

Aus der  
Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin

**Evaluation des Effektes der Applikation von Faktor XIII  
Präparaten im Rahmen von Blutungssituationen in der  
Intensivmedizin**

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

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

**vorgelegt von  
Hosch, Luisa Katharina**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Straub

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Rath

Tag der Disputation: 21.07.2021

## **Widmung**

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern und Großeltern.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	9
1. Einleitung .....	11
1.1. Hämostase .....	11
1.1.1. Initialphase .....	12
1.1.2. Amplifikationsphase .....	13
1.1.3. Propagationsphase .....	13
1.1.4. Aktivierung der Blutgerinnung durch Faktor XII .....	14
1.2. Einordnung von FXIII in die plasmatische Blutgerinnung .....	15
1.2.1. Historischer Hintergrund .....	15
1.2.2. Molekularer Aufbau von FXIII .....	15
1.2.3. Aktivierung und Regulation von FXIII .....	17
1.3. Ursache eines FXIII-Mangels .....	18
1.3.1. Angeborener FXIII-Mangel .....	18
1.3.2. Erworbenener FXIII-Mangel .....	19
1.4. Klinik eines erworbenen FXIII-Mangels .....	20
1.5. Diagnostik eines erworbenen FXIII-Mangels .....	20
1.6. Therapie eines erworbenen FXIII-Mangels .....	21
1.7. Fibrogammin® 250/1250 .....	22
1.7.1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	22
1.7.2. Leitlinien zum Einsatz von Fibrogammin® .....	23
1.8. Fragestellung .....	24

2. Material und Methodik .....	25
2.1. Material .....	25
2.1.1. Patientenkollektiv .....	25
2.1.2. Studienprotokoll .....	27
2.1.3. Verwendete Materialien .....	27
2.2. Methodik .....	28
2.2.1. Datenerfassung .....	28
2.2.2. Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von der Fibrogammin®-Dosis .....	29
2.2.3. Statistische Auswertung .....	30
3. Ergebnisse .....	32
3.1. Deskriptive Statistik.....	32
3.1.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	32
3.1.2. Lokalisation der akuten Blutung.....	34
3.1.3. Hauptdiagnosen und operative Eingriffe.....	37
3.1.4. Einsatz von gerinnungshemmenden Substanzen.....	39
3.1.5. Einsatz von extrakorporalen Verfahren.....	40
3.1.6. Todesfälle während des Aufenthalts auf Station 39.....	41
3.1.7. Test auf Normalverteilung .....	41
3.2. Vergleichbarkeit der Gruppen .....	42
3.2.1. Vergleich der Ausgangswerte der FXIII-Aktivität .....	42
3.2.2. Vergleich zum Gerinnungsstatus vor der Fibrogammin®-Gabe .....	43
3.2.3. Vergleich zum Gerinnungsstatus nach der Fibrogammin®-Gabe .....	44
3.2.4. Vergleich zum Einsatz gerinnungshemmender Substanzen .....	46
3.2.5. Vergleich zum Einsatz Extrakorporaler Verfahren .....	47
3.3. Rangkorrelationsanalyse nach Spearman .....	48
3.4. Anstieg der FXIII-Aktivität .....	50

3.4.1. Wilcoxon-Vorzeichen-Test.....	50
3.5. Auswirkung von Fibrogammin® auf die Blutungssituation .....	51
3.5.1. Exakter-Fisher-Test.....	51
3.5.2. Logistische Regressionsanalyse .....	53
3.6. Auswirkung von Fibrogammin® auf Thromboembolien .....	55
4. Diskussion .....	58
4.1. Ergebnisdiskussion im Rahmen der aktuellen Studienlage .....	58
4.1.1. Effektivität von Fibrogammin®.....	58
4.1.2. Risiko für Thromboembolien.....	64
4.1.3. Non-Responder.....	66
4.2. Limitationen der Studie .....	67
4.3. Schlussfolgerung .....	68
5. Zusammenfassung .....	69
6. Literaturverzeichnis .....	70
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	77
8. Danksagung .....	78

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Flussdiagramm: Darstellung des Patientenkollektivs .....	25
Abb. 2 Kreisdiagramm: Blutungslokalisierung der Gruppe $\leq 15$ IE/kgKG .....	36
Abb. 3 Kreisdiagramm: Blutungslokalisierung der Gruppe $>15$ IE/kgKG .....	36
Abb. 4 Streudiagramm: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman .....	49
Abb. 5 Boxplot: Verlauf der FXIII-Aktivität .....	50
Abb. 6 Balkendiagramm: Auswirkung auf die Blutungssituation.....	52
Abb. 7 Balkendiagramm: Auswirkung auf das Risiko einer Thromboembolie ..	56

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Patientencharakteristika .....	32
Tab. 2 Blutungslokalisationen.....	35
Tab. 3 Hauptdiagnosen .....	38
Tab. 4 Operative Eingriffe während des Klinikaufenthalts .....	39
Tab. 5 Dosierungen der gerinnungshemmenden Substanzen .....	40
Tab. 6 Einsatz von extrakorporalen Verfahren .....	41
Tab. 7 Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert der FXIII-Aktivität 1 .....	42
Tab. 8 Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert der FXIII-Aktivität 2 .....	42
Tab. 9 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus vor Fibrogammin® 1 .....	43
Tab. 10 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus vor Fibrogammin® 2 .....	44
Tab. 11 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus nach Fibrogammin® 1 .....	45
Tab. 12 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus nach Fibrogammin® 2 .....	45
Tab. 13 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungshemmende Substanzen 1 .....	46
Tab. 14 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungshemmende Substanzen 2 .....	47
Tab. 15 Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren .....	47
Tab. 16 Exakter-Fisher-Test: Extrakorporale Verfahren.....	48
Tab. 17 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.....	48
Tab. 18 Wilcoxon-Test 1.....	51
Tab. 19 Wilcoxon-Test 2.....	51
Tab. 20 Kreuztabelle: Auswirkung auf die Blutungssituation.....	52
Tab. 21 Exakter-Fisher-Test: Auswirkung auf die Blutungssituation .....	53

Tab. 22 Logistische Regressionsanalyse 1 .....	53
Tab. 23 Logistische Regressionsanalyse 2 .....	54
Tab. 24 Logistische Regressionsanalyse 3 .....	54
Tab. 25 Lokalisation der Thromboembolie .....	55
Tab. 26 Kreuztabelle: Thromboembolie .....	56
Tab. 27 Exakter-Fisher-Test: Thromboembolie .....	57



## Abkürzungsverzeichnis

<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>ECLS</b>	Extracorporeal Life Support
<b>ECMO</b>	Extracorporeal Membrane Oxygenation
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>Faktor I / FI</b>	Fibrinogen
<b>Faktor Ia / FIa</b>	Fibrin
<b>Faktor II / FII</b>	Prothrombin
<b>Faktor IIa / FIIa</b>	Thrombin
<b>Faktor III / FIIIa</b>	Gewebethromboplastin, CD142, tissue factor
<b>Faktor IV / FIV</b>	Calcium
<b>Faktor V / FV</b>	Proaccelerin
<b>Faktor VI / FVI / FVa</b>	aktiviertes Proaccelerin / Accelerin
<b>Faktor VII / FVII</b>	Proconvertin / Prothrombinogen
<b>Faktor VIIa / FVIIa</b>	aktiviertes Proconvertin
<b>Faktor VIII / FVIII</b>	antihämophiler Faktor A
<b>Faktor VIIIa / FVIIIa</b>	aktivierter antihämophiler Faktor A
<b>Faktor IX / FIX</b>	antihämophiler Faktor B, Christmas-Faktor
<b>Faktor IXa / FIXa</b>	aktivierter antihämophiler Faktor B
<b>Faktor X / FX</b>	Stuart-Prower-Faktor
<b>Faktor Xa / FXa</b>	aktivierter Stuart-Prower-Faktor
<b>Faktor XI / FXI</b>	Plasma-Thromboplastin-Antecedent / Rosenthal-Faktor
<b>Faktor XIa / FXIa</b>	aktivierter Plasma-Thromboplastin-Antecedent

<b>Faktor XII / FXII</b>	Hageman-Faktor
<b>Faktor XIIa / FXIIa</b>	aktivierter Hageman-Faktor
<b>Faktor XIII / FXIII</b>	Fibrinstabilisierender Faktor / Laki- Lóránd-Faktor
<b>Faktor XIIIa / FXIIIa</b>	aktivierter Fibrinstabilisierender Faktor
<b>FFP</b>	Fresh Frozen Plasma
<b>FiO<sub>2</sub></b>	inspiratorische Sauerstofffraktion
<b>GCS</b>	Glasgow-Coma-Scale
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine
<b>ICCA</b>	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
<b>IE</b>	internationale Einheiten
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IQR</b>	Interquartilbereich
<b>kgKG</b>	Kilogramm pro Kilogramm Körpergewicht
<b>LVAD</b>	Left Ventricular Assist Device
<b>MAP</b>	Mean Arterial Pressure
<b>NSTEMI</b>	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
<b>PaO<sub>2</sub></b>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
<b>PTT</b>	Partial Thromboplastin Time
<b>RVAD</b>	Right Ventricular Assist Device
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>STEMI</b>	ST-Elevation Myocardial Infarction
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>THG</b>	Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
<b>vWF</b>	Von-Willebrand-Faktor
<b>ZVK</b>	zentraler Venenkatheter

# 1. Einleitung

## 1.1. Hämostase

Die Hämostase ermöglicht einem Organismus beschädigte Blutgefäße zu verschließen, Thromben nach Wiederherstellung der Gefäßwandintegrität zu beseitigen und den flüssigen Zustand des Blutflusses zu gewährleisten (Versteeg et al., 2013).

Zwei Hauptkomponenten lassen sich unterscheiden: die primäre und die sekundäre Hämostase. Bei der primären Hämostase werden Thrombozyten aktiviert und aggregieren an der verletzten Stelle des Endothels. Die sekundäre Hämostase bewirkt die Bildung eines unlöslichen Komplexes aus Fibrinpolymeren. Dieser vernetzt sich mit den aggregierten Thrombozyten und bildet so einen stabilen Thrombus (Gale, 2011). Beide Prozesse laufen simultan im Plasma ab (Falati et al., 2002). Im Folgenden sollen die Abläufe der sekundären Hämostase genauer erläutert werden.

In den 1960er Jahren entwickelten Davie und Ratnoff das Modell eines Wasserfalls der Gerinnung. Zeitgleich entstand das Modell der Blutgerinnungskaskade nach Macfarlane. In den Modellen wurde vermutet, dass zwei voneinander getrennte intrinsische und extrinsische Systeme die Aktivierung des Stuart-Prower-Faktors (FX) bewirken. Beide Systeme münden in eine gemeinsame Endstrecke (Davie and Ratnoff, 1964) (Macfarlane, 1964).

Neuere Untersuchungen von 2001 ergaben ein zellbasiertes Modell nach Hoffman und Monroe, bei dem die Regulation der Blutgerinnung an verschiedenen Zelloberflächen stattfindet. Der Ablauf kann in drei überlappende Phasen unterteilt werden. Die Initialphase, in der kleine Mengen aktivierter Gerinnungsfaktoren produziert werden, die Amplifikationsphase, in der sich die Anzahl aktiver Gerinnungsfaktoren stark erhöht und die Propagationsphase, in der Gerinnungsfaktoren an die Membran von aktivierten Thrombozyten binden und ein Thrombus entsteht (Hoffman and Monroe, 2001).

