein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
MBTS	Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt
NG	Neugeborenes
OP	Operation
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PPSB	Humaner Prothrombinkomplex
PTFE	Polyfluortetraethylen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

STS-EACTS	Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery
TAP	Transanulärer Patch
TCPC	Totale cavopulmonale Konnektion
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V.	Vena
VAD	Ventricular Assist Device
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWF:Ag	vWF-Antigen-Plasmakonzentration
vWF:CB	vWF-Kollagen-Bindungsaktivität
vWF:GPIbM	vWF-Glykoprotein-Ib-Aktivitäts-Assay
vWF:RCo	vWF-Ristocetin-Cofactor-Aktivitäts-Assay
vWS	von-Willebrand-Syndrom

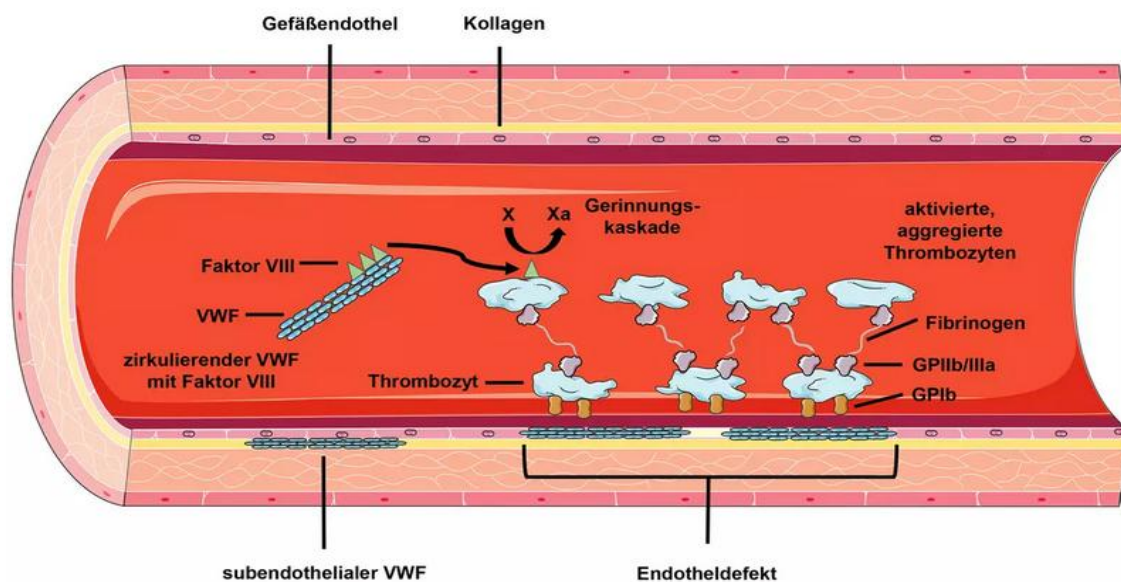
# 1 Einleitung

## 1.1 Der von-Willebrand-Faktor und seine Rolle in der Hämostase

Als von-Willebrand-Faktor (vWF) wird ein längliches, multimeres lösliches Glykoprotein (GP) des Blutes mit identischen Untereinheiten bezeichnet [1]. Die Synthese des vWF erfolgt als Propolypeptid im endoplasmatischen Retikulum von Endothelzellen und Megakaryozyten, indem aus den Subeinheiten über Disulfidbrücken Dimere gebildet werden [2]. Anschließend gelangen die gebildeten Dimere intrazellulär in den Golgi-Apparat. Dort entstehen durch die hohe Azidität des pH-Wertes und das hohe ionisierte Calcium-Level aus den Dimeren Multimere, welche schließlich in den Weibel-Palade-Körpern von Endothelzellen und alpha-Granula von Megakaryozyten gespeichert werden [1]. Ca. 95 % der produzierten vWF-Multimere werden aus den Endothelzellen freigesetzt. Nach der Sekretion wird die „Multimerisierung“ fortgesetzt und ist abhängig von Scherkräften bzw. dem Scherstress, sodass sich unterschiedlich lange Multimere bilden können. Der vWF besitzt Bindungsstellen für die Rezeptoren von Thrombozyten, Kollagen und den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) und spielt so eine wichtige Rolle in der primären und in der sekundären Hämostase [1].

Im Rahmen der primären Hämostase fungiert er zusammen mit den Thrombozyten als Schlüsselement, indem er die Thrombozytenadhäsion und -aggregation vermittelt. Hierbei wird der vWF in Assoziation mit Kollagen, das im Rahmen einer Verletzung des Endothels freigesetzt wird, zu einem Adapterprotein, welches die Bindung von Thrombozyten über deren GP Ib-Rezeptor an das subendotheliale Kollagen vermittelt. Dies führt so zu einer Aktivierung der Thrombozyten (siehe Abbildung 1). Auf den aktivierten Thrombozyten wird deren GP IIb/IIIa-Rezeptor in einem weiteren Schritt in eine reaktive Konformation überführt und kann so wiederum vWF und Fibrinogen binden und fördert damit auch die folgende Thrombozytenaggregation [1, 3]. Über diesen Mechanismus entsteht innerhalb von Sekunden bis Minuten ein Primärthrombus. Die Aktivität des vWF zur Adhäsion der Thrombozyten und des

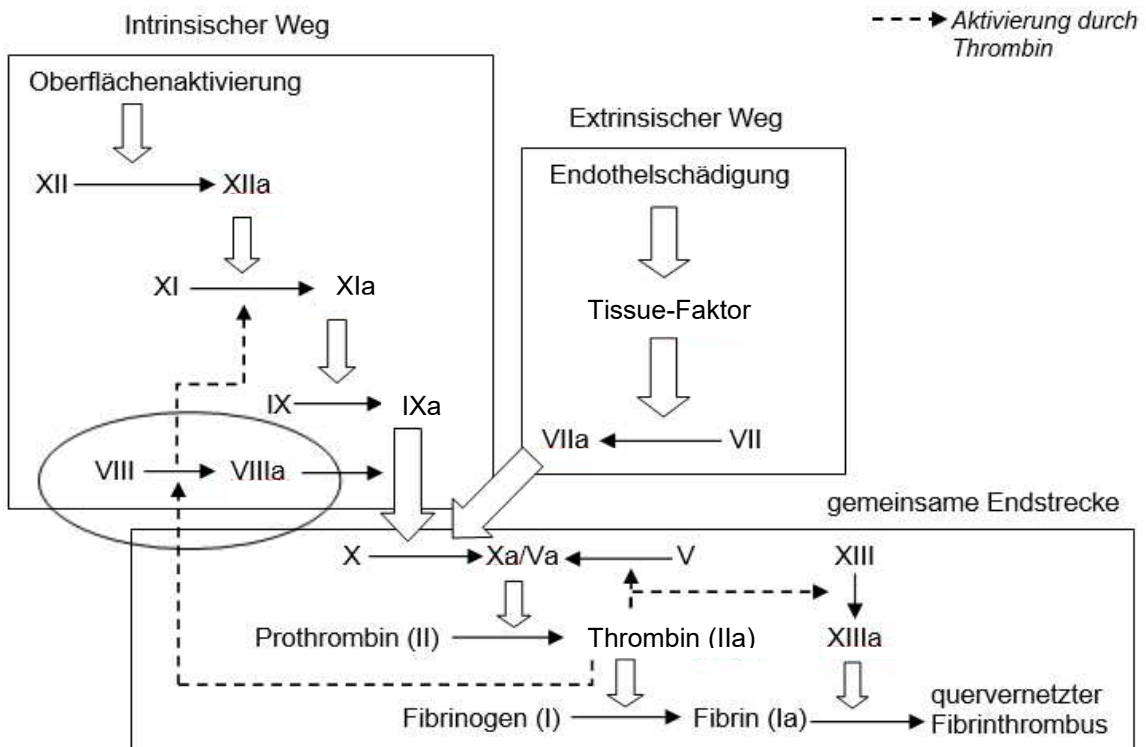
subendothelialen Kollagens hängt dabei von der Größe der Multimere ab, welche zwischen 500 bis über 10 000 kDa variieren können [1]. Von großer Bedeutung sind hierbei die sogenannten hochmolekularen Multimere mit einer Größe zwischen 5 000 bis 10 000 kDa, da diese am effektivsten die Interaktion zwischen Kollagen und den Plättchenrezeptoren [1] fördern und somit den größten Anteil an der Hämostase haben [1]. Unter normalen Umständen werden die hochmolekularen vWF-Multimere durch die zinkhaltige Metalloprotease ADAMTS13 mit einer zeitlichen Latenz von ca. 24 Stunden wieder zu kleineren, weniger adhäsionsfähigen Multimeren gespalten und zirkulieren als inaktive Form im Blutplasma [2]. Somit reguliert die ADAMTS13 die Aktivität des vWF, da die kleineren Multimere als weniger funktionell gelten [1].



**Abbildung 1:** Rolle des von-Willebrand-Faktors (vWF) und Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) in der Hämostase (aus Gutensohn [4])

Als weitere wichtige Funktion bildet der vWF nach der Freisetzung im Blut kettenförmige Oligomere in einem Komplex mit dem FVIII und stellt so auch eine Verbindung zur sekundären Hämostase dar. Über diesen Komplex wird der FVIII stabilisiert und ist so vor einer vorzeitigen Proteolyse geschützt. Anschließend wird der FVIII bei der Bildung eines Thrombus freigesetzt und spielt über den intrinsischen Weg eine Rolle in der sekundären Hämostase. Durch Thrombin wird

er aktiviert und bildet in Gegenwart von Calcium-Ionen einen Komplex mit dem Gerinnungsfaktor IXa. Dies hat wiederum eine Aktivierung des Gerinnungsfaktors X zur Folge und leitet so die Endstrecke der sekundären Hämostase ein, an deren Ende über die Bildung von Thrombin und Fibrin ein quervernetzter Fibrinthrombus entsteht [5] (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Gerinnungskaskade mit der jeweiligen Aktivierung der Gerinnungsfaktoren (I-XIIIa) über den intrinsischen und extrinsischen Weg zur Bildung eines quervernetzten Fibrinthrombus

## 1.2 Das von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist eine Blutgerinnungsstörung, die durch einen quantitativen oder qualitativen Mangel des vWF gekennzeichnet ist [5]. Dieser Mangel führt zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenadhäsion an der verletzten Gefäßwand sowie zu einer gestörten Thrombozytenaggregation [2]. Bereits 1926 wurde die Erkrankung erstmals von Dr. Erik von Willebrand als unterschiedlich zu der klassischen Hämophilie beschrieben. Der zugrunde liegende Faktor im Blutplasma konnte allerdings erst viele Jahre später entdeckt werden. Es gibt hereditäre und erworbene Formen des vWS [2]. Diese werden

nachfolgend erläutert, wobei auf das angeborene vWS nicht bis ins Detail eingegangen wird, da für die Fragestellung dieser Arbeit nur das erworbene vWS von Bedeutung ist.

### 1.2.1 Das angeborene von-Willebrand-Syndrom

Das angeborene vWS gilt als häufigste hereditäre hämorrhagische Diathese mit einer angegebenen Prävalenz von ca. 0.6 bis 1.3 % [2]. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Prävalenz vom jeweiligen diagnostisch bestimmten Cutoff-Level des vWF abhängig ist, da in der offiziellen Klassifikation der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) keine Cutoff-Werte spezifiziert wurden. Der Normbereich liegt bei Erwachsenen im Allgemeinen zwischen etwa 50 und 200 IU pro Deziliter [6]. Für Kinder existieren ebenfalls Normwerte, welche in etwa denen der Erwachsenen entsprechen. Tabelle 1 zeigt die altersbezogenen Werte nach der Arbeit von Appel et al. [7], die altersbezogene Referenzwerte anhand von 218 gesunden Kindern in fünf Altersgruppen etablierten. Dabei ist zu beachten, dass nicht alle Patienten mit niedrigen Konzentrationen an vWF klinisch relevante Blutungssymptome aufweisen und so unentdeckt bleiben. Frauen sind etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen. In den meisten Fällen wird das angeborene von-Willebrand-Syndrom autosomal-dominant vererbt, wobei allerdings auch Fälle mit rezessiver Vererbung in der Literatur beschrieben sind [2].

**Tabelle 1:** Altersbezogene Referenzwerte des vWF-Antigen-Levels für 5 verschiedene Altersgruppen von 1 Monat - 18 Jahre nach Appel et al. [7]

Alter des Kindes	Normwerte in %
1-6 Monate	58-206
7-12 Monate	53-153
1-5 Jahre	52-140
6-10 Jahre	58-145
11-18 Jahre	57-147

Ätiologisch handelt es sich entweder um eine funktionell gestörte vWF-Synthese mit erniedrigter Konzentration oder aufgrund verschiedener Pathomechanismen um eine erniedrigte Aktivität des vWF. Je nach spezifischem Defekt erfolgt eine Unterteilung in verschiedene Subtypen. Typ I liegt mit ca. 70-80 % am häufigsten vor [2] und zeichnet sich durch einen quantitativen Mangel im Sinne einer zu geringen Konzentration an vWF aus [5]. Diese resultiert entweder aus einer reduzierten Syntheseleistung durch verschiedene Mutationen im vWF-Gen oder einem beschleunigten Abbau in der Zirkulation [5]. Typ II liegt eine funktionell gestörte vWF-Synthese mit funktionellem Defekt des vWF zugrunde und macht ca. 20 % aller Fälle aus [2]. Das erworbene vWS wird hierbei ebenfalls dem Typ II zugerechnet (siehe dazu Kap. 1.2.2). Typ III ist mit unter fünf Prozent am seltensten und gilt als schwerste Form, da bei diesem Typ der zirkulierende vWF vollständig fehlt [2, 5].

Die klinischen Symptome variieren je nach Level der restlichen vWF-Aktivität, Alter, Geschlecht und dem vorliegenden Subtyp. Bei Kindern sind die häufigsten Symptome beispielsweise Hämatome und Epistaxis. Zudem besteht eine deutliche Disposition zu postoperativen Blutungen wie beispielsweise nach Zahnextraktionen oder nach Traumata [8], aber auch intraartikuläre oder gastrointestinale Blutungen können bei schweren Formen auftreten [5]. Neben einer ausführlichen Anamnese mit besonderem Augenmerk auf Blutungsereignisse in der Vorgeschichte und einer positiven Familienanamnese erfolgt diagnostisch eine laborchemische Messung der Gerinnungsparameter vWF-Antigen (vWF:Ag), FVIII-Aktivität, Level der vWF-abhängigen Plättchenadhäsion in Form des vWF-Ristocetin-Cofactor-Aktivitäts-Assay (vWF:RCo) [8] oder der neueren Methode des vWF-Glykoprotein-Ib-Aktivitäts-Assay (vWF:GPIbM) [9]. Diese beruht auf der Bindung des vWF an das rekombinante GPIb und gilt als präziser und sensitiver als das vWF:RCo-Assay [10]. Zudem sollte die vWF-Kollagen-Bindungsaktivität (vWF:CB) bestimmt werden, welche die Bindungsfähigkeit des vWF an Kollagen angibt [2].

Die Therapie des angeborenen vWS richtet sich vor allem nach dem entsprechenden Subtyp, klinischen Schweregrad sowie dem Blutungsrisiko aus. Dazu zählen beispielsweise Präparate wie Desmopressin, vWF- und vWF/FVIII-

Kombinationspräparate sowie bei operativen Eingriffen auch die Applikation von Tranexamsäure und gelegentlich von Thrombozytenkonzentraten [2].

### **1.2.2 Das erworbene von-Willebrand-Syndrom**

Während das angeborene vWS zu den häufigen hämorrhagischen Diathesen gehört, ist das erworbene vWS selten [11] und wurde im Jahre 1968 erstmals beschrieben [12]. Im Vergleich zum angeborenen vWS ist es vor allem durch das Fehlen von Blutungssymptomen in der Vorgeschichte sowie einer negativen Familienanamnese für Blutungen charakterisiert [13, 14]. Die tatsächliche Prävalenz des erworbenen vWS ist aufgrund der vielfältigen möglichen Auslöser und der daraus resultierenden geringen Erkennungsrate des vWS, häufigen Fehldiagnosen [11] und wenigen prospektiven Studien schwer zu ermitteln [15, 16]. Beispielsweise wurde in einer amerikanischen Arbeit von Kumar et al. [17] aus dem Jahre 2003 im Rahmen einer Single-Center-Studie über 25 Jahre eine Prävalenz des erworbenen vWS von ca. 5 % bei Patienten mit diagnostiziertem vWS detektiert und daraus auf eine Prävalenz von ca. 0,04 % für die allgemeine Bevölkerung geschlossen.

Allerdings wurden in den letzten zehn Jahren zunehmende Fälle vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet [18]. Darunter besonders bei Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigten, wie beispielsweise eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), ein extrakorporales Life Support-System (ECLS) oder Ventricular Assist Device (VAD), sowie bei Patienten mit Aortenstenosen und kongenitalen oder erworbenen Herzfehlern [8, 19]. Der steigende Einsatz von Herzkreislaufunterstützungssystemen und das verbesserte Überleben von Patienten mit kongenitalen Herzfehlern führt somit auch zu einer steigenden Prävalenz des erworbenen vWS [8]. In der Pädiatrie kommt daher das erworbene vWS am häufigsten bei Kindern mit kongenitalen oder erworbenen Herzfehlern vor [20]. Neben den kardiovaskulären Erkrankungen gelten als weitere bekannte Auslöser des erworbenen vWS lympho- und myeloproliferative Erkrankungen, autoimmune Erkrankungen, maligne Erkrankungen und diverse Medikamente

[21]. Im Gegensatz zum angeborenen vWS entstehen hier durch unterschiedliche Pathomechanismen aufgrund verschiedenster Grunderkrankungen, quantitative oder qualitative Veränderungen des vWF in der Regel erst nach dessen Synthese durch vorzeitigen Abbau oder Inhibierung im Blutplasma [11]. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl an möglichen Ursachen des erworbenen vWS und den jeweiligen zugrundeliegenden Pathomechanismus. Bei autoimmunen, lymphoproliferativen Erkrankungen sowie Neoplasien finden sich beispielsweise präzipitierende spezifische oder nicht-spezifische Antikörper von zirkulierenden Immunkomplexen gegen den vWF und führen so zu einer Inhibition des vWF [11]. Genauso kann auch das Anlagern des vWF an maligne Zellklone oder andere Zelloberflächen und der Verlust der hochmolekularen Multimere, welche bei lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen und Neoplasien entstehen, die Ursache sein [22]. Ein weiterer Mechanismus ist die verstärkte Proteolyse des vWF durch die ADAMTS13. Dieser kann beispielsweise im Rahmen einer Urämie, Hyperfibrinolyse, Lysetherapie oder bei Einsatz des Antibiotikums Ciprofloxacin ausgelöst werden [23-25]. Im Rahmen von kongenitalen Herzfehlern, anderen kardiovaskulären Erkrankungen oder bei herzchirurgischen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) führt hingegen ein pathologisch erhöhter Scherstress zu einer überproportionalen Ausschüttung, einem konsekutiven Abbau durch ADAMTS13 und somit zu einem Verlust der hochmolekularen vWF-Multimere. Als Folge dessen kommt es so zu einer beeinträchtigten Interaktion zwischen dem vWF und Kollagen sowie den Thrombozyten [26]. Insbesondere dieser pathologisch erhöhte Scherstress spielt für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit eine zentrale Rolle, da dieser einerseits aufgrund der pathologisch veränderten Anatomie bei kongenitalen Herzerkrankungen und andererseits aber auch während deren operativen Versorgung hervorgerufen wird, welche größtenteils mit dem Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses einhergeht [21]. Daher hat der zunehmende Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung in den letzten Jahren zu einem erneuten Interesse an der Erkennung und Behandlung eines erworbenen vWS nach herzchirurgischen Eingriffen geführt [27-30].

**Table 2: Ursachen des erworbenen vWS und deren jeweiliger Pathomechanismus [11, 21]**

Ursache	Pathomechanismus
Kongenitale Herzfehler	Pathologisch erhöhter Scherstress
Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme	
Aortenstenose	
Endokarditis	
Gefäßmalformationen	
Schwere Arteriosklerose	
β-Thalassämie	
Autoimmunerkrankungen	Präzipitierende Antikörper gegen vWF
Lymphoproliferative Erkrankungen	Präzipitierende Antikörper gegen vWF
Myeloproliferative Erkrankungen	Adsorption des vWF an maligne Zellklone od. andere Zelloberflächen
Neoplasien	
Urämie	Verstärkte Proteolyse des vWF durch ADAMTS13
Hyperfibrinolyse	
Lysetherapie	
Ciprofloxacin	
Hypothyreose	Reduzierte/ Defekte vWF-Synthese
Valproinsäure	Unbekannt

vWF = von-Willebrand-Faktor; vWS = von-Willebrand-Syndrom

Kinder mit kongenitalen Herzfehlern stellen ein besonderes Patientenkollektiv dar, da 80 % der Kinder mit kongenitalen Herzfehlern sich bis zum ihrem 5. Lebensjahr mindestens einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, um eine vollständige Korrektur oder eine palliative Verbesserung ihres Herzfehlers zu erreichen [31]. Ein besonderes Augenmerk gilt hierbei Neugeborenen und Säuglingen, da je jünger die Kinder sind, desto komplexer ist in der Regel der operative Eingriff und desto höher auch die Rate an Blutungskomplikationen [32, 33]. Beispielsweise konnten Williams et al. [34] in einer prospektiven Studie mit 526 Kindern mit herzchirurgischen Eingriffen nachweisen, dass komplexe Eingriffe signifikant mit dem perioperativen Blutverlust und der Transfusion von Blutprodukten assoziiert waren. Auch Guzzetta et al. [35] konnten in einer

retrospektiven Arbeit zeigen, dass in einer Kohorte von 167 Neugeborenen mit herzchirurgischen Eingriffen ein exzessiver postoperativer Blutverlust mit komplexeren Eingriffen assoziiert war. Hierbei wies knapp die Hälfte aller Patienten in der Kategorie mit den komplexesten Eingriffen eine exzessive postoperative Blutung auf [35]. Daher ist eine weitere Verbesserung des intraoperativen Managements notwendig.

Je komplexer der Herzfehler, desto länger dauert dabei die chirurgische Korrektur mit mechanischer Kreislaufunterstützung und somit auch die Exposition gegenüber erhöhtem Scherstress, der das erworbene vWS begünstigt. Gill et al. [36] beschrieben im Jahr 1986 als erstes eine Assoziation zwischen einem erworbenen vWS und kongenitalen Herzfehlern aufgrund erhöhter Turbulenzen durch die abnormale Anatomie des Herzens. Darauf aufbauend konnten Baghai et al. [27] im Jahr 2015 zeigen, dass der erhöhte Scherstress zu einer vorzeitigen Entfaltung von vWF in den Blutkreislauf führt, was eine verstärkte proteolytische Spaltung der vWF-Multimere begünstigt. Ebenso beschrieben Jones et al. [37] im Jahr 2016 das erworbene vWS als eine unzureichend bekannte Ursache für vermehrte Blutungen in Patienten mit kongenitalen Herzfehlern als Resultat von Scherstress-bedingtem Mangel bzw. Verlust der hochmolekularen Multimere des vWF. Auch in einer Arbeit von Kubicki et al. [38] aus dem Jahre 2019 entwickelten in einer Kohorte von 30 pädiatrischen Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung alle Patienten ein erworbenes vWS in Folge eines Verlustes der hochmolekularen Multimere und vermuteten das erworbene vWS als Hauptursache für die aufgetretenen Blutungen.

Da das erworbene vWS vor allem im Rahmen von Traumata und chirurgischen Eingriffen als Ursache für vermehrte und exzessive Blutungen relevant wird und Blutungskomplikationen im Alltag selten sind, kann dies die Diagnose jedoch erschweren [21, 39]. Zudem existiert bisher kein laborchemischer Routinetest, der ein erworbenes vWS zuverlässig nachweist [21]. Diagnostisch erfolgt daher neben der Anamnese und der Evaluation von Komorbiditäten eine laborchemische Messung des vWF-Antigens, der vWF:CB, der vWF:RCo oder der vWF:GPIbM sowie eine Multimeranalyse. Die Multimeranalyse gilt dabei

als diagnostischer Goldstandard [40] mit der höchsten Sensitivität [37]. Das erworbene vWS geht mit einem reduzierten Level oder kompletten Verlust der hochmolekularen vWF-Multimere einher [41]. Allerdings ist die Analyse zeitaufwändig [40] und nicht in der klinischen Routine regelhaft verfügbar [37]. Hingegen ist die Messung des vWF-Antigens, der vWF:RCo und der vWF:CB nur begrenzt nützlich, da diese beim erworbenen vWS häufig auch normal oder erhöht sein können [18]. Hilfreich kann jedoch ein reduziertes Verhältnis des vWF-Antigens zu der vWF:RCo und/oder vWF:CB sein [15]. Allerdings gelten beide Parameter als unzuverlässig [40] und zeitaufwendig [10].

Eine spezifische Therapie des erworbenen vWS ist häufig nicht notwendig, sondern wird durch die Behandlung der vorliegenden Grunderkrankung beseitigt, wie beispielsweise nach chirurgischer Korrektur des angeborenen Herzfehlers oder Explantation der mechanischen Kreislaufunterstützung [21]. Gleichzeitig kommen zur Kontrolle von aktiv aufgetretenen Blutungen im Rahmen des erworbenen vWS vWF- und vWF/FVIII-Kombinationspräparate, Tranexamsäure, rekombinanter aktivierter Gerinnungsfaktor VII oder Desmopressin zum Einsatz [15, 39].

### **1.3 Kongenitale Herzfehler**

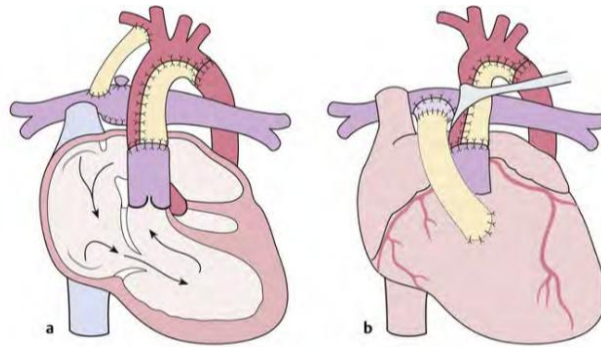
Die Prävalenz angeborener Herzfehler beträgt in Deutschland ca. 1% der Neugeborenen [42]. Das Herz wird anatomisch in zwei Vorhöfe und zwei Ventrikel eingeteilt. Zudem kann bezüglich der Ventrikel noch eine Einteilung hinsichtlich funktionell univentrikulärer Herzfehler und biventrikulärer Herzfehler erfolgen. Da in der vorliegenden Arbeit sowohl univentrikuläre als auch biventrikuläre Physiologien untersucht wurden, werden diese Begrifflichkeiten im Folgenden erläutert.

#### **1.3.1 Funktionell univentrikuläre Herzen**

Das univentrikuläre Vitium ist ein Sammelbegriff für alle kongenitale Herzfehler mit funktionell nur einem Ventrikel, der das gesamte Blut durch den Kreislauf

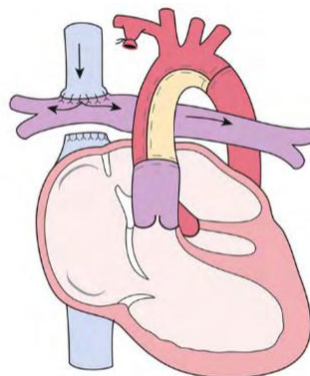
pumpt. Der linke oder der rechte Ventrikel können hypoplastisch sein oder gar fehlen und stellen somit keine effektive Pumpkammer dar. Eine operative Korrektur in ein Zweikammersystem ist entweder grundsätzlich nicht möglich (z.B. hypoplastisches Linksherzsyndrom) oder erst nach einem palliativen Operationsschritt möglich (z.B. Pulmonalatresie mit VSD und Z.n. Shunt-Anlage auf die Pulmonalarterien). Weitere Beispiele für eine univentrikuläre Physiologie sind die Trikuspidalatresie, der Double Inlet oder Outlet Left bzw. Right Ventricle. Das hypoplastische Linksherzsyndrom stellt dabei eine besonders komplexe Fehlbildung mit einer Kombination aus hypoplastischem bzw. rudimentärem linken Ventrikel, Mitralklappenstenose/-atresie, Aortenklappenstenose/-atresie sowie hypoplastischem Aortenbogen dar. Aufgrund der Komplexität der anatomischen Fehlbildung erfolgt die chirurgische Versorgung bei vorliegendem hypoplastischen Linksherzsyndrom sowie anderen univentrikulären Herzfehlern in der Regel mit den folgenden drei mehrzeitigen palliativen operativen Eingriffen [43]:

Norwood I-Operation: im ersten Schritt erfolgt postnatal innerhalb der ersten zwei Lebenswochen, wie in Abbildung 3 ersichtlich, die Erweiterung der Aorta ascendens mit der vor der Bifurkation abgesetzten Pulmonalarterie und dem Aortenbogen bis hinter den Aortenisthmus durch einen Homograft-Patch (oder biologischen Patch). Zudem wird mithilfe eines sog. modifizierten Blalock-Taussig-Shunts (BT-Shunt) eine Verbindung zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der rechten Pulmonalarterie angelegt, um die Durchblutung der Lunge zu gewährleisten. Alternativ zu einem modifizierten BT-Shunt, der ein Polyfluortetraethylen (PTFE)-Gefäßinterponat darstellt, kann auch ein sog. Sano-Shunt, eine Gefäßprothese zwischen dem Ausflusstrakt des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie, eingesetzt werden [43].