### 1.1.1. Initialphase

Der Tissue Faktor (TF) ist ein Membranrezeptor, der sich auf den Oberflächen von subendothelialen Zellen befindet. Zu diesen Zellen gehören unter anderem glatte Muskelzellen, Fibroblasten und Makrophagen. Ist das Endothel der Blutgefäße intakt, hat dieser Rezeptor keinen Kontakt zum Blutfluss. Kommt es allerdings zu einer Beschädigung des Endothels oder einer Entzündung, nimmt der TF eine aktive Form an (Hoffman, 2003). Hepatozyten synthetisieren die Vitamin-K-abhängige Serinprotease Proconvertin (FVII) und setzen diese in das Blutplasma frei. Die Aktivierung von FVII ist nicht vollständig geklärt (Vadivel and Bajaj, 2012). Zunächst wurde vermutet, dass die FVII-aktivierende Protease eine Aktivierung zu FVIIa bewirkt. Aktuelle Untersuchungen ergaben allerdings, dass die direkte Wirkung dieser Protease auf FVII zu vernachlässigen ist und vielmehr für die proteolytische Spaltung des Tissue-Factor-Pathway-Inhibitors zuständig ist (Zeerleder, 2018). Die Gerinnungsfaktoren Thrombin, FXa (Radcliffe and Nemerson, 1975) und FIXa (Masys et al., 1982) können FVII aktivieren. Hierbei hat FXa die größte Wirkung (Butenas and Mann, 1996). Zusätzlich kann sich FVIIa autoaktivieren (Pedersen et al., 1989). Bei der Aktivierung wird die Peptidbindung zwischen Arg-c15 (Stelle 152) und Ile-c16 (Stelle 153) gespalten (Vadivel and Bajaj, 2012). FVIIa hat eine geringe Affinität zu negativ geladenen prokoagulatorischen Membranoberflächen. Erst mit Hilfe des Membranrezeptors TF kann FVIIa an die Zelloberfläche binden und seine enzymatische Aktivität entfalten (Pedersen et al., 1990). Dieser Calcium-abhängige Komplex aus TF und FVIIa bewirkt die Aktivierung des im Plasma zirkulierenden Proenzym anti-hämophiler Faktor B (FIX) zu FIXa. Dabei werden die Peptidbindungen zwischen Arg145 und Ala146 sowie Arg-c15 (Stelle 180) und Val-c16 (Stelle 181) proteolytisch gespalten (Vadivel and Bajaj, 2012). Des Weiteren aktiviert dieser Komplex FX zu FXa, indem die Peptidbindung zwischen Arg-c15 (Stelle 194) und Ile-c16 (Stelle 195) proteolytisch gespalten wird (Yoshitake et al., 1985). Diese Abläufe wurden historisch dem extrinsischen System zugeordnet (Gale, 2011). Proaccelerin (FV) wird von Megakaryozyten synthetisiert (Chiu et al., 1985). Es zirkulieren 80% im Blut und 20% befinden sich in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten (Tracy et al., 1982). Damit sich der Calcium-abhängige Prothrombinase-

Komplex aus FVa und FXa bilden kann, muss FV zunächst durch Thrombin zu Accelerin (FVa/FVI) aktiviert werden. Dabei werden drei Peptidbindungen zwischen Arg-709 und Ser-710, Arg-1018 und Thr-1019 sowie zwischen Arg-1545 und Ser-1546 proteolytisch gespalten (Jenny et al., 1987). Der Prothrombinase-Komplex befindet sich auf TF-exprimierenden Zellen und bewirkt die Umwandlung von Prothrombin (FII) in Thrombin (FIIa). Das Ergebnis sind allerdings nur kleine Mengen der Serinprotease Thrombin (Monroe et al., 1996).

### **1.1.2. Amplifikationsphase**

Um größere Mengen Thrombin herzustellen, werden weitere Abläufe im Rahmen einer positiven Feedback-Schleife in Gang gesetzt (Lane et al., 2005). In der Amplifikationsphase kommen zirkulierende Thrombozyten in Kontakt mit der langsam steigenden Menge an Thrombin und werden dadurch aktiviert. Daraufhin heften sich die Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand. Thrombin bewirkt ein positives Feedback für die Aktivierung der Blutgerinnung. FV wird aus den  $\alpha$ -Granula aktivierter Thrombozyten freigesetzt und durch Thrombin zu FVa aktiviert (Versteeg et al., 2013). Der antihämophile Faktor A (FVIII) liegt im Plasma an das Glykoprotein von Willebrand Faktor gebunden vor. Der vWF befindet sich im Blutplasma, in der subendothelialen Matrix, in Granula von Endothelzellen und in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten (Sadler, 1998). Thrombin aktiviert FVIII zu FVIIIa (Hultin and Jesty, 1981) sowie den Rosenthal-Faktor (FXI) zu FXIa (Lewis et al., 1985). Historisch wurden diese Abläufe dem intrinsischen System zugeordnet (Gale, 2011).

### **1.1.3. Propagationsphase**

Die Propagationsphase spielt sich unter anderem an der Zelloberfläche von Thrombozyten ab. FXIa bewirkt, wie auch der Komplex aus TF und FVIIa, die Aktivierung von FIX zu FIXa. FIXa diffundiert zu aktivierten Thrombozyten und bildet dort als Co-Faktor von FVIIIa den Tenase-Komplex. Auf der Oberfläche von Phosphatidylserin-exprimierenden Zellmembranen bewirkt der Tenase-Komplex zusätzlich zum Komplex aus TF und FVIIa eine Aktivierung von FX zu

FXa. Nach dieser Reaktion bildet FXa mit FVa einen Komplex, der große Mengen an Thrombin produziert. Dieses spaltet Fibrinogen (FI) in Fibrin (FIa). Die entstandenen Monomere lagern sich zu einem instabilen Fibringerinnsel zusammen (Versteeg et al., 2013). Die Protransglutaminase Fibrin-stabilisierender-Faktor (FXIII) wird unter anderem durch Thrombin zu FXIIIa gespalten (Takagi and Doolittle, 1974). Als finaler Endschnitt katalysiert FXIIIa die Quervernetzung von Fibrinmonomeren zu einem stabilen Blutgerinnsel aus Fibrinpolymeren. Diese Interaktion wird durch die  $\alpha$ C-Domäne von Fibrin vermittelt (Weisel et al., 1985). FXIII wird erst aktiviert, wenn eine kritische Menge an Fibrinpolymeren im Plasma überschritten ist. Die Plasmakonzentration von FXIII liegt bei durchschnittlich  $0,07\mu\text{M}$  und die von Fibrinogen bei  $9\mu\text{M}$ . Das Molverhältnis beträgt 1:100. Die Aktivierung von FXIII beginnt, wenn 1–2% des Fibrinogens in Fibrinpolymere umgewandelt wird (Ariens et al., 2002). FXIII gewährleistet den Schutz gegenüber proteolytischem Abbau durch Plasmin, indem es den Einbau von  $\alpha_2$ -Antiplasmin, Plasmin-Activator-Inhibitor-2 und Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor bewirkt (Muszbek et al., 2011).

#### **1.1.4. Aktivierung der Blutgerinnung durch Faktor XII**

Der Hageman-Faktor (FXII) ist Teil des historisch benannten intrinsischen Systems. Die Aktivierung der sekundären Hämostase ist auch ohne FXII möglich. Es wurde bewiesen, dass das Zusammenspiel von TF und FVII ohne die Mitwirkung von FXII eine physiologische Aktivierung von FX erreicht (Nemerson, 1966) (Williams and Norris, 1966). Thrombin bewirkt FXII-unabhängig die Aktivierung von FXI zu FXIa und kann sich zudem autoaktivieren (Naito and Fujikawa, 1991).

FXII wird größtenteils in Hepatozyten synthetisiert und kann sich durch die Bindung an negativ geladene Oberflächen, wie Polyphosphate (Smith et al., 2006), Kollagen (Cochrane and Griffin, 1982), extrazelluläre RNA (Kannemeier et al., 2007), DNA oder Histone (Noubouossie et al., 2017) von dem Proenzym FXII zu der Serinprotease FXIIa autoaktivieren. Die Polyphosphat-abhängige Aktivierung von FXII führt zu einer höheren Stabilität des Fibringerinnsels (Versteeg et al., 2013). FXIIa kann die im Plasma zirkulierenden Proenzyme FXI

und Präkallikrein in ihre aktiven Formen FXIa und Kallikrein umformen. Diese Reaktion findet in Anwesenheit von hochmolekularem Kininogen statt, welches bei Endothelschädigung durch die Bindung an Proteine der extrazellulären Matrix aktiviert wird (Naudin et al., 2017).

FXIa führt in Anwesenheit von Calcium-Ionen zur Aktivierung von FIX zu FIXa durch Spaltung der Peptidbindung zwischen Arg 146 und Ala 147 sowie Arg 180 und Val 181 (Di Scipio et al., 1978). FIXa kann, wie in der Propagationsphase beschrieben, den Tenase-Komplex bilden. Das Kallikrein aktiviert wiederum FXII und führt somit zu einem positiven Feedback (Schmaier, 2016). Aktuelle Studien lassen vermuten, dass FXIIa neben der Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse auch weitere Aufgaben wie die Aktivierung des Komplementsystems ausführt (Didiasova et al., 2018).

## **1.2. Einordnung von FXIII in die plasmatische Blutgerinnung**

### **1.2.1. Historischer Hintergrund**

1948 entdeckten Laki und Lorand den Fibrinstabilisierenden-Faktor (Laki and Lorand, 1948) (Lorand, 1948). 1960 konnten Duckert et al. zeigen, dass die Prädisposition für Blutungen eines Patienten, auf den Mangel an Fibrinstabilisierendem-Faktor zurückgeführt werden kann (Duckert et al., 1960). Zur Namensgebung Faktor XIII kam es 1963 durch das International Committee for the Standardization of the Nomenclature of the Blood Clotting Factors (Muszbek et al., 2011). Gegründet wurde dieses 1954 und nennt sich heutzutage Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH, 2018). Die FXIII-Aktivität im Plasma wird in Prozent angegeben.

### **1.2.2. Molekularer Aufbau von FXIII**

Der plasmatische Gerinnungsfaktor XIII ist molekular betrachtet ein Heterotetramer. Im Plasma liegt FXIII als Protransglutaminase vor. Wird dieses Proenzym aktiviert entsteht die Transglutaminase FXIIIa. Das Heterotetramer

(FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) besteht aus zwei katalytischen A-Einheiten (FXIII-A<sub>2</sub>) und zwei regulatorischen B-Einheiten (FXIII-B<sub>2</sub>) (Schwartz et al., 1973). Die Bindungskonstante liegt bei 10<sup>-7</sup> – 10<sup>-9</sup> M (Singh et al., 2019). Die Bildung von FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> erfordert zwei Schritte. Voraussetzung hierfür ist die Flexibilität der FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit. Die Monomere der FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit können sich der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit durch eine Konformationsänderung anpassen. Hierbei bleibt die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit weitgehend unverändert (Singh et al., 2019). Der Referenzbereich für FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> in humanem Plasma beträgt 14–28 mg/L bzw. 69-133% (Katona et al., 2000). Im Plasma sind die FXIII-Moleküle über die FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit größtenteils an Fibrinogen mit einer Bindungskonstante von etwa 10<sup>-8</sup> M gebunden. Diese Bindung ist Calcium-unabhängig (Greenberg and Shuman, 1982). Die durchschnittliche Halbwertszeit von FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> im Plasma beträgt 6 - 9 Tage (Adam et al., 2017).

Die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit ist ein Dimer und wird vorwiegend im Knochenmark synthetisiert. Ein Monomer setzt sich inklusive der Starter-Aminosäure Methionin jeweils aus 732 Aminosäuren zusammen. Die molekulare Masse beträgt 83 kDa (Muszbek et al., 2011). Am N-terminalen Ende befindet sich ein aktivierendes Peptid (Rest 1–37). Zusätzlich besteht die A-Untereinheit aus einer  $\beta$ -sandwich-Domäne (Rest 38–183), einer central-core-Domäne (Rest 184–515), einer  $\beta$ -barrel-1-Domäne (Rest 516–627) und einer  $\beta$ -barrel-2-Domäne (Rest 628–731) (Weiss et al., 1998). Die central-core-Domäne enthält drei katalytische Reste: Cys-314, His-373 und Asp-396 (Yee et al., 1994). Die  $\beta$ -barrel-2-Domäne besteht ausschließlich aus der Sekundärstruktur  $\beta$ -Faltblatt. Diese findet sich neben einigen wenigen  $\alpha$ -Helix-Strukturen auch größtenteils in der  $\beta$ -barrel-1-Domäne und der  $\beta$ -sandwich-Domäne. Die Sekundärstruktur der central-core-Domäne beinhaltet  $\beta$ -Faltblatt und  $\alpha$ -Helix. Diese Domäne kann in eine NH<sub>2</sub>-terminale (Rest 189–332) und eine COOH-terminale (Rest 333–515) Subdomäne unterteilt werden (Muszbek et al., 2011). Die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit ist als Homodimer auch in Chondrozyten, Osteoblasten, Osteozyten (Nurminskaya and Kaartinen, 2006), Thrombozyten, Monozyten (Poon et al., 1989), Precursor-Zellen der Monozyten sowie in Monozyten-abgeleiteten Makrophagen wie Alveolar-Makrophagen und tumor-assoziierte Makrophagen (Adany and Bardos, 2003) zu finden. Die



Aktivierung wird durch die Calcium-Bindungsstelle an der Oberfläche der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit vermittelt. Eine bedeutende Rolle spielen dabei das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe im Rückgrat der Aminosäure Ala457 sowie die Carboxyl-Gruppen der Seitenketten der Aminosäuren Glu485 und Glu490 (Fox et al., 1999). Die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit ist im Plasma überwiegend an die FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit gebunden.

Die FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit wird als Glykoprotein in der Leber synthetisiert und besteht aus 641 Aminosäuren. Es liegt als Dimer vor und die molekulare Masse beträgt etwa 80 kDa (Muszbek et al., 2011). Vermutet wird, dass es sich aus zehn Sushi-Domänen zusammensetzt, die jeweils aus etwa 60 Aminosäureresten und zwei Disulfid-Brücken bestehen (Singh et al., 2019). Für die Dimerisierung verbindet sich vermutlich die 4. Sushi-Domäne der einen mit der 9. Sushi-Domäne der anderen Untereinheit. Die Sushi-Domänen 1 und 2 bewirken die Interaktion mit der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit (Souri et al., 2008). Die Oberflächen der N-terminalen Sushi-Domänen haben eine positive Ladung, welche eine Interaktion mit anderen Molekülen wie beispielsweise Fibrinogen ermöglicht (Singh et al., 2019). Die durchschnittliche Konzentration der FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit liegt bei 0,26 – 0,28 µmol/L in humanem Plasma. Etwa 50% der FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit liegen in einem Komplex mit der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit vor. Die anderen 50% der Moleküle sind ungebunden im Plasma zu finden (Yorifuji et al., 1988).

### **1.2.3. Aktivierung und Regulation von FXIII**

FXIII spielt eine wichtige Rolle für den physiologischen Ablauf der sekundären Hämostase. Der aktivierte FXIIIa führt zu einer kovalenten Vernetzung von Fibrin-fibrillen und verstärkt die Verankerung des Blutgerinnsels unter Einbeziehung von Thrombozyten am Endotheldefekt. Dadurch kann ein mechanisch stabiles Gerinnsel gewährleistet werden (Adam et al., 2017). Zusätzlich spielt FXIII eine Rolle in der Angiogenese, der Wundheilung und der Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft (Fahlbusch et al., 2018).

FXIII wird durch die Serinprotease Thrombin in Anwesenheit von Calcium-Ionen aktiviert. Dabei wird das aktivierende Peptid am NH<sub>2</sub>-Terminus einer der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheiten zwischen Arg37 und Gly38 proteolytisch gespalten (Muszbek et al., 2011). Vermutet wird, dass auch andere Serinproteasen eine Thrombin-unabhängige Aktivierung von FXIII bewirken können. Dies sind unter anderem FXa (McDonagh and McDonagh, 1975) und die Mannose-bindende-Lektin-assoziierte Serinprotease 1 (MASP1) (Krarup et al., 2008). Die Abspaltung schwächt die Bindung zwischen den Untereinheiten wodurch sich in Anwesenheit von Calcium-Ionen die FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit ablösen kann. Die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit wandelt sich in eine enzymatisch aktive Form um (Muszbek et al., 2011). Die FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit bleibt dabei an Fibrin gebunden wohingegen sich die FXIII-B<sub>2</sub>-Untereinheit ablöst und frei im Plasma vorliegt. Die chemischen Vorgänge der Aktivierung sind noch nicht abschließend geklärt (Muszbek et al., 2011). Beobachtet wurde, dass innerhalb der central-core-Domäne Lys 73 und Lys 221 acetyliert werden. Außerdem werden Cys 314 und Cys 409 alkyliert. Innerhalb der  $\beta$ -barrel-2-Domäne wird Cys 695 alkyliert (Turner et al., 2004). Des Weiteren konnte herausgefunden werden, dass sich Cys238 und Cys327 in der Nähe des aktivierenden Peptids verändern und Lys68 innerhalb der  $\beta$ -sandwich-Domäne acetyliert wird (Sabo et al., 2007).

### **1.3. Ursache eines FXIII-Mangels**

#### **1.3.1. Angeborener FXIII-Mangel**

Kongenitaler FXIII-Mangel wird entweder durch einen Defekt im FXIII-A- oder FXIII-B-Gen bedingt. Es handelt sich um einen autosomal-rezessiven Erbgang (Palla et al., 2015). Das FXIII-A-Gen (F13A) befindet sich auf Chromosom 6 an der Stelle 6p24–p25 (Board et al., 1988), wohingegen sich das Gen für die FXIII-B-Untereinheit (F13B) auf Chromosom 1 mit der Position 1q31–q32.1 befindet (Ichinose et al., 1986).

### 1.3.2. Erworbener FXIII-Mangel

Es gibt immunabhängige und immununabhängige Ursachen des erworbenen FXIII-Mangels. Die Ursachenabklärung ist von großer Bedeutung, da sich die jeweilige Therapie unterscheidet (Yan et al., 2018).

Es kann zu einer immunbedingten Entwicklung von inhibitorischen Autoantikörpern gegen FXIII oder FXIIIa kommen. Diese können idiopathisch oder medikamenten-induziert entstehen. Tosetto et al. vermuten, dass Isoniazid, Penicillin und Phenytoin dabei eine Rolle spielen (Tosetto et al., 1993). Außerdem können sich Autoantikörper im Rahmen von malignen Grunderkrankungen wie Leukämien und myeloproliferativen Erkrankungen (Kohler et al., 2011) sowie Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis (Weinberg et al., 1991), systemischer Lupus erythematodes (Ahmad et al., 1996) oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Lorenz et al., 1996) entwickeln. Die inhibitorischen Autoantikörper vermindern die FXIII-Aktivität durch Neutralisierung von FXIIIa, Erhöhung der Ausscheidung oder Hemmung der Bindung von FXIII an Fibrin (Beckman et al., 2018).

Zu den immununabhängigen Ursachen zählen verstärkter Verbrauch und verminderte Synthese von FXIII. Dies kann durch eine akute Blutungssituation, Verdünnungseffekte oder als Komorbidität auftreten (Yan et al., 2018). FXIII-Mangelzustände konnten vermehrt bei kardiochirurgischen Eingriffen, großer Tumorchirurgie, Verbrennungen, Trauma und im Rahmen von Sepsis, Lebersynthesestörungen (Adam et al., 2017), Purpura Schönlein-Henoch und disseminierter intravasaler Gerinnung sowie Lungenarterienembolien und Schlaganfällen (Kohler et al., 2011) nachgewiesen werden. Auch der Einsatz von extrakorporalen Verfahren scheint mit einem FXIII-Mangelzustand assoziiert zu sein. Untersucht wurde dies im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung (Kalbhenn et al., 2015). Die ECMO ermöglicht eine Unterstützung der Lungenfunktion. Zu den Komplikationen zählt unter anderem die Ausbildung einer Koagulopathie, welche durch thrombotische und hämorrhagische Vorfälle gekennzeichnet ist (Straub, 2019).

## **1.4. Klinik eines erworbenen FXIII-Mangels**

Die Symptome sind sehr vielfältig und reichen von kleineren Hautblutungen bis zu lebensbedrohlichen Blutungssituationen (Adam et al., 2017).

## **1.5. Diagnostik eines erworbenen FXIII-Mangels**

Ein FXIII-Mangel ist mit herkömmlichen Gerinnungstests, wie PTT, Quick-Wert, INR-Wert, Fibrinogen-Konzentration, Thrombozytenzahl und -funktion nicht nachweisbar (Hsieh and Nugent, 2008). Daher müssen spezielle Testverfahren angewendet werden. Mit qualitativen Verfahren lässt sich ein absoluter FXIII-Mangel nachweisen. Um Werte für die FXIII-Aktivität zu erhalten, werden quantitative Verfahren genutzt.

Das Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society of Thrombosis and Haemostasis empfiehlt folgende diagnostische Reihenfolge:

Als ein erstes Screening dient ein quantitativer funktionaler Assay für die FXIII-Aktivität. Dabei wird entweder die Ammoniakfreisetzung während der Transglutaminasereaktion (z.B. Berichrom® Factor XIII Assay) oder die kovalente Verbindung von markierten Aminen mit einem Proteinsubstrat eines Testkits gemessen. Ist die FXIII-Aktivität im Plasma vermindert, sollte weitere Diagnostik eingeleitet werden.

Für die Messung des FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-Antigens im Plasma stehen verschiedene ELISA-Tests zur Verfügung. Ist das Antigen vermindert, können mit Hilfe von weiteren ELISA-Tests spezifisch die Antigene für FXIII-A und FXIII-B bestimmt werden. Auch das Lysat von Thrombozyten kann verwendet werden, um die FXIII-Aktivität und das FXIII-A-Antigen zu bestimmen.

Um inhibitorische Autoantikörper zu identifizieren, sollte das Patientenplasma auf neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper mit Hilfe von ELISA-Tests untersucht werden.

Der qualitative oder semiquantitative SDS-Page-Test kann die Quervernetzung von Fibrinpolymeren beurteilen. Somit wird die Qualität des Fibrinogens im Plasma erfasst.

Kongenitale FXIII-Mangelzustände können anhand von molekulargenetischen Verfahren aufgeklärt werden (Kohler et al., 2011).

## **1.6. Therapie eines erworbenen FXIII-Mangels**

Ein erworbener FXIII-Mangel wird vorwiegend mit einer Substitutionstherapie behandelt, welche im Folgenden erläutert wird. Ist der Mangel durch inhibitorische Autoantikörper entstanden, werden andere Therapiemethoden angewendet.

Im Rahmen einer Transfusionstherapie kann ein FXIII-Mangelzustand mit Hilfe von Fresh Frozen Plasma (Dosierung 300 – 600 mL/d) und Kryopräzipitat-Präparaten (Dosierung 5 – 10 U/d) bis zu einer Verbesserung der klinischen Symptome therapiert werden (Luo and Zhang, 2011). Um durch diese Präparate eine entsprechende FXIII-Substitution zu erreichen, benötigt man hohe Transfusionsmengen. Diese verstärken Verdünnungseffekte und steigern das Risiko für transfusionsbedingte Nebenwirkungen, wie die mögliche Übertragung von Infektionen. Die Indikation ist daher streng zu stellen (Adam et al., 2017). Laut Weber et al. erhöht 1 mL/kgKG Frischplasma die Faktorkonzentration im Plasma um durchschnittlich 1% (Weber et al., 2015). Im Rahmen von Massivtransfusionen kann ein FXIII-Mangel adäquat mittels FFP ausgeglichen werden (Rossaint et al., 2016).

1981 wurde das erste FXIII-Präparat zur Substitutionstherapie entwickelt, welches plazentaren Ursprungs war und heutzutage nicht mehr produziert wird. Seit 1993 ist ein aus menschlichem Plasma gewonnenes gereinigtes FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-Konzentrat zur intravenösen Substitution von akuten FXIII-Mangelzuständen und als Prophylaxe in Deutschland verfügbar – Fibrogammin® 250/1250 (CSL Behring, Marburg, Deutschland) (Adam et al., 2017). Zugelassen ist Fibrogammin® in Deutschland, Schweiz, Österreich, Belgien, Luxemburg, Frankreich, Großbritannien, Brasilien, Argentinien, Indonesien, Israel und Japan.