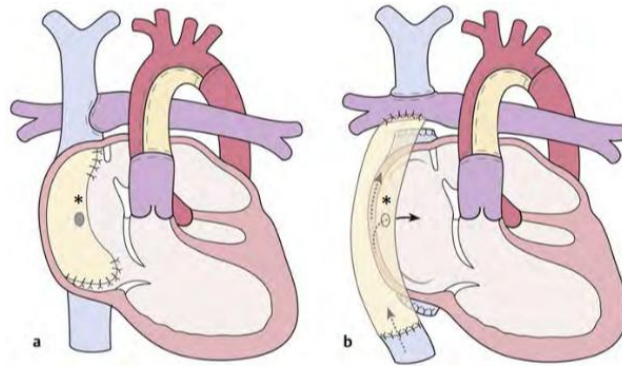
**Abbildung 3:** Darstellung des Norwood-Operationsverfahrens mit a: BT-Shunt zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie oder b: Sano-Shunt zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (aus Haas et al. [44])

Glenn-Operation: im zweiten Schritt wird operativ im Alter von etwa vier bis sechs Lebensmonaten der zuvor angelegte BT-Shunt bzw. Sano-Shunt entfernt sowie eine partielle cavopulmonale Anastomose zwischen der V. cava superior und A. pulmonalis hergestellt [43] (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Darstellung der Glenn-Operation mit Anastomose der V. cava superior und der A. pulmonalis (aus Haas et al. [44])

Fontan-Operation bzw. TCPC (totale cavopulmonale Konnektion): Zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr erfolgt schließlich als letzter Schritt die sog. Fontan-Komplettierung. Dazu wird eine totale cavopulmonale Anastomose geschaffen, indem entweder ein extrakardiales Conduit implantiert oder ein intrakardialer Tunnel von der V. cava inferior zur A. pulmonalis angelegt wird [43] (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Darstellung der Fontan-Operation mit Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose mittels eines a: intrakardialen Tunnels oder b: eines extrakardialen Conduits (aus Haas et al. [44])

### 1.3.2 Funktionell biventrikuläre Herzen

Zu den funktionell biventrikulären Herzfehlern gehören alle Herzfehler, bei denen noch beide Ventrikel funktionstüchtig sind. Dazu zählen beispielsweise der Atrioseptumdefekt (ASD), der Ventrikelseptumdefekt (VSD), der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) und Klappenstenosen/-insuffizienzen. Ebenfalls dazu gerechnet werden die Fallot-Tetralogie, bestehend aus einem VSD mit darüber sog. „reitender“ Aorta, einer Pulmonalstenose und einer Rechtshypertrophie. Ebenso dazu zählt, die Transposition der großen Gefäße, bei der anatomisch die Aorta fälschlicherweise aus dem rechten Ventrikel und der Truncus pulmonalis aus dem linken Ventrikel entspringt.

### 1.4 Hämostaseologische Komplikationen und deren Risikofaktoren

Kinder mit kongenitalen Herzfehlern sind sowohl einem erhöhten Risiko für Blutungen auf der einen wie auch Thrombosen auf der anderen Seite ausgesetzt, was einen signifikanten Grund für ihre Morbidität und Mortalität darstellt [45]. Gerade postoperative Blutungen gelten als eine der häufigsten Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen [46]. Diesen müssen sich Kinder mit kongenitalen Herzfehlern in der Regel in ihrem Leben mindestens einmalig zur Korrektur oder auch mehrmalig zur palliativen Versorgung unterziehen. Als wesentlicher Risikofaktor für das erhöhte postoperative Blutungsrisiko gilt der

kardiopulmonale Bypass und dessen Dauer mit Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation. Zudem begünstigt der kardiopulmonale Bypass den Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Die Hemmung von Thrombin und eine Dysfunktion der Thrombozyten kommen verschärfend noch hinzu [47-49]. Alle diese Faktoren machen das intraoperative Gerinnungsmanagement zu einer Herausforderung. Wie in Kapitel 1.2.2 bereits beschrieben entwickelt sich bei nahezu allen Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung durch den damit verbundenen erhöhten Scherstress ein Mangel an den hochmolekularen vWF-Multimeren, welcher zu einem erworbenen vWS führen kann [37]. In einer Beobachtungsfallserie von Icheva et al. [41] aus dem Jahr 2018 wurde beispielsweise bei 8 der 12 Patienten mit kongenitalem Herzfehler im Rahmen dessen chirurgischer Versorgung ein erworbenes vWS diagnostiziert. Auch in der durchgeführten prospektiven Folgestudie von 2023 konnte nochmals in einer größeren Kohorte von 65 Neugeborenen und Säuglingen mit herzchirurgischen Eingriffen bei 36 % der Patienten ein intraoperatives erworbenes vWS nachgewiesen werden [10]. Zu den weiteren Risikofaktoren für Blutungskomplikationen zählen große Wundflächen, eine Hypothermie oder Inflammation während des operativen Eingriffes. Bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern werden zudem eine Hyperviskosität, Polycythämie, Thrombozytopenie, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) sowie Hyperfibrinolyse beschrieben [46].

Auf der anderen Seite haben Kinder mit kongenitalen Herzfehlern auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Thrombosen. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei die sog. Virchow-Trias, welche die drei Faktoren Stase des Blutflusses, Verletzung des Endothels und Hyperkoagulation umfasst [45]. Bezogen auf Kinder mit kongenitalen Herzfehlern unterliegen diese einem veränderten Blutfluss. Dies zeigt sich z.B. als Stase im Bereich von akontraktilen Ventrikelanteilen oder in Gefäßdilataationen, eingebrachten künstlichen Conduits mit geringer Flussgeschwindigkeit (z.B. Fontan-Tunnel), sowie bei reduzierter ventrikulärer systolischer Funktion, Arrhythmien und Immobilität [45]. Durch das eingesetzte prothetische Fremdmaterial (siehe dazu auch Kap. 1.3), postoperativ liegende Katheter oder Gefäßverletzungen im Rahmen Operationen kommt es

zudem zu einer endothelialen Störung bzw. Unterbrechung und der Blutkontakt mit Fremdoberflächen wirkt thrombogen [45]. Eine abnormale Gerinnung kann durch den Anschluss an den kardiopulmonalen Bypass im Rahmen der herzchirurgischen Eingriffe sowie den Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung wie der ECMO oder VAD resultieren [50]. Hierbei führt der Kontakt des Blutes mit der fremden Oberfläche zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems, sodass letztlich über das dadurch gebildete Thrombin eine Dysregulation der Fibrinolyse entsteht [50]. Verstärkend kommt über die Freisetzung verschiedenster Entzündungsmediatoren wie u.a. Interleukin 1 (IL-1), Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und das aktivierte Endothel ebenfalls eine Aktivierung des Gerinnungssystems hinzu, was wieder zum Verbrauch wichtiger Gerinnungsfaktoren führt [50].

Werden nun univentrikuläre Herzfehler betrachtet, sind die in Kap. 1.3.1 beschriebenen drei operativen Eingriffe aufgrund der veränderten Anatomie und der Verwendung von Fremdmaterial mit einem besonders hohen Risiko an Blutungskomplikationen und thromboembolischen Komplikationen verbunden. In dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit der Begriff „thromboembolisch“ verwendet, um alle thrombotischen und thromboembolischen Komplikationen zusammenzufassen. Dabei gilt der thromboembolische Verschluss des BT-Shunts als lebensbedrohliche postoperative Komplikation [51-53] und wurde daher in der vorliegenden Arbeit besonders berücksichtigt. Bereits in früheren Studien wurde der BT-Shunt als deutlicher Risikofaktor für die Entwicklung von lebensbedrohlichen Thrombosen beschrieben [31]. Die Inzidenz variiert dabei zwischen 1-17% [54]. Bezüglich thromboembolischer Komplikationen bei Glenn-Operationen stellten Manliot et al. [55] in einer retrospektiven Untersuchung bei insgesamt 203 kardiochirurgischen Operationen am dritthäufigsten (12 %) thromboembolische Ereignisse nach cavopulmonalen Shunt-Operationen im Rahmen aller dort aufgeführten operativen Eingriffe fest. Das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen nach Fontan-Operationen wurde ebenfalls bereits in verschiedenen Studien untersucht und variiert je nach Studie zwischen 15-33 % [56-61]. Insbesondere Gerinnungsanomalien wurden bei allen drei operativen Schritten beobachtet, wie beispielsweise in einer prospektiven

Längsschnittstudie von Odegard et al. [62], die eine Kohorte von Patienten mit einem HLHS über den gesamten Verlauf der operativen Palliation untersuchte. Im Vergleich zu altersgleichen gesunden Vergleichspatienten wurden in allen operativen Stadien signifikant niedrigere Werte sowohl der Pro- als auch der Antikoagulationsfaktoren festgestellt [62]. In einer durchgeführten prospektiven Studie von Odegard et al. [63] über Gerinnungsfaktoren bei Säuglingen und Kindern unter 48 Lebensmonaten mit biventrikulären Herzfehlern wurden ebenfalls niedrigere prokoagulatorische als auch antikoagulatorische Faktorwerte im Vergleich zu gesunden Kindern nachgewiesen [63]. Von besonderem Interesse war in dieser Studie allerdings die Feststellung, dass die Gerinnungsfaktorwerte bei Kindern über 48 Lebensmonaten normale Werte erreichten, sodass vermutet wurde, dass sich die Reifung der Gerinnungsfaktorkonzentrationen bei Säuglingen und Kinder mit kongenitalen Herzfehlern im Vergleich zu Gesunden verzögert [63].

### **1.5 vWF/FVIII-Konzentrate**

Bei vWF/FVIII-Konzentraten wie beispielsweise Haemate® handelt sich um ein Gerinnungsprodukt, welches sich nach der intravenösen Applikation genauso wie der körpereigene vWF verhält (siehe dazu Kapitel 1.1). Im klinischen Alltag wird es vorwiegend zur Prophylaxe und Therapie von akuten Blutungen während operativer Eingriffe bei Patienten mit angeborenen vWS und/ oder bei FVIII-Mangel im Rahmen einer Hämophilie A eingesetzt [2, 15, 39] (siehe dazu Kapitel 1.2). Weitere Indikationen zur intraoperativen Gabe sind im Rahmen des Gerinnungsmanagements anhaltende mikrovaskuläre Blutungen trotz bereits erfolgter Substitution von plasmatischen Gerinnungsfaktoren wie z.B. humanen Prothrombinkomplex (PPSB), Fibrinogen-Konzentraten und Thrombozyten-Konzentraten (TK), bei denen somit klinisch der Verdacht eines erworbenen vWS vermutet wird. Während das Produkt zur Therapie des angeborenen vWS zugelassen ist, gibt es zum aktuellen Zeitpunkt kaum Daten zum intraoperativen Einsatz bei erworbenem vWS, insbesondere bei pädiatrischen Patienten. Lediglich in einer Fallbeobachtungsserie von Icheva et al. [41] wurde kürzlich

über eine intraoperative Verabreichung von vWF/FVIII-Konzentraten bei 10 von 12 Kindern mit kongenitalen Herzfehlern und erworbenem vWS berichtet. Vereinzelt liegen Berichte zum Einsatz bei pädiatrischen Patienten an einer ECMO oder LVAD vor. Beispielsweise erhielten in einer von Ruth et al. [64] 2019 durchgeführten retrospektiven Analyse von 95 Kindern mit ECMO-Unterstützung 9 Kinder aufgrund eines erworbenen vWS vWF/FVIII-Konzentrate. Ähnlich dazu berichteten Jones et al. [37] in ihrer retrospektiven Arbeit 2016 über 10 pädiatrische Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung (ECMO od. VAD) aufgrund einer kardialen Erkrankung und einem erworbenen vWS, von denen 7 Patienten ebenfalls vWF/FVIII-Konzentrate erhielten.

Zur Dosierung bei Kindern liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten aus klinischen Studien vor, genauso keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern unter 12 Jahren. Die Dosierung richtet sich bei pädiatrischen Patienten jedoch wie bei nahezu allen Medikamenten nach dem jeweiligen Körpergewicht (KG). Als gängige verwendete „Off-Label“-Dosis eines vWF/FVIII-Konzentrates gilt hierbei die Gabe von ca. 25-50 IE/kg KG.

Da vWF/FVIII-Konzentrate wie jedes Gerinnungsprodukt auch ein potentielles Thromboserisiko in sich bergen, könnte der intraoperative Einsatz im Rahmen von kinderherzchirurgischen Eingriffen zu einer Erhöhung des Risikos für das Auftreten von postoperativen thromboembolischen Ereignissen führen.

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

An unserem Zentrum werden vWF/FVIII-Konzentrate bei klinischen Verdachtsfällen und sonst unstillbarer Blutung als sog. Off-Label-Use bei kinderherzchirurgischen Eingriffen zur intraoperativen Blutstillung verwendet, da zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung dieses Medikaments für diese Indikation vorliegt. Inzwischen liegen zwar begrenzte Erfahrungen mit vWF/FVIII-Konzentraten in dieser Indikation bei Erwachsenen vor. Hierbei kann auf eine kürzliche retrospektive Single-Center-Studie von Ledergerber et al. [65] verwiesen werden, in der die Applikation von vWF/FVIII-Konzentraten bei herzchirurgischen Eingriffen nicht zu einer Reduktion des postoperativen

Blutverlustes führte. Genauso zu erwähnen ist eine retrospektive Single-Center-Studie von Wolf et al. [66], in dessen Rahmen pädiatrische Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen aufgrund kongenitaler Herzfehler und perioperativen Blutungskomplikationen anhand eines festgelegten Behandlungsalgorithmus zum Teil vWF/FVIII-Konzentrate erhielten. Hierbei wurden die Patienten anhand von laborchemischen Parametern in drei Risikogruppen bezüglich des perioperativen Blutungsrisikos eingeteilt, wobei die Patienten in der mittleren Risikogruppe intraoperativ Desmopressin und die Patienten in der Hochrisikogruppe vWF/FVIII-Konzentrate erhielten. Die Autoren konnten dabei einen Nutzen hinsichtlich des perioperativen Blutverlustes aufzeigen, ohne dass das postoperative Thromboserisiko signifikant anstieg [66]. Allerdings kamen bei dieser Studie nicht nur vWF/FVIII-Konzentrate, sondern auch Desmopressin zum Einsatz und Patienten mit univentrikulären Herzfehlern waren nicht eingeschlossen, sodass die im Rahmen dieses Dissertationsprojektes durchgeführte retrospektive Datenanalyse als wichtige Ergänzung und in diesem Sinne als neu gelten kann.

Prospektive Studien zur Sicherheit der Verwendung und zur Wirksamkeit bei Kinder- und Jugendlichen liegen hingegen nicht vor. Daher soll mit dieser retrospektiven Studie vorrangig die Sicherheit der Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten bei kinderherzchirurgischen Eingriffen und insbesondere bei univentrikulären Vitien durch Untersuchung der intra- und postoperativen thromboembolischen Komplikationen erstmalig überprüft werden. Zusätzlich soll die Wirksamkeit durch Untersuchung der postoperativ aufgetretenen Rate an Blutungen untersucht werden. Die in Kapitel 1.4 beschriebenen Studien zur Blutungsneigung bei kinderherzchirurgischen Eingriffen geben Hinweise auf ein möglich gehäuft intraoperatives Auftreten eines erworbenen vWS, wodurch die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten zur Blutstillung von Interesse zur Reduktion auftretender Blutungen und einem damit verbundenen möglicherweise besseren Outcome ist. Gleichzeitig jedoch zeigen die in Kap. 1.4 genannten Studien das generell bereits erhöhte Risiko thromboembolischer Komplikationen bei kinderherzchirurgischen Eingriffen, wodurch die Sicherheit der Gabe zur

Überprüfung eines möglichen gesteigerten Thromboserisikos durch die Verwendung des Produktes ebenfalls im Fokus steht.

Anhand einer (retrospektiven) Verum-Gruppe, die während ihres operativen Eingriffes das vWF/FVIII-Konzentrat erhielt, sowie demgegenüber einer Vergleichsgruppe, die kein vWF/FVIII-Konzentrat zur Blutstillung erhielt, sollen daher folgende untenstehende primäre Fragestellungen bzw. Hypothesen überprüft werden:

Hypothese 1: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des postoperativen Auftretens von schweren thromboembolischen Komplikationen innerhalb des gesamten Patientenkollektives

Hypothese 1a: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des postoperativen Auftretens von schweren thromboembolischen Komplikationen innerhalb der Patientengruppe mit funktionell univentrikulären Herzfehlern sowie innerhalb der Patientengruppe mit biventrikulären Herzfehlern.

Hypothese 1b: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des postoperativen Auftretens von schweren thromboembolischen Komplikationen für die Untergruppen BT-Shunt, Glenn- und Fontan-Physiologie.

Hypothese 2a: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen innerhalb des gesamten Patientenkollektives

Hypothese 2b: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen innerhalb der Patientengruppe mit funktionell univentrikulären Herzfehlern sowie innerhalb der Patientengruppe mit biventrikulären Herzfehlern.

Hypothese 3a: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu einer signifikanten Reduktion von frühen und schweren Blutungskomplikationen innerhalb des gesamten Patientenkollektives.

Hypothese 3b: Die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten führt zu einer signifikanten Reduktion von frühen und schweren Blutungskomplikationen innerhalb der Patientengruppe mit funktionell univentrikulären Herzfehlern sowie innerhalb der Patientengruppe mit biventrikulären Herzfehlern.

Weitere Fragestellungen bzw. Hypothesen, die überprüft werden sollen:

- Zeigt sich eine Korrelation zwischen der gegebenen vWF/FVIII-Dosis und dem Auftreten von schweren und insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen?
- Hat die Dauer der HLM, der Aortenklemmzeit sowie die minimal gemessene Temperatur während des operativen Eingriffs Einfluss auf die vWF/FVIII-Gabe?
- Korreliert die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten mit der Anzahl an intraoperativ gegebenen Erythrozytenkonzentraten?
- Korreliert die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten mit der Anzahl an intraoperativ gegebenen Konzentraten an Fresh-Frozen-Plasma?
- Führt die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten zu einer Veränderung des Drainageverlustes in den ersten 24 Stunden postoperativ?
- Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der postoperativ laborchemisch gemessenen Thrombozytenzahl sowie besteht eine Assoziation zwischen der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl und der Rate insgesamt postoperativ aufgetretener thromboembolischer Komplikationen?
- Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe hinsichtlich einer postoperativen ECMO-Anlage sowie besteht eine Assoziation zwischen postoperativer ECMO-Anlage

und den insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen?

- Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der postoperativen Heparindosis sowie besteht eine Assoziation zwischen einer postoperativ erhöhten Heparindosis und den postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenerhebungszeitraum und Einschlusskriterien**

In unsere retrospektive Studie wurden Kinder- und Jugendliche unter 18 Jahren eingeschlossen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) unterzogen. In einem Untersuchungszeitraum von 01/2011 bis 09/2020 war das Ziel insgesamt 400 Datensätze zu sammeln, davon jeweils 200 von Patienten mit und ohne intraoperative vWF/FVIII-Gabe. Um die Verum-Gruppe zu generieren wurden alle durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe zwischen 07/2014 und 05/2018 hinsichtlich der Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten untersucht. Erfolgte intraoperativ eine Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten, so wurde der Patient in die Verum-Gruppe aufgenommen. Um anschließend ein geeignetes Vergleichskollektiv zu schaffen wurden entweder aus dem Zeitraum davor oder danach Patienten mit ähnlichem Alter (+/- vier Jahre) und ähnlichem operativen Eingriff identifiziert, da für die geplanten Analysen zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe nach Alter und herzchirurgischem Eingriff gematcht werden sollte. Die Patienten wurden anhand der Anästhesieprotokolle aus der elektronischen Patientenakte ICCA selektioniert.

Nach Zusammenstellen des Patientenkollektives wurden die betreffenden elektronischen Patientenunterlagen im SAP- und ICCA-System des UKT eingesehen und die gesammelten Daten in einer Exceldatei von Microsoft Office dokumentiert und strukturiert.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen hat die gesamte Studie im Jahr 2019 bewilligt (506/2018BO1). Die Datenerhebung wurde komplett pseudonymisiert über eine fortlaufend nummerierte Liste vorgenommen.

### **2.2 Erhobene klinische Parameter**

Folgende Patientencharakteristika wurden erhoben: Geschlecht, Gewicht, Alter zum OP-Zeitpunkt, Diagnose, Art des herzchirurgischen Eingriffes, STS-EATCS-Score sowie im Todesfall die Dokumentation der Todesursache. Zudem wurde

die funktionell biventrikuläre oder univentrikuläre Physiologie erfasst sowie bei univentrikulärer Physiologie nach Stadium unterschieden: Stage I (BT-Shunt), Stage II (Glenn-Anastomose), Stage III (TCPC).

### 2.3 Erhobene laborchemische Parameter

Folgende laborchemische Parameter zur Gerinnungsanalyse wurden aus den klinischen Daten jeweils prä- und postoperativ mittels des Lauris-Programms erfasst: Quick, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Antithrombin, Fibrinogen, Faktor XIII, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozytenzahl. Dabei wurde der jeweilige postoperative Laborwert nur dokumentiert, wenn dieser innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff gemessen wurde. Eine Übersicht der erhobenen laborchemischen Parameter sowie der vom Zentrallabor des UKT mögliche Messbereich sind in Tabelle 3 dargestellt. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass für den Hämoglobin- und den Hämatokritwert sowie die Thrombozytenzahlen starke alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede gelten und in der Tabelle der Referenzbereich für erwachsene Männer angegeben ist. Lag der jeweilig gemessene Laborwert über dem maximal möglich gemessenen Wert, wurde der jeweilige Höchstwert eingetragen.

**Tabelle 3:** Übersicht der prä- und postoperativen gemessenen Laborwerte mit jeweiligem Referenzbereich

Laborwert	Einheit	Referenzbereich
Quick	%	70-120
aPTT	S	max. 40
Antithrombin-Aktivität	%	85-115
Fibrinogen nach Clauss	mg/dl	170-410
Faktor XIII	%	70-140
Hämoglobin	g/dl	14,0-18,0
Hämatokrit	%	42,0-52,0
Thrombozytenzahl	Tsd/ $\mu$ l	140-392

## **2.4 Intraoperativ erhobene Parameter**

Intraoperativ wurde die Dauer der HLM-Unterstützung und die Dauer der Aorten-Klemmzeit aus dem OP-Bericht erfasst, falls diese bei dem jeweiligen herzchirurgischen Eingriff zum Einsatz kamen. Zu den weiteren intraoperativ aus dem Anästhesieprotokoll erhobenen Parameter zählten die minimale Körpertemperatur während der OP, die verwendete Heparindosis sowie die Substitution von Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XIII und VIIa, Antithrombin, PPSB, Fresh-Frozen-Plasma (FFP), Erythrozytenkonzentrat (EK), TK, Tranexamsäure und die vWF/FVIII-Gabe in der vWF/FVIII-Gruppe. Hierbei wurden alle Parameter mit Ausnahme von Tranexamsäure als Absolutdosis und als Dosis pro kg KG aufgelistet. Die Dokumentation der Substitution von Tranexamsäure erfolgte als Gabe oder Nicht-Gabe. Die intraoperativen Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen wurden aus den jeweiligen OP-Berichten entnommen.

## **2.5 Postoperativ erhobene Parameter**

Die postoperativen Parameter wurden aus der elektronischen Kurve im ICCA-System sowie hinsichtlich der Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen aus dem Arztbrief im SAP-System entnommen. Die postoperative Drainageverlustmenge wurde pro kg KG pro Tag in den ersten 24 Stunden aufgeführt. Sofern erfolgt wurde die postoperative Substitution von vWF/FVIII, Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XIII und VIIa, PPSB, Antithrombin, FFP, EK, TK und Tranexamsäure ebenfalls als Gabe oder Nicht-Gabe dokumentiert. Bei der postoperativen Heparindosis wurde die höchste gegebene Dosis innerhalb von 48 Stunden pro kg KG pro Stunde dokumentiert. Bei Patienten, bei denen postoperativ eine Dialyse oder eine ECMO notwendig war, wurde dies dokumentiert.

Die Blutungskomplikationen wurden hinsichtlich des Auftretens innerhalb von 48 Stunden postoperativ sowie insgesamt bis zum 30. postoperativen Tag der Patienten dokumentiert. Anschließend erfolgte eine Unterteilung hinsichtlich des Schweregrades in die zwei Kategorien Major- und Minor-Komplikation. Die thromboembolischen Komplikationen wurden ebenfalls hinsichtlich des Auftretens innerhalb von 48 Stunden postoperativ sowie insgesamt bis zum Tag

der stationären Entlassung dokumentiert. Allerdings wurden Thrombosen, die erst nach einem weiteren chirurgischen Eingriff auftraten, nicht mehr gewertet. Anschließend erfolgte auch hier eine weitere Unterteilung in die zwei Kategorien Major- und sonstige Komplikationen.

Zu den Major-Komplikationen bei den postoperativen Blutungen zählten transfusionspflichtige Blutungen aus Drainagen oder gastrointestinal revisionspflichtige Blutungen, intrazerebrale Blutungen mit Ventrikeleinbruch, Lungenblutungen, ein Hämatothorax oder Hämoperikard (siehe Tabelle 4). Als Minor-Komplikationen wurden wie in Tabelle 4 ersichtlich Blutungen aus den Thoraxdrainagen oder dem Thoraxverband, die auf eine Reduktion der postoperativen Heparindosis sistierten, Plexusblutungen, subependymale Blutungen, MR-tomographisch diagnostizierte Mikroblutungen im Hirnparenchym, nicht revisionsbedürftige intrathorakale Hämatoeme, eine Hämatomneigung oder diffuse Blutungsneigung aus Einstichstellen und Schleimhäuten festgelegt.

Als postoperative thromboembolische Major-Komplikationen wurden ein BT-Shuntverschluss, Glenn- und Fontantunnelthrombosen sowie okklusive Thrombosen großer Systemvenen, die eine Intervention wie beispielsweise eine Thrombektomie oder systemische/ lokale Lyse definiert. Ebenfalls noch dazu gezählt wurden ischämische Insulte und zentrale Lungenembolien (siehe Tabelle 5). Im Gegensatz dazu wurden nicht-okklusive venöse Thrombosen, darunter auch ZVK-assoziierte Thrombosen, sowie arterielle Katheter-assoziierte Thrombosen, arterielle Mikroembolien und intrakardiale Thromben als sonstige Komplikationen gewertet (siehe Tabelle 5).

Blutungen, die nicht ursächlich auf einer Gerinnungsstörung beruhten, wurden als nicht signifikant gewertet. Dazu zählten z.B. chirurgische Blutungen oder durch lokale Reizung verursachte Blutungen, wie beispielsweise blutig-tingiertes Trachealsekret beim Absaugen oder hämatinhaltige Magenreste durch Magensondenreizung.

**Tabelle 4:** Übersicht der bis zum 30. postoperativen Tag aufgetretenen Blutungskomplikationen des Patientenkollektivs unterteilt in Major- und Minor-Komplikationen

<b>Major-Komplikationen</b>	<p><b>Thorakale Blutungen:</b> Lungenblutungen Hämatothorax Hämoperikard</p> <p><b>Intrakranielle Blutungen:</b> Intraventrikuläre Blutungen 3./4. Grades</p> <p><b>Sonstige:</b> Transfusionspflichtige u. revisionspflichtige Blutungen aus Drainagen oder Gastrointestinaltrakt</p>
<b>Minor-Komplikationen</b>	<p><b>Thorakale Blutungen:</b> Blutungen aus Thoraxdrainagen/-verband Hämatome ohne operative Revisionsnotwendigkeit</p> <p><b>Intrakranielle Blutungen:</b> Intraventrikuläre Blutungen 1./2. Grades Plexusblutungen Kleine Hirnparenchymblutungen Mikroblutungen im Schädel-MRT sichtbar</p> <p><b>Sonstige:</b> Hämatomneigung Diffuse Blutungsneigung aus Einstichstellen, Schleimhäuten oder Gehörgängen</p>

**Tabelle 5:** Übersicht der thromboembolischen Komplikationen des Patientenkollektivs unterteilt in Major- und sonstige Komplikationen

<b>Major-Komplikationen</b>	<p>BT-Shunt-Verschluss Glenn-Thrombose Fontan-Tunnel-Thrombose Okklusive Thrombosen großer Systemvenen Ischämische Insulte Zentrale Lungenembolien</p>
<b>Sonstige Komplikationen</b>	<p>Nicht-okklusive venöse Thrombosen (inkl. ZVK-assoziiert) Arterielle Katheter-assoziierte Thrombosen Arterielle Mikroembolien Intrakardiale Thromben</p>

## 2.6 STS-EACTS-Mortalitäts-Score

Der Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery (STS-EACTS) Mortalitäts-Score wurde zum Vergleich des Schweregrades und der Komplexität der verschiedenen herzchirurgischen Eingriffe herangezogen. Dabei handelt es sich um ein Modell zur Stratifizierung der Mortalität für jeden chirurgischen Eingriff aus der STS-EACTS-Multizentren-Datenbank. Unter Verwendung realer Daten wurde hierbei das Mortalitätsrisiko für 148 Prozedurtypen geschätzt und mithilfe der Bayes'schen Statistik die Mortalitätsrate für jeden Eingriff berechnet. Dabei erhielt jeder Eingriff einen Score zwischen 0,1 bis 5,0. Anschließend erfolgte eine Einteilung in 5 Kategorien nach ansteigendem Risiko (siehe Tabelle 6) [67].