In den USA und Kanada ist es seit 2011/2013 unter dem Handelsnamen Corifact® (CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland) erhältlich (Solomon et al., 2016). Außerdem ist das Präparat Cluvot® (CSL-Behring GmbH, Marburg, Deutschland) in einigen anderen Regionen verfügbar. Die Halbwertszeit liegt bei durchschnittlich 7,9 Tagen (Adam et al., 2017).

Entwickelt wurde außerdem ein rekombinantes FXIIIa-Präparat, welches die aktivierte FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit enthält. Dieses ist als NovoThirteen® (Novo Nordisk A/S, Dänemark) in Dänemark und als Tretten® (Novo Nordisk A/S, Dänemark) in den USA und Kanada verfügbar. Für Deutschland hat dieses Präparat keine Zulassung. Empfohlen ist der Einsatz bei Patienten mit einem Mangel der FXIII-A<sub>2</sub>-Untereinheit. Die Halbwertszeit liegt bei circa 13,6 Tagen (Adam et al., 2017).

## **1.7. Fibrogammin® 250/1250**

Das FXIII-Konzentrat Fibrogammin® 250/1250 (CSL Behring, Marburg, Deutschland) ist in zwei verschiedenen Größen mit 250 IE oder 1250 IE auf dem Markt erhältlich. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 4 ml/min ist empfohlen. Das Präparat ist direkt nach der Injektion im Plasma verfügbar. Um einen verhältnismäßigen Wirkspiegel zu erreichen, sollte der Metabolismus beachtet werden. Fibrogammin® wird durch dieselben Mechanismen wie der körpereigene FXIII abgebaut (CSL Behring GmbH, 2018). Im Fibrinthrombus enthaltene Granulozyten setzen Proteasen, Elastasen, Cathepsin G und Matrix-Metalloproteinasen frei. Diese bewirken einerseits den proteolytischen Zerfall und andererseits den langsamen Abbau von FXIII-A und FXIII-B. Der Abbauprozess startet erst nach der Reaktion von FXIII mit Fibrinpolymeren (Adam et al., 2017).

### **1.7.1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Bezüglich der routinemäßigen Pharmakovigilanz liegt eine Datensammlung der CSL Behring zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zeitraum 1993 bis 2013 vor. Dabei sind anaphylaktische oder hypersensitive Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, der Verdacht auf Übertragung von viralen Hepatitiden,

Entwicklung von inhibitorischen Autoantikörpern und ausbleibender Effekt als Hauptnebenwirkungen aufgeführt. Die zwanzigjährige Datensammlung legt den Schluss nahe, dass Fibrogammin®/Corifact® eine geringe Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen hervorruft. Berichtet wurde über eine Rate von einer Nebenwirkung pro 22.046.000 IE verabreichtem FXIII-Präparat. Limitiert wird diese Aussage durch einige Punkte. Die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist keine Pflicht. Daraus resultiert eine hohe Dunkelziffer. Außerdem werden schwerwiegende Nebenwirkungen eher berichtet als leichte Nebenwirkungen. Des Weiteren ist es schwierig die Nebenwirkungen von FXIII-Präparaten einzuschätzen, da die meisten Patienten zusätzlich andere Medikamente einnehmen (Solomon et al., 2016). In Abhängigkeit von den klinischen Symptomen ist es erforderlich, die Indikation zur FXIII-Substitution nach Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu stellen (Adam et al., 2017).

### **1.7.2. Leitlinien zum Einsatz von Fibrogammin®**

Für den Einsatz von Fibrogammin® in perioperativen Blutungssituationen wurde 2017 eine Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Anästhesie publiziert. Aus dieser geht hervor, dass in akuten Blutungssituationen mit einer FXIII-Aktivität <30% die Verabreichung von 30 IE/kgKG Fibrogammin® befürwortet wird. Diese Empfehlung wird aufgrund der wenigen gesicherten Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Fibrogammin allerdings als schwach eingeschätzt (Kozek-Langenecker et al., 2017). In der Fachinformation empfiehlt CSL Behring bei erworbenem FXIII-Mangel mit akuter Blutung täglich mindestens 15 – 20 IE/kgKG bis zur Normalisierung der FXIII-Aktivität oder Symptombesserung (CSL Behring GmbH, 2018). Laut Keller und Magunia wird bei perioperativen Blutungen bereits ab einer FXIII-Aktivität von <60% eine Fibrogammin®-Gabe von 20 – 40 IE/kgKG empfohlen. Diese Angaben wurden modifiziert nach Weber et al. (Weber et al., 2013) (Keller and Magunia, 2019).

Die klinikinterne Verfahrensanweisung zum Thema Gerinnungsmanagement im Universitätsklinikum Tübingen bezieht sich auf den Wert der FXIII-Aktivität im Plasma und das Vorhandensein einer klinisch relevanten Blutung. Dabei wird die

Fibrogammin®-Dosis gewichtsunabhängig verabreicht. Liegt parallel zu einer akuten Blutung eine FXIII-Aktivität von <50% vor, werden 2500 IE Fibrogammin® empfohlen. Befindet sich die FXIII-Aktivität >50% sollten 1250 IE Fibrogammin® verabreicht werden.

## **1.8. Fragestellung**

In den letzten Jahren ist kongenitaler und erworbener FXIII-Mangel vermehrt in den Vordergrund der Forschung gerückt. In dieser Studie sollen Patienten, die auf der Anästhesiologischen Intensivstation 39 in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen behandelt wurden, retrospektiv untersucht werden. Dabei soll überprüft werden inwieweit die Fibrogammin®-Gabe zu einem relevanten Anstieg der plasmatischen FXIII-Aktivität führt und zur Blutungskontrolle beiträgt. Die Therapie von FXIII-Mangelzuständen bei kritisch kranken Patienten ist in Ermangelung randomisierter, kontrollierter Studien in diesem Kollektiv schwer einzuordnen. Es gibt keine generelle Anwendungsempfehlung. Diese Studie soll zur Optimierung der Substitutionstherapie mit Fibrogammin® beitragen.

Anhand von retrospektiver Auswertung pseudonymisierter Daten sollen im Besonderen die Fragestellungen bezüglich der Wirkung von Fibrogammin® auf die FXIII-Aktivitätserhöhung und die Auswirkung auf die Blutstillung sowie thromboembolische Ereignisse bearbeitet werden.



## 2. Material und Methodik

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Patientenkollektiv

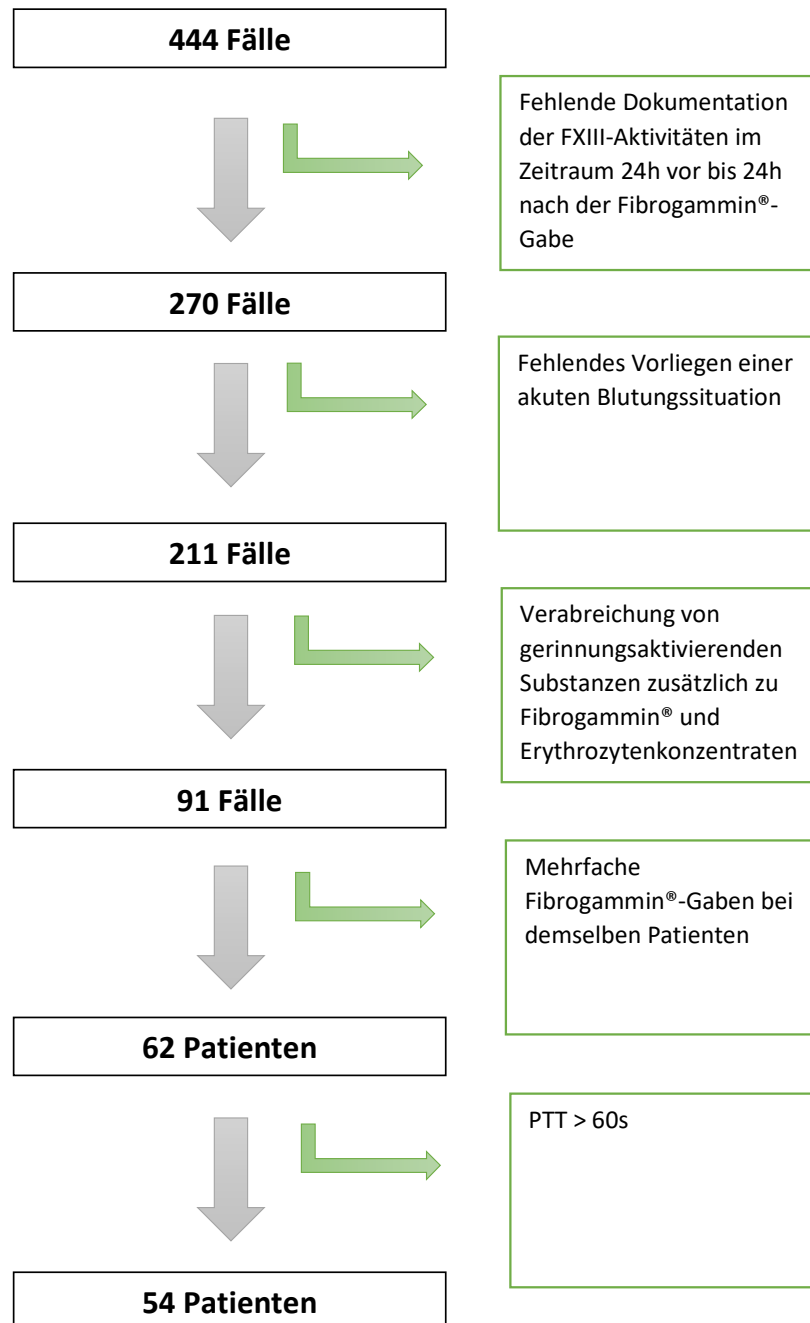


Abb. 1 Flussdiagramm: Darstellung des Patientenkollektivs

Rechtsseitig sind die jeweiligen Kriterien, die zum Ausschluss der Patienten geführt haben, aufgelistet.

## Einschlusskriterien

Diese retrospektive Studie schließt Patienten ein, denen im Zeitraum vom 1. Juli 2017 bis 20. Juli 2018 auf der Anästhesiologischen Intensivstation 39 Ebene A2 der CRONA Universitätskliniken Tübingen Fibrogammin® verabreicht wurde. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 444 Fibrogammin®-Gaben bei 228 Patienten erfasst.

Es wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen die Laborwerte für die FXIII-Aktivität im Blutplasma im Zeitraum von 24 Stunden vor und 24 Stunden nach der Fibrogammin®-Gabe dokumentiert waren. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Fibrogammin®-Gabe in einer akuten Blutungssituation. Um die isolierte Wirkung von Fibrogammin® beurteilen zu können, wurden ausschließlich Fälle einbezogen, bei denen Fibrogammin® als einzige gerinnungsunterstützende Substanz verabreicht wurde. Folgende Substanzen zählten hierbei als gerinnungsunterstützend: Thrombozytenkonzentrat, Fibrinogen-Präparate (Haemocomplettan®), Fresh Frozen Plasma, Tranexamsäure, Prothrombinkomplex-Konzentrat (Beriplex®), vWF-Präparate (Willfact®), vWF/FVIII-Präparate (Haemate®), Eptacogum alfa (NovoSeven®) und Desmopressin. Als Zeitraum diente der Messzeitpunkt des Ausgangswerts der plasmatischen FXIII-Aktivität bis zur erfolgreichen oder vergeblichen Blutstillung. Die Studie enthält auch Patienten, die zusätzlich zu Fibrogammin® leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat erhalten haben. Weitere Erklärungen hierzu sind im Abschnitt zu den Limitationen der Studie enthalten. Bei Patienten, die eine Mehrfachgabe mit Fibrogammin® erhalten haben, wurde die jeweils erste vollständig dokumentierte Fibrogammin®-Gabe in die statistische Auswertung einbezogen. Grundvoraussetzung hierfür war, dass die Laborwerte der FXIII-Aktivität vollständig dokumentiert waren und eine akute Blutungssituation bestand. Um für die spätere Gruppeneinteilung die gleichen Voraussetzungen bezüglich der Gerinnungsparameter zu schaffen, und auch anderweitige Beeinträchtigungen der Blutgerinnung zu vermeiden, wurden alle Patienten beider Gruppen, deren PTT >60s betrug, aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Dies betraf 8 Patienten. Letztendlich konnten 54

Patienten mit Fibrogammin®-Gabe in die statistische Auswertung einbezogen werden.

### Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Thrombozytopathien oder angeborener Hämophilie.

### **2.1.2. Studienprotokoll**

Der positive Bescheid der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen zur Durchführung dieser Studie ist am 10.07.2019 erfolgt. Die Projektnummer lautet 569/2018BO2.

Die Patientendaten wurden durch die Zuweisung einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert. Die Decodierungs-Liste befindet sich in dem zugehörigen Studienordner im Studienbüro der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin auf Ebene A1 der CRONA Universitätskliniken Tübingen.

### **2.1.3. Verwendete Materialien**

#### Zentrallabor Universitätsklinikum Tübingen

- Bestimmung der FXIII-Aktivität: Berichrom® Factor XIII Assay (Siemens AG, München, Deutschland)

#### Datenerfassung

- IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Version H.02.01 (ICCA) (Philips, Amsterdam, Niederlande)

#### Statistiksoftware

- IBM SPSS Statistik Software Version 25 (IBM Corporation, Armonk, USA)

#### Software zur Datenverarbeitung und Texterstellung

- Microsoft® Excel® für Office 365 ProPlus, Version 1908 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)

- Microsoft® Word für Office 365 ProPlus, Version 1908 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- EndNote® für Windows/Mac, Version X9.2, 2019 (Web of Science Group, Clarivate Analytics, Philadelphia, USA)

## **2.2. Methodik**

### **2.2.1. Datenerfassung**

Ausgangspunkt war eine Liste von Patienten, welche im Zeitraum vom 1. Juli 2017 bis 20. Juli 2018 auf der Anästhesiologischen Intensivstation 39 (UKT) mit Fibrogammin® therapiert worden waren. Zur Datenerfassung wurde die Healthcare Software „IntelliSpace Critical Care and Anesthesia“ genutzt. Unter anderem ist dies ein Informationssystem zur Datenerfassung und Datendokumentation bei intensivmedizinischen Patienten, welches auf der Station 39 routinemäßig angewandt wird. Um das Patientenkollektiv genauer charakterisieren zu können, wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe, BMI, Diagnosen, operative Eingriffe während des Klinikaufenthalts und die Verweildauer auf Station 39 festgehalten. Die Medikamentenverordnungen und Infusionen wurden innerhalb des Zeitraums der Fibrogammin®-Gabe berücksichtigt. Der Startpunkt dieses Zeitraums wurde auf den Messzeitpunkt des Ausgangswerts der FXIII-Aktivität festgehalten. Den Endpunkt stellte die erfolgreiche oder vergebliche Blutstillung dar. Um die aktuelle Situation der Patienten beschreiben zu können, wurden Patienten- und Laborparameter, welche eine Rolle im Rahmen der Blutgerinnung spielen, vor und nach der Fibrogammin®-Gabe dokumentiert. Dazu zählen der Hämoglobin- und pH-Wert, die Erythrozytenzahl, die Calciumkonzentration, D-Dimere, Körpertemperatur und die Gerinnungsparameter. Letztere umfassen die FXIII-Aktivität, Thrombozytenzahl, INR, PTT, Quick-Wert, sowie das Fibrinogen und Antithrombin. Da die Laborwerte Fibrinogen, Antithrombin und D-Dimere nicht routinemäßig bestimmt werden, konnten diese nur zum Teil erfasst werden. Zusätzlich wurde der SOFA-Score berechnet. Dieser dient der Beurteilung der Organdysfunktion und des Mortalitätsrisikos. Dabei wird der pulmonale

Gasaustausch ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), die Nierenfunktion (Kreatinin), die Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin), die Thrombozytenzahl, die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems (Einsatz von Vasopressoren, MAP) und das zentrale Nervensystem (Glasgow-Coma-Scale) analysiert. Innerhalb der Kategorien werden zwischen 0 und 4 Punkte verteilt. Je höher die Punktzahl, desto insuffizienter ist die Organfunktion. Die Punktzahl im gesamten Score liegt zwischen 0 und 24 Punkten. Die Punkte für den GCS wurde anhand der Einträge im Arzt- und Pflegeprotokoll vergeben.

Von großer Bedeutung war die genaue Dokumentation über die Blutungssituation zum Zeitpunkt der Fibrogammin®-Gabe. Erfasst wurde diese über die ICCA Einträge in Arzt- und Pflegeprotokollen sowie über den Drainagefluss aus Thoraxdrainagen, Robinson-Drainagen und Redon-Drainagen, welcher in der ICCA-Patientenkurve dokumentiert wurde. Der Hb-Verlauf wurde über vierstündliche Blutgasanalysen dargestellt. Das Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses nach der Intervention mit Fibrogammin® wurde anhand der Dokumentation in Arzt- und Pflegeprotokollen berücksichtigt. Das Eintreten eines Todesfalles während des Klinikaufenthalts auf Station 39 wurde über die Patienten-Stammdaten nachvollzogen.

### **2.2.2. Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von der Fibrogammin®-Dosis**

Um die Wirkung der Fibrogammin®-Gabe untersuchen zu können, wurden zwei vergleichbare Gruppen gebildet. Zur Gruppeneinteilung diente die verabreichte Fibrogammin®-Dosis. Laut Fachinformation sollten bei erworbenem FXIII-Mangel mit akuter Blutung täglich mindestens 15 – 20 IE/kgKG Fibrogammin® bis zur Normalisierung der FXIII-Aktivität oder Symptombesserung verabreicht werden (CSL Behring GmbH, 2018). Orientiert an dieser Fachinformation wurde der Grenzwert zur Gruppeneinteilung auf 15 IE/kgKG festgelegt. Somit konnte man einen Vergleich herstellen zwischen einer Gruppe, welche eine eher niedrige Dosis zur Wirkungsentfaltung erhalten hatte und einer Gruppe die dem Hersteller entsprechend versorgt wurde. Die Gruppe 1 mit einer Fibrogammin®-Dosis  $\leq 15$  IE/kgKG umfasste 11 Patienten. Die Gruppe 2, die eine höhere Dosis von  $>15$  IE/kgKG erhalten hat, bestand aus 43 Patienten.

### **2.2.3. Statistische Auswertung**

Die statistischen Analysen und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden durch Frau Dr. B. Brendel (Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen) beraten. Durchgeführt wurde die statistische Auswertung mit Hilfe der IBM SPSS Statistik Software Version 25.

#### Test auf Normalverteilung

Um eine umfassende Beurteilung der Daten zu gewährleisten, wurden alle im Folgenden genannten Parameter primär auf Normalverteilung getestet. Dabei wurden die Werte für Schiefe und Kurtosis, der Shapiro-Wilk-Test und das Histogramm beurteilt. Für eine Normalverteilung sprechen Werte zwischen -1 und 1 für Schiefe und Kurtosis, einen auf dem 5%-Niveau signifikanten Shapiro-Wilk-Test und ein Histogramm, welches visuell betrachtet nur wenige Zwischenräume zwischen der Normalverteilungskurve und der tatsächlichen Verteilung aufweist.

#### Überprüfung des Ausgangs- und Endstatus der Gerinnung

Bei nicht normalverteilten Daten, sollte ein nicht-parametrischer Test klären, ob die beiden Gruppen bezüglich ihres Gerinnungsstatus vor und nach der Fibrogammin®-Gabe sowie dem Einsatz von gerinnungshemmenden Substanzen vergleichbar sind. Der Mann-Whitney-U-Test eignet sich für unverbundene und nicht normalverteilte Variablen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Des Weiteren wurden die beiden Gruppen bezüglich der Verwendung von extrakorporalen Verfahren verglichen. Zu den genannten Verfahren zählt der Einsatz von Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und Extracorporeal Life Support (ECLS), der Herz-Lungen-Maschine (HLM), dem Left Ventricular Assist Device (LVAD) oder dem Right Ventricular Assist Device (RVAD). Es handelt sich hierbei um nominalskalierte Variablen, die anhand einer Kreuztabelle und einem Exakten-Fisher-Test ausgewertet wurden. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Dosis und FXIII-Aktivität

Die Untersuchung des linearen Zusammenhangs zwischen der Fibrogammin®-Dosis und dem Anstieg der FXIII-Aktivität, wurde anhand einer Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Es handelte sich um zwei metrische, intervallskalierte und nicht normalverteilte Variablen. Die Daten wurden in einem Streudiagramm dargestellt.

Für eine Aussage über die Wirkung der Fibrogammin®-Gabe innerhalb einer Gruppe, wurden die FXIII-Aktivität vor und nach der Fibrogammin®-Gabe verglichen. Da es sich um verbundene und nicht normalverteilte Daten handelt, wurde hierfür der Wilcoxon-Vorzeichen-Test verwendet.

### Auswirkung auf die Blutungssituation

Eine weitere Fragestellung war die Auswirkung der Fibrogammin®-Gabe auf den Ausgang der Blutungssituation. Für diese Untersuchung war es wichtig die beiden Gruppen mit unterschiedlicher Fibrogammin®-Dosis hinsichtlich ihrer erfolgreichen oder vergeblichen Blutstillung (nominalskaliert) vergleichen zu können. Dies wurde anhand einer Kreuztabelle gewährleistet. Hierfür wurde der Exakte-Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  angewendet.

Um Aussagen über eine dosis-abhängige Wirkung von Fibrogammin® treffen zu können, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Da die abhängige Variable „Blutstillung“ nominalskaliert ist, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die unabhängigen Variablen umfassten Fibrogammin®-Dosis, Geschlecht und SOFA-Score. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### Auswirkung auf das Thromboembolierisiko

Zusätzlich wurde ein potenzielles Risiko für eine Thromboembolie in Abhängigkeit von der Fibrogammin®-Gabe untersucht. Hierbei wurden die beiden Gruppen mit unterschiedlicher Fibrogammin®-Dosierung anhand des Auftretens von thromboembolischen Zwischenfällen verglichen. Da das Ereignis „Thromboembolie“ nominalskaliert ist, wurde ein Exakter-Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Deskriptive Statistik

#### 3.1.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Enthalten ist der Mittelwert (M) mit der zugehörigen Standardabweichung (SD), sowie der Median (Med) und der Interquartilbereich (IQR). Die Werte wurden für die Grundgesamtheit (n=54), die Gruppe 1 (Fibrogammin®-Dosis  $\leq 15$  IE/kgKG, n=11) und die Gruppe 2 (Fibrogammin®-Dosis  $> 15$  IE/kgKG, n=43) berechnet.