**Tabelle 6:** STS-EACTS-Mortalitäts-Score zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos von herzchirurgischen Eingriffen eingeteilt nach ansteigendem Risiko in die Kategorien 1-5 [67]

### STS-EACTS-Mortalitäts-Score

<b>Kategorie 1</b>	ASD-Verschluss VSD-Verschluss Aortenisthmusresektion (End-zu-End-Anastomose) Fontan-OP (lateral Tunnel, gefenstert) Fallot-Tetralogie-Korrektur (ohne TAP)
<b>Kategorie 2</b>	PDA-Verschluss Glenn-Anastomose Fontan-OP (externer Conduit, gefenstert) Fallot-Tetralogie-Korrektur (TAP) Mitralklappenplastik
<b>Kategorie 3</b>	Arterielle-Switch-OP Aortenbogen-Patchplastik Aortenbogenplastik- mit VSD-Verschluss AVSD-Korrektur (komplett) Rastelli-OP
<b>Kategorie 4</b>	Arterielle-Switch-OP mit VSD-Verschluss Arterielle-Switch-OP mit Aortenisthmusresektion Pulmonalarterielles Banding Systemicopulmonaler Shunt (MBTS oder zentral) Fallot-Tetralogie- mit AVSD-Korrektur-OP Mitralklappenersatz
<b>Kategorie 5</b>	Norwood-OP Damus-Kaye-Stansel-OP

ASD – Atriumseptumdefekt; VSD – Ventrikelseptumdefekt; TAP – Transannulärer Patch; PDA – Persistierender Ductus arteriosus; AVSD – Atrioventrikulärer Septumdefekt; MBTS – Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt

## 2.7 Statistik

Die statistische Analyse der festgelegten Parameter und deren Zusammenhänge wurde mittels der 29. Version des SPSS-Statistikprogramms (IBM®) durchgeführt.

Die demographischen Daten beider Gruppen wurden mittels deskriptiver Verfahren zur Erfassung von absoluten sowie relativen Häufigkeiten und statistischen Maßzahlen wie Mittelwert, Median und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ausgewertet. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Überprüfung eines Unterschiedes hinsichtlich der Geschlechterverteilung und der Mortalitätsrate zwischen beiden Gruppen angewendet, während der Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung eines Unterschiedes hinsichtlich des Alters und des Gewichtes herangezogen wurde. Die Voraussetzungen einer Unabhängigkeit der Messungen, einer nominalskalierten unabhängigen Variable und einer mindestens ordinalskalierten abhängigen Variable waren gegeben.

Die postoperativen Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen sowie der STS-EACTS-Score wurden sowohl in der gematchten als auch in der ungematchten Analyse zunächst mittels deskriptiver Verfahren beschrieben. Um die Wirksamkeit des Matchings statistisch zu überprüfen wurde der Bowker's Test herangezogen, in dem der jeweils zugeteilte STS-EACTS-Score zwischen den gematchten Paaren auf Symmetrie verglichen wurde. Dieser Test wird statt dem McNemar-Test für verbundene Stichproben bei Kreuztabellen für eine quadratische Tabelle mit 3 oder mehr Kategorien angewendet.

Für die gematchten Analysen wurde der McNemar-Test aus der Gruppe der Chi-Quadrat-Tests verwendet, um die Matching-Paare auf Unterschiede hinsichtlich der postoperativ aufgetretenen Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen sowie einer postoperativen ECMO-Anlage zu vergleichen. Die Voraussetzungen einer verbundenen Stichprobe und eines jeweils zu untersuchenden dichotomen Merkmals waren gegeben.

Für unabhängige Stichproben wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt, sofern kategoriale Variablen vorlagen und die erwarteten Häufigkeiten pro Kategorie mindestens gleich eins waren. In den ungematchten Analysen wurden die vWF/FVIII- und die Vergleichsgruppe mittels Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede

hinsichtlich der postoperativ aufgetretenen Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen sowie die vWF/FVIII-Gruppe zusätzlich hinsichtlich eines möglichen Zusammenhanges zwischen der intraoperativ verabreichten Dosis an vWF/FVIII-Konzentraten und den postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen untersucht. Bei erwarteten Häufigkeiten unter fünf wurde in der Analyse hingegen auf den exakten Test nach Fisher zurückgegriffen, da dieser bei kleinen Fallzahlen aussagekräftiger als der Chi-Quadrat-Test ist. Ebenso wurde der exakte Test nach Fisher zur gruppenübergreifenden Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges jeweils zwischen den postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen und der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl und einer postoperativen ECMO-Anlage angewendet.

Darüber hinaus wurde der t-Test für abhängige Stichproben in der gematchten Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe angewendet, um zu überprüfen, ob sich die Gruppen hinsichtlich der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl und der postoperativ verabreichten Heparin-Dosis unterschieden und ob die intraoperative vWF/FVIII-Gabe einen Einfluss auf die intraoperative Gabe von EK, FFP, Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit oder auf die postoperative Drainageverlustmenge in den ersten 24 Stunden hatte. Die Voraussetzungen für die Durchführung des t-Tests wurden folgendermaßen überprüft bzw. waren gegeben: Die abhängige Variable (EK, FFP und Drainageverlustmenge, Thrombozytenzahl, Heparin-Dosis) war jeweils intervallskaliert und aufgrund des zuvor erfolgten Matchings lagen zwei verbundene Stichproben vor, wobei jedoch die verschiedenen Messwertpaare voneinander unabhängig waren. Die Normalverteilung wurde grafisch anhand eines Histogramms und eines Q-Q-Diagramms überprüft, wobei der Großteil der Daten jeweils normalverteilt war. Auf die Durchführung eines analytischen Tests auf Normalverteilung wie den Kolmogorov-Smirnov-Test oder den Shapiro-Wilk-Test wurde verzichtet, da beide Tests bei gegebenem großen Stichprobenumfang von mehreren Hundert häufig signifikante Ergebnisse produzieren, sodass die Nullhypothese einer vorliegenden Normalverteilung fälschlicherweise abgelehnt wird, obwohl die Daten normalverteilt sind. Für die

weitergehende Analyse der drei Parameter in den drei festgelegten verschiedenen Dosisklassen der intraoperativen vWF/FVIII-Gabe wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da die Daten hierbei nicht mehr normalverteilt waren. Die Voraussetzungen einer vorliegenden unabhängigen Variable und einer mindestens ordinalskalierten abhängigen Variable trafen zu.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde für den gematchten Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Dauer der Aortenklammzeit und der minimalsten Temperatur während des herzchirurgischen Eingriffes aufgrund hier nicht normalverteilter Daten herangezogen. Die Voraussetzungen einer vorliegenden unabhängigen nominalskalierten Variable, einer mindestens ordinalskalierten abhängigen Variable und der Abhängigkeit der Messungen waren gegeben.

Für die Korrelationsanalysen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet, hingegen für den t-Test für verbundene Stichproben Cohen's d und für den Chi-Quadrat-Test Cramer's V bzw. der phi-Koeffizient, welcher bei binären Daten identisch zu Cramer's V ist.

Für alle verwendeten statistischen Tests wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant bei einem p-Wert  $< 0,05$  gewertet.

Nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen wurden folgende erhobene Parameter: Vormedikation, intraoperative und postoperative Gabe von Fibrinogen, Faktor XIII-Konzentrat, TK, PPSB, Antithrombin-Konzentrat, aktivierter rekombinanter Faktor VII, Tranexamsäure sowie die postoperative Gabe von FFP, TK und vWF/FVIII-Konzentrat sowie die intraoperative Gabe von Heparin und die laborchemischen Parameter Quick-Wert, PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XIII, Antithrombin, Hämoglobin, Hämatokrit. Ebenfalls nicht einbezogen wurden die intraoperativen Blutungen oder thromboembolischen Komplikationen, da aufgrund der retrospektiven Datenerhebung aus den OP-Berichten nicht der genaue Zeitpunkt des Auftretens dokumentiert wurde und somit keine Rückschlüsse darauf gezogen werden konnten, ob diese vor oder nach vWF/FVIII-Gabe aufgetreten waren.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

In dem in Kap. 2.1 aufgeführten Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 671 Patienten mit und ohne HLM an unserem Zentrum operiert. Daraus konnten insgesamt 202 Patienten für die vWF/FVIII-Substitutionsgruppe eingeschlossen werden. Für die Vergleichsgruppe konnten aus dem Zeitraum davor oder danach insgesamt 198 Patienten ermittelt werden. Somit umfasste das ermittelte Patientenkollektiv am Ende insgesamt 400 Patienten. Die nachfolgende Analyse erfolgte auf zwei verschiedene Weisen, einerseits über eine nicht gematchte Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe sowie über eine gematchte Analyse. Dafür wurde jeweils ein Patient mit intraoperativer vWF/FVIII-Gabe und ein Vergleichspatient nach Art des herzchirurgischen Eingriffes und möglichst gleichem bzw. ähnlichem Alter +/- vier Jahre (bei zehn Paarungen lag eine größere Altersdiskrepanz vor) gematcht. Dadurch resultierten in der gematchten Analyse nur insgesamt 396 Patienten mit 198 Matching-Paaren, da sich für vier Patienten aus der vWF/FVIII-Gruppe kein geeigneter Matching-Partner als Vergleichspatient finden ließ.

### **3.2 Analyse der klinischen Patientendaten**

Von 202 Patienten waren in der vWF/FVIII-Gruppe 125 (61,8 %) männlich und 77 (38,1 %) weiblich, während in der Vergleichsgruppe von 198 Patienten 106 (53,5 %) männlich und 92 (46,5 %) weiblich waren (siehe Tabelle 7). Ein Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt um zu überprüfen, ob sich die Verteilung der Geschlechter in den Gruppen unterschied. Hierbei konnte allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 400$ ;  $\chi^2(1) = 2,854$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,091$ ). Das OP-Alter der insgesamt 400 Patienten lag zwischen einem Tag und 17,5 Jahren bei einem medianen Alter von drei Monaten in der vWF/FVIII-Gruppe und von vier Monaten in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 7). Da das Alter in der vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe nicht normalverteilt war, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dabei konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt

werden ( $n = 400$ ;  $U = 19637,000$ ;  $Z = -0,313$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,754$ ). Das Körpergewicht des Patientenkollektives lag zwischen 1,6 kg und 72,2 kg bei einem medianen Gewicht von 4,6 kg in der vWF/FVIII-Gruppe und 4,9 kg in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 7). Aufgrund hier ebenfalls nicht normalverteilter Daten innerhalb der Gruppen wurde wiederum der Mann-Whitney-U-Test angewendet, welcher ebenfalls keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ergab ( $n = 400$ ;  $U = 20822,500$ ;  $Z = 0,713$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,476$ ). Die Mortalität lag bei 6 (3,0 %) Patienten in der vWF/FVIII-Gruppe im Gegensatz zu 9 (4,5 %) Patienten in der Vergleichsgruppe. Zur Überprüfung, ob sich die Mortalitätsrate zwischen den Gruppen unterschied, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 400$ ;  $\chi^2(1) = 0,687$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,407$ ), sodass die Mortalität in der vWF/FVIII-Gruppe nicht signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe.

**Tabelle 7:** Übersicht der Patientencharakteristika des Patientenkollektives zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe

	vWF/FVIII-Gruppe	Vergleichsgruppe
<b>Anzahl n</b>	202	198
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Männlich	125 (61,9)	106 (53,5)
Weiblich	77 (38,1)	92 (46,5)
<b>Alter in Monaten</b>		
Median	3	4
Minimum	0,2	0,03
Maximum	207	210
<b>Gewicht in kg</b>		
Median	4,6	4,9
Minimum	2,2	1,6
Maximum	60,5	72,2

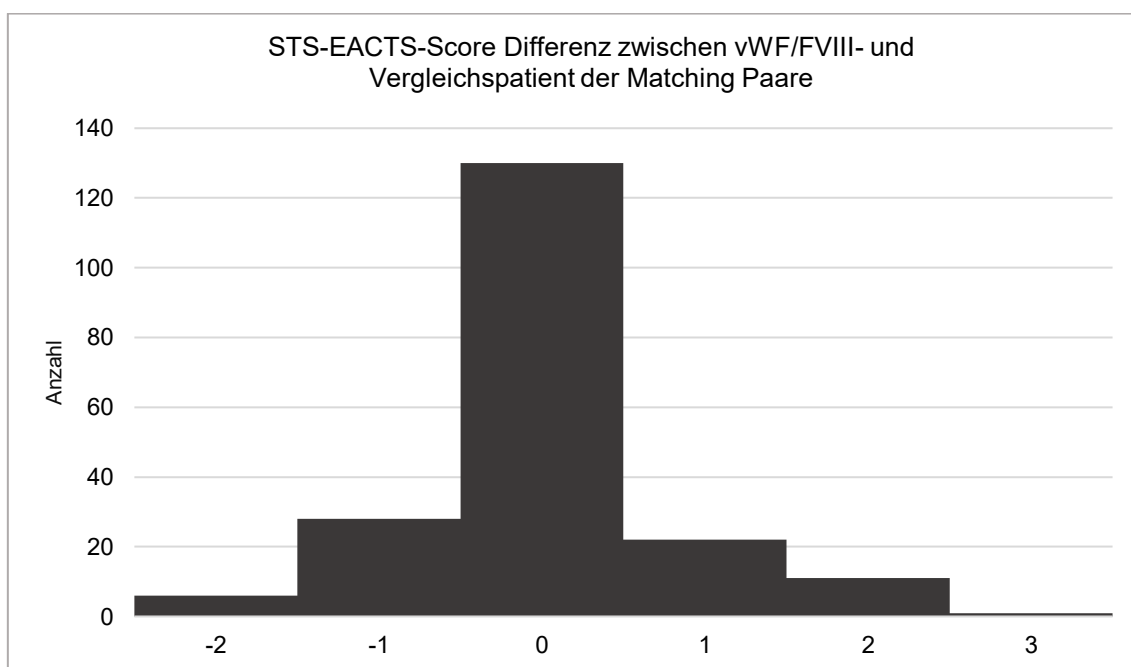
<b>Operativer Eingriff n (%)</b>		
BT-Shunt Anlage	18 (8,9)	23 (11,6)
<b>Norwood Typ Prozedur</b>	21 (10,3)	23 (11,6)
<b>Glenn-Anastomose</b>	10 (5,0)	7 (3,5)
<b>TCPC</b>	8 (4,0)	7 (3,5)
Arterieller Switch	26 (12,9)	19 (9,6)
Fallot-Tetralogie Korrektur	15 (7,4)	14 (7,1)
Truncus arteriosus communis Korrektur	5 (2,5)	2 (1,0)
DORV-Korrektur	6 (3,0)	4 (2,0)
Rastelli Prozedur	2 (1,0)	2 (1,0)
AVSD-Korrektur	15 (7,4)	13 (6,6)
VSD-Korrektur	4 (2,0)	1 (0,5)
Klappenersatz/-rekonstruktion	17 (8,4)	12 (6,1)
Aortenbogenrekonstruktion	6 (3,0)	7 (3,5)
Andere	49 (24,3)	64 (32,3)
<b>STS-EACTS-Score</b>		
Kategorie 1	12 (5,9)	7 (3,5)
Kategorie 2	45 (22,3)	59 (29,8)
Kategorie 3	65 (32,2)	56 (28,3)
Kategorie 4	57 (28,2)	53 (26,8)
Kategorie 5	23 (11,4)	23 (11,6)

*AVSD – Atrioventrikulärer Septumdefekt; BT – Blalock-Taussig-Shunt; DORV – Double outlet right Ventrikel; TCPC – Totale cavopulmonale Konnektion; VSD – Ventrikelseptumdefekt*

### **3.3 Vergleich des STS-EACTS-Scores zwischen den Matching-Paaren**

Mithilfe des McNemar-Bowker-Testes wurde der STS-EACTS-Score zwischen den 198 Matching-Paaren auf Symmetrie verglichen, um die Wirksamkeit des Matchings statistisch zu überprüfen, welche für die folgenden gematchten Auswertungen von Bedeutung waren. Dabei konnte keine statistisch signifikante Asymmetrie ( $p = 0,379$ ) nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 6 ersichtlich, zeigte sich bei insgesamt 130 (65,7 %) Paaren eine Übereinstimmung der

Kategorie im STS-EACTS-Score, während eine Abweichung um eine Kategorie in die nächst kleinere oder die nächst größere Kategorie bei 50 (25,2 %) Paaren bestand. Eine Abweichung um mehr als eine Kategorie kam bei 18 (9,1 %) Paaren vor. Die Verteilung auf die fünf verschiedenen Kategorien zeigte sich bei den passend gematchten Paaren wie folgt: zwei (1,0 %) Paare in Kategorie 1, 34 (17,2 %) Paare in Kategorie 2, 38 (19,2 %) in Kategorie 3, 35 (17,7 %) Paare in Kategorie 4 und 21 (10,6 %) in Kategorie 5.



**Abbildung 6:** Übereinstimmung des STS-EACTS-Scores zwischen vWF/FVIII- und Vergleichspatient der jeweiligen Matching-Paare dargestellt als Balkendiagramm mit jeweiliger Differenz zwischen vWF/FVIII- und jeweiligem Kontrollpartner. 0 = Übereinstimmung der Kategorie; 1/-1 = Abweichung um 1 Kategorie; 2/-2 = Abweichung um 2 Kategorien; 3 = Abweichung um 3 Kategorien

### 3.4 Vergleich intraoperativer Parameter

Es erfolgte ein Vergleich der intraoperativen Parameter bezüglich der Dauer der Patienten am kardiopulmonalen Bypass, der Aortenklemmzeit sowie der minimalsten Temperatur der Patienten. Um eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Ergebnisse zu erzielen, erfolgte eine gematchte Analyse zwischen den Gruppen, da je nach Komplexität des herzchirurgischen Eingriffes generell die Dauer der Eingriffe und somit die Zeit am kardiopulmonalen Bypass und die Aortenklemmzeit variierten.

### **3.4.1 Kardiopulmonale Bypass-Zeit**

Zunächst wurde zur Beurteilung eines möglichen statistisch signifikanten Unterschiedes hinsichtlich der kardiopulmonalen Bypass-Zeit zwischen den Matching-Paaren die jeweilige Differenz in Minuten zwischen dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seinem dazugehörigen Vergleichspatienten gebildet und diese gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der zeitlichen Differenz für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ;  $t(197) = 3,403$ ; zweiseitige Signifikanz  $p < 0,001$ ; Cohens  $d = 0,242$ ). Somit waren die Patienten mit vWF/FVIII-Substitution während ihres herzchirurgischen Eingriffes signifikant länger am kardiopulmonalen Bypass als ihre jeweiligen Kontrollen. Der Mittelwert der zeitlichen Differenz lag bei  $20,13 \pm 83,22$  min (siehe Tabelle 8).

### **3.4.2 Aortenklemmzeit**

Genauso wie bei der kardiopulmonalen Bypasszeit wurde mit der Aortenklemmzeit verfahren. Hierbei zeigte sich nach Erstellung eines Histogramms der zeitlichen Differenzen für die gematchten 198 Paare allerdings keine Normalverteilung der Daten, sodass der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet wurde. Hierbei konnte ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ;  $z = -4,012$ ; zweiseitige Signifikanz  $p < 0,001$ ;  $r = 0,29$ ). Somit war auch die Aortenklemmzeit der Patienten mit vWF/FVIII-Gabe signifikant länger als bei ihren jeweiligen Kontrollen. Der Median der zeitlichen Differenz lag bei 2,00 min mit einem Interquartilsabstand von 46,75 min (siehe Tabelle 8).

### **3.4.3 Minimale Temperatur**

Zuletzt wurde noch die niedrigste Temperatur während des operativen Eingriffes zwischen den Matching-Paaren miteinander verglichen. Hierbei musste allerdings ein Matching-Paar aus der Wertung genommen werden, da bei dem

Patienten mit vWF/FVIII-Gabe dieses Paares keine Temperatur während des operativen Eingriffes dokumentiert wurde und somit kein Vergleich mit seinem Matching-Partner möglich war. So resultierten insgesamt 197 Matching-Paare zur Analyse. Die gebildeten Differenzen der minimalen Temperatur zwischen dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seinem jeweiligen Kontrollpartner ergaben in einer grafischen Überprüfung mittels Histogramms keine normalverteilten Daten, sodass ebenfalls der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur statistischen Überprüfung eines Unterschiedes zwischen den Matching-Paaren verwendet wurde. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $n = 197$ ;  $z = 2,568$ ; zweiseitige Signifikanz  $p = 0,010$ ;  $r = 0,18$ ). Mit einem Median der Temperaturdifferenz von  $-0,2$  Grad bei einem Interquartilsabstand von  $4,5$  Grad (siehe Tabelle 8) lag die Temperatur der Vergleichspatienten während des operativen Eingriffes signifikant höher als die ihrer jeweils zugehörigen Patienten mit vWF/FVIII-Substitution.

**Tabelle 8:** Differenzen der kardiopulmonalen Bypasszeit, Aortenklemmzeit und minimalen Temperatur während des herzchirurgischen Eingriffes zwischen den Matching-Paaren angegeben als Mittelwert oder Median mit zugehörigen Streuungsparametern

<b>Differenz zwischen den Matching-Paaren</b>	
<b>Kardiopulmonale Bypasszeit (min)</b>	$n = 198$
Mittelwert	20,13
Standardabweichung	83,22
<b>Aortenklemmzeit (min)</b>	$n = 198$
Median	2,00
1.Quartile	- 11,00
3.Quartile	36,50
<b>Minimale Temperatur (°C)</b>	$n = 197$
Median	- 0,20
1.Quartile	- 3,25
3.Quartile	1,25

### **3.5 Analyse der postoperativen thromboembolischen Komplikationen**

#### **3.5.1 Schweregrad der thromboembolischen Komplikationen**

Die thromboembolischen Komplikationen wurde wie in Kapitel 2.5 beschrieben in Major- und sonstige Komplikationen unterteilt. Die folgende Analyse betrachtet die thromboembolischen Major-Komplikationen. Dabei erfolgt zunächst eine Analyse innerhalb des gesamten Patientenkollektivs. Daran angeschlossen folgt eine Analyse innerhalb der jeweils biventrikulären und univentrikulären Gruppe. Zuletzt wird noch die univentrikuläre Gruppe gesondert nach den drei palliativen Eingriffen BT-Shunt-, Glenn- und Fontan-Anlage betrachtet.

##### **3.5.1.1 Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs**

Im gesamten Patientenkollektiv traten in der vWF/FVIII-Gruppe sieben (3,5 %) thromboembolische Major-Komplikationen auf, während in der Vergleichsgruppe acht (4,0 %) Major-Komplikationen zu verzeichnen waren. Bezogen auf die Art der thromboembolischen Major-Komplikation (siehe dazu Kapitel 2.5) kam in der vWF/FVIII-Gruppe ein akuter BT-Shuntverschluss (0,5 %) vor, im Gegensatz zu fünf (2,5 %) in der Vergleichsgruppe. Glenn-Thrombosen waren jeweils eine (0,5 %) sowohl in der vWF/FVIII-Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe zu verzeichnen. Eine Thrombose im Bereich des Fontan-Tunnels zeigte sich lediglich bei einem Patienten (0,5 %) in der Vergleichsgruppe. Thrombosen der V. cava superior traten in der vWF/FVIII-Gruppe insgesamt fünf (2,5 %) auf, davon waren zwei (1,0 %) mit zusätzlichem thrombotischem Material in der V. anonyma und der V. jugularis. In der Vergleichsgruppe hingegen bildete sich bei einem (0,5 %) Patienten eine Thrombose der V. cava superior aus mit zusätzlicher Beteiligung der V. jugularis (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen innerhalb der vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe angegeben als Absolutzahl und Prozent

	Anzahl Thromboembolische Major-Komplikationen (% innerhalb der Gruppe)	
	vWF/FVIII-Gruppe	Vergleichsgruppe
	n = 202	n = 198
<b>Insgesamt</b>	7 (3,5)	8 (4,0)
<b>Art der Komplikation</b>		
<b>BT-Shuntverschluss</b>	1 (0,5)	5 (2,5)
<b>Glenn-Thrombose</b>	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Fontan-Thrombose</b>	0 (0)	1 (0,5)
<b>V. cava sup. Thrombose</b>	5 (2,5)	1 (0,5)

*BT – Blalock-Taussig; V. cava sup. – Vena cava superior*

In der folgenden gematchten Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der thromboembolischen Major-Komplikationen ergab sich folgendes Ergebnis: In drei (1,5 %) Fällen wiesen sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Gabe als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner in der Vergleichsgruppe eine Komplikation auf, in vier (2,0 %) Fällen trat bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine Komplikation auf, jedoch keine bei dem jeweils dazugehörigen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe und in fünf (2,5 %) Fällen umgekehrt, sodass der Vergleichspatient eine Komplikation aufwies, während der jeweils dazugehörige Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. In insgesamt 186 (93,9 %) Fällen zeigten weder der Patient mit vWF/FVIII-Gabe noch sein jeweils zugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine Komplikation (siehe Tabelle 10). Für die Frage nach einer Veränderung der Häufigkeit postoperativ aufgetretener schwerer thromboembolischer Komplikationen bei intraoperativer vWF/FVIII-Gabe konnte bei gematchter Analyse mittels McNemar-Testes bei verbundenen Stichproben (n = 198; Teststatistik = 0,00; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 1,000) kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

**Tabelle 10:** Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gematcht innerhalb des gesamten Patientenkollektives als Absolutzahl und Prozent

		Thromboembolische Major-Komplikation Matching-Partner		
		JA	NEIN	GESAMT
Thromboembolische Major-Komplikation vWF/FVIII-Gabe	JA	3 (1,5)	4 (2,0)	7 (3,5)
	NEIN	5 (2,5)	186 (93,9)	191 (96,5)
	GESAMT	8 (4,0)	190 (96,0)	198 (100)

### 3.5.1.2 Vergleich innerhalb der biventrikulären und univentrikulären Gruppe

Wie in Kap. 2.2 beschrieben wurden die Patienten anhand der Art ihres Herzfehlers in eine funktionell biventrikuläre und eine funktionell univentrikuläre Gruppe eingeteilt. In der gematchten Analyse ergaben sich daher von insgesamt 198 Paaren 129 (65,2 %) biventrikuläre Paare und 61 (30,8 %) univentrikuläre Paare. Bei acht (4 %) Matching-Paaren lagen ungleiche Ventrikelverhältnisse vor, sodass diese nicht in die folgende Analyse miteinbezogen wurden. Dabei handelte es sich beispielsweise um Patienten mit BT-Shuntversorgung, wovon einer eine univentrikuläre Physiologie und der andere eine biventrikuläre Physiologie aufwies.

In der Analyse der 129 biventrikulären Paare zeigten drei (2,3 %) Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine thromboembolische Major-Komplikation, während der jeweils dazugehörige Vergleichspatient keine aufwies. Im Gegensatz dazu trat bei einem (0,8 %) Vergleichspatienten eine thromboembolische Major-Komplikation auf, während sein dazugehöriger Matching-Partner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine zeigte. Bei 125 (96,9 %) Paaren ergaben sich keine thromboembolische Major-Komplikationen (siehe Tabelle 11). Anhand des McNemar-Testes konnte hinsichtlich einer veränderten thromboembolischen Major-Komplikationshäufigkeit bei vWF/FVIII-Gabe innerhalb der biventrikulären Gruppe in der gematchten Analyse kein signifikanter Unterschied festgestellt

werden (n = 129; Teststatistik = 0,250; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,617).

**Tabelle 11:** Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe als Absolutzahl und Prozent

		Thromboembolische Major-Komplikation Matching-Partner		
		JA	NEIN	GESAMT
Thromboembolische Major-Komplikation vWF/FVIII-Gabe	JA	0 (0)	3 (2,3)	3 (2,3)
	NEIN	1 (0,8)	125 (96,9)	126 (97,7)
	GESAMT	1 (0,8)	128 (99,2)	129 (100)

In der Analyse der 61 univentrikulären Paare zeigte sich, wie in Tabelle 12 ersichtlich, folgendes Ergebnis: bei drei (4,9 %) Paaren trat bei beiden Matchpartnern eine thromboembolische Major-Komplikation auf. Vier (6,6 %) Vergleichspatienten zeigten eine thromboembolische Major-Komplikation, während ihr jeweils zugehöriger Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine Komplikation hatte. Bei 54 (88,5 %) Paaren kam es zu keinen thromboembolischen Major-Komplikationen. Auch hier wurde der McNemar-Test verwendet, um eine Veränderung der Häufigkeit von schweren thromboembolischen Komplikationen bei vWF/FVIII-Gabe statistisch zu überprüfen. Dabei konnte wiederum kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (n = 61; Teststatistik = 2,250; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,134).

**Tabelle 12:** Übersicht der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe als Absolutzahl und Prozent

		Thromboembolische Major-Komplikation Matching-Partner		
		JA	NEIN	GESAMT
Thromboembolische Major-Komplikation vWF/FVIII-Gabe	JA	3 (4,9)	0 (0)	3 (4,9)
	NEIN	4 (6,6)	54 (88,5)	58 (95,1)
	GESAMT	7 (11,5)	54 (88,5)	61 (100)

### 3.5.1.3 Vergleich zwischen vWF/FVIII-Gruppe und Vergleichsgruppe hinsichtlich BT-Shunt, Glenn und Fontan- Untergruppe

Von den insgesamt 400 Patienten erhielten 83 (20,8 %) Patienten als chirurgischen Eingriff eine BT-Shunt-Anlage und bei weiteren 12 Patienten (3,0 %) lag eine BT-Shunt-Physiologie vor, sodass in der BT-Shunt-Untergruppe insgesamt 95 (23,8 %) Patienten resultierten. In der Glenn-Untergruppe erfolgte bei 17 (4,3 %) Patienten (15,4 %) eine operative Glenn-Anastomose und bei 3 (0,8 %) lag eine Glenn-Physiologie vor, sodass insgesamt 20 (15,4 %) Patienten resultierten. Insgesamt 15 (11,5 %) Patienten erhielten eine Fontan-Komplettierung.

Von den 95 Patienten in der BT-Shunt-Untergruppe traten wie in Tabelle 13 dargestellt bei einem Kollektiv von 47 Patienten in der vWF/FVIII-Gruppe drei (6,4 %) und bei einem Kollektiv von 48 Patienten in der Vergleichsgruppe sechs (12,5 %) thromboembolische Major-Komplikationen auf. Hinsichtlich der Frage nach einer veränderten Häufigkeit von schweren thromboembolischen Komplikationen errechnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (n = 95; exakter Test nach Fisher, da zwei Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5; exakte Signifikanz (zweiseitig) p = 0,486).

In der Glenn-Untergruppe mit insgesamt 20 Patienten trat in der vWF/FVIII-Gruppe eine (10,0 %) und in der Vergleichsgruppe ebenfalls eine (10,0 %) thromboembolische Major-Komplikationen auf (siehe Tabelle 13). Zur statistischen Überprüfung nach einer veränderten thromboembolischen Major-

Komplikationshäufigkeit zwischen den beiden Gruppen wurde wiederum der exakte Test nach Fisher herangezogen, da zwei Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf aufwiesen. Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied errechnet werden (n = 20; exakte Signifikanz (zweiseitig) p = 1,000).

In der chirurgischen Untergruppe der Fontan-Komplettierung wiesen von acht Patienten in der vWF/FVIII-Gruppe keiner (0,0 %) eine thromboembolische Major-Komplikation auf. In der Vergleichsgruppe hingegen war von sieben Patienten eine (14,3 %) thromboembolische Major-Komplikation zu verzeichnen (siehe Tabelle 13). Wie in den anderen beiden chirurgischen Untergruppen war hier ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied ersichtlich (n = 15; exakter Test nach Fisher, da zwei Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5; exakte Signifikanz (zweiseitig) p = 0,467).

**Tabelle 13:** Vergleich der postoperativen thromboembolischen Major-Komplikationen in den chirurgischen Untergruppen zwischen vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe

	Anzahl Thromboembolische Major-Komplikation (% innerhalb der Gruppe)		p-Wert
	vWF/FVIII-Gruppe	Vergleichsgruppe	
<b>BT-Shunt</b>	n = 47 (%) 3 (6.4)	n = 48 (%) 6 (12.5)	0,486
<b>Glenn-Anastomose</b>	n = 10 (%) 1 (10.0)	n = 10 (%) 1 (10.0)	1,000
<b>Fontan-Komplettierung</b>	n = 8 (%) 0 (0)	n = 7 (%) 1 (14.3)	0,467

In der gematchten Analyse gab es 61 univentrikuläre Paare, von denen 44 (72,1 %) Paare eine BT-Shunt-Physiologie, 10 (16,4 %) Paare eine Glenn-Physiologie und 7 (11,5 %) Paare eine Fontan-Physiologie aufwiesen.

Bei den 44 Paaren mit BT-Shunt kam es bei zwei (4,5 %) Paaren zu einer thromboembolischen Major-Komplikation auf Seiten des Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seiner dazugehörigen Kontrolle. In drei (6,8 %) Paarungen wies der Vergleichspatient eine thromboembolische Major-Komplikation auf,

jedoch nicht der dazugehörige Patient mit vWF/FVIII-Gabe. Bei insgesamt 39 (88,6 %) Paaren zeigten weder der Patient mit vWF/FVIII-Gabe noch seine jeweils zugehörige Kontrolle eine thromboembolische Major-Komplikation.

Bei den 10 Paaren mit Glenn-Physiologie zeigte ein Paar eine thromboembolische Major-Komplikation, sowohl bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Substitution als auch bei seiner zugehörigen Kontrolle. Neun (90,0%) der insgesamt zehn Paare wiesen keine thromboembolische Major-Komplikation auf.

In der dritten chirurgischen Untergruppe der sieben Paare mit Fontan-Komplettierung ergab sich folgendes Ergebnis: Bei einem Paar erlitt der Vergleichspatient im Gegensatz zu seinem zugehörigen Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine thromboembolische Major-Komplikation und bei den übrig gebliebenen 6 (85,7 %) Paaren traten keine thromboembolische Major-Komplikationen auf.

Für die ersten beiden chirurgischen Untergruppen wurde hinsichtlich der Frage nach einer veränderten Häufigkeit von schweren thromboembolischen Komplikationen bei vWF/FVIII-Gabe der McNemar-Test verwendet. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (BT-Shunt:  $n = 44$ ; exakte Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,250$  und Glenn-Anastomose:  $n = 10$ ; exakte Signifikanz (zweiseitig)  $p = 1,000$ ). Für die dritte chirurgische Untergruppe „Fontan-Komplettierung“ konnte der McNemar-Test nicht durchgeführt werden, da sich bei der Auswertung keine Vier-Felder-Tabelle ergab und so kein p-Wert errechnet werden konnte.

### **3.5.2 Gesamtheit der thromboembolischen Komplikationen**

Als nächstes wurden die insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen betrachtet, zu denen sowohl die Major-Komplikationen als auch die Minor-Komplikationen gezählt wurden. Hierbei erfolgte wiederum zunächst eine Analyse innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und anschließend innerhalb der jeweils biventrikulären und univentrikulären Gruppe.

### **3.5.2.1 Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs**

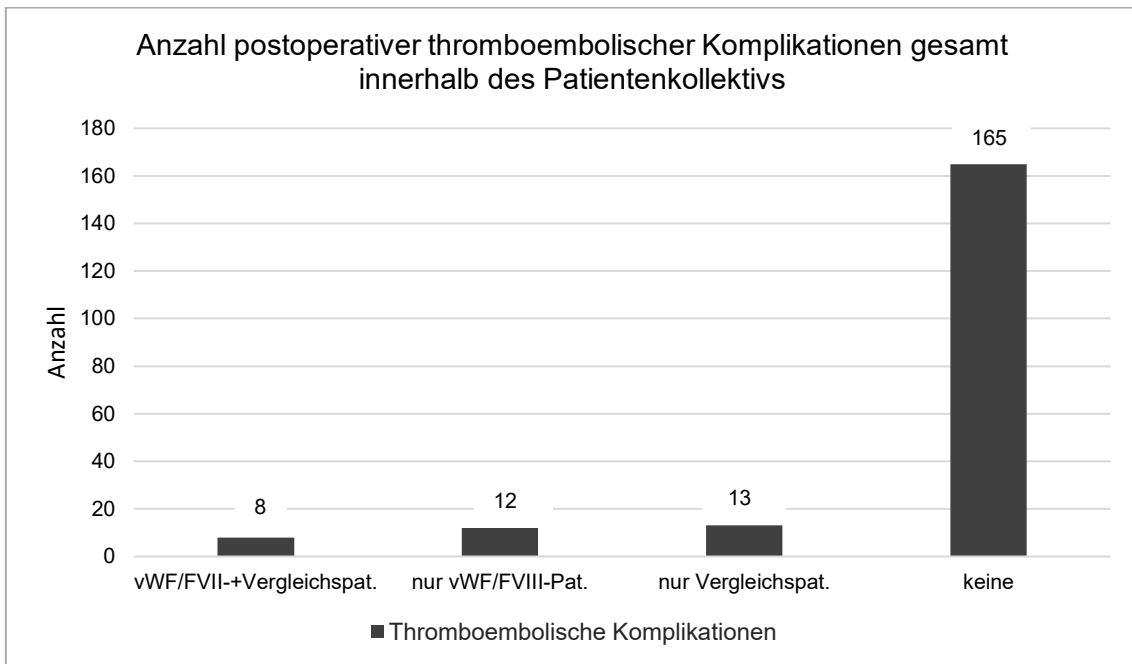
Im gesamten Patientenkollektiv traten insgesamt 21 (10,4 %) thromboembolische Komplikationen in der vWF/FVIII-Gruppe und 21 (10,6 %) thromboembolische Komplikationen in der Vergleichsgruppe auf (siehe Tabelle 14), zu den Major-Komplikationen siehe Kapitel 3.5.1. Bei den unter Kapitel 2.5 festgelegten sonstigen thromboembolischen Komplikationen traten wie in Tabelle 14 dargestellt sowohl in der vWF/FVIII-Gruppe 13 (6,9 %) als auch in der Vergleichsgruppe 13 (6,6 %) Komplikationen auf. Dabei entwickelten in der vWF/FVIII-Gruppe insgesamt zehn (5,0 %) Patienten eine nicht-okklusive venöse Thrombose. Davon waren eine in der V. anonyma, eine in der V. iliaca und eine im Sinus transversum lokalisiert. Vier dieser Thrombosen fanden sich in der V. jugularis, wobei eine davon mit zusätzlicher Beteiligung der V. subclavia sowie zwei Patienten Oberflächenthrombosen einer Vene mit Thrombophlebitis und eine im Bereich eines Armgefäßes entwickelten. Beim letzten Patienten der zehn Patienten mit nicht-okklusiver venöser Thrombose bestand der V.a. eine V. subclavia Thrombose. Im Gegensatz dazu traten in der Vergleichsgruppe sieben (3,5 %) nicht-okklusive venöse Thrombosen auf, davon zwei in der V. anonyma, eine in der V. jugularis, eine in der V. cava inferior sowie zwei ZVK-Thrombosen ohne genaue Dokumentation der Lokalisation. Katheter-assoziierte arterielle Thrombosen waren in der vWF/FVIII-Gruppe zwei und in der Vergleichsgruppe vier jeweils in Form einer Thrombose der A. femoralis zu verzeichnen. Zwei arterielle Mikroembolien traten in der vWF/FVIII-Gruppe auf, davon erlitt ein Patient Embolien im Bereich der Akren und der andere Patient (0,5 %) punktuelle bihemisphärische Embolien. Im Gegensatz dazu trat in der Vergleichsgruppe eine arterielle Mikroembolie im Bereich der Lungengefäße auf. Intrakardiale Thromben lagen zwei in der Vergleichsgruppe vor, davon war ein Thrombus an der Trikuspidalklappe und ein Thrombus im rechten Vorhof lokalisiert.

**Table 14:** Übersicht der gesamten postoperativen thromboembolischen Komplikationen innerhalb der vWF/FVIII- und Vergleichsgruppe angegeben als Absolutzahl und Prozent

	Anzahl Thromboembolische Komplikationen (% innerhalb der Gruppe)	
	vWF/FVIII-Gruppe	Vergleichsgruppe
	n = 202	n = 198
<b>Insgesamt</b>	21 (10,4)	21 (10,6)
<b>Major-Komplikationen</b>	7 (3,5)	8 (4,0)
<b>Sonstige Komplikationen</b>	14 (6,9)	13 (6,6)
<b>Nicht-okklusive venöse Thrombosen (inkl. ZVK-assoziiert)</b>	10 (5,0)	7 (3,5)
<b>Arterielle Katheter-assoziierte Thrombosen</b>	2 (1,0)	4 (2,0)
<b>Arterielle Mikroembolien (peripher und ZNS)</b>	2 (1,0)	0
<b>Intrakardiale Thromben</b>	0	2 (1,0)

Wie in Abbildung 7 dargestellt zeigte sich in der gematchten Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der thromboembolischen Komplikationen folgendes Ergebnis: In insgesamt acht (4,0 %) Fällen wiesen sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Gabe als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine Komplikation auf. In 12 (6,1 %) Fällen entwickelte der Patient mit vWF/FVIII-Gabe im Gegensatz zu seinem jeweiligem dazugehörigem Matchpartner eine Komplikation und in 13 (6,6 %) Fällen genau umgekehrt, sodass der Vergleichspatient eine Komplikation aufwies, während der jeweils dazugehörige Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. In insgesamt 165 (83,3 %) Fällen trat weder bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe noch seinem jeweiligem zugehörigen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine Komplikation auf. Für die Frage nach einer Veränderung der Häufigkeit der insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen bei vWF/FVIII-Gabe konnte bei gematchter Analyse mittels McNemar-Testes bei verbundenen Stichproben (n = 198; Teststatistik = 0,000; asymptotische

Signifikanz (zweiseitig)  $p = 1,000$ ) ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



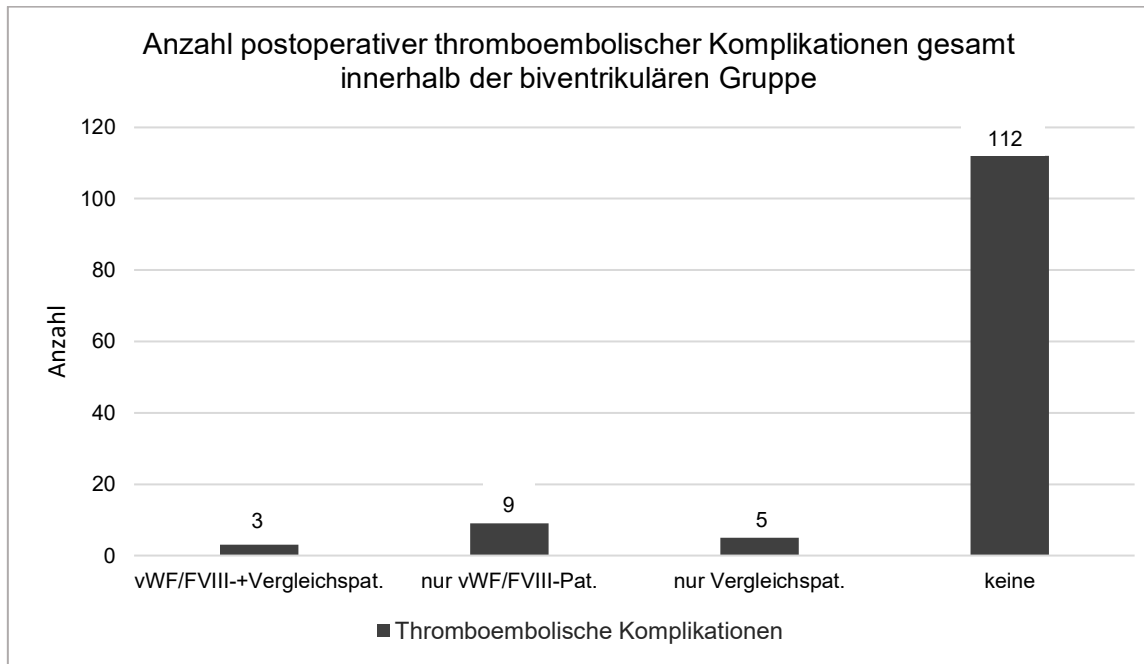
**Abbildung 7:** Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb des Patientenkollektivs

### 3.5.2.2 Vergleich innerhalb biventrikulärer und univentrikulärer Gruppe

Im nächsten Schritt wurden wie in Kap. 3.5.1.2 bereits beschrieben erneut die thromboembolischen Komplikationen insgesamt zwischen der funktionell biventrikulären und univentrikulären Gruppe miteinander verglichen.

In der Analyse der 129 biventrikulären Paare zeigten drei (2,3 %) Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und ihr jeweils dazugehöriger Vergleichspatient eine thromboembolische Komplikation. Bei neun (7,0 %) Patienten mit vWF/FVIII-Gabe trat eine thromboembolische Komplikation auf, während der jeweils dazugehörige Matchpartner aus der Vergleichsgruppe keine aufwies. Im Gegensatz dazu traten bei fünf (3,9 %) Vergleichspatienten eine Komplikation auf, während sein dazugehöriger Partner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine entwickelte. Bei insgesamt 112 (86,8 %) Paaren ergaben sich keine thromboembolische Komplikationen (siehe Abbildung 8). Anhand des McNemar-Tests konnte hinsichtlich einer veränderten Komplikationshäufigkeit der insgesamt

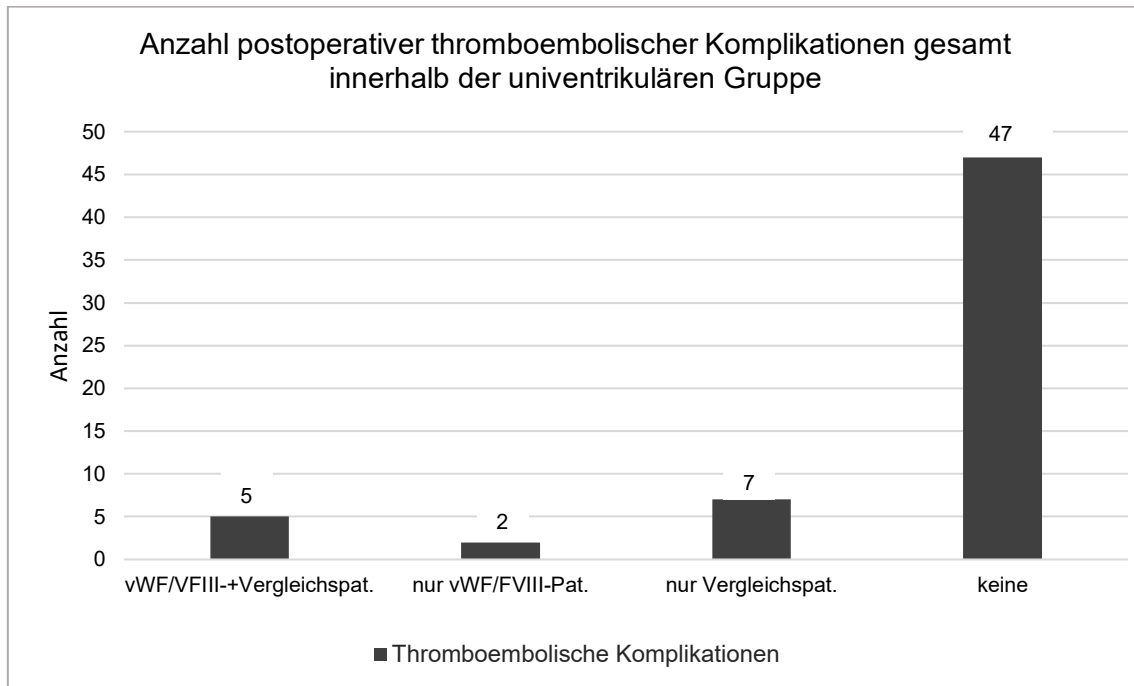
postoperativ aufgetretenen Thromboembolien bei vWF/FVIII-Gabe innerhalb der biventrikulären Gruppe in der gematchten Analyse kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $n = 129$ ; Teststatistik = 0,643; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,423$ ).



**Abbildung 8:** Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe

Bei Betrachtung der 61 univentrikulären Paare zeigte sich wie in Abbildung 9 hingegen folgendes Ergebnis: bei fünf (8,2 %) Paaren trat bei beiden Matchpartnern eine thromboembolische Komplikation auf. Bei zwei (3,3 %) Paaren wies der Patient mit vWF/FVIII-Gabe eine thromboembolische Komplikation auf, jedoch nicht sein dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe und sieben (11,5 %) Vergleichspatienten entwickelten eine Komplikation im Gegensatz zu ihrem jeweils zugehörigen Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe. Bei insgesamt 47 (80,3 %) Paaren kam es zu keinen thromboembolischen Komplikationen. Der McNemar-Test fand hier ebenso Anwendung, um eine Veränderung der Häufigkeit der insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen bei vWF/FVIII-Gabe statistisch zu überprüfen, dabei konnte wiederum kein signifikanter Unterschied

nachgewiesen werden (n = 61; Teststatistik = 1,778; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,182).

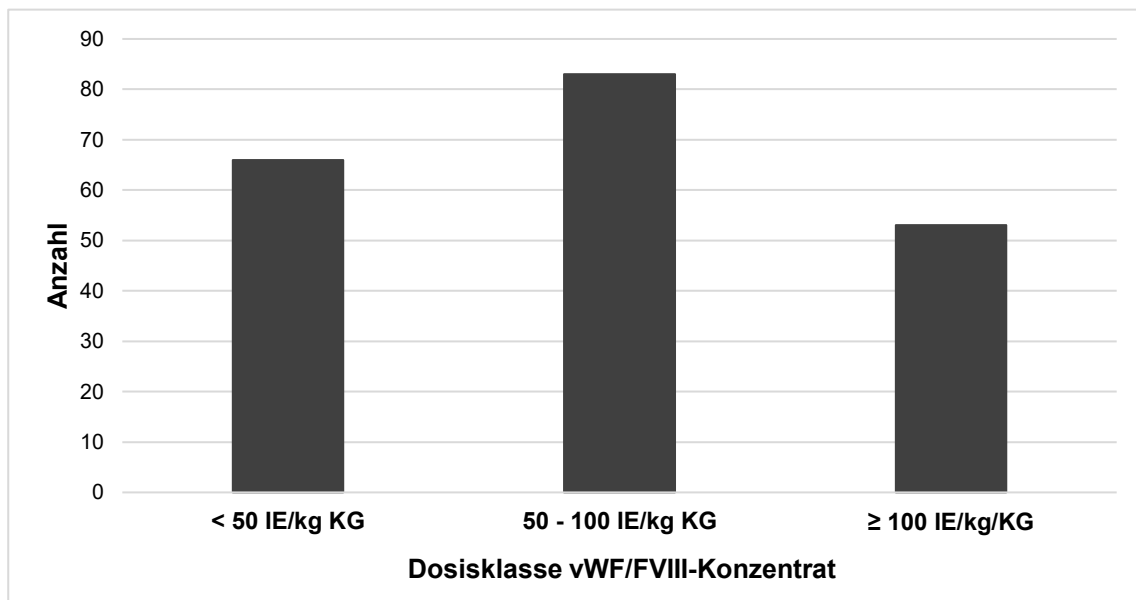


**Abbildung 9:** Balkendiagramm der Anzahl an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe

### 3.5.3 Analyse der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich vWF/FVIII-Dosis

Zur Beurteilung der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich der intraoperativ verabreichten Dosis an vWF/FVIII-Konzentraten wurden sowohl die schweren thromboembolischen Komplikationen als auch die gesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen herangezogen. Da die vWF/FVIII-Dosis pro kg KG keiner Normalverteilung gleich, ergab die deskriptive Statistik eine mediane Dosis von 67,98 IE/kg KG, das untere Quartil lag bei 44,39 IE/kg KG und das obere Quartil bei 101,12 IE/kg KG. Deshalb erfolgte nun zur besseren Beurteilung eine Einteilung der Patienten in die folgenden drei verschiedenen Dosisklassen: verabreichte Dosis unter 50 IE/kg KG, verabreichte Dosis zwischen 50 und 100 IE/kg KG und verabreichte Dosis über oder gleich 100 IE/kg KG. Als Standarddosis gilt ca. 50 IE/kg KG. Abbildung 10 zeigt die

Verteilung der 202 Patienten mit vWF/FVIII-Gabe in die drei verschiedenen Dosisklassen, 66 (32,7 %) Patienten erhielten eine Dosis unter 50 IE/kg KG, 83 (41,1 %) Patienten eine Dosis zwischen 50 und 100 IE/kg KG und 53 (26,2 %) Patienten eine Dosis über oder gleich 100 IE/kg KG.



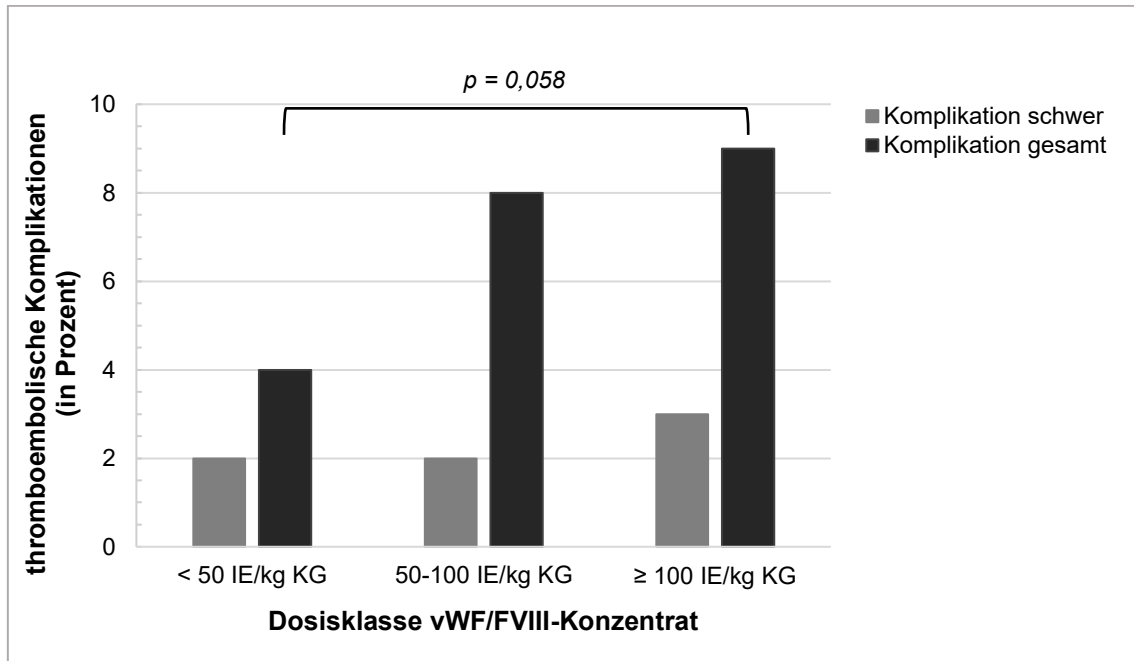
**Abbildung 10:** Balkendiagramm der Anzahl an Patienten in den drei verschiedenen Dosisklassen von intraoperativ verabreichten vWF/FVIII-Konzentrat in IE/kg Körpergewicht

In der Kategorie „schwere postoperative thromboembolische Komplikation“ traten bei 202 Patienten in der vWF/FVIII-Gruppe sieben (3,5 %) Komplikationen auf, während in der Kategorie „postoperative thromboembolische Komplikation gesamt“ 21 (10,4 %) Komplikationen auftraten.

Bezogen auf die drei verschiedenen Dosisklassen zeigte sich wie in Abbildung 11 in der Kategorie „schwere thromboembolische Komplikation“ folgendes Ergebnis: In der Dosisklasse unter 50 IE/kg KG erlitten zwei (3,0 %) der 66 Patienten eine Komplikation, in der Dosisklasse zwischen 50 und 100 IE/kg KG zwei (2,4 %) der 83 Patienten und in der Dosisklasse über oder gleich 100 IE/kg KG drei (5,7 %) der 53 Patienten. Da drei Zellen eine Häufigkeit kleiner fünf aufwiesen, konnte der Chi-Quadrat-Test nicht angewendet werden. Um den exakten Test nach Fisher stattdessen verwenden zu können, wurde nur die niedrigste Dosisklasse mit der höchsten Dosisklasse hinsichtlich der Frage einer

zunehmenden Häufigkeit von schweren thromboembolischen Komplikationen bei höherer intraoperativ verabreichter vWF/FVIII-Dosis verglichen, da der exakte Test nach Fisher nur für 2x2 Kreuztabellen berechnet wird. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied ( $n = 119$ ; exakter Test nach Fisher, da zwei Zellen eine erwartete Häufigkeit  $< 5$  aufwiesen; exakte Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,655$ ) festgestellt werden.

Für die Kategorie „postoperative thromboembolische Komplikationen gesamt“ traten bezogen auf die drei verschiedenen Dosisklassen in der Dosisklasse unter 50 IE/kg KG vier (6,1 %), in der Dosisklasse zwischen 50 und 100 IE/kg KG acht (9,6 %) und in der Dosisklasse über oder gleich 100 IE/kg neun (17,3 %) Komplikationen auf (siehe Abbildung 11). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied ( $n = 202$ ;  $\chi^2(2) = 3,850$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,146$ ) zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Anzahl der gesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen nachgewiesen werden. Anschließend wurde wiederum die niedrigste Dosisklasse mit der höchsten Dosisklasse verglichen, dabei konnte mittels Chi-Quadrat-Test erneut kein signifikanter Unterschied ( $n = 119$ ;  $\chi^2(1) = 3,603$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,058$ ) betreffend die Häufigkeit der gesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen festgestellt werden. Folglich lagen anteilmäßig Unterschiede zwischen den Dosisklassen vor, erreichten allerdings beim gegebenen Stichprobenumfang keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 11:** Balkendiagramm der Anzahl an thromboembolischen Komplikationen für die Kategorien „schwer“ und „gesamt“ in Prozent bezogen auf die drei verschiedenen Dosisklassen von intraoperativ verabreichten vWF/FVIII-Konzentrat in IE/kg Körpergewicht

#### 3.4.4. Analyse der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben kann die gemessene Thrombozytenzahl für die Entwicklung von thromboembolischen Komplikationen ebenfalls eine Rolle spielen. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit sekundär untersucht, ob sich die postoperativ gemessene Thrombozytenzahl zwischen beiden Gruppen signifikant unterschied. Dazu wurde für die gematchte Analyse zunächst die Differenz zwischen der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl des Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seines jeweiligen Matchpartners aus der Vergleichsgruppe gebildet und diese anschließend gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der Thrombozytenzahl-Differenzen für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dabei konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ; Teststatistik = 5,126; zweiseitige Signifikanz  $p < 0,001$ ; Cohens  $d = 0,364$ ). Somit wiesen die Patienten mit vWF/FVIII-Substitution signifikant höhere postoperative Thrombozytenzahlen im Vergleich zu ihren Vergleichspatienten auf. Der

Mittelwert der Thrombozytenzahl-Differenz lag bei 51 Tsd./ $\mu\text{l}$   $\pm$  141 Tsd./ $\mu\text{l}$ . In einem nächsten Schritt wurde zudem überprüft, ob das postoperative Auftreten von thromboembolischen Komplikationen von einer laborchemisch hohen postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl abhängt. Zur statistischen Überprüfung innerhalb des gesamten Patientenkollektives wurde hierbei gruppenübergreifend eine erhöhte postoperativ gemessene Thrombozytenzahl von über 400 Tausend pro  $\mu\text{l}$  definiert und diese mittels des exakten Tests nach Fisher hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit den postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen insgesamt untersucht. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied bei erhöhter postoperativ gemessener Thrombozytenzahl festgestellt werden ( $n = 400$ ; exakter Test nach Fisher, da eine Zelle eine erwartete Häufigkeit  $< 5$  aufwies; exakte Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,577$ ). Somit konnte keine Abhängigkeit zwischen der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl und dem postoperativen Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nachgewiesen werden.