Tab. 1 Patientencharakteristika

	Grundgesamtheit				Gruppe $\leq 15$ IE/kgKG				Gruppe $> 15$ IE/kgKG			
	M	SD	Med	IQR	M	SD	Med	IQR	M	SD	Med	IQR
Alter [a]	63,9	14,2	68,0	17,0	64,2	11,2	68,0	19,0	63,8	14,9	68,0	17,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,7	4,7	26,3	6,0	29,5	2,6	29,4	4,7	26,0	4,8	25,7	6,8
Körpergröße [m]	1,8	0,1	1,8	0,1	1,8	0,1	1,8	0,1	1,7	0,1	1,8	0,2
Gewicht [kg]	81,6	17,3	80,0	25,0	97,7	11,8	95,0	10,0	77,5	16,1	75,0	17,0
SOFA-Score	9,8	3,3	10,0	5,0	11,1	2,6	11,0	3,0	9,4	3,5	10,0	6,0
Aufenthalt [d]	27,4	16,7	23,0	23,0	26,7	13,8	23,0	20,0	27,5	17,6	23,0	25,0
Fibrogammin® [IE/kgKG]	23,0	9,1	20,8	14,2	13,2	1,5	13,2	1,4	25,5	8,5	25,0	13,4
Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat [mL/kgKG]	1,8	3,0	0,0	3,6	2,9	3,6	0,0	6,0	1,5	2,8	0,0	3,5
FXIII-Aktivität vor Intervention [%]	48,9	12,6	51,0	16,0	55,3	11,3	56,0	11,0	47,3	12,5	46,0	20,0
FXIII-Aktivität nach Intervention [%]	84,8	21,7	84,0	27,0	79,3	11,2	80,0	19,0	86,2	23,6	85,0	32,0
Hb vor Intervention [g/dL]	8,4	1,1	8,3	1,2	8,1	1,4	8,2	1,6	8,5	1,0	8,4	0,9
Hb nach Intervention [g/dL]	8,4	1,2	8,2	0,9	8,1	1,3	7,9	1,0	8,4	1,1	8,3	0,8
Hb 12h nach Intervention [g/dL]	8,3	1,1	8,0	1,3	8,2	1,0	8,1	1,5	8,3	1,2	8,0	1,2



Hb 24h nach Intervention [g/dL]	8,4	1,1	8,3	1,2	8,1	0,9	8,2	1,6	8,5	1,1	8,4	1,4
Erythrozyten vor Intervention [Mio/ $\mu$ l]	2,8	0,4	2,7	0,4	2,6	0,3	2,6	0,3	2,8	0,4	2,8	0,5
Erythrozyten nach Intervention [Mio/ $\mu$ l]	2,8	0,4	2,7	0,5	2,6	0,3	2,5	0,4	2,8	0,4	2,7	0,5
Thrombozyten vor Intervention [Tsd/ $\mu$ l]	123,2	67,7	113,5	89,0	107,8	63,8	119,0	114,0	127,2	68,8	111,0	101,0
Thrombozyten nach Intervention [Tsd/ $\mu$ l]	117,0	69,0	94,5	87,0	107,5	52,5	115,0	74,0	119,4	72,9	91,0	97,0
Calcium vor Intervention [mmol/L]	2,0	0,2	2,0	0,3	2,1	0,2	2,2	0,2	2,0	0,2	2,0	0,3
Calcium nach Intervention [mmol/L]	2,0	0,2	2,0	0,4	2,1	0,2	2,1	0,2	2,0	0,2	2,0	0,3
INR vor Intervention	1,2	0,2	1,1	0,1	1,2	0,2	1,1	0,1	1,2	0,2	1,1	0,2
INR nach Intervention	1,2	0,2	1,2	0,2	1,2	0,2	1,1	0,3	1,2	0,1	1,2	0,2
Quick vor Intervention [%]	73,9	17,8	72,5	25,0	75,6	21,3	79,0	26,0	73,5	17,1	71,0	26,0
Quick nach Intervention [%]	73,6	18,5	68,0	28,0	77,8	24,1	77,0	35,0	72,5	16,9	86,0	26,0
PTT vor Intervention [s]	40,1	11,1	41,0	17,0	42,4	9,7	42,0	13,0	39,5	11,5	41,0	16,0
PTT nach Intervention [s]	38,3	10,4	38,0	17,0	41,1	9,5	40,0	13,0	37,6	10,6	37,0	17,0
Fibrinogen vor Intervention [mg/dL]	283,3	93,5	270,0	140,0	337,3	94,2	316,0	193,0	265,2	87,7	249,0	121,0
Fibrinogen nach Intervention [mg/dL]	295,9	132,5	274,0	190,0	378,0	171,6	306,0	248,0	269,5	108,3	264,0	161,0
Antithrombin vor Intervention [%]	63,9	21,7	58,0	31,0	61,1	19,9	51,0	33,0	64,7	22,4	63,0	32,0
Antithrombin nach Intervention [%]	71,3	21,4	68,0	34,0	63,2	19,1	57,0	32,0	73,6	21,8	70,0	34,0
D-Dimere vor Intervention [ $\mu$ g/mL]	15,0	13,7	12,5	25,6	-	-	-	-	11,9	11,2	11,0	23,9
D-Dimere nach Intervention [ $\mu$ g/mL]	17,9	16,3	14,0	16,5	17,3	5,6	17,0	11,0	18,2	20,0	11,2	27,2
pH vor Intervention	7,4	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1
pH nach Intervention	7,4	0,1	7,4	0,1	7,5	0,3	7,4	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1
Temperatur vor Intervention [ $^{\circ}$ C]	37,0	0,4	37,0	0,0	37,1	0,3	37,0	0,1	36,9	0,5	37,0	0,2
Temperatur nach Intervention [ $^{\circ}$ C]	37,0	0,4	37,0	0,0	37,1	0,4	37,0	0,0	37,0	0,4	37,0	0,0

Die folgenden Werte sind jeweils als Mittelwert und zugehörige Standardabweichung angegeben. Das mittlere Alter der Gruppe 1 war mit  $64,2 \pm 11,2$  Jahren gut vergleichbar mit den  $63,8 \pm 14,9$  Jahren der Gruppe 2. In Gruppe 1 befanden sich ausschließlich Männer, in Gruppe 2 fanden sich 15 Frauen und 28 Männer. In der vorliegenden Arbeit haben Männer mit 72,2% den Großteil der Patienten dargestellt. Hinsichtlich des gemittelten BMIs fanden sich Unterschiede. Die Gruppe 1 hatte im Durchschnitt einen höheren Wert ( $29,5 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ) als die Gruppe 2 ( $26,0 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ ). Der SOFA-Score und somit das Ausmaß der Organschädigung der Gruppe 1 lag durchschnittlich bei  $11,1 \pm 2,6$  Punkten. Dies war vergleichbar mit den  $9,4 \pm 3,5$  Punkten der Gruppe 2. Damit zeigte der überwiegende Teil der Patienten eine eingeschränkte Organfunktion. Die gemittelte Aufenthaltsdauer auf Station 39 war in Gruppe 1 mit  $26,7 \pm 13,8$  Tagen nur unwesentlich niedriger als in Gruppe 2 mit  $27,5 \pm 17,6$  Tagen. Die Erklärung dafür, dass Gruppe 1 eine durchschnittlich geringere Fibrogammin®-Dosis ( $13,2 \pm 1,5 \text{ IE/kgKG}$ ) erhielt als Gruppe 2 ( $25,5 \pm 8,5 \text{ IE/kgKG}$ ), findet sich in den unterschiedlichen Ausgangswerten der FXIII-Aktivität. Entsprechende Fibrogammin®-Applikationen erfolgten auf der Station 39 anhand einer klinik-internen Verfahrensanweisung zum Thema „Gerinnungsmanagement“, die bei Patienten mit klinisch relevanter Blutung und FXIII-Aktivitäten von  $>50\%$  die Applikation von 1250 IE FXIII-Konzentrat empfiehlt und bei FXIII-Aktivitäten von  $<50\%$  die Applikation von 2500 IE FXIII-Konzentrat vorsieht.

Die gemittelten FXIII-Aktivitäten beider Gruppen lagen vor der Intervention unterhalb des Referenzbereichs ( $<70\%$ ). In Gruppe 1 ( $55,3 \pm 11,3\%$ ) war diese vor der Fibrogammin®-Gabe höher als in Gruppe 2 ( $47,3 \pm 12,5\%$ ). Nach der Intervention mit Fibrogammin® lagen die FXIII-Aktivitäten beider Gruppen durchschnittlich im Referenzbereich (70 – 140%). Gruppe 1 mit  $79,3 \pm 11,2\%$  und Gruppe 2 mit  $86,2 \pm 23,6\%$ .

### **3.1.2. Lokalisation der akuten Blutung**

Gründe für die Intervention mit Fibrogammin® bestanden darin, dass sich die Patienten in einer akuten Blutungssituation mit einem erworbenen FXIII-Mangel befanden. In Tabelle 2 sind die Blutungslokalisationen in der Grundgesamtheit

(n=54), in Gruppe 1 (Dosis  $\leq 15$  IE/kgKG, n=11) und Gruppe 2 (Dosis  $>15$  IE/kgKG, n=43) dargestellt.

Tab. 2 Blutungslokalisationen

Lokalisation	Grundgesamtheit	Gruppe $\leq 15$ IE/kgKG	Gruppe $>15$ IE/kgKG
Thoraxdrainage	11	2	9
Intrapulmonal	10	1	9
Unklarer Hb-Verlust	10	1	9
Shaldonkatheter-/ECMO-/ECLS-/ZVK-Einstichstellenblutung	9	4	5
Intraabdominal	4	1	3
Gastrointestinal	4	2	2
Retroperitoneal	2	0	2
Intramuskulär	2	0	2
Epistaxis	1	0	1
Perikardtamponade	1	0	1
<b>Gesamt</b>	54	11	43

Aus der Tabelle 2 wird ersichtlich, dass die akuten Blutungssituationen heterogene Lokalisationen aufwiesen. In der Grundgesamtheit handelte es sich bei einem Großteil der Patienten um eine Thoraxdrainagen-Blutung (20,4%), eine intrapulmonale Blutung (18,5%) oder einen unklaren Hb-Verlust (18,5%). Einen unklaren Hb-Verlust bezeichnet hierbei einen deutlichen Hb-Abfall mit unklarer Blutungslokalisation.

Im Folgenden sind die Verteilungen der Blutungslokalisationen der beiden Gruppen anhand von zwei Kreisdiagrammen dargestellt.

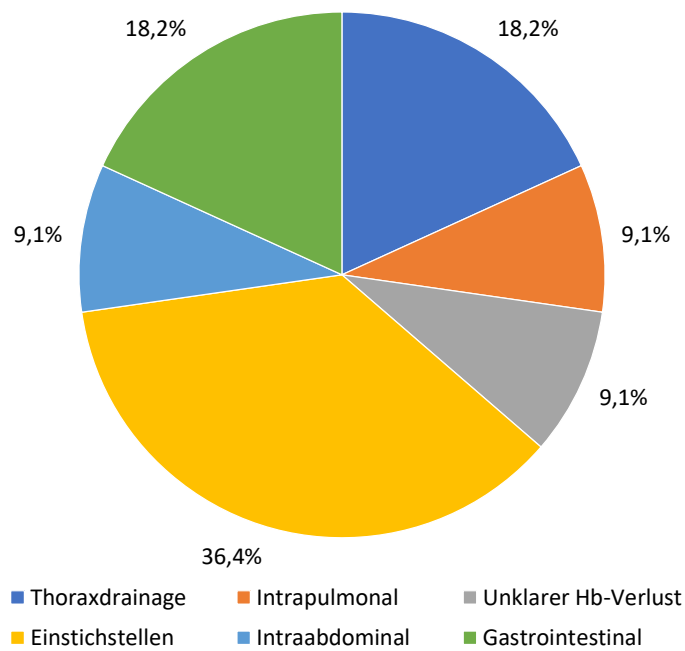


Abb. 2 Kreisdiagramm: Blutungslokalisierung der Gruppe  $\leq 15$  IE/kgKG

Die Lokalisationen der Blutungen sind mit unterschiedlichen Farben gekennzeichnet. Der Anteil einer bestimmten Lokalisation innerhalb einer Gruppe ist in Prozent dargestellt.