### **3.5.5 Analyse der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich postoperativer ECMO-Anlage**

Als bereits bekannter beschriebener Risikofaktor für die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen gilt die Exposition gegenüber Fremdmaterial wie beispielsweise einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), sodass sekundär zudem der Einfluss einer postoperativen ECMO-Anlage untersucht wurde. Zunächst wurde die Häufigkeit einer ECMO-Anlage zwischen der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe als gematchter Vergleich betrachtet. Hierbei zeigte sich folgendes Ergebnis: bei sechs (3,0 %) Matching-Paaren erfolgte eine postoperative ECMO-Anlage sowohl beim Patienten mit intraoperativer vWF/FVIII-Gabe als auch bei seinem zugehörigen Partner aus der Vergleichsgruppe, bei 16 (8,1 %) Paaren erhielt der Patient mit vWF/FVIII-Gabe postoperativ eine ECMO im Gegensatz zu seinem dazugehörigen Kontrollpartner, während bei acht (4,0 %) Paaren der Vergleichspatient eine ECMO erhielt und der Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. Bei insgesamt 168 (84,8 %) Paaren erfolgte keine postoperative ECMO-Anlage. Der durchgeführte

McNemar-Test bei verbundenen Stichproben ergab allerdings keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ( $n = 198$ ; Teststatistik = 2,042; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,153$ ).

Anschließend wurde gruppenübergreifend innerhalb des gesamten Patientenkollektives statistisch untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der postoperativen ECMO-Anlage und dem insgesamt postoperativen Auftreten von thromboembolischen Komplikationen besteht. Dazu wurde der exakte Test nach Fisher genutzt, da eine Zelle eine erwartete Häufigkeit unter fünf aufwies, hierbei konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $n = 400$ ; exakte Signifikanz (zweiseitig)  $p < 0,001$ ;  $\phi = 0.215$ ).

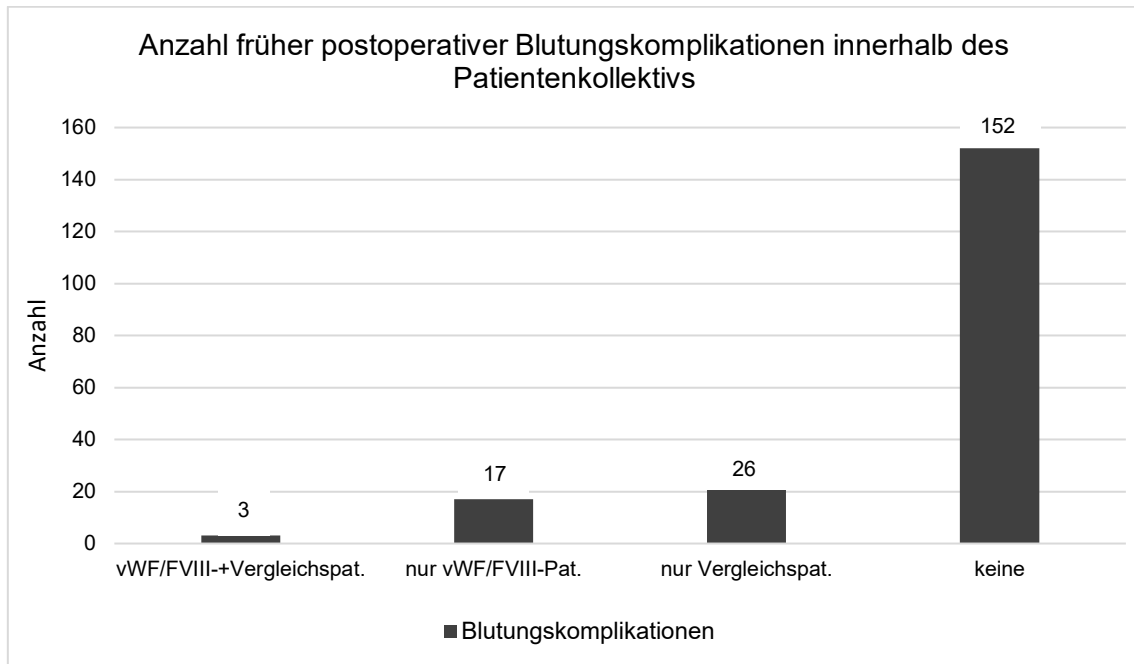
### **3.6 Analyse der postoperativen Blutungskomplikationen**

#### **3.6.1 Frühe Blutungskomplikationen**

##### **3.6.1.1 Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs**

Als frühe Blutungskomplikationen wurden Blutungen gewertet, die innerhalb von 48 Stunden nach dem herzchirurgischen Eingriff auftraten. Dabei traten im gesamten Patientenkollektiv in der vWF/FVIII-Gruppe 21 (10,4 %) frühe Blutungskomplikationen auf und im Gegensatz dazu 29 (14,6 %) in der Vergleichsgruppe. In der gematchten Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der frühen Blutungskomplikationen zeigte sich nun folgendes Ergebnis: In drei (1,5 %) Fällen wiesen sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Gabe als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine Blutung auf, in 17 (8,6 %) Fällen trat bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine Blutung auf, während der jeweils dazugehörige Matchpartner aus der Vergleichsgruppe keine aufwies und in 26 (13,1 %) Fällen umgekehrt, sodass der Vergleichspatient eine Blutung erlitt, während der jeweils dazugehöriger Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. In insgesamt 152 (76,8 %) Fällen kam es weder bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe noch bei seinem jeweils dazugehörigen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe zu einer Blutung (siehe Abbildung 12). Hinsichtlich einer Veränderung der Häufigkeit der frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen bei vWF/FVIII-Gabe konnten

in der gematchten Analyse mittels McNemar-Testes bei verbundenen Stichproben ( $n = 198$ ; Teststatistik = 1,488; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,220$ ) jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.



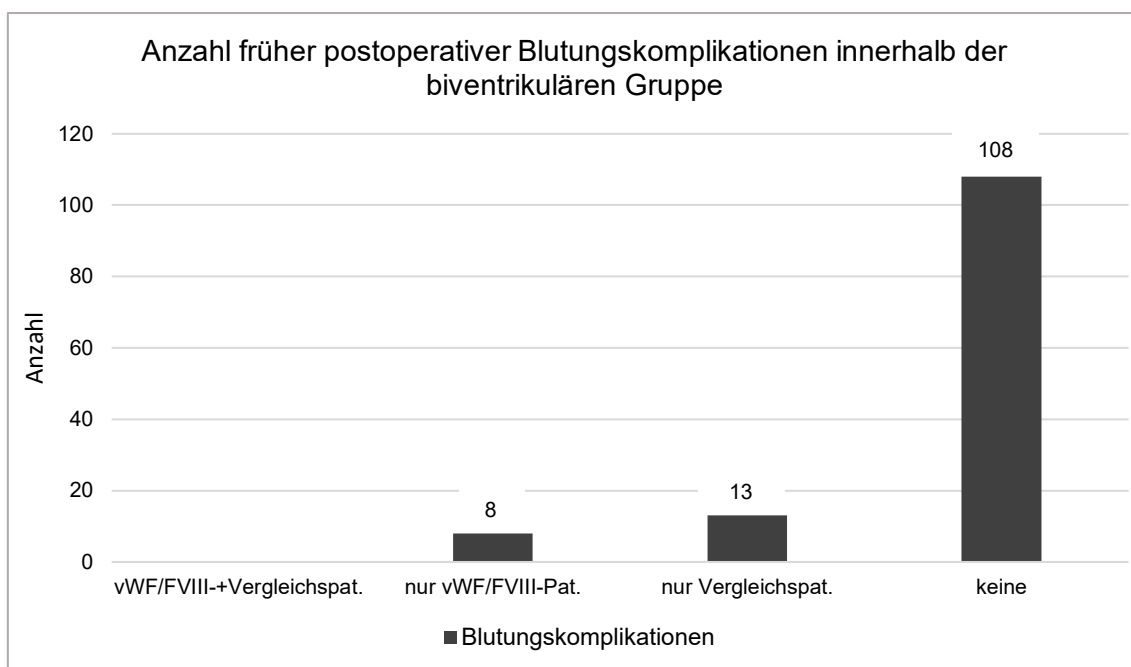
**Abbildung 12:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs

### 3.6.1.2 Vergleich zwischen biventrikulärer und univentrikulärer Gruppe

Im nächsten Schritt wurde ebenso wie bereits in der Analyse der postoperativen thromboembolischen Komplikationen verfahren, indem die funktionell biventrikuläre Gruppe und die funktionell univentrikuläre hinsichtlich der frühen Blutungskomplikationen miteinander verglichen wurden. Dabei wurden die acht Matching-Paare mit ungleichen Ventrikelverhältnissen von der Analyse wiederum ausgeschlossen.

In der Analyse der 129 biventrikulären Paare wiesen acht (6,2 %) Patienten mit vWF/FVIII-Substitution eine frühe Blutung auf, während der jeweils dazugehörige Vergleichspatient innerhalb von 48 Stunden postoperativ nicht blutete und im Gegensatz dazu trat bei 13 (10,1 %) Vergleichspatienten eine Blutung auf, während sein dazugehöriger Matching-Partner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine zeigte. Insgesamt 108 (83,7 %) Paare blieben ohne frühe postoperative Blutung. Die Konstellation einer aufgetretenen Blutung bei beiden Matching-Partnern lag

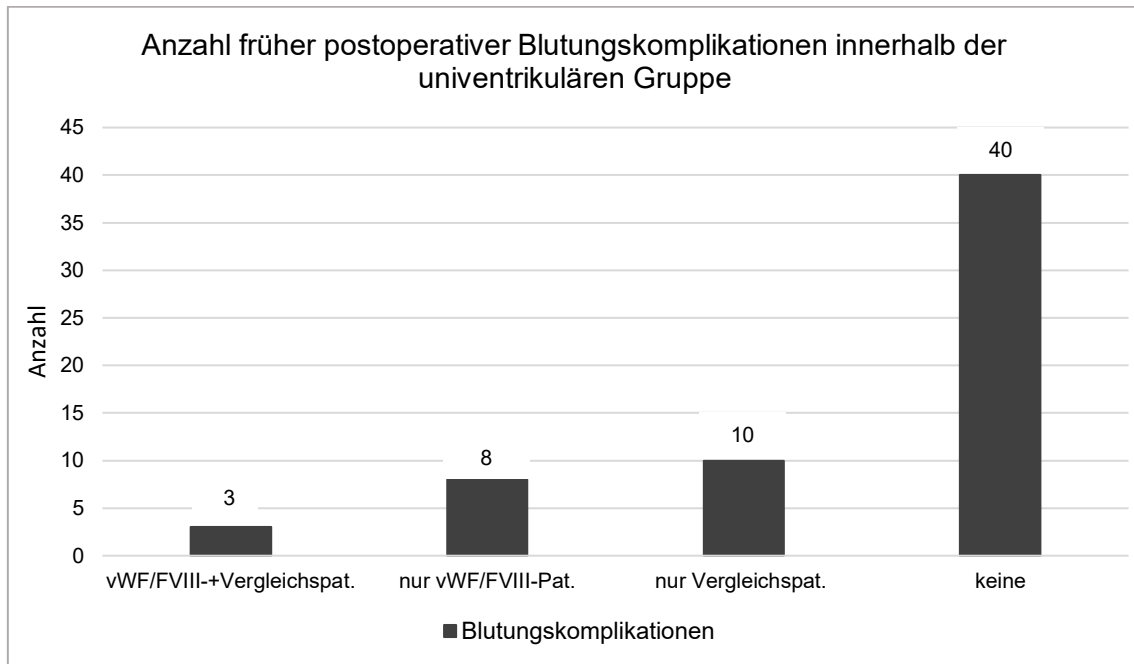
nicht vor (siehe Abbildung 13). Anhand des McNemar-Tests konnte hinsichtlich einer innerhalb von 48 Stunden postoperativen veränderten Blutungshäufigkeit bei vWF/FVIII-Gabe innerhalb der biventrikulären Gruppe in der gematchten Analyse kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (n = 129; Teststatistik = 0,762 asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,383).



**Abbildung 13:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe

In der Analyse der 61 univentrikulären Paare zeigte sich wie in Abbildung 14 ersichtlich folgendes Ergebnis: bei drei (4,9 %) Paaren trat bei beiden Matchpartnern eine Blutung innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ auf, bei acht (13,1 %) Paaren wies der Patient mit vWF/FVIII-Gabe eine Blutung auf, jedoch nicht sein dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe und zehn (16,4 %) Vergleichspatienten zeigten eine Blutung, während ihr jeweils zugehöriger Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine Blutungskomplikation hatte. Bei 40 (65,6 %) Paaren trat keine frühe postoperative Blutung auf. Hier wurde ebenfalls der McNemar-Test verwendet, um eine Veränderung der Häufigkeit von Blutungen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ bei vWF/FVIII-Gabe statistisch zu überprüfen. Dabei

konnte wiederum kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (n = 61; Teststatistik = 0,056; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,814).



**Abbildung 14:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe

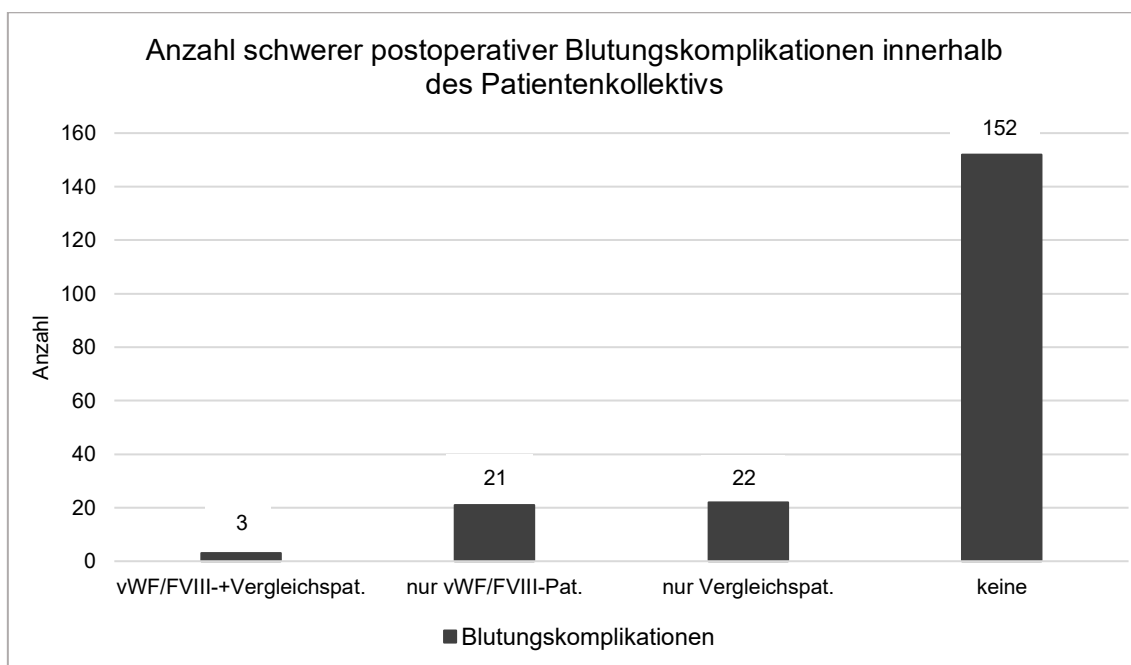
### 3.6.2 Schwere Blutungskomplikationen

Die Blutungskomplikationen wurden wie in Kapitel 2.5 beschrieben in Major- und Minorkomplikationen unterteilt. In die folgende Analyse wurden lediglich die Major-Blutungskomplikationen miteinbezogen. Dabei erfolgte zunächst ein Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs sowie anschließend jeweils innerhalb der biventrikulären und innerhalb der univentrikulären Gruppe.

#### 3.6.2.1 Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs

Im gesamten Patientenkollektiv waren in der vWF/FVIII-Gruppe 24 (12,1 %) schwere Blutungskomplikationen verglichen mit 26 (13,1 %) in der Vergleichsgruppe zu verzeichnen. In der folgenden gematchten Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der schweren Blutungskomplikationen ergab drei (1,5 %) Paarungen, in denen sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Gabe als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner

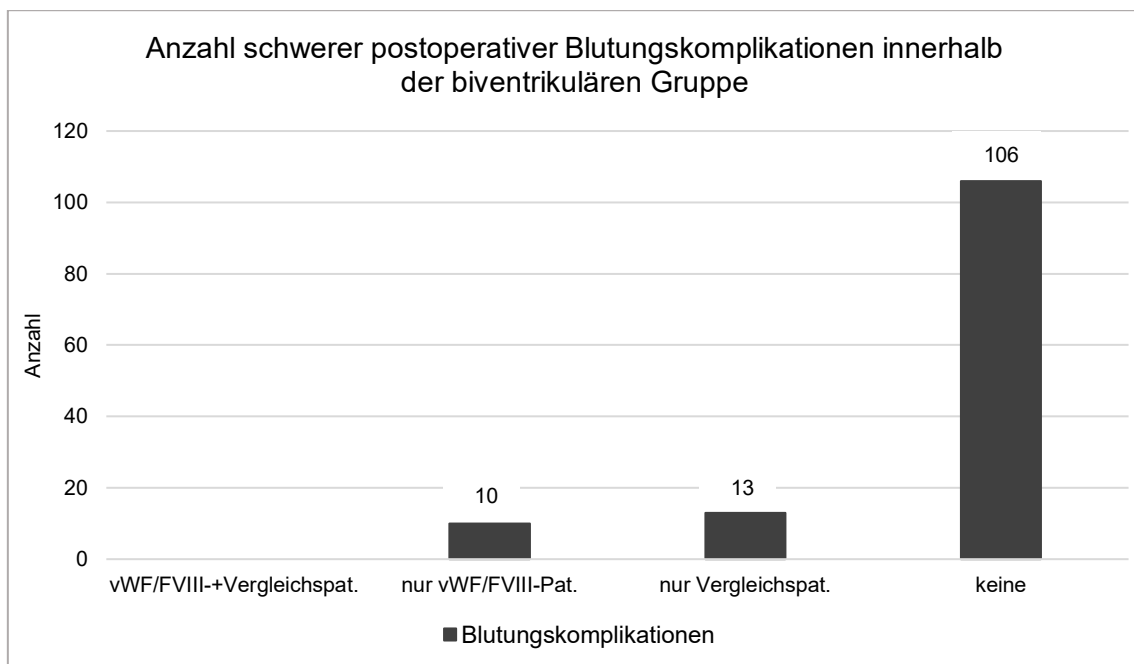
aus der Vergleichsgruppe eine schwere Blutungskomplikation aufwies. In 21 (10,6 %) Fällen trat bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine Major-Blutung auf, während der jeweils dazugehörige Matchpartner aus der Vergleichsgruppe keine aufwies und in 22 (11,1 %) Fällen umgekehrt, sodass der Vergleichspatient eine Blutung erlitt, während der jeweils dazugehörige Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. In insgesamt 152 (76,8 %) Fällen trat weder bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe noch seinem jeweils dazugehörigen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine Blutung auf (siehe Abbildung 15). Hinsichtlich einer Veränderung der Häufigkeit der frühen postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen bei vWF/FVIII-Gabe konnten in der gematchten Analyse mittels McNemar-Testes bei verbundenen Stichproben ( $n = 198$ ; Teststatistik = 0,000; asymptotische (zweiseitig)  $p = 1,000$ ) kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.



**Abbildung 15:** Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs

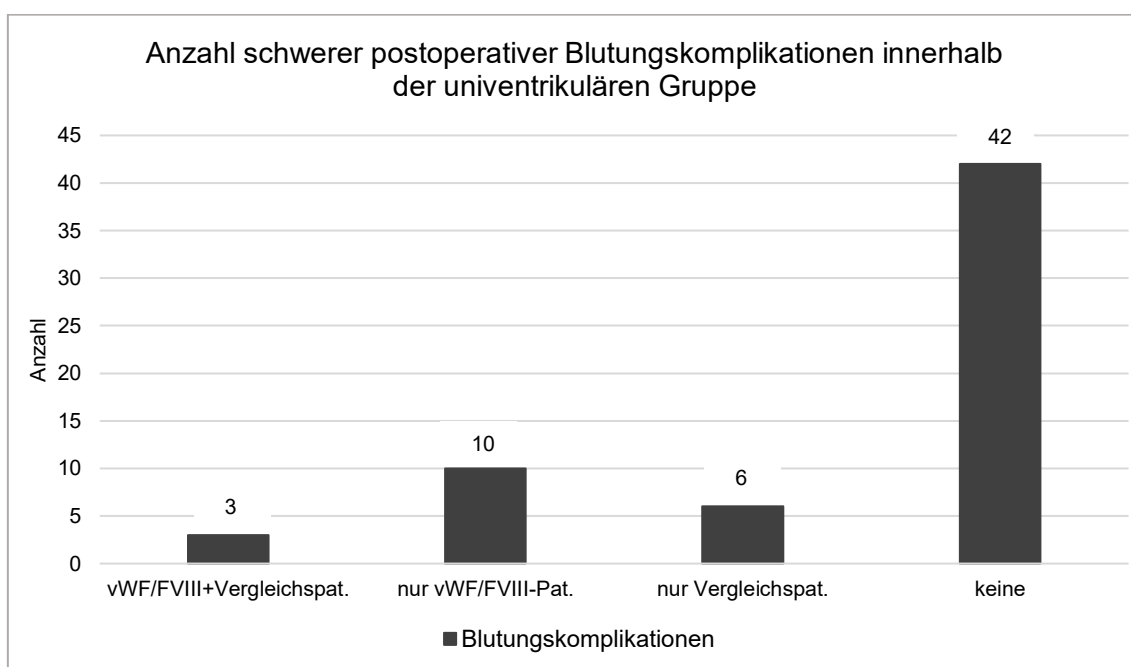
### 3.6.2.2 Vergleich innerhalb der biventrikulären und univentrikulären Gruppe

Wird wiederum ein Vergleich innerhalb der funktionell biventrikulären und innerhalb der funktionell univentrikulären Gruppe herangezogen, zeigten sich wie in Abbildung 16 in den 129 biventrikulären Paarungen zehn (7,8 %) Paare, in denen der Patient mit vWF/FVIII-Substitution eine schwere postoperative Blutung erlitt ohne dass ihr dazugehöriger Matching-Partner aus der Vergleichsgruppe eine Blutung aufwies. Im Gegensatz dazu traten bei 13 (10,1 %) Vergleichspatienten eine Major-Blutung auf, während der dazugehörige Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine zeigte. Insgesamt 106 (82,2 %) Paare blieben ohne schwere postoperative Blutung. Zur statistischen Überprüfung der Signifikanz wurde wiederum der McNemar-Test hinsichtlich einer veränderten schweren postoperativen Blutungshäufigkeit bei vWF/FVIII-Gabe herangezogen. Dabei konnte innerhalb der biventrikulären Gruppe in der gematchten Analyse erneut kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $n = 129$ ; Teststatistik = 0,174; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,677$ ).



**Abbildung 16:** Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe

In der Analyse der 61 univentrikulären Paare zeigte sich hingegen folgendes Ergebnis: bei drei (4,9 %) Paaren trat bei beiden Matchpartnern eine schwere postoperative Blutung auf, bei zehn (16,4 %) Paaren wies der Patient mit vWF/FVIII-Gabe eine Major-Blutung auf, jedoch nicht sein dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe und sechs (9,8 %) Vergleichspatienten zeigten eine Blutung, während ihr jeweils zugehöriger Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine Blutungskomplikation hatte. Bei 42 (68,9 %) Paaren kam es zu keiner schweren postoperativen Blutung (siehe Abbildung 17). Hier wurde ebenfalls der McNemar-Test verwendet, um eine Veränderung der Häufigkeit von schweren postoperativen Blutungen bei vWF/FVIII-Gabe statistisch zu überprüfen. Dabei konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $n = 61$ ; Teststatistik = 0,563; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,453$ ).



**Abbildung 17:** Balkendiagramm der Anzahl an schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe

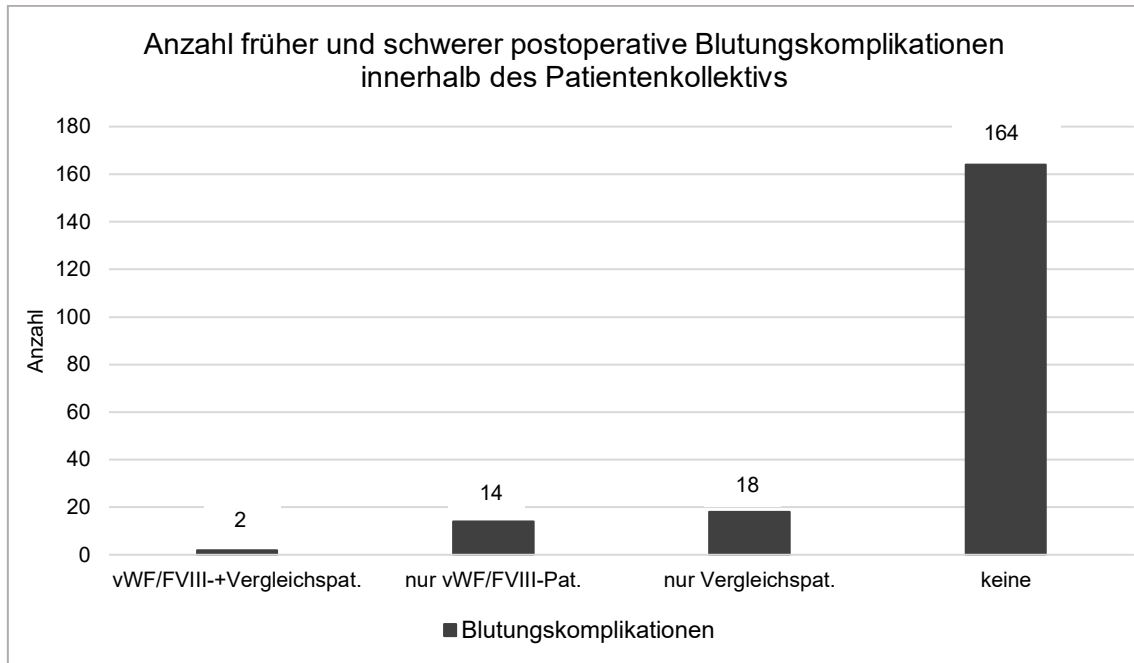
### 3.6.3 Frühe und schwere Blutungskomplikationen

Zuletzt wurden die frühen und schweren Blutungskomplikationen zusammengefasst und anschließend innerhalb des gesamten Patientenkollektivs sowie

innerhalb der univentrikulären und biventrikulären Gruppe miteinander verglichen.

### **3.6.3.1 Vergleich innerhalb des gesamten Patientenkollektivs**

Im gesamten Patientenkollektiv traten in der vWF/FVIII-Gruppe 16 (8,1 %) schwere Blutungskomplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ verglichen mit 21 (10,6 %) in der Vergleichsgruppe auf. Die folgende gematchte Analyse zwischen der vWF/FVIII- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich der frühen und schweren Blutungskomplikationen zeigten zwei (1,0 %) Paare, in denen sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Gabe als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ eine schwere Blutungskomplikation aufwies. In 14 (7,1 %) Fällen trat bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe eine frühe Major-Blutung auf, während der jeweils dazugehörige Matchpartner aus der Vergleichsgruppe keine erlitt und in 18 (9,1 %) Fällen umgekehrt, sodass der Vergleichspatient innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ schwer blutete, während der jeweils dazugehörige Patient mit vWF/FVIII-Gabe nicht. In insgesamt 164 (82,8 %) Fällen trat weder bei dem Patienten mit vWF/FVIII-Gabe noch seinem jeweils dazugehörigen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine frühe und schwere Blutung auf (siehe Abbildung 18). Hinsichtlich einer Veränderung der Häufigkeit der schweren innerhalb 24 Stunden postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen bei vWF/FVIII-Gabe konnten in der gematchten Analyse mittels McNemar-Testes bei verbundenen Stichproben ( $n = 198$ ; Teststatistik = 0,281; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p = 0,596$ ) somit kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.



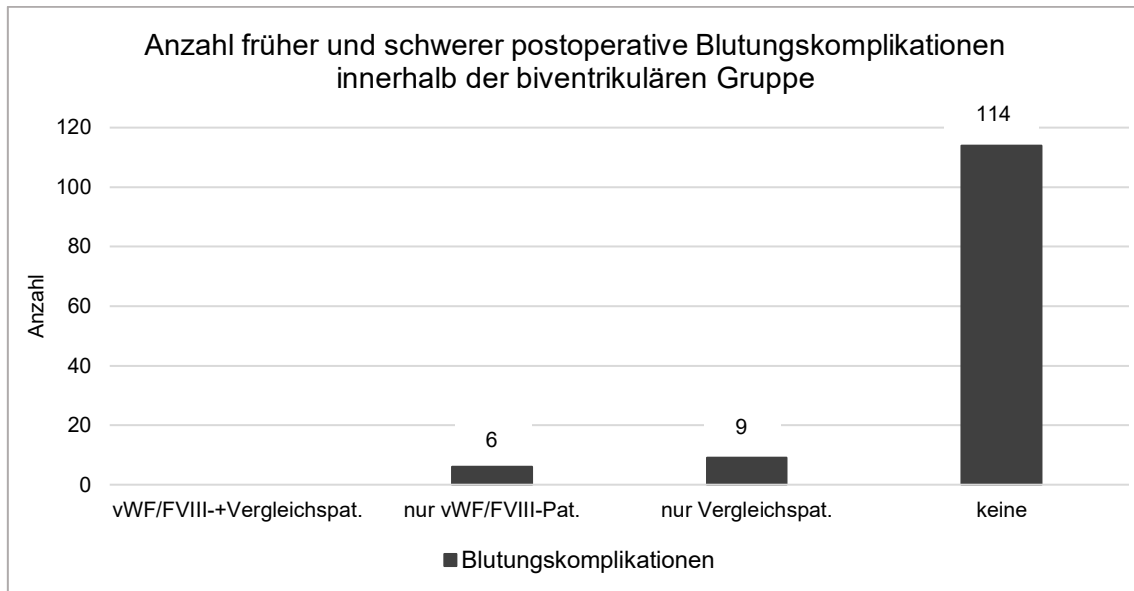
**Abbildung 18:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb des Patientenkollektivs

### 3.6.3.2 Vergleich innerhalb der biventrikulären und univentrikulären Gruppe

Wird erneut das gesamte Patientenkollektiv in eine funktionell biventrikuläre und funktionell univentrikuläre Gruppe aufgeteilt, zeigte sich in der folgenden Analyse der beiden Untergruppen folgendes Ergebnis:

In den 129 biventrikulären Paarungen ergab sich keine (0,0 %) Paarung, bei der sowohl der Patient mit vWF/FVIII-Substitution als auch sein jeweils dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe eine schwere Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ erlitt. Sechs (4,7 %) Patienten mit vWF/FVIII-Substitution wiesen eine frühe und schwere postoperative Blutung auf ohne dass ihr dazugehöriger Matching-Partner aus der Vergleichsgruppe in den ersten 24 Stunden postoperativ schwer blutete. Im Gegensatz dazu traten bei neun (7,0 %) Vergleichspatienten eine frühe postoperative Major-Blutung auf, während der dazugehörige Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine zeigte. Insgesamt 114 (88,4 %) Paare blieben ohne früh postoperativ aufgetretene schwere Blutung (siehe Abbildung 19). Zur statistischen Überprüfung der Signifikanz wurde wiederum der McNemar-Test hinsichtlich einer veränderten

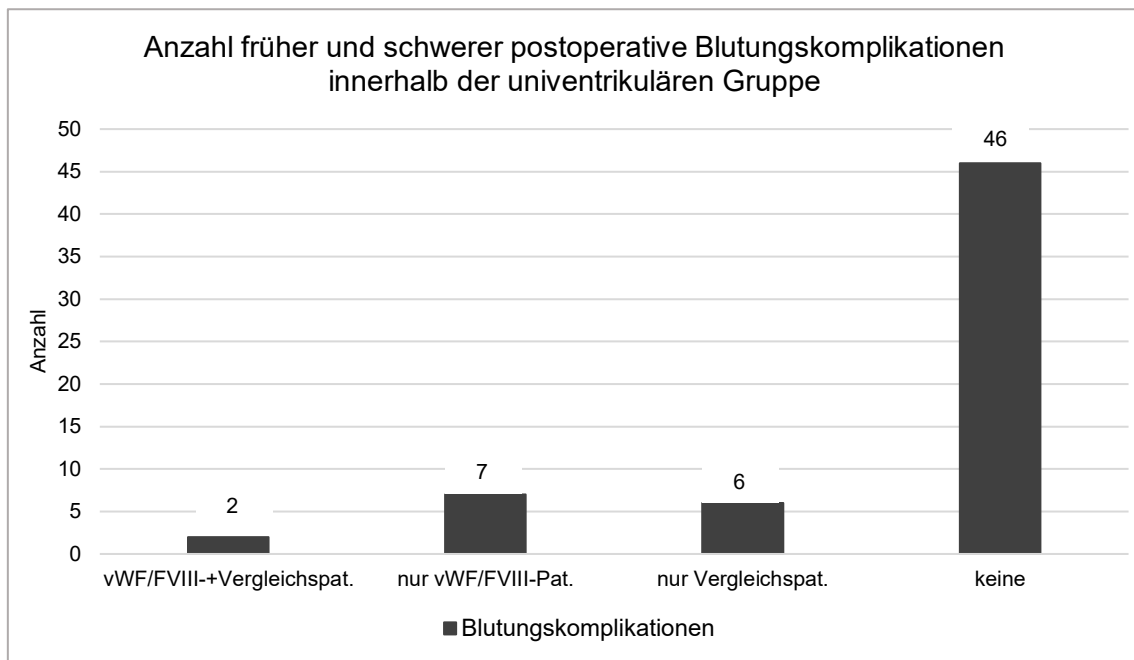
schweren postoperativen Blutungshäufigkeit bei vWF/FVIII-Gabe herangezogen. Dabei konnte innerhalb der biventrikulären Gruppe in der gematchten Analyse wiederum kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (n = 129; Teststatistik = 0,267 asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,606).



**Abbildung 19:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der biventrikulären Gruppe

In der Analyse der 61 univentrikulären Paare zeigte sich hingegen folgendes Ergebnis: bei zwei (3,3 %) Paaren trat bei beiden Matchpartnern eine schwere Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auf, bei sieben (11,5 %) Paaren erlitt der Patient mit vWF/FVIII-Substitution eine frühe und eine schwere postoperative Blutung, jedoch sein dazugehöriger Matchpartner aus der Vergleichsgruppe nicht und sechs (9,8 %) Vergleichspatienten zeigten eine schwere innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ aufgetretene Blutung, während ihr jeweils zugehöriger Matchpartner aus der vWF/FVIII-Gruppe keine solche Blutungskomplikation aufwies. Bei 46 (75,4 %) Paaren kam es zu keiner schweren Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ (siehe Abbildung 20). Hier wurde ebenfalls der McNemar-Test verwendet, um eine Veränderung der Häufigkeit von früh postoperativ aufgetretenen schweren Blutungen bei vWF/FVIII-Gabe statistisch zu überprüfen, dabei konnte kein signifikanter

Unterschied nachgewiesen werden (n = 61; Teststatistik = 0,000; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 1,000).



**Abbildung 20:** Balkendiagramm der Anzahl an frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen gematcht innerhalb der univentrikulären Gruppe

### 3.6.4 Analyse der Blutungskomplikationen hinsichtlich der postoperativ verabreichten Heparin-Dosis

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben gilt die systemische Heparinisierung als Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Blutungen. Daher wurde im nächsten Schritt statistisch überprüft, ob eine hohe postoperative verabreichte Heparin-Dosis Einfluss auf das postoperative Auftreten der frühen Blutungen sowie der frühen und schweren Blutungen hat. Dazu wurde gruppenübergreifend eine erhöhte postoperative Heparin-Dosis von über 10 IE pro kg KG als Dauerinfusion definiert und diese mittels des Pearson Chi-Quadrat Testes hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit den postoperativ aufgetretenen frühen Blutungen sowie frühen und schweren Blutungen untersucht. Hierbei konnte bei den frühen und schweren Blutungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (n = 400;  $\chi^2(1) = 2,654$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig) p = 0,103) im Gegensatz zu den früh aufgetretenen Blutungen, dort konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang

nachgewiesen werden ( $n = 400$ ;  $\chi^2(1) = 4,358$ ; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p < 0,037$ ;  $\phi = 0.104$ ).

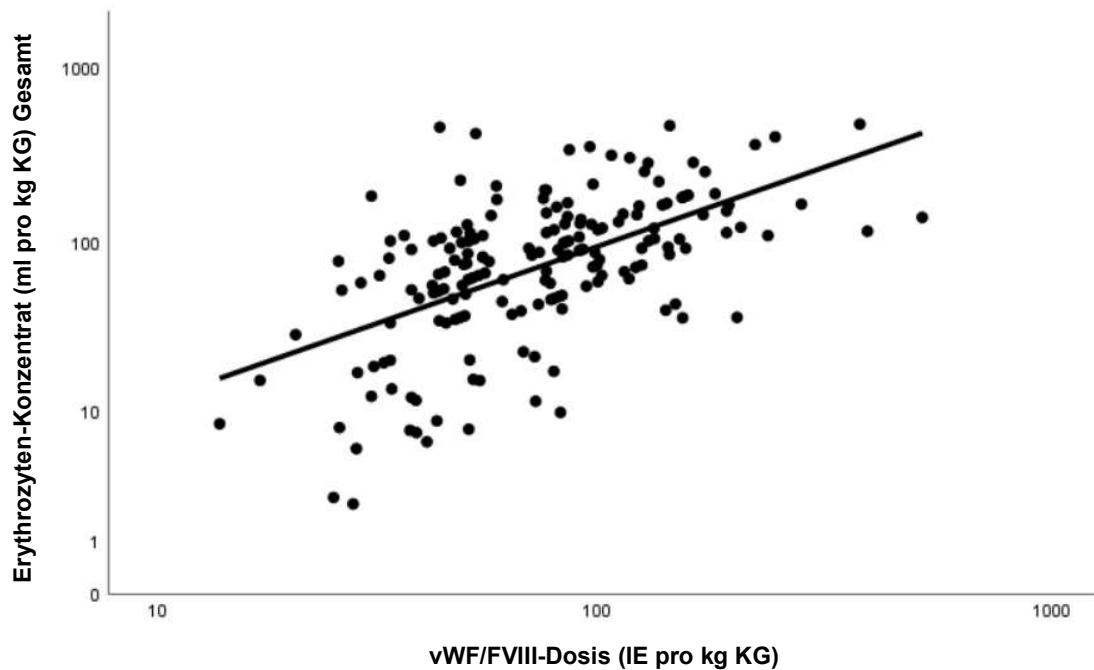
Zudem wurde die postoperative Heparin-Dosis zwischen den Gruppen verglichen. Dazu wurde für die gematchte Analyse zunächst die Differenz zwischen der postoperativ verabreichten Heparin-Dosis des Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seines jeweiligen Matchpartners aus der Vergleichsgruppe gebildet und diese anschließend gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der Heparin-Dosisdifferenzen für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dabei konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ; Teststatistik =  $-0,166$ ; zweiseitige Signifikanz  $p = 0,869$ ). Somit konnte kein signifikanter Unterschied in der postoperativ verabreichten Heparin-Dosis zwischen den Patienten mit vWF/FVIII-Substitution und ihren Vergleichspatienten nachgewiesen werden. Der Mittelwert der Dosisdifferenz lag bei  $-0,07 \text{ IE/kg KG/h} \pm 6,5 \text{ IE/kg KG/h}$ .

### **3.7 Analyse weiterer intraoperativ verabreichter Blutprodukte**

#### **3.7.1 Erythrozytenkonzentrate**

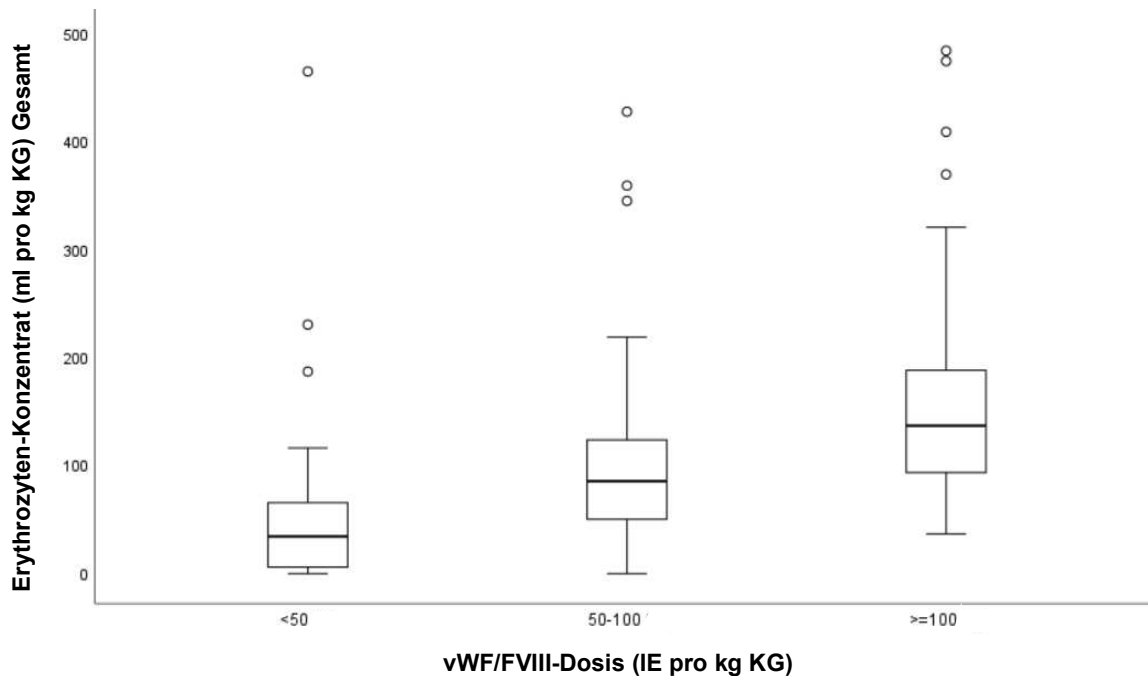
Als nächstes wurde statistisch überprüft, ob die intraoperative vWF/FVIII-Gabe zu einer Veränderung der intraoperativ verabreichten Dosis an Erythrozytenkonzentraten führte. Dazu wurde für die gematchte Analyse zunächst die Differenz zwischen der intraoperativ verabreichten EK-Dosis des Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seines jeweiligen Matchpartners aus der Vergleichsgruppe gebildet und diese anschließend gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der EK-Dosisdifferenzen für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dabei konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ; Teststatistik =  $4,463$ ; zweiseitige Signifikanz  $p < 0,001$ ; Cohens  $d = 0,317$ ), somit erhielten die Patienten mit vWF/FVIII-Gabe signifikant höhere EK-Dosen als ihre jeweiligen Kontrollen. Der Mittelwert der Dosisdifferenz lag bei  $30,42 \pm 95,9 \text{ ml/kg KG}$ . Im

nächsten Schritt wurde nun überprüft, ob sich ein Effekt auch in Abhängigkeit der drei definierten Dosisklassen feststellen lässt. In der zunächst bivariaten Datenanalyse mittels logarithmierter EK-Dosis zeigte sich wie in Abbildung 21 ersichtlich bereits die Tendenz, dass eine steigende vWF/FVIII-Dosis auch mit einer steigenden EK-Dosis einhergeht.



**Abbildung 21:** Streudiagramm der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrat-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht (logarithmische Skalierung der Achse) mit linearer Anpassungslinie

Nach rechnerischer Überprüfung mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ebenfalls, dass die Patienten mit höherer vWF/FVIII-Dosis auch eine höhere EK-Dosis erhielten (n = 202; Teststatistik = 60,915; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 22).

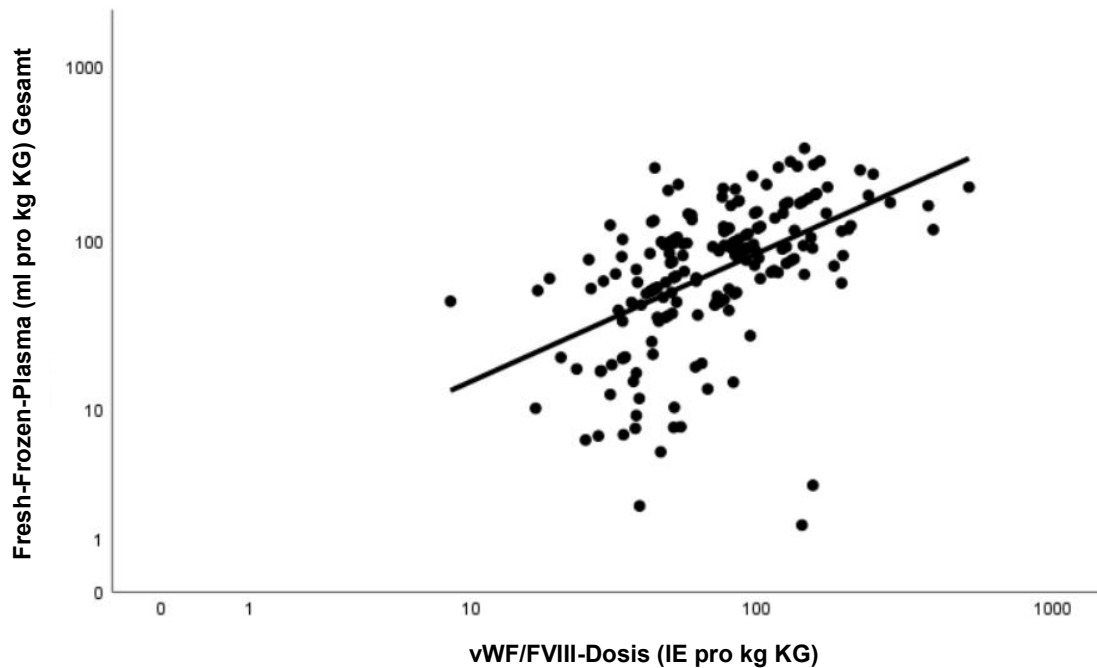


**Abbildung 22:** Darstellung der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentratdosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht als Boxplots

### 3.7.2 Fresh-Frozen-Plasma

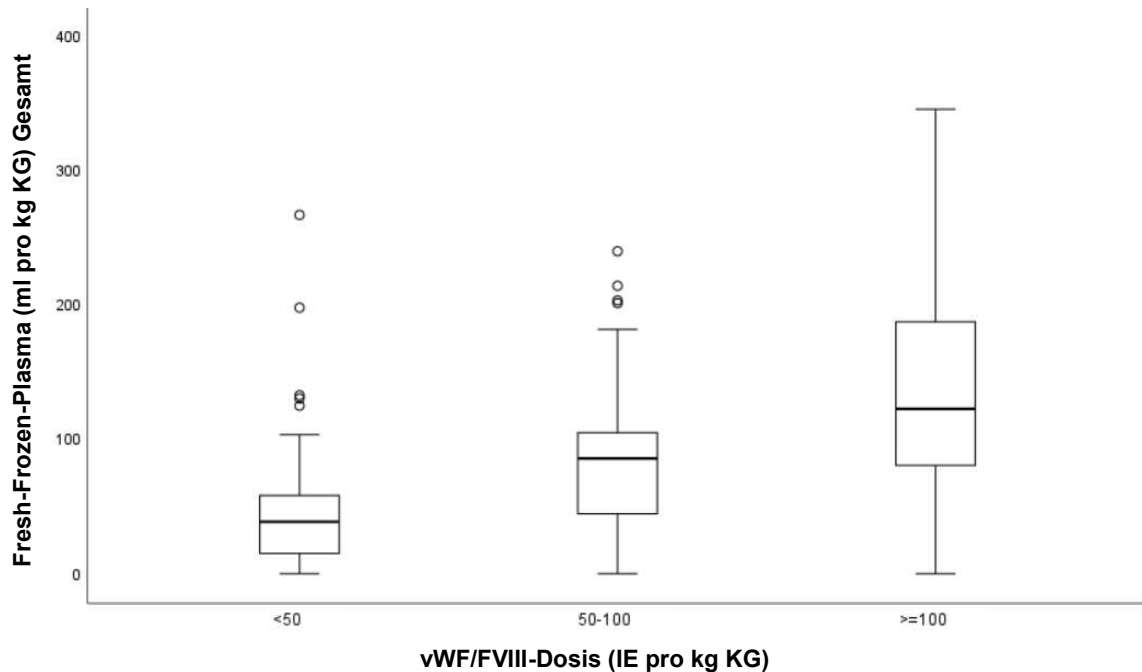
Für die intraoperative Verwendung von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) wurde ebenso wie für die Erythrozytenkonzentrate statistisch überprüft, ob die intraoperative vWF/FVIII-Gabe mit der intraoperativ verabreichten Dosis an FFP assoziiert ist. Dafür wurde für die gematchte Analyse ebenfalls die Differenz zwischen der intraoperativ verabreichten FFP-Dosis des Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seines jeweiligen Matchpartners aus der Vergleichsgruppe gebildet und diese anschließend gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der FFP-Dosisdifferenzen für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei konnte ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $n = 198$ ; Teststatistik = 7,166; zweiseitige Signifikanz  $p < 0,001$ ; Cohens  $d = 0,361$ ), somit erhielten die Patienten mit vWF/FVIII-Gabe auch signifikant höhere FFP-Dosen als ihre jeweiligen Kontrollen. Der Mittelwert der Dosisdifferenz lag bei  $36,31 \pm 71,29$  ml/kg KG. Bezüglich der drei bestimmten vWF/FVIII-Dosisklassen zeigte sich in der zunächst bivariaten Datenanalyse mittels logarithmierter FFP-Dosis wie in

Abbildung 23 ersichtlich ebenfalls die Tendenz, dass eine steigende vWF/FVIII-Dosis auch mit einer steigenden FFP-Dosis einhergeht.



**Abbildung 23:** Streudiagramm der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht (logarithmische Skalierung der Achse) mit linearer Anpassungslinie

Nach statistischer Überprüfung mittels Kruskal-Wallis-Test konnte bestätigt werden, dass die Patienten mit höherer vWF/FVIII-Dosis auch eine höhere FFP-Dosis erhielten (n = 202; Teststatistik = 54,825; asymptotische Signifikanz (zweiseitig)  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Darstellung der Korrelation zwischen der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma-Dosis in ml pro kg Körpergewicht und der vWF/FVIII-Dosis in IE pro kg Körpergewicht als Boxplots

### 3.8 Analyse des postoperativ aufgetretenen Drainageverlustes

Der postoperativ aufgetretene Drainageverlust als Indikator für die postoperative Blutungsneigung der Patienten wurde ebenfalls hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen den Patienten untersucht, die intraoperativ vWF/FVIII-Konzentrate erhielten und ihrer jeweiligen Matchpartner aus der Vergleichsgruppe. Dazu wurde die Drainageverlustmenge in Milliliter pro Kilogramm KG in den ersten 24 Stunden postoperativ betrachtet. Wie in den beiden vorherigen Fragestellungen wurde für die gematchte Analyse die Differenz zwischen des postoperativ aufgetretenen Drainageverlustes der Patienten mit vWF/FVIII-Gabe und seines jeweiligen Matchpartners aus der Vergleichsgruppe gebildet und diese anschließend gegeneinander verglichen. Nach Erstellung eines Histogramms der Differenzen der Drainageverlustmengen für die gematchten 198 Paare zur grafischen Überprüfung einer Normalverteilung der Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dabei konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den gematchten Paaren festgestellt werden ( $n = 202$ ; Teststatistik =  $-0,185$ ; zweiseitige Signifikanz  $p = 0,853$ ; Cohens  $d = -0,013$ ).

Damit zeigt sich, dass die intraoperative Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten nicht mit der postoperativen Drainageverlustmenge in den ersten 24 Stunden assoziiert war. Der Mittelwert der Dosisdifferenz lag bei  $-0,48 \pm 36,24$  ml/kg KG.

### 3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle 15 sind nochmals alle Ergebnisse der durchgeführten gematchten und ungematchten Analysen dieser Arbeit zusammengetragen. Vordergründig für das Ziel der Studie konnte kein signifikanter Gruppenunterschied in allen erfolgten Analysen bezüglich der postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen festgestellt werden. Statistisch signifikante Ergebnisse ergaben sich bezüglich der intraoperativen kardiopulmonalen Bypasszeit, Aortenklemmzeit, minimalen Temperatur, EK- und FFP-Dosis sowie der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl. Die Analysen aller übrigen Parameter lieferten keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Zusammenfassung der durchgeführten gematchten und ungematchten Analysen mit Angabe des jeweiligen p-Werts (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ )

<b>Gematchte Analysen hinsichtlich Gruppenunterschied</b>	<b>p-Wert</b>
Kardiopulmonale Bypasszeit*	<b>&lt;0,001</b>
Aortenklemmzeit*	<b>&lt;0,001</b>
Minimale Temperatur*	<b>0,010</b>
Schwere thromboembolische Komplikationen	
• innerhalb des Patientenkollektives	1,000
• innerhalb der biventrikulären Gruppe	0,617
• innerhalb der univentrikulären Gruppe	0,134
• innerhalb der BT-Shunt-Untergruppe	0,250
• innerhalb der Glenn-Untergruppe	1,000
Gesamte thromboembolische Komplikationen	
• innerhalb des Patientenkollektives	1,000
• innerhalb der Biventrikulären Gruppe	0,643
• innerhalb der Univentrikulären Gruppe	0,182
Frühe Blutungskomplikationen	
• innerhalb des Patientenkollektives	0,220
• innerhalb der Biventrikulären Gruppe	0,383

<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der univentrikulären Gruppe</li> </ul>	0,814
Schwere Blutungskomplikationen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb des Patientenkollektives</li> </ul>	1,000
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der biventrikulären Gruppe</li> </ul>	0,383
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der univentrikulären Gruppe</li> </ul>	0,563
Frühe und schwere Blutungskomplikationen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb des Patientenkollektives</li> </ul>	0,596
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der biventrikulären Gruppe</li> </ul>	0,267
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der univentrikulären Gruppe</li> </ul>	1,000
Postoperative Thrombozytenzahl*	<b>&lt;0,001</b>
Postoperative ECMO-Anlage*	0,153
Postoperative Heparin-Dosis*	0,869
Postoperativer Drainageverlust*	0,853
Intraoperative EK-Dosis*	<b>&lt;0,001</b>
Intraoperative FFP-Dosis*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ungematchte Analysen</b>	
Geschlecht*	0,091
Alter*	0,754
Gewicht*	0,476
Mortalität*	0,407
Schwere thromboembolische Komplikationen hinsichtlich Gruppenunterschied	
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der BT-Shunt-Gruppe</li> </ul>	0,486
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der Glenn-Gruppe</li> </ul>	1,000
<ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der Fontan-Gruppe</li> </ul>	0,467
Intraoperative vWF/FVIII-Dosis hinsichtlich	
<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere thromboembolische Komplikationen</li> </ul>	0,655
<ul style="list-style-type: none"> <li>gesamte thromboembolische Komplikationen</li> </ul>	0,146
<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperativ verabreichte EK-Dosis</li> </ul>	<b>&lt;0,001</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperativ verabreichte FFP-Dosis</li> </ul>	<b>&lt;0,001</b>
Postoperative Thrombozytenzahl hinsichtlich gesamte thromboembolische Komplikationen*	0,577
Postoperative Heparin-Dosis hinsichtlich	
<ul style="list-style-type: none"> <li>frühe Blutungskomplikationen*</li> </ul>	0,037
<ul style="list-style-type: none"> <li>frühe und schwere Blutungskomplikationen*</li> </ul>	0,103

\*Analyse nur innerhalb des gesamten Patientenkollektives

BT – Blalock-Taussig; ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung; EK – Erythrozytenkonzentrat; FFP – Fresh-Frozen-Plasma; vWF – von-Willebrand-Faktor

## 4 Diskussion

### 4.1 Relevanz der Thematik

Kinder mit kongenitalen Herzfehlern, insbesondere mit komplexeren Fehlbildungen, müssen sich in der Regel in ihrem Leben mindestens einem oder auch mehreren herzchirurgischen Eingriffen zur korrektiven oder palliativen Versorgung unterziehen. Durch die veränderte Anatomie aufgrund des jeweiligen Herzfehlers auf der einen Seite und des operativen Eingriffes unter Zuhilfenahme von mechanischen Herzkreislaufunterstützungssystemen, Verwendung von Fremdmaterialien und notwendiger Antikoagulation auf der anderen Seite, sind die pädiatrischen Patienten einem erhöhten Risiko sowohl für das Auftreten von perioperativen Blutungen als auch thromboembolischen Ereignissen ausgesetzt [35, 45, 46].

Eine Rolle spielt hierbei die Entwicklung eines erworbenen vWS. Dieses kann durch den Mangel bzw. den Verlust der großen vWF-Multimere auftreten. Zustande kommt der Mangel bzw. Verlust durch den erhöhten Scherstress, der aufgrund des intraoperativen Einsatzes der HLM sowie stenotischer Strukturen im Herz-Kreislauf-System hervorgerufen wird [37]. Daher rückten vWF/FVIII-Konzentrate zur Therapie von intra- und postoperativ auftretenden Blutungen zunehmend in den Fokus [41]. Der bisherige Einsatz als sog. „Off-Label-Use“-Therapie aufgrund der fehlenden Zulassung für diese Indikation und unzureichender Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen ist eine Erhöhung des thromboembolischen Risikos bzw. das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen als mögliche unerwünschte Nebenwirkung bei Verwendung des Präparates bisher nicht untersucht worden. Daher sollte mit dieser retrospektiven Studie anhand einer großen Kohorte an pädiatrischen Patienten, die während ihres herzchirurgischen Eingriffes vWF/FVIII-Konzentrate erhielten, erstmals ein Beitrag zur Klärung von Sicherheitsfragen bei der Verwendung dieses Gerinnungspräparates bei Kindern und Jugendlichen mit herzchirurgischen Eingriffen geleistet werden. Ein weiterer Fokus dieser Studie lag auf der Wirksamkeit der intraoperativen vWF/FVIII-Gabe. Dabei war das Ziel, weniger postoperative Blutungskomplikationen in der vWF/FVIII-Gruppe im

Vergleich zur Vergleichsgruppe zu beobachten, um damit weiteren Anreiz für die Durchführung von randomisierten, prospektiven Studien hinsichtlich der Wirksamkeit des Präparates zu schaffen. Durch die erhobenen Ergebnisse sollte ein möglicher Beitrag zu einem besseren Outcome von pädiatrischen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen durch ein verbessertes intraoperatives Blutungsmanagement geleistet werden. Zudem könnte auch indirekt eine Aussage bezüglich des intraoperativen Auftretens eines erworbenen vWS und dessen Therapie mit vWF/FVIII-Konzentraten getroffen werden. Solche Zusammenhänge wurden in bisherigen Studien noch kaum untersucht. Die meisten Studien aus der Literatur beziehen sich bisher auf den Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten im klinischen Blutungsmanagement von Patienten, die ursächlich unter einem hereditären vWS oder einer Hämophilie A mit FVIII-Mangel leiden [2]. Zudem sollte untersucht werden, ob die vWF/FVIII-Gabe auch Einfluss auf die Gabe von weiteren Gerinnungsprodukten zur intraoperativen Blutstillung hat und sich daraus Konsequenzen für das künftige Gerinnungsmanagement bei herzchirurgischen Eingriffen von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern gezogen werden können.