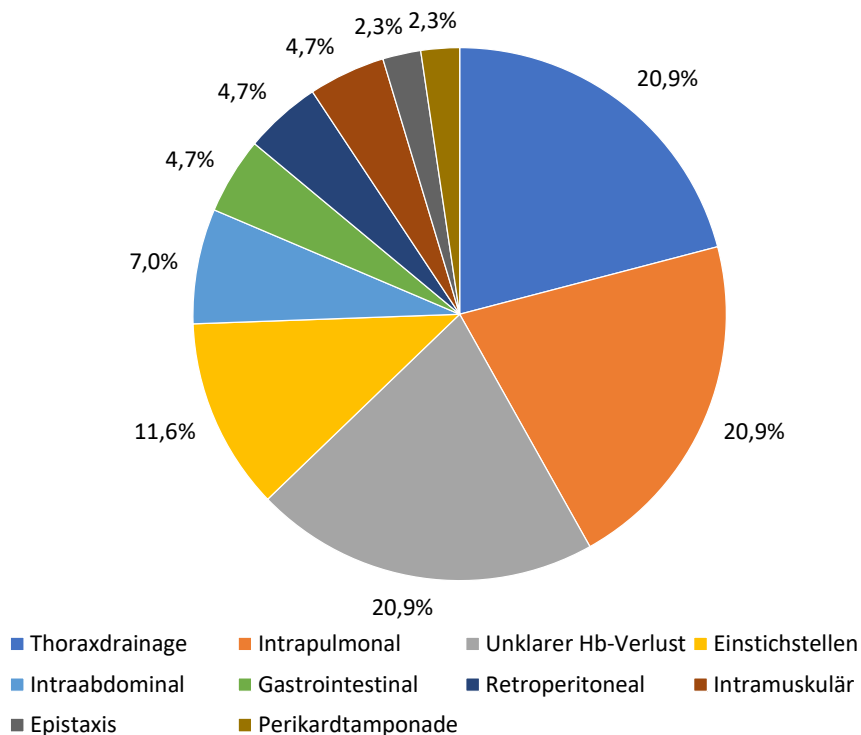


Abb. 3 Kreisdiagramm: Blutungslokalisierung der Gruppe  $> 15$  IE/kgKG

Die Lokalisationen der Blutungen sind mit unterschiedlichen Farben gekennzeichnet. Der Anteil einer bestimmten Lokalisation innerhalb einer Gruppe ist in Prozent dargestellt.

Vergleicht man die Verteilung der Blutungslokalisationen in den beiden Gruppen anhand der Abb. 2 und Abb. 3 wird deutlich, dass sich diese teilweise unterscheiden.

In Bezug auf Blutungen aus den Einstichstellen zeigen die beiden Gruppen einen Verteilungsunterschied. Gemeint sind damit Blutungen aus den Zugängen durch die Haut für den Shaldonkatheter und zentralen Venenkatheter sowie für die ECMO und ECLS. In Gruppe 1 hatten mit 36,4% mehr Patienten eine Einstichstellen-Blutung als in Gruppe 2 mit 11,6%. Eine intrapulmonale Blutung oder einen unklaren Hb-Verlust hatten jeweils 9,1% der Patienten in Gruppe 1, wohingegen dies 20,9% der Patienten in Gruppe 2 betraf. Auch die gastrointestinalen Blutungen wiesen einen Unterschied in der Verteilung auf. In Gruppe 1 waren mit 18,2% mehr Patienten betroffen als in Gruppe 2 mit 4,7%.

Hinsichtlich des Vorkommens von intraabdominalen Blutungen unterschied sich Gruppe 1 mit 9,1% nicht wesentlich von Gruppe 2 mit 7,0%. Bezüglich der Thoraxdrainagen-Blutungen waren vergleichbar viele Patienten in beiden Gruppen betroffen. In Gruppe 1 waren es 18,2% und in Gruppe 2 waren es 20,9% der Patienten.

Die retroperitonealen und intramuskulären Blutungen traten mit jeweils zwei Fällen und entsprechend 4,7% ausschließlich bei Patienten in Gruppe 2 auf. Das Gleiche gilt für die Einzelfälle von Epistaxis und einer Perikardtampnade mit jeweils 2,3% in der Gruppe 2.

### **3.1.3. Hauptdiagnosen und operative Eingriffe**

Die Tabelle 3 zeigt die Hauptdiagnosen der Patienten in der Grundgesamtheit (n=54) sowie in der Gruppe 1 (Dosis  $\leq 15$  IE/kgKG, n=11) und der Gruppe 2 (Dosis  $>15$  IE/kgKG, n=43). Die Diagnosen beziehen sich auf den aktuellen Klinikaufenthalt bei dem die Patienten eine Fibrogammin®-Gabe erhielten.

Tab. 3 Hauptdiagnosen

Hauptdiagnose	Grundgesamtheit	Gruppe ≤15 IE/kgKG	Gruppe >15 IE/kgKG
STEMI / NSTEMI	11	1	10
ARDS	8	3	5
Klappenvitium	7	4	3
Koronare Herzkrankheit	5	0	5
Endokarditis	3	0	3
Dilatative Kardiomyopathie	2	0	2
Perikardtamponade / Hämatooperikard	2	0	2
Bauchaortenaneurysma	2	1	1
Lungenarterienembolie	2	0	2
Darmperforation	2	0	2
Aortendissektion	1	0	1
GI-Blutung	1	0	1
Peritonitis	1	1	0
Iatrogene Gallengangsverletzung	1	0	1
Leberinsuffizienz nach LTX	1	0	1
Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom	1	0	1
Boerhaave-Syndrom	1	1	0
Peripartale Kardiomyopathie	1	0	1
Chronische Niereninsuffizienz	1	0	1
Bronchusstumpfsuffizienz	1	0	1
<b>Gesamt</b>	54	11	43

Die 54 Patienten entsprachen einer heterogenen Gruppe an unterschiedlichen Hauptdiagnosen. Die häufigste Diagnose war mit 20,4% ein STEMI oder NSTEMI. Davon waren 10 der 11 Fälle in Gruppe 2 zu finden. Die zweit- und dritthäufigsten Diagnosen waren das ARDS mit 14,8% und ein Klappenvitium mit 13,0%. Die koronare Herzkrankheit betraf insgesamt 9,3% der Patienten, welche ausschließlich der Gruppe 2 zugeteilt waren. Das Gleiche gilt für die 5,6% der Patienten, die an einer Endokarditis erkrankt waren.

Tabelle 4 listet die operativen Eingriffe im Rahmen des Aufenthalts der Patienten auf Station 39 auf.

Tab. 4 Operative Eingriffe während des Klinikaufenthalts

Operativer Eingriff	Grundgesamtheit	Gruppe ≤15 IE/kgKG	Gruppe >15 IE/kgKG
THG-Chirurgisch	31	4	27
Viszeralchirurgisch	13	4	9
Internistische Krankheitsbilder	6	3	3
Urologisch	2	0	2
Transplantationschirurgisch	1	0	1
Orthopädisch/Unfallchirurgisch	1	0	1
<b>Gesamt</b>	54	11	43

Über die Hälfte der Grundgesamtheit der Patienten (57,4%) unterzog sich einem THG-chirurgischem Eingriff. Etwa ein Viertel (24,1%) war auf eine viszeralchirurgische Operation angewiesen. Bei 11,1% der Patienten handelte es sich um ein internistisches Krankheitsbild, welches keine Operation erforderlich machte. 3,7% der Patienten erhielten eine urologische Operation. Jeweils 1,9% der Patienten bekamen eine transplantations- oder unfallchirurgische Versorgung.

### 3.1.4. Einsatz von gerinnungshemmenden Substanzen

In der folgenden Tabelle 5 sind die Dosierungen der gerinnungshemmenden Substanzen dargestellt, welche die Patienten im Zeitraum der Fibrogammin®-Gabe verabreicht bekamen. Der Startpunkt des Zeitraums der Erfassung wurde auf den Messzeitpunkt des Ausgangswerts der FXIII-Aktivität festgelegt. Den Endpunkt stellte die erfolgreiche oder vergebliche Blutstillung dar. Angegeben ist der Mittelwert (M) mit der zugehörigen Standardabweichung (SD), sowie der Median (Med) und der Interquartilbereich (IQR). Die Werte wurden in der Grundgesamtheit sowie in den Gruppen 1 und 2 berechnet.

Tab. 5 Dosierungen der gerinnungshemmenden Substanzen

	Grundgesamtheit				Gruppe ≤15 IE/kgKG				Gruppe >15 IE/kgKG			
	M	SD	Med	IQR	M	SD	Med	IQR	M	SD	Med	IQR
unfraktioniertes Heparin [IE/kg/h]	8,0	7,7	6,6	13,7	8,3	7,3	7,5	12,2	7,9	7,9	6,4	15,6
Acetylsalicylsäure / Aspirin® [mg/kgKG]	0,6	0,7	0,0	1,3	0,3	0,5	0,0	1,0	0,7	0,7	0,0	1,3
Phytomenadion / Konakion® [mg/kgKG]	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,1
Antithrombin / Kybernin® [IE/kgKG]	6,4	11,6	0,0	10,6	2,8	4,9	0,0	10,0	7,3	12,7	0,0	12,4
Eptifibatid / Integrillin® [µg/kg/min]	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,5	0,0	0,0
Argatroban / Argatra® [µg/kg/min]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Die folgenden Prozentangaben beziehen sich auf die Anwendung der entsprechenden Substanz innerhalb einer Gruppe.

In Gruppe 1 erhielten 81,8% der Patienten unfraktioniertes Heparin, wohingegen dies 72,1% der Patienten in Gruppe 2 erhielten. Aspirin® wurde in Gruppe 1 bei 27,3% der Patienten und in Gruppe 2 bei 48,8% der Patienten verabreicht. Konakion® erhielten 36,4% der Patienten in Gruppe 1 und 32,6% der Patienten in Gruppe 2. 27,3% der Gruppe 1 und 32,6% der Gruppe 2 waren auf Kybernin® angewiesen. Integrillin® erhielten 9,1% in Gruppe 1 und 7,0% in Gruppe 2. In Gruppe 2 bekam einer der Patienten (2,3%) Argatra®. Im Folgenden (3.2.4) wird der Einsatz bezogen auf die durchschnittliche Dosierung einer Substanz pro Gruppe auf seine Signifikanz getestet.

### 3.1.5. Einsatz von extrakorporalen Verfahren

In Tabelle 6 ist der Einsatz von extrakorporalen Verfahren in der Grundgesamtheit (n=54), Gruppe 1 (n=11) und Gruppe 2 (n=43) dargestellt.



Tab. 6 Einsatz von extrakorporalen Verfahren

Extrakorporales Verfahren	Grundgesamtheit	Gruppe ≤15 IE/kgKG	Gruppe >15 IE/kgKG
veno-venöse ECMO	9	3	6
veno-arterielle ECLS	19	3	16
• davon Kombination mit HLM	3	0	3
• davon Kombination mit RVAD	1	0	1
RVAD	1	0	1
LVAD	2	0	2
<b>Gesamt</b>	31	6	25

Von den insgesamt 54 Patienten waren 31 Patienten auf ein extrakorporales Verfahren angewiesen. Das sind 57,4% der Grundgesamtheit.

Von diesen 31 Patienten waren 19,4% der Patienten in Gruppe 1 und 80,7% der Patienten in Gruppe 2 betroffen. Im Folgenden (3.2.5) wird dieser Unterschied auf seine Signifikanz getestet.

### 3.1.6. Todesfälle während des Aufenthalts auf Station 39

20 der 54 Patienten (37,0%) verstarben während ihres Aufenthalts. Dies geschah 1 – 35 Tage nach Beginn des Beobachtungszeitraums. In Gruppe 1 verstarben 2 der 11 Patienten (18,2%), wohingegen in Gruppe 2 von 43 Patienten 18 verstarben (41,9%).

### 3.1.7. Test auf Normalverteilung

Zur Prüfung der Normalverteilung wurden die entsprechenden Parameter pro Gruppe getestet. Einzelne Daten waren dabei deutlich normalverteilt, andere hingegen eindeutig nicht normalverteilt. Zusätzlich gab es einige Grenzfälle, deren Beurteilung hinsichtlich der Normalverteilung fraglich war. Um eine einheitliche Statistik zu ermöglichen, wurden im Rahmen der statistischen Auswertung zur Vergleichbarkeit der Gruppen nicht-parametrische Tests verwendet.