#### **4.2 Beurteilung des Matchings**

Das im Rahmen dieser Studie durchgeführte Matching anhand Alter und Art des herzchirurgischen Eingriffes der Patienten mit intraoperativer vWF/FVIII-Substitution und ihrer Vergleichspersonen sollte die Aussagekraft der Ergebnisse verbessern, da durch das ähnliche Alter und den gleichen oder ähnlichen herzchirurgischen Eingriff die Ergebnisse besser verglichen werden können. Wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben spielt das Alter in Bezug auf die Reife des Gerinnungssystems und somit auf die jeweiligen Konzentrationen der Gerinnungsparameter eine Rolle, sodass durch das gleiche bzw. ähnliche Alter der Matching-Partner von einer ähnlichen Reife des Gerinnungssystems ausgegangen werden kann. Ebenso verhält es sich mit der Art des herzchirurgischen Eingriffes. Da die Matching-Paare möglichst nach demselben herzchirurgischen Eingriff gematcht wurden, kann so von ähnlichen

anatomischen Verhältnissen hinsichtlich des kongenitalen Herzfehlers und dessen chirurgischer Korrektur oder palliativer Versorgung mit somit ähnlichen intraoperativen Parametern bezüglich der kardiopulmonalen Bypass- und Aortenklemmzeit sowie minimalen Temperatur ausgegangen werden. Da das durchgeführte Matching durch statistische Überprüfung mittels STS-EACTS-Score erfolgreich war, können die erhobenen gematchten Analysen und deren Ergebnisse durch das gleiche bzw. ähnliche Alter und die Art des herzchirurgischen Eingriffes aussagekräftiger miteinander verglichen werden als bei ungematchter Analyse. Insbesondere was die operativen Eingriffe anging, kann dies veranschaulicht werden, da komplexere Eingriffe wie beispielsweise eine Norwood-OP mit einer längeren Dauer und somit auch verlängerten Blutstillungsphase einhergehen als einfachere chirurgische Eingriffe wie z.B. ein VSD- oder ASD-Verschluss. Hierbei muss allerdings kritisch erwähnt werden, dass einige der komplexeren herzchirurgischen Eingriffe über den gesamten erhobenen Zeitraum nur selten durchgeführt wurden oder bei einigen Patienten eine einzigartige komplexe kardiale Anatomie vorlag, sodass dadurch in einigen Fällen kein genaues Matching nach Alter, Eingriffsart oder STS-EACTS-Score möglich war.

#### **4.3 Beurteilung der kardiopulmonalen Bypasszeit, Aortenklemmzeit und minimalen Temperatur in Bezug auf vWF/FVIII-Gabe**

Der durchgeführte Vergleich der kardiopulmonalen Bypass- und Aortenklemmzeit sowie der minimalen Temperatur während des jeweiligen herzchirurgischen Eingriffes ergab für alle drei intraoperativen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Matching-Paaren. Das bedeutet, die Patienten mit intraoperativer vWF/FVIII-Gabe wiesen bei ihren Operationen längere kardiopulmonalen Bypasszeiten und Aortenklemmzeiten auf. Die minimale Temperatur während des Eingriffes war hierbei auch niedriger als bei ihren jeweiligen Matching-Partnern. Diese Erkenntnisse sind vor allem hinsichtlich der signifikant längeren kardiopulmonalen Bypasszeit von Bedeutung, da diese in der Literatur als wesentlicher Risikofaktor für ein erhöhtes

postoperatives Blutungsrisiko beschrieben ist [47-49]. Beispielsweise konnten Guzzetta et al. [35] in einer retrospektiven Studie von 167 Neonaten mit komplexen herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses eine längere Bypasszeit und zugleich niedrigere Temperaturen bei der Gruppe an Neonaten mit exzessivem postoperativem Blutverlust feststellen. Interessanterweise steht dies jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen. In der vWF/FVIII-Gruppe waren die kardiopulmonalen Bypasszeiten und Aortenklammzeiten signifikant länger und die minimale Temperatur signifikant niedriger. Allerdings handelt es sich hierbei um einen unter klinischen Gesichtspunkten wenig relevanten Unterschied hinsichtlich der Aortenklammzeit und der minimalen Temperatur (jeweils 2 min bei der Aortenklammzeit und 0,2 Grad mittlere Temperaturdifferenz zwischen vWF/FVIII-Gruppe und Vergleichsgruppe). Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass in der vWF/FVIII-Gruppe kompliziertere bzw. protrahierte OP-Verläufe vorlagen, die u.U. ein aufwendigeres Blutstillungs- und Gerinnungsmanagement im Vergleich zu den Eingriffen in der Vergleichsgruppe erforderten und aus diesem Grund der intraoperative Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten notwendig war. Trotzdem war der postoperative Blutverlust nicht signifikant höher als der der jeweiligen Vergleichspatienten (siehe dazu Kapitel 4.6), was auf einen möglichen Effekt der vWF/FVIII-Substitution hindeutet. Aufgrund der retrospektiven Analyse kann jedoch nicht abschließend differenziert werden, ob die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Blutverlustes beigetragen hat.

#### **4.4 Beurteilung der thromboembolischen Komplikationen**

In der Analyse des gesamten Patientenkollektives konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden, sodass die Hypothese einer nicht signifikant höheren postoperativen Thrombose rate nach intraoperativer vWF/FVIII-Gabe bestätigt werden konnte. Dies galt sowohl für die Major-Komplikationen als auch für die sonstigen Komplikationen. In unserer Kohorte wurden Patienten mit sowohl uni- als auch biventrikulärer Physiologie untersucht.

Da diese Patientenkohorten grundsätzlich unterschiedlichen Komplikationsraten und -schweregraden unterliegen, wurde ein gesonderter Vergleich mit Literaturdaten für die univentrikuläre und biventrikuläre Patientengruppen vorgenommen. Hervorzuheben ist hierbei, dass in unserer durchgeführten Studie der Großteil der Patienten eine biventrikuläre Physiologie aufwies. Dazu sind in der Literatur insgesamt weniger Daten zu finden als bei Patienten mit univentrikulärer Physiologie.

Die aufgetretene Inzidenz von postoperativen thromboembolischen Ereignissen lag in dieser Arbeit bei 10,5 % im gesamten Patientenkollektiv. Auch bei isolierter Betrachtung der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe zeigte sich in etwa die gleiche Inzidenz. In Hinblick auf die schweren thromboembolischen Komplikationen lag die Inzidenz in unserer Arbeit mit ca. 3,8 % deutlich niedriger. Die Inzidenz innerhalb der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe war auch hierbei wiederum nahezu identisch. Verglichen mit Studien aus der Literatur lag die festgestellte Inzidenz einerseits höher im Gegensatz zu einer großen retrospektiven Datenbankanalyse von Faraoni et al. [68] aus dem Jahr 2016, dort traten bei 3,62 % von 27.492 Patienten mit kongenitalen Herzfehlern und deren chirurgischer Versorgung thromboembolische Komplikationen auf. Als thromboembolische Komplikationen zählten in der Arbeit der Autoren intravaskuläre Thrombosen inklusive intrakardiale und Shunt-Thrombosen sowie Apoplexe und Lungenembolien. Bei dieser Analyse anzumerken ist allerdings der fehlende Zugang zu den Krankenakten der entsprechenden Patienten und die damit einhergehende Unvollständigkeit der Daten im Gegensatz zu unserer Arbeit. Beispielsweise wurden aufgrund der dort verwendeten Datenbank nur klinisch erkannte und kodierte schwere thromboembolische Ereignisse in die Analyse einbezogen, während jedoch in den letzten Jahren durch zunehmend zugänglichere und häufiger durchgeführte Sonographie-Screenings auch asymptomatische Thrombosen entdeckt werden und die Inzidenz wie auch in unserer Arbeit dadurch erhöht [68]. Eine ebenfalls niedrigere Inzidenz im Vergleich zu unserer Arbeit stellten die Kollegen Manlhiot et al. [55] mit 6,7 % thromboembolischen Komplikationen nach kinderherzchirurgischen Eingriffen in ihrer retrospektiven Studie fest. Allerdings muss auch hier wiederum

eingewendet werden, dass postoperativ kein standardisiertes Sonographie-Screening durchgeführt wurde und nur Patienten mit einer okklusiven Thrombose eingeschlossen wurden. Hingegen in unserer Studie wurden auch nicht-okklusive Thrombosen einbezogen, was die Inzidenz damit im Vergleich erhöhte. Werden dagegen nur die schweren thromboembolischen Komplikationen in Form von okklusiven Thrombosen verglichen, zeigt sich in unserer Arbeit sogar eine niedrigere Inzidenz. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie von Hanson et al. [69] wurde eine Inzidenz von 3,8 % in einer Kohorte von 1070 Kindern mit kongenitalen und erworbenen Herzerkrankungen erhoben, welche im Vergleich zu unserer Arbeit deutlich niedriger ausfiel. Da in der Arbeit von Hanson et al. im Vergleich zu unserer Studie jedoch keine Angaben zu den Arten der dort eingeschlossenen herzchirurgischen Eingriffe gemacht werden, schränkt dies die Vergleichbarkeit ein. Dadurch könnten in unserer Studie durchaus komplexere chirurgische Eingriffe häufiger vorgelegen haben, die per se mit einem höheren thromboembolischen Risiko einhergehen und somit die höhere Inzidenz in unserer Studie erklären könnte.

Andererseits ist die im Rahmen unserer Arbeit erhobene Inzidenz wiederum deutlich geringer als in einer prospektiven Beobachtungsstudie von Cholette et al. [70] mit einer Inzidenz von 23 % in einer Kohorte von 22 Neugeborenen nach herzchirurgischen Eingriffen. Diese Studie hatte eine deutlich geringere Patientenanzahl und betrachtete im Vergleich zu unserer Studie nur Neugeborene. Eine zu unserer Studie in etwa ähnliche Inzidenz von 11 % postoperativen Thrombosen beschrieben Manlhiot et al. [71] im Rahmen einer früheren retrospektiven Studie von 1361 Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen und herzchirurgischen Eingriffen. Auch Dutta et al. [72] stellten mit einer Inzidenz von 8,4 % postoperativer Thrombosen im Rahmen ihrer retrospektiven Arbeit in einer ähnlich großen Patientenkohorte eine ähnliche Inzidenz fest. Allerdings muss bei dieser Studie beachtet werden, dass z.B. ZVK-assoziierte Thrombosen im Vergleich zu unserer Studie nicht berücksichtigt wurden, was die Inzidenz in unserer Studie erhöhte. Zudem wurden nur Patienten mit einem postoperativ gemessenen Fibrinogen von über 400 mg/dl und zum Teil auch erwachsene Patienten eingeschlossen, was die Aussagekraft einschränkt.

Eine ebenfalls ähnliche Inzidenz von 9 % postoperativer Thrombosen konnte in der prospektiven Studie von Faraoni et. al [73] in einer Kohorte von 138 Neugeborenen und Säuglingen mit kardiochirurgischen Eingriffen am kardiopulmonalen Bypass nachgewiesen werden. Dort wurden allerdings im Gegensatz zu unserer Studie nur Neugeborene und Säuglinge sowie nur Eingriffe mit kardiopulmonalem Bypass betrachtet, sodass in unserer Studie eine vielfältigere Patientenkohorte vorlag. Andererseits gilt die Studie der Autoren durch ihr prospektives Studiendesign wiederum als aussagekräftiger. Ebenso verhielt es sich bei isolierter Betrachtung der Untergruppen BT-Shunt, Glenn- und Fontan-Physiologie. Hierbei konnte nach statistischer Überprüfung sowohl in der gematchten als auch in der ungematchten Analyse ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die intraoperative vWF/FVIII-Substitution erhöhte somit das Auftreten von schweren postoperativen thromboembolischen Komplikationen nicht.

Bezogen auf die Art der thromboembolischen Major-Komplikationen traten gruppenübergreifend 6,3 % BT-Shuntverschlüsse bzw. -thrombosen auf, davon in der vWF/FVIII-Gruppe 2,5 % im Gegensatz zu 10,4 % in der Vergleichsgruppe. In der Literatur existieren bereits mehrere durchgeführte Studien bezüglich der Inzidenz von postoperativ aufgetretenen thrombotischen BT-Shunt-Obstruktionen. So geben Silvey et al. [31] in einer Übersichtsarbeit beispielsweise eine stark variierende Inzidenz zwischen 1-17 % an. Werden einzelne Studien betrachtet, zeigte sich in einer von De Oliveira et al. [74] untersuchten ähnlich großen univentrikulären Population mit unterzogener Norwood-OP eine Inzidenz von 4 % postoperativer Shuntthrombosen. Al Jubair et al. [75] berichteten hingegen in einer deutlich größeren Mischpopulation von 418 Shuntoperationen mit modifiziertem BT-Shunt über eine Inzidenz von 6,7 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Fenton et al. [76] mit einer Inzidenz von 5,9 % in einer retrospektiven Analyse einer ebenfalls gemischten Patientenkohorte aus univentrikulären und biventrikulären anatomischen Verhältnissen von insgesamt 169 Patienten mit operativer Shuntversorgung. Hierbei zeigte sich eine Inzidenz von 5,5 % in der univentrikulären Gruppe von 111 Patienten und 7,1 % in der biventrikulären Gruppe von 58 Patienten [76]. In

einer multizentrischen prospektiven Studie von Li et al. [77] mit einer deutlich größeren Kohorte von insgesamt 954 Patienten einer ebenfalls Mischpopulation aus zyanotischen kongenitalen Herzfehlern ergab sich hingegen eine etwas höhere Inzidenz mit 9,8 % BT-Shuntthrombosen. Verglichen mit den genannten Studien zeigte sich somit in unserer Arbeit insgesamt eine ähnliche Inzidenz, wobei zum Teil auf die deutliche Diskrepanz zwischen den Patientenkohorten hingewiesen werden muss. Insbesondere in der Studie von Li et al., in der es sich um eine Mischpopulation handelte und keine isolierte Betrachtung der Patienten mit BT-Shunt-Physiologie erfolgte. Bei isolierter Betrachtung der Gruppe mit intraoperativer vWF/FVIII-Gabe wurde sogar eine noch niedrigere Inzidenz von lediglich 2,5 % festgestellt. Dies bekräftigt die Sicherheit der Gabe nochmals, da die BT-Shuntthrombose bzw. der -verschluss als schwerwiegendste thromboembolische Komplikation gilt [76, 78]. Allerdings muss hierbei kritisch bedacht werden, dass die Patientenkohorte insbesondere der vWF/FVIII-Gruppe deutlich kleiner war als bei Jubair et al. und Li et al.. In der Arbeit von Fenton et al. traten die Hälfte aller BT-Shuntthrombosen erst nach der initialen stationären Entlassung auf. Deshalb könnte in unserer Studie bemängelt werden, dass der Beobachtungszeitraum bereits mit dem Tag der stationären Entlassung endete. Dadurch wurden danach evtl. noch aufgetretene BT-Shuntthrombosen nicht mehr miteinbezogen. Zu beachten ist dabei, dass diese dann aber auch nicht mehr auf den intraoperativen Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten zurückzuführen wären und somit für die Fragestellungen der vorliegenden Studie keine Rolle spielten.

In Hinblick auf die 20 Patienten mit Glenn-Physiologie ergaben sich sowohl gruppenübergreifend als auch bei isolierter Betrachtung innerhalb der vWF/FVIII-Gruppe und der Vergleichsgruppe jeweils 10 % schwere Komplikationen in Form von Thrombosen im Bereich der Glenn-Anastomose. Ein zu unserer Studie ähnliches Ergebnis stellten Manlhiot et al. [55] mit 12 % thromboembolischen Ereignissen nach cavopulmonalen Shunt-Operationen bei insgesamt 203 erfolgten kardiochirurgischen Operationen aufgrund kongenitaler Herzfehler fest. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Studie von Manlhiot et al. im Gegensatz zu unserer Studie keine Aussage darüber trifft, wie viele

cavopulmonale Shuntoperationen durchgeführt wurden, nach denen keine Thrombose auftrat. Dadurch sind die erhobenen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit deutlich aussagekräftiger, insbesondere auch durch die gematchte Analyse. Entscheidender für das Ziel der Studie war jedoch die erneut nicht nachgewiesene höhere Inzidenz von Thrombosen nach Glenn-OP in der Patientengruppe mit intraoperativer vWF/FVIII-Applikation.

Bezüglich des Auftretens von Thrombosen nach Fontan-OP zeigte sich in unserer Studie eine gruppenübergreifende Inzidenz von 6,6 % schweren thromboembolischen Komplikationen bei insgesamt 15 Fontan-Eingriffen im gesamten Patientenkollektiv. Im Vergleich dazu berichten beispielsweise Coon et al. [79] in einer ebenfalls retrospektiven Studie über eine leicht höhere Inzidenz von 8,8 % thromboembolischen Ereignissen bei insgesamt 592 Patienten, die einer Fontan-OP unterzogen wurden. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Coon et al. [79] gelangten auch Idorn et al. [80] mit einer angegebenen Inzidenz von 8,1 % in einem retrospektiven Studiendesign mit 210 Patienten. Eine zu unserer Studie vergleichbar ähnliche Inzidenz wurde mit 7,0 % thromboembolischen Ereignissen bei Kaulitz et al. [81] in einer retrospektiven Arbeit von 142 Patienten sowie mit 6,0 % bei d'Udekem et al. [82] in einem Gesamtkollektiv von 305 Patienten berichtet. Allerdings muss auch hier die deutliche Diskrepanz zwischen den Patientenkohorten mit deutlich niedrigerer Patientenanzahl in unserer Kohorte berücksichtigt werden. Dafür ist das erhobene Ergebnis im Rahmen unserer Studie durch die gematchte Analyse wiederum aussagekräftiger. Dies wird insbesondere durch den Fakt unterstrichen, dass die Thrombose nach Fontan-OP nur in der Vergleichsgruppe auftrat, sodass die intraoperative vWF/FVIII-Gabe demnach auch keinen Einfluss auf ein erhöhtes Auftreten von Thrombosen nach einer Fontan-OP hatte.

Zusammenfassend zeigen die niedrigen Inzidenzen, insbesondere in der vWF/FVIII-Gruppe, dass nach intraoperativer vWF/FVIII-Substitution wahrscheinlich kein erhöhtes Auftreten von thromboembolischen Komplikationen, vor allem auch von schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen, zu erwarten ist. Daher scheint die intraoperative vWF/FVIII-

Gabe eine sichere Therapieoption zum Blutungsmanagement bei kinderherzchirurgischen Eingriffen.

#### **4.5 Beurteilung der thromboembolischen Komplikationen hinsichtlich der univentrikulären Gruppe**

Da in der Literatur insbesondere die univentrikuläre Physiologie mit einem hohen Thromboserisiko assoziiert ist, lag in unserer durchgeführten Studie ebenfalls ein besonderes Augenmerk auf dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen innerhalb der univentrikulären Gruppe. Im Rahmen einer großen retrospektiven Arbeit von Faraoni et al. [68] konnte die univentrikuläre Physiologie als einer der größten Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen detektiert werden. Demgegenüber zeigte sich in unserer Studie keine signifikant höhere Thromboserate in der gematchten Analyse der univentrikulären Gruppe. So gaben die Autoren Faraoni et al. [68] in ihrer Studie eine Inzidenz von ca. 7,7 % für thrombotische Komplikationen bei univentrikulärer Physiologie nach kardiochirurgischem Eingriff an [68]. Im Vergleich dazu traten in unserer Studie insgesamt 13,9 % thromboembolische Komplikationen in der univentrikulären Gruppe auf. Hierbei wurden auch ZVK-assoziierte Thrombosen miteingeschlossen, welche hingegen bei der Arbeit von Faraoni et al. nicht berücksichtigt wurden und dies somit die Inzidenz in unserer Arbeit erhöhte. Bei isolierter Betrachtung der schweren thromboembolischen Komplikationen zeigte sich hingegen mit 9,8 % eine ähnliche Inzidenz. Hervorzuheben ist auch, dass in der isolierten Betrachtung der Gruppe mit vWF/FVIII-Substitution und univentrikulärer Physiologie keine höhere Inzidenz nachgewiesen werden konnte. Insbesondere in Hinblick auf die schweren thromboembolischen Komplikationen lag die Inzidenz im Vergleich zur Arbeit von Faraoni et al. sogar niedriger. Auch im Vergleich zu einer prospektiven Studie von Todd et al. [83] mit einer festgestellten Inzidenz von 31 % postoperativer Thrombosen bei univentrikulärer Physiologie und durchgeführter Norwood-/Glenn- oder Fontan-OP zeigte sich eine deutlich niedrigere Inzidenz, wobei die Studie der Autoren durch den prospektiven Charakter als aussagekräftiger eingestuft werden muss.

Allerdings kann bemängelt werden, dass es sich um eine deutlich kleinere Stichprobe mit nur 16 Patienten handelte. Zudem wurden im Gegensatz zu unserer Studie Patienten mit postoperativer ECMO-Anlage ausgeschlossen. Da eine postoperative ECMO-Anlage bekanntermaßen das postoperative Thromboserisiko nochmals erhöhen kann, hätte dies auch zu einer höheren Inzidenz in der Arbeit von Todd et al. [83] führen können.

Zusammenfassend kann trotz des höheren Thromboserisikos bei Kindern mit univentrikulärer Physiologie die intraoperative vWF/FVIII-Substitution anhand der erhobenen Ergebnisse durchaus in Erwägung gezogen werden. In Hinblick auf die komplexer durchzuführenden operativen Eingriffe bei Kindern mit univentrikulärer Physiologie und damit verbundenen längeren OP-Zeiten und aufwändigerer Blutstillungsphase könnte dies von Vorteil sein. In der Gesamtschau zeigt sich im Vergleich zu den Studien aus der Literatur, dass die aufgetretene Inzidenz der thromboembolischen Ereignisse in der Gruppe mit intraoperativer vWF/FVIII-Substitution nicht wesentlich höher war als in den genannten Studien ohne Einsatz dieses Gerinnungsproduktes. Somit kann durch die gegebene große pädiatrische Kohorte dieser Studie von einem durch die intraoperative vWF/FVIII-Gabe nicht zusätzlich erhöhtem Sicherheitsrisiko für pädiatrische Patienten ausgegangen werden. Damit stellt die intraoperative vWF/FVIII-Gabe bei schwierigem intraoperativem Gerinnungsmanagement mit prolongierter Blutstillung eine ergänzende Therapieoption dar.

Zuletzt muss bei jeglicher Beurteilung der erhobenen thromboembolischen Komplikationen in Bezug auf die vorhandene Literatur noch darauf hingewiesen werden, dass in der Literatur letztendlich kein geeignetes Vergleichskollektiv für unsere Studie vorlag. Es liegen zwar v.a. zu univentrikulären Herzfehlern und postoperativer Thromboserate viele Studien vor, aber in keiner davon wurden intraoperativ vWF/FVIII-Konzentrate verabreicht, sodass ein Vergleich der festgestellten postoperativen Thromboserate bei Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten mit anderen Studien nicht möglich war. Diese Studie könnte jedoch als Anreiz für weitere, insbesondere prospektiv durchgeführte Studien, zur Untersuchung der postoperativen Thromboserate bei Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten bei kinderherzchirurgischen Eingriffen dienen.

#### **4.6 Beurteilung der Blutungskomplikationen**

In zahlreichen Arbeiten wird auf das Auftreten von postoperativen Blutungen als eine der häufigsten Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen hingewiesen [41, 46]. Daher wurde in dieser Arbeit als zweiter wichtiger Aspekt untersucht, ob die intraoperative vWF/FVIII-Gabe auch zu einer signifikanten Reduktion von frühen und schweren postoperativ aufgetretenen Blutungen bei kinderherzchirurgischen Eingriffen führt, unter der Annahme eines intraoperativ häufig auftretenden erworbenem vWS. Diese Hypothese konnte jedoch im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden, da innerhalb der gematchten Analyse weder für die frühen noch für die schweren postoperativ aufgetretenen Blutungen ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Matching-Paaren festgestellt werden konnte. Dies galt sowohl bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektives als auch innerhalb der jeweils bi- und univentrikulären Gruppe.

Werden diese Ergebnisse nun jedoch in Zusammenhang mit den zuvor festgestellten signifikant längeren intraoperativen kardiopulmonalen Bypasszeiten, Aortenklammzeiten und niedrigeren Körpertemperaturen der jeweiligen Patienten aus der vWF/FVIII-Gruppe (siehe dazu auch Kap. 4.3) gesehen, war der postoperative Blutverlust im Vergleich zu anderen Studien [32, 34, 35, 84] nicht signifikant höher. Das könnte auf einen möglichen Effekt der vWF/FVIII-Substitution zumindest hindeuten. Aufgrund der retrospektiven Analyse kann jedoch nicht abschließend differenziert werden, ob die Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten zu einer signifikanten Verringerung des postoperativen Blutverlustes beigetragen hat. Somit bleibt die Wirksamkeit von vWF/FVIII-Konzentraten hinsichtlich der Therapie und Prophylaxe von postoperativ auftretenden Blutungen aufgrund eines intraoperativ erworbenen vWS in dieser Arbeit fraglich. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass bereits in einigen Studien festgestellt worden ist, dass das erworbene vWS bei kongenitalen Herzfehlern nach deren vollständiger chirurgischer Korrektur in der Regel sistiert [85, 86]. Wohingegen es bei palliativen Eingriffen, Reststenosen und univentrikulären operativen Eingriffen wiederum häufig bestehen bleiben kann [21]. Somit bleibt letztlich unklar, inwiefern das erworbene vWS zu postoperativen

Blutungskomplikationen beiträgt und die Vermutung nahelegt, dass den postoperativ aufgetretenen Blutungen multifaktorielle Ursachen zugrunde liegen. Dazu zählen beispielsweise eine Hypothermie, Inflammationsreaktionen, das unreife kindliche Gerinnungssystem, Hyperfibrinolyse [35, 46], Thrombozytopenien [31] oder eine verminderte Gerinnungsfaktorenproduktion durch eine akute Leberinsuffizienz [87].

Durch die in Kapitel 3.5 erhobenen Ergebnisse dieser Studie und die dadurch resultierende Sicherheit der Gabe kann der breitere Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten künftig aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils zwar nicht schaden, allerdings bleibt die Wirksamkeit aufgrund dieser Studie aktuell unklar. Denn es konnte retrospektiv betrachtet keine Reduktion der Blutungen beobachtet werden. Eine solche Reduktion hätte zumindest auf eine potentielle Wirksamkeit hinweisen können und damit zur Durchführung von prospektiven Studien zur weiteren Evaluation anregen können. Da dies jedoch nicht der Fall war, kann aktuell, insbesondere unter z.B. wirtschaftlichen Aspekten, die Gabe nicht routinemäßig empfohlen werden.

Die Wirksamkeit von vWF/FVIII-Konzentraten ist jedoch auch für die Therapie eines erworbenen vWS beschrieben. Beispielsweise erhielten in einer retrospektiven Analyse von Jones et al. [37] 8 von 14 Patienten mit nachgewiesenem erworbenem vWS und schweren Blutungen trotz angemessenem etabliertem Gerinnungsmanagement mit Verabreichung verschiedener Blutprodukten schließlich vWF/FVIII-Konzentrate, worunter die Blutung bei allen Patienten sistierte [37]. Daher sollte vielmehr im Rahmen von zukünftig prospektiv durchgeführten Studien mit größeren Stichproben der Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten gezielt bei intraoperativer Diagnose eines erworbenen vWS erfolgen, um dessen Wirksamkeit bzw. Prophylaxe hinsichtlich postoperativer Blutungskomplikationen zu eruieren. Dies wäre beispielsweise durch eine routinemäßige laborchemische Bestimmung der vWFGpIbM/VWFAg-Ratio möglich. Dazu kann auf die Studie von Icheva et al. [10] hingewiesen werden. Dort konnte gezeigt werden, dass die Messung des vWF:GPIbM/vWF-Verhältnisses ein Indikator für die zeitnahe Detektion eines intraoperativ auftretenden erworbenen vWS sein kann. Insbesondere hinsichtlich komplexer

chirurgischer Eingriffe mit langer Blutstillungsphase von 2-3 Stunden kann diese zeitnahe hinweisende Diagnostik nützlich sein, da die Ergebnisse nach ca. 1 Stunde verfügbar sein können, sofern die Testung im Routinelabor etabliert ist. Da im Rahmen dieser Arbeit allerdings kein standardisiertes intraoperatives Screening bezüglich eines möglichen erworbenen vWS durch laborchemische Analysen erfolgte, war es nicht möglich, ein erworbenes vWS als ursächlich für die postoperativ aufgetretenen Blutungen eindeutig zu identifizieren. Somit kann der Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten aktuell nur bei klinischem Verdacht auf ein erworbenes vWS mit reduzierter vWF:GPIbM/vWFAg-Ratio und ggf. mikrovaskulärer Blutung in Betracht gezogen werden.

#### **4.7 Beurteilung der vWF/FVIII-Gabe in Bezug auf intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentrate und Fresh-Frozen-Plasma**

In der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten sowohl mit einer höheren intraoperativen Dosis von EK als auch von FFP assoziiert war. Dieser Effekt konnte auch hinsichtlich der drei definierten Dosisklassen der vWF/FVIII-Konzentrate festgestellt werden, sodass bei höherer intraoperativ verabreichter vWF/FVIII-Dosis auch eine höhere Dosis von EK bzw. FFP verabreicht worden ist. Kritisch anzumerken ist hierbei jedoch, dass die erhöhten Dosen an EK und FFP möglicherweise Ausdruck von verstärkten intraoperativen Blutungen waren, welche wiederum im weiteren Therapieverlauf die Indikation zur Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten darstellten. Somit erfolgte die Substitution mit vWF/FVIII-Konzentraten voraussichtlich erst nach Ausschöpfung dieser Gerinnungsprodukte. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung anhand der jeweiligen OP-Berichten konnte zudem nicht nachvollzogen werden, zu welchem Zeitpunkt die intraoperativen Blutungen in Relation zur Gabe der vWF/FVIII-Konzentrate auftraten. Daher kann lediglich festgestellt werden, dass die Applikation von vWF/FVIII-Konzentraten grundsätzlich durch relevante klinische Blutungszeichen getriggert wurde, ohne dass daraus ein direkter kausaler Zusammenhang mit dem intraoperativen Blutungsmanagement abgeleitet

werden kann. Ob nach der Substitution mit vWF/FVIII-Konzentraten weitere Blutungen auftraten, bleibt unklar. Vor diesem Hintergrund kann aus den vorliegenden Daten nicht grundsätzlich auf eine fehlende Wirksamkeit von vWF/FVIII-Konzentraten in der Prophylaxe und Therapie intraoperativer Blutungen geschlossen werden.

#### **4.8 Beurteilung der postoperativen Drainageverlustmenge in Bezug auf die intraoperative vWF/FVIII-Gabe**

Als Indikator für die postoperative Blutungsneigung der Patienten wurde der postoperativ aufgetretene Drainageverlust in den ersten 24 Stunden herangezogen. Im Rahmen dieser Studie sollte statistisch überprüft werden, ob die intraoperative Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten nicht nur zu einer Reduktion von postoperativ aufgetretenen Blutungen, sondern sekundär auch zu einer Veränderung der postoperativen Drainageverlustmenge führt. In der gematchten Analyse konnte gezeigt werden, dass die intraoperative vWF/FVIII-Gabe nicht mit der postoperativen Drainageverlustmenge in den ersten 24 Stunden postoperativ assoziiert war. Das Ergebnis deckt sich mit der Beobachtungsfallserie von Icheva et al. [41] aus dem Jahre 2018 in einer Kohorte von 12 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen aufgrund kongenitaler Herzfehler und erworbenem vWS. Dort konnte bei den 10 Patienten, die intraoperativ vWF/FVIII-Konzentrate erhielten ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der dosisbezogenen vWF/FVIII-Gabe und der postoperativen Drainageverlustmenge in den ersten 24 Stunden festgestellt werden [41]. Guzzetta et al. [35] konnten in einer retrospektiven Studie von 167 Neonaten mit herzchirurgischen Eingriffen einen exzessiven postoperativen Drainageverlust in den ersten 24 Stunden als Marker für ein signifikant erhöhtes Risiko der Krankenhaus-Mortalität aufzeigen. Wäre somit im Rahmen dieser Studie eine Assoziation zwischen der intraoperativen vWF/FVIII-Gabe und der postoperativen Drainageverlustmenge zu beobachten gewesen, hätte dies über weitere prospektive Untersuchungen zur genaueren Evaluation

womöglich einen Beitrag zum besseren Outcome der Patienten leisten können, was jedoch nicht der Fall war.

#### **4.9 Beurteilung der postoperativen Thrombozytenzahl**

Dass intraoperativ verabreichte TK-Transfusionen und damit einhergehende höhere postoperative Thrombozytenzahlen mit einer höheren Rate an postoperativen Thrombosen assoziiert sein können, konnte bereits in Studien festgestellt werden. So wiesen beispielsweise Vitanova et al. [88] in einer großen prospektiven Studie mit 305 erfolgten herzchirurgischen Shunt-Operationen bei Neugeborenen perioperative TK-Transfusionen als Risikofaktor für ein postoperatives Shunt-Versagen durch eine Thrombose oder Stenose sowie für eine Shunt-bedingte Mortalität nach. Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse zu den thromboembolischen Komplikationen nicht durch Unterschiede in der postoperativen Thrombozytenzahl bzw. damit einhergehenden Unterschieden in den intraoperativen TK-Transfusionsmengen verzerrt wurden, wurde in unserer Studie ebenfalls eine Vergleichsanalyse durchgeführt. Dabei wurde geprüft, ob sich die gemessenen Thrombozytenzahlen nach der Operation zwischen den Gruppen unterschieden. Hierbei konnte mit annähernd mittlerer Effektstärke festgestellt werden, dass die Patienten mit vWF/FVIII-Substitution signifikant höhere postoperative Thrombozytenzahlen aufwiesen als ihre jeweiligen Kontrollen. Diese Erkenntnis könnte das postoperative Auftreten der thromboembolischen Komplikationen durchaus beeinflusst haben und so die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen einschränken. Nichtsdestotrotz konnte aber in der vWF/FVIII-Gruppe keine signifikant höhere postoperative Thromboserate festgestellt werden, sodass der Einfluss vernachlässigt werden kann bzw. sogar behauptet werden könnte, dass sich trotz vWF/FVIII-Substitution und höheren Thrombozytenzahlen im Vergleich das Thromboserisiko nicht signifikant erhöhte.

In einem weiteren Schritt wurde noch überprüft, ob das postoperative Auftreten der thromboembolischen Komplikationen generell von einer laborchemisch hohen postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl abhängt, welche als 400

Tsd. pro  $\mu\text{l}$  definiert wurde. Hierbei konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, sodass in unserer Arbeit eine erhöhte postoperative Thrombozytenzahl nicht mit dem Auftreten von postoperativen thromboembolischen Ereignissen korrelierte. Das erhobene Ergebnis steht damit in Kontrast zu der durchgeführten Studie von Vitanova et al. [88]. Im Vergleich zu unserer Studie ist jedoch einzuwenden, dass bei den Autoren Vitanova et al. nur herzchirurgische Operationen mit Implantation eines systemisch-pulmonal-arteriellem Shuntes eingeschlossen wurden, während in unserer Arbeit das Kollektiv an herzchirurgischen Eingriffen deutlich vielschichtiger war. Damit ist der beobachtete Effekt der Autoren nicht gänzlich auf diese Arbeit übertragbar. Des Weiteren wird in der Studie keine Aussage über die Höhe der postoperativ gemessenen Thrombozytenzahl nach den TK-Transfusionen getroffen, sodass unklar bleibt, wie hoch die jeweilige Thrombozytenzahl der Neugeborenen mit Entwicklung einer Shuntthrombose/ -stenose war und ob sich diese signifikant von den Neugeborenen ohne aufgetretene Shuntthrombose/-stenose unterschied.

#### **4.10 Beurteilung der postoperativen ECMO-Anlage**

Als bereits bekannter beschriebener Risikofaktor für die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen gilt die Exposition gegenüber Fremdmaterial wie beispielsweise einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) [31, 45]. Auch in dieser Arbeit konnte eine geringe Korrelation zwischen der postoperativen ECMO-Anlage und den insgesamt postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen nachgewiesen werden. Bei der folgenden gematchten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen ECMO-Anlage zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. D.h. die Patienten mit intraoperativer vWF/FVIII-Substitution waren postoperativ nicht signifikant häufiger mit einer ECMO unterstützt als ihre jeweiligen Kontrollen. Somit konnte die postoperative ECMO-Anlage als mögliche Störgröße bezüglich der Ergebnisse ausgeschlossen werden.

#### **4.11 Beurteilung der postoperativen Heparindosis**

Die systemische Antikoagulation mit Heparin gilt als Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Blutungen [46]. Im Rahmen der sekundären Fragestellungen wurde daher in dieser Arbeit nach Definition einer erhöhten postoperativen Heparindosis über 10 IE pro kg KG überprüft, ob eine erhöhte postoperative Heparindosis gruppenübergreifend mit den früh postoperativ aufgetretenen Blutungen assoziiert ist. Das Gleiche galt für das postoperative Auftreten der frühen und schweren Blutungen. Hierbei konnte eine geringe Korrelation bei den früh aufgetretenen Blutungen nachgewiesen werden. Hingegen für die frühen und schweren Blutungen ergab sich keine statistische Signifikanz. Somit korrelierte eine postoperativ erhöhte Heparindosis, mit dem Auftreten von Blutungen innerhalb von 48 Stunden nach dem herzchirurgischen Eingriff, jedoch nicht mit dem Schweregrad im Vergleich zu einer niedrigeren Dosierung. Auch die Autoren Vorisek et al. [89] konnten in einer großen retrospektiven Untersuchung von pädiatrischen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen aufzeigen, dass eine erhöhte postoperative Heparindosis mit einer höheren Rate an postoperativen Blutungen assoziiert war. Interessanterweise konnten Vorisek et al. [89] im Gegensatz zu unserer Studie aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Heparindosis in den ersten 36 Stunden postoperativ feststellen. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Studie von Vorisek et al. [89] unmittelbar postoperativ auftretende Blutungen im Vergleich zu unserer Studie nicht miteinbezogen wurden. Entgegen unserem Ergebnis korrelierte bei den Autoren auch der Schweregrad der Blutung mit der höheren Heparindosis [89]. Dies könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass sich die Einstufung der Blutungsschwere in den beiden Studien voneinander unterschied.

Aus den erhobenen Ergebnissen könnte nun geschlussfolgert werden, dass eine erhöhte postoperative Heparindosis zur Verhinderung von postoperativen thromboembolischen Ereignissen zu tolerieren wäre, um lebensbedrohliche Komplikationen wie einen BT-Shuntverschluss zu verhindern, welche das Risiko eines negativen Outcomes der Patienten erhöht [46]. Zur Überprüfung eines möglichen Störeinflusses der Heparindosis auf die erhobenen Ergebnisse konnte mittels gematchter Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

beobachtet werden. Somit konnte die postoperative Heparindosis als Störgröße insbesondere in Bezug auf die Ergebnisse der Blutungskomplikationen ausgeschlossen werden.

#### **4.12 Limitationen der Studie und Ausblick**

Durch das retrospektive Studiendesign mit einem langen Erhebungszeitraum über mehrere Jahre und vor allem einem unterschiedlichem Erhebungszeitraum der Vergleichsgruppe und der vWF/FVIII-Gruppe, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowohl der ungematchten Analyse zwischen den Gruppen und der gematchten Analyse zwischen den Matching-Paaren eingeschränkt. Durch den zeitlich unterschiedlichen Erhebungszeitraum können sich die chirurgischen Operationsmethoden, Erfahrung sowie das intraoperative Blutungsmanagement insgesamt verändert haben. Die Ursache für den zeitlich unterschiedlichen Erhebungszeitraum ist der Tatsache geschuldet, dass ab 2014 in Tübingen die intraoperative vWF/FVIII-Gabe bei nahezu allen Patienten mit komplexen herzchirurgischen Eingriffen aufgrund kongenitaler Herzfehler als „Off-Label“-Use bei Blutungen etabliert wurde. Dadurch mussten die dazugehörigen Vergleichspatienten aus dem Zeitraum davor oder danach ausgewählt werden. Für eine genaue Untersuchung hinsichtlich der Wirksamkeit von vWF/FVIII-Konzentraten für das perioperative Blutungsmanagement bedarf es somit zukünftig einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie.

Im Rahmen dieser durchgeführten Studie ist ebenfalls kritisch zu betrachten, dass nur bei sehr wenigen Patienten, die zur Diagnosestellung notwendigen intra- sowie postoperativen laborchemischen Parameter eines erworbenen vWS gemessen wurden. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche postoperativ aufgetretenen Blutungen wirklich auf ein erworbenes vWS zurückzuführen sind und damit die intraoperative Gabe von vWF/FVIII-Konzentraten sinnvoll zur Blutstillung war. Zudem wurden bei nahezu allen Patienten weitere Gerinnungsprodukte zur Therapie von akut aufgetretenen intraoperativen Blutungen und/ oder generell zur intraoperativen Blutstillung eingesetzt, sodass die Wirksamkeit bei Ausbleiben von postoperativen Blutungen

also nicht alleine auf den Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten zurückgeführt werden kann. Um dies genauer beurteilen zu können, hätten dafür postoperativ gezielt die laborchemischen Parameter des vWF, dessen Aktivität sowie die Konzentration des FVIII gemessen werden müssen. Dies wäre beispielsweise mittels einer Multimeranalyse möglich gewesen, welche jedoch in der klinischen Routine nicht standardmäßig eingesetzt wird, da diese sehr zeitaufwendig und für den OP deshalb nicht geeignet ist. Daher sollte in zukünftigen Studien stärker auf die Messung der laborchemischen Parameter intraoperativ und/ oder postoperativ zur Einschätzung eines vorliegenden erworbenen vWS geachtet werden, um einen besseren Eindruck über die tatsächliche Inzidenz eines intraoperativ auftretenden erworbenen vWS und dessen Behandlung mit vWF/FVIII-Konzentraten zu erhalten. Ein erster Schritt diesbezüglich wurde bereits 2023 in einer durchgeführten prospektiven Studie von Icheva et al. [10] getan. Dort konnte gezeigt werden, dass die Messung des vWF:GPIbM/vWF-Verhältnisses ein vielsprechender Indikator für die zeitnahe Detektion eines intraoperativ auftretenden erworbenen vWS sein kann [10]. Demzufolge sollten zukünftig prospektive Studien mit gezieltem intraoperativem Einsatz von vWF/FVIII-Konzentraten bei Patienten mit kinderherzchirurgischen Eingriffen aufgrund angeborener Herzfehler und intraoperativ auftretendem erworbenen vWS durchgeführt werden, um das Blutungsmanagement dieser Patienten in Zukunft weiter optimieren zu können und so auch zu einem besserem Outcome dieser Patienten beizutragen.

## 5 Zusammenfassung

Kinder mit kongenitalen Herzfehlern sind einem erhöhten Risiko für hämostaseologische Komplikationen ausgesetzt, sowohl für Blutungen auf der einen wie auch Thrombosen auf der anderen Seite [45]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. In den letzten Jahren erlangte allerdings das erworbene vWS aufgrund des steigenden Einsatzes von Herzkreislaufunterstützungssystemen und chirurgischen Eingriffen mit langen kardiopulmonalen Bypasszeiten als Ursache für Blutungskomplikationen durch Scherstress-bedingte Defizienz bzw. Verlust der großen vWF-Multimere bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern zunehmende Bedeutung. Dadurch kommt die Applikation von vWF/FVIII-haltigen Gerinnungsprodukten als sog. „Off-Label-Use“ zur intraoperativen Therapie von Blutungen vermehrt zum Einsatz. Da vWF/FVIII-Konzentrate wie jedes Gerinnungsprodukt jedoch ein potentiell Thromboserisiko birgt, könnte der intraoperative Einsatz zu einer Erhöhung des postoperativen Risikos für thromboembolische Ereignisse führen. Daher sollte mithilfe dieser Studie der Einfluss von vWF/FVIII-Konzentraten auf das Auftreten von postoperativen thromboembolischen Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalen Herzfehlern anhand einer Gruppe, die während ihres herzchirurgischen Eingriffes vWF/FVIII-Konzentrate erhielt, und einer Vergleichsgruppe, bei der keine vWF/FVIII-Substitution erfolgte, erstmals untersucht werden. Daneben wurde in einem zweiten Aspekt ebenso der Einfluss von vWF/FVIII-Konzentraten auf das Auftreten von postoperativen Blutungskomplikationen überprüft, um so mögliche Rückschlüsse auf die Wirksamkeit ziehen zu können. Die Datenauswertung zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Rate an postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen. Entgegen der Erwartung konnte allerdings auch kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen nachgewiesen werden. Als Nebenergebnis konnte eine jeweils schwache statistisch signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten postoperativen Heparindosis und den postoperativ innerhalb von 48 h aufgetretenen Blutungen sowie zwischen einer postoperativen ECMO-Anlage und den postoperativ aufgetretenen thromboembolischen

Komplikationen gezeigt werden. Zusammenfassend zeigen die aktuellen Daten somit kein erhöhtes Risiko von postoperativen thromboembolischen Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen bei intraoperativer vWF/FVIII-Substitution, sodass der zukünftige Einsatz dieses Gerinnungsproduktes anhand dieser Studie als wahrscheinlich sicher bewertet werden kann. Aufgrund der hier nicht prospektiv erhobenen Ergebnisse bleibt jedoch die Wirksamkeit in Hinblick auf postoperative Blutungskomplikationen zunächst unklar. Dies müsste im Rahmen von weiterführenden Studien nochmals genauer untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Stocksclaeder, M., R. Schneppenheim, and U. Budde, *Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014. **25**(3): p. 206-16.
2. Leebeek, F.W. and J.C. Eikenboom, *Von Willebrand's Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(21): p. 2067-2080.
3. Sadler, J.E., *Biochemistry and genetics of von Willebrand factor*. Annu Rev Biochem, 1998. **67**: p. 395-424.
4. Gutensohn, K., *Ein Syndrom—viele Gesichter*. Trillium-Diagnostik, 2022. **20**(4).
5. Gawaz, M., et al., *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 2010: Springer-Verlag.
6. Fogarty, H., D. Doherty, and J.S. O'Donnell, *New developments in von Willebrand disease*. Br J Haematol, 2020. **191**(3): p. 329-339.
7. Appel, I.M., et al., *Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty*. J Thromb Haemost, 2012. **10**(11): p. 2254-63.
8. James, A.H., J. Eikenboom, and A.B. Federici, *State of the art: von Willebrand disease*. Haemophilia, 2016. **22 Suppl 5**: p. 54-9.
9. Patzke, J., et al., *Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIIb binding in the absence of ristocetin*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014. **25**(8): p. 860-70.
10. Icheva, V., et al., *Perioperative diagnosis and impact of acquired von Willebrand syndrome in infants with congenital heart disease*. Blood, 2023. **141**(1): p. 102-110.
11. Mital, A., *Acquired von Willebrand Syndrome*. Adv Clin Exp Med, 2016. **25**(6): p. 1337-1344.
12. Simone, J.V., J.A. Cornet, and C.F. Abildgaard, *Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus*. Blood, 1968. **31**(6): p. 806-12.
13. Collins, P., et al., *Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome*. Haemophilia, 2008. **14 Suppl 3**: p. 49-55.
14. Federici, A.B., *Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders*. Semin Hematol, 2006. **43**(1 Suppl 1): p. S48-58.
15. Tiede, A., et al., *How I treat the acquired von Willebrand syndrome*. Blood, 2011. **117**(25): p. 6777-85.
16. Callaghan, M.U., T.E. Wong, and A.B. Federici, *Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood*. Blood, 2013. **122**(12): p. 2019-22.
17. Kumar, S., R.K. Pruthi, and W.L. Nichols, *Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience*. Am J Hematol, 2003. **72**(4): p. 243-7.
18. Tiede, A., et al., *Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(4): p. 569-76.

19. Susen, S., et al., *Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis*. J Thromb Haemost, 2015. **13**(10): p. 1757-67.
20. Federici, A.B., et al., *Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update*. Semin Thromb Hemost, 2013. **39**(2): p. 191-201.
21. Sandrock-Lang, K., H. Glonnegger, and B. Zieger, *Acquired von Willebrand Syndrome in Children*. Hamostaseologie, 2022. **42**(2): p. 117-122.
22. Franchini, M. and G. Lippi, *Acquired von Willebrand syndrome: an update*. Am J Hematol, 2007. **82**(5): p. 368-75.
23. Castaman, G., et al., *Characterization of two cases of acquired transitory von Willebrand syndrome with ciprofloxacin: evidence for heightened proteolysis of von Willebrand factor*. Am J Hematol, 1995. **49**(1): p. 83-6.
24. Castaman, G., et al., *Multimeric pattern of plasma and platelet von Willebrand factor is normal in uremic patients*. Am J Hematol, 1993. **44**(4): p. 266-9.
25. Federici, A.B., et al., *Degradation of von Willebrand factor in patients with acquired clinical conditions in which there is heightened proteolysis*. Blood, 1993. **81**(3): p. 720-5.
26. Geisen, U., et al., *Comparison of Von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCo*. Thromb Res, 2014. **134**(2): p. 246-50.
27. Baghai, M., et al., *Platelet dysfunction and acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist devices*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **48**(3): p. 421-7.
28. Davis, M.E., et al., *Immediate recovery of acquired von Willebrand syndrome after left ventricular assist device explantation: implications for heart transplantation*. ASAIO J, 2015. **61**(1): p. e1-4.
29. Guha, A., et al., *Gastrointestinal bleeding after continuous-flow left ventricular device implantation: review of pathophysiology and management*. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2015. **11**(1): p. 24-7.
30. Meyer, A.L., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(2): p. 141-5.
31. Silvey, M. and L.R. Brandao, *Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 146.
32. Guzzetta, N.A. and G.D. Williams, *Current use of factor concentrates in pediatric cardiac anesthesia*. Paediatr Anaesth, 2017. **27**(7): p. 678-687.
33. Tempe, D.K. and S. Virmani, *Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002. **16**(6): p. 752-65.
34. Williams, G.D., S.L. Bratton, and C. Ramamoorthy, *Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery*. Anesth Analg, 1999. **89**(1): p. 57-64.

35. Guzzetta, N.A., et al., *Excessive postoperative bleeding and outcomes in neonates undergoing cardiopulmonary bypass*. *Anesth Analg*, 2015. **120**(2): p. 405-10.
36. Gill, J.C., et al., *Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects*. *Blood*, 1986. **67**(3): p. 758-61.
37. Jones, M.B., et al., *Acquired von Willebrand Syndrome: An Under-Recognized Cause of Major Bleeding in the Cardiac Intensive Care Unit*. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2016. **7**(6): p. 711-716.
38. Kubicki, R., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in paediatric patients during mechanical circulatory support*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019. **55**(6): p. 1194-1201.
39. Geisen, U., et al., *Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008. **33**(4): p. 679-84.
40. Budde, U., S. Scheppenheim, and R. Dittmer, *Treatment of the acquired von Willebrand syndrome*. *Expert Rev Hematol*, 2015. **8**(6): p. 799-818.
41. Icheva, V., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease surgery: results from an observational case-series*. *J Thromb Haemost*, 2018. **16**(11): p. 2150-2158.
42. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. *Klin Padiatr*, 2010. **222**(5): p. 321-6.
43. Hager, A., *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz Autoren: A. Hager (München), S. Ovroutski (Berlin), R. Cesnjevar (Erlangen)*.
44. Haas, N.A. and U. Kleideiter, *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwa.* 2011: Georg Thieme Verlag.
45. Giglia, T.M., et al., *Bleeding and thrombotic emergencies in pediatric cardiac intensive care: unchecked balances*. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2012. **3**(4): p. 470-91.
46. Paparella, D., S.J. Brister, and M.R. Buchanan, *Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(10): p. 1873-81.
47. Despotis, G.J., M.S. Avidan, and C.W. Hogue, Jr., *Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(5): p. S1821-31.
48. Koster, A., et al., *Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management*. *Anesthesiology*, 2002. **97**(4): p. 837-41.
49. Ignjatovic, V., et al., *Hemostatic response in paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery*. *Pediatr Cardiol*, 2011. **32**(5): p. 621-7.
50. Jaggars, J.J., et al., *Infant cardiopulmonary bypass: a procoagulant state*. *Ann Thorac Surg*, 1999. **68**(2): p. 513-20.

51. Bartram, U., J. Grunenfelder, and R. Van Praagh, *Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **64**(6): p. 1795-802.
52. Mahle, W.T., et al., *Unexpected death after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **71**(1): p. 61-5.
53. Do, N., et al., *Shunt Failure-Risk Factors and Outcomes: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database*. *Ann Thorac Surg*, 2018. **105**(3): p. 857-864.
54. Blalock, A., *Physiopathology and surgical treatment of congenital cardiovascular defects*. *Harvey Lect*, 1945. **41**: p. 90-116.
55. Manlhiot, C., et al., *Management and Outcomes of Patients with Occlusive Thrombosis after Pediatric Cardiac Surgery*. *J Pediatr*, 2016. **169**: p. 146-53.
56. Balling, G., et al., *Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000. **119**(4 Pt 1): p. 745-52.
57. Jahangiri, M., et al., *Thromboembolism after the Fontan procedure and its modifications*. *Ann Thorac Surg*, 1994. **58**(5): p. 1409-13; discussion 1413-4.
58. Monagle, P., et al., *Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(3): p. 493-8.
59. Monagle, P. and T.R. Karl, *Thromboembolic problems after the Fontan operation*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2002. **5**: p. 36-47.
60. Rosenthal, D.N., et al., *Thromboembolic complications after Fontan operations*. *Circulation*, 1995. **92**(9 Suppl): p. II287-93.
61. Shirai, L.K., et al., *Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(3): p. 499-505.
62. Odegard, K.C., et al., *Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **137**(4): p. 934-41.
63. Odegard, K.C., et al., *Evaluation of the coagulation system in children with two-ventricle congenital heart disease*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **83**(5): p. 1797-803.
64. Ruth, A., et al., *Acquired von Willebrand Syndrome in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: A Single Institution's Experience*. *Pediatr Crit Care Med*, 2019. **20**(10): p. 980-985.
65. Ledergerber, K., et al., *Impact of Additional Administration of von Willebrand Factor Concentrates to Thrombocyte Transfusion in Perioperative Bleeding in Cardiac Surgery*. *Transfus Med Hemother*, 2024. **51**(1): p. 22-31.
66. Wolf, J., et al., *Treatment Algorithm for Patients With von Willebrand Syndrome Type 2A and Congenital Heart Disease-A Treatment Algorithm May Reduce Perioperative Blood Loss in Children With Congenital Heart Disease*. *Pediatr Crit Care Med*, 2022. **23**(10): p. 812-821.
67. Cavalcanti, P.E., et al., *Stratification of complexity in congenital heart surgery: comparative study of the Risk Adjustment for Congenital Heart*

- Surgery (RACHS-1) method, Aristotle basic score and Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio- Thoracic Surgery (STS-EACTS) mortality score. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2015. 30(2): p. 148-58.*
68. Faraoni, D., et al., *Incidence and Predictors for Postoperative Thrombotic Complications in Children With Surgical and Nonsurgical Heart Disease. Ann Thorac Surg, 2016. 102(4): p. 1360-7.*
  69. Hanson, S.J., et al., *Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children with cardiac disease. Pediatr Cardiol, 2012. 33(1): p. 103-8.*
  70. Cholette, J.M., et al., *Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2007. 84(4): p. 1320-5.*
  71. Manlhiot, C., et al., *Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. Circulation, 2011. 124(14): p. 1511-9.*
  72. Dutta, P., et al., *Perioperative Hyper-coagulation and Thrombosis: Cost Analysis After Congenital Heart Surgery. Pediatr Cardiol, 2025. 46(5): p. 1328-1339.*
  73. Faraoni, D., et al., *Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. 31(6): p. 1943-1948.*
  74. De Oliveira, N.C., et al., *Prevention of early sudden circulatory collapse after the Norwood operation. Circulation, 2004. 110(11 Suppl 1): p. II133-8.*
  75. Al Jubair, K.A., et al., *Results of 546 Blalock-Taussig shunts performed in 478 patients. Cardiol Young, 1998. 8(4): p. 486-90.*
  76. Fenton, K.N., et al., *Interim mortality in infants with systemic-to-pulmonary artery shunts. Ann Thorac Surg, 2003. 76(1): p. 152-6; discussion 156-7.*
  77. Li, J.S., et al., *Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? Circulation, 2007. 116(3): p. 293-7.*
  78. Wells, W.J., et al., *Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. Ann Thorac Surg, 2005. 79(6): p. 2072-6.*
  79. Coon, P.D., et al., *Thrombus formation after the Fontan operation. Ann Thorac Surg, 2001. 71(6): p. 1990-4.*
  80. Idorn, L., et al., *Thromboembolic complications in Fontan patients: population-based prevalence and exploration of the etiology. Pediatr Cardiol, 2013. 34(2): p. 262-72.*
  81. Kaulitz, R., et al., *Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. 129(3): p. 569-75.*
  82. d'Udekem, Y., et al., *The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. Circulation, 2007. 116(11 Suppl): p. I157-64.*

83. Todd Tzanetos, D.R., et al., *Prospective study of the incidence and predictors of thrombus in children undergoing palliative surgery for single ventricle physiology*. Intensive Care Med, 2012. **38**(1): p. 105-12.
84. Vida, V.L., et al., *The Coagulative Profile of Cyanotic Children Undergoing Cardiac Surgery: The Role of Whole Blood Preoperative Thromboelastometry on Postoperative Transfusion Requirement*. Artif Organs, 2016. **40**(7): p. 698-705.
85. Loeffelbein, F., et al., *Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. **19**(6): p. 926-32.
86. Hashmi, S.K., et al., *Pediatric Acquired von Willebrand Syndrome in Cardiopulmonary Disorders: Do Laboratory Abnormalities Predict Bleeding Risk?* J Pediatr Hematol Oncol, 2017. **39**(2): p. 121-125.
87. Mohamed, O., et al., *Leber und Gerinnung*. Gastroenterologie up2date, 2016. **12**(01): p. 75-88.
88. Vitanova, K., et al., *Reasons for Failure of Systemic-to-Pulmonary Artery Shunts in Neonates*. Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **67**(1): p. 2-7.
89. Vorisek, C.N., et al., *High-dose heparin is associated with higher bleeding and thrombosis rates in pediatric patients following cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **158**(4): p. 1199-1206.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Frau Dr. Vanya Icheva (Co-Betreuer) und Herrn Prof. Dr. Harry Magunia (Habituierter Betreuer) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Vanya Icheva.

Sämtliche Daten wurden von mir eigenständig erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Gunnar Blumenstock durch mich.

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

Tübingen, den 12.11.2025

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Harry Magunia für die freundliche Weiterbetreuung meines Promotionsthemas, seine engagierte Unterstützung mit stets wertvollen Anregungen und schnellem Feedback sowie die stets gute Erreichbarkeit.

Ebenfalls großer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Vanya Icheva für das entgegengebrachte Vertrauen, die wertvolle Unterstützung und Hilfe bei Fragen und Problemen. Außerdem möchte ich mich noch bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock für die engagierte Beratung bei der statistischen Auswertung herzlich bedanken.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mich während der gesamten Arbeit unermüdlich unterstützt und motiviert hat.