## 3.2. Vergleichbarkeit der Gruppen

### 3.2.1. Vergleich der Ausgangswerte der FXIII-Aktivität

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass sich die beiden Gruppen bezogen auf ihre Ausgangswerte der FXIII-Aktivität nicht signifikant unterscheiden. Dies würde bedeuten, dass die beiden Gruppen angemessen vergleichbar sind.

Als Alternativhypothese ( $H_1$ ) wurde angenommen, dass es bezüglich des Ausgangswerts der FXIII-Aktivität einen signifikanten Unterschied gibt. Dies würde zeigen, dass sich die beiden Gruppen in unterschiedlichen Ausgangssituationen befanden und somit die Vergleichbarkeit in Frage stellen.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

Tab. 7 Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert der FXIII-Aktivität 1

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
≤15 IE/kgKG	11	35,41	389,50	56%
>15 IE/kgKG	43	25,48	1095,50	46%

Tab. 8 Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert der FXIII-Aktivität 2

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	z	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Ausgangswert FXIII-Aktivität	149,50	1095,50	-1,870	0,061

Beim Vergleich der Gruppen zeigt sich ein Unterschied, der allerdings nicht signifikant ist, da der p-Wert der asymptotischen Signifikanz bei  $p > 0,05$  liegt. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) wird beibehalten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich die Gruppe 1 (Median: 56%) bezüglich ihrer Ausgangswerte für die FXIII-Aktivität nicht signifikant von der Gruppe 2 (Median: 46%) unterscheidet.

### 3.2.2. Vergleich zum Gerinnungsstatus vor der Fibrogammin®-Gabe

Bei diesem Vergleich besagt die Nullhypothese ( $H_0$ ), dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Gerinnungsparameter und dem Calcium-Wert vor der Fibrogammin®-Gabe nicht signifikant unterscheiden. Diese Voraussetzung ist wichtig für die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird angenommen, wenn dieser Gruppenunterschied als signifikant bewertet wird.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt

Tab. 9 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus vor Fibrogammin® 1

Parameter	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
Thrombozytenzahl [Tsd./ $\mu$ l]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	24,86	273,50	119,00
	$> 15$ IE/kgKG	43	28,17	1211,50	111,00
	Gesamt	54			
Calcium [mmol/L]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	34,23	376,50	2,20
	$> 15$ IE/kgKG	43	25,78	1108,50	2,00
	Gesamt	54			
INR	$\leq 15$ IE/kgKG	11	26,36	290,00	1,10
	$> 15$ IE/kgKG	43	27,79	1195,00	1,10
	Gesamt	54			
PTT [s]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	30,27	333,00	42,00
	$> 15$ IE/kgKG	41	25,49	1045,00	41,00
	Gesamt	52			
Fibrinogen [mg/dL]	$\leq 15$ IE/kgKG	9	24,28	218,50	316,00
	$> 15$ IE/kgKG	27	16,57	447,50	249,00
	Gesamt	36			
Antithrombin [%]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	23,00	253,00	51,00
	$> 15$ IE/kgKG	38	25,58	972,00	63,00
	Gesamt	49			

Da die Laborwerte für PTT, Fibrinogen und Antithrombin nicht routinemäßig bestimmt werden, sind bei diesen Parametern nur die vorhandenen Patientendaten eingerechnet worden.

Tab. 10 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus vor Fibrogammin® 2

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	z	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Thrombozyten [Tsd./µl]</b>	207,50	273,50	-0,623	0,533
<b>Calcium [mmol/L]</b>	162,50	1108,50	-1,611	0,107
<b>INR</b>	224,00	290,00	-0,277	0,782
<b>PTT [s]</b>	184,00	1045,00	-0,931	0,352
<b>Fibrinogen [mg/dL]</b>	69,50	447,50	-1,900	0,057
<b>Antithrombin [%]</b>	187,00	253,00	-0,527	0,598

Der Gruppenvergleich zeigt, dass die asymptotische Signifikanz bei  $p > 0,05$  liegt. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) wird beibehalten. Folglich unterscheidet sich der Gerinnungsstatus vor der Fibrogammin®-Gabe in der Gruppe 1 nicht signifikant von der Gruppe 2.

### 3.2.3. Vergleich zum Gerinnungsstatus nach der Fibrogammin®-Gabe

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) bedeutet, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Gerinnungsparameter und dem Calcium-Wert nach der Fibrogammin®-Gabe nicht signifikant unterscheiden.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird angenommen, wenn es sich um einen signifikanten Gruppenunterschied handelt.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 11 und 12 dargestellt.

Tab. 11 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus nach Fibrogammin® 1

Parameter	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
Thrombozyten [Tsd./ $\mu$ l]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	26,77	294,50	115,00
	$> 15$ IE/kgKG	43	27,69	1190,50	91,00
	Gesamt	54			
Calcium [mmol/L]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	32,77	360,50	2,10
	$> 15$ IE/kgKG	43	26,15	1124,50	2,00
	Gesamt	54			
INR	$\leq 15$ IE/kgKG	11	24,77	272,50	1,10
	$> 15$ IE/kgKG	43	28,20	1212,50	1,20
	Gesamt	54			
PTT [s]	$\leq 15$ IE/kgKG	11	31,23	343,50	40,00
	$> 15$ IE/kgKG	42	25,89	1087,50	37,00
	Gesamt	53			
Fibrinogen [mg/dL]	$\leq 15$ IE/kgKG	9	24,78	223,00	306,00
	$> 15$ IE/kgKG	28	17,14	480,00	264,00
	Gesamt	37			
Antithrombin [%]	$\leq 15$ IE/kgKG	10	17,95	179,50	57,00
	$> 15$ IE/kgKG	35	24,44	855,50	70,00
	Gesamt	45			

Da die Laborwerte für PTT, Fibrinogen und Antithrombin nicht routinemäßig bestimmt werden, sind bei diesen Parametern nur die vorhandenen Patientendaten eingerechnet worden.

Tab. 12 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungsstatus nach Fibrogammin® 2

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	z	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Thrombozyten [Tsd./ $\mu$ l]	228,50	294,50	-0,172	0,864
Calcium [mmol/L]	178,50	1124,50	-1,263	0,207
INR	206,50	272,50	-0,667	0,505
PTT [s]	184,50	1087,50	-1,021	0,307
Fibrinogen [mg/dL]	74,00	480,00	-1,841	0,066
Antithrombin [%]	124,50	179,50	-1,379	0,168

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) wird beibehalten, da die asymptotische Signifikanz  $p > 0,05$  beträgt. Folglich unterscheidet sich der Gerinnungsstatus nach der Fibrogammin®-Gabe in der Gruppe 1 nicht signifikant von der Gruppe 2.

### 3.2.4. Vergleich zum Einsatz gerinnungshemmender Substanzen

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der gerinnungshemmenden Substanzen nicht signifikant unterscheiden.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird angenommen, wenn es sich dabei um einen signifikanten Gruppenunterschied handelt.

Für die Berechnung des Mann-Whitney-U-Tests wurden die Dosierungen der entsprechenden Substanz pro Gruppe (siehe Tab. 5) verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 und 14 dargestellt.

Tab. 13 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungshemmende Substanzen 1

Parameter	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Median
Unfraktioniertes Heparin	≤15 IE/kgKG	11	28,68	315,50	7,50
	>15 IE/kgKG	43	27,20	1169,50	6,40
	Gesamt	54			
Antithrombin / Kybernin®	≤15 IE/kgKG	11	24,91	274,00	0,00
	>15 IE/kgKG	43	28,16	1211,00	0,00
	Gesamt	54			
Acetylsalicylsäure / Aspirin®	≤15 IE/kgKG	11	20,55	226,00	0,00
	>15 IE/kgKG	43	29,28	1259,00	0,00
	Gesamt	54			
Phytménadion / Konaktion®	≤15 IE/kgKG	11	28,86	317,50	0,00
	>15 IE/kgKG	43	27,15	1167,50	0,00
	Gesamt	54			
Eptifibatid / Integrillin®	≤15 IE/kgKG	11	27,82	306,00	0,00
	>15 IE/kgKG	43	27,42	1179,00	0,00
	Gesamt	54			
Argatroban / Argatra®	≤15 IE/kgKG	11	27,00	297,00	0,00
	>15 IE/kgKG	43	27,63	1188,00	0,00
	Gesamt	54			

Die Mediane der Parameter Kybernin®, Aspirin®, Konakion®, Integrillin® und Argatra® liegen jeweils wie aus Tabelle 13 ersichtlich bei 0,00, da die Anzahl der Anwendungen entsprechend gering war. Hinsichtlich der Mittelwerte für die Parameter siehe Tabelle 5.

Tab. 14 Mann-Whitney-U-Test: Gerinnungshemmende Substanzen 2

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	z	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Unfraktioniertes Heparin	223,50	1169,50	-0,282	0,778
Kybernin®	208,00	274,00	-0,743	0,457
Aspirin®	160,00	226,00	-1,805	0,071
Konakion®	221,50	1167,50	-0,384	0,701
Integrillin®	233,00	1179,00	-0,166	0,869
Argatra®	231,00	297,00	-0,506	0,613

Die asymptotische Signifikanz liegt bei  $p > 0,05$  und die Nullhypothese ( $H_0$ ) wird beibehalten. Somit unterscheidet sich Gruppe 1 bezogen auf den Einsatz von gerinnungshemmenden Substanzen im Zeitraum der Fibrogammin®-Gabe nicht signifikant von Gruppe 2.

### 3.2.5. Vergleich zum Einsatz Extrakorporaler Verfahren

Tab. 15 Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren

Gruppe		Kein Einsatz	Extrakorporale Verfahren	Gesamt
≤15 IE/kgKG	N	5	6	11
	% in Gruppe	45,5%	54,5%	100,0%
>15 IE/kgKG	N	18	25	43
	% in Gruppe	41,9%	58,1%	100,0%
Gesamt	N	23	31	54
	% Gesamt	42,6%	57,4%	100,0%

Anhand der Tabelle 15 lässt sich erkennen, dass in der Gruppe 1 ähnlich viele Patienten (54,5%) auf ein extrakorporales Verfahren angewiesen waren wie in

der Gruppe 2 (58,1%). Um statistisch beurteilen zu können ob dieser Unterschied eine Signifikanz aufweist, wurde der Exakte-Fisher-Test durchgeführt.

Tab. 16 Exakter-Fisher-Test: Extrakorporale Verfahren

	Symmetrische Maße	Näherungsweise Signifikanz	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
<b>Exakter-Fisher</b>			1,000	0,546
<b>Phi</b>	0,029	0,830	1,000	
<b>Cramer-V</b>	0,029	0,830	1,000	

Der Exakte-Fisher-Test zeigt keine Signifikanz, da  $p > 0,05$ . Über die Phi- und Cramer-V-Werte lässt sich aufgrund fehlender Signifikanz keine Aussage treffen. Daraus kann man schließen, dass sich Gruppe 1 in der Anzahl der verwendeten extrakorporalen Verfahren nicht signifikant von Gruppe 2 unterscheidet.

### 3.3. Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Anhand der Rangkorrelationsanalyse sollten die Zusammenhänge zwischen Fibrogammin®-Dosis und dem Anstieg der FXIII-Aktivität näher betrachtet werden. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 17 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

<b>Rangkorrelationskoeffizient <math>p_s</math></b>	0,59
<b>Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)</b>	$p < 0,001$
<b>Exakte Signifikanz</b>	0,000003
<b>N</b>	54

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fibrogammin®-Dosis und dem Anstieg der FXIII-Aktivität mit einem p-Wert  $< 0,001$ .

In Anbetracht des Rangkorrelationskoeffizienten  $p_s$  von +0,59 besteht eine positive Korrelation zwischen der Fibrogammin®-Dosis und dem Anstieg der FXIII-Aktivität.



Mit Hilfe der Effektstärke wird die Größe eines statistischen Effekts verdeutlicht.

Einteilung nach Cohen (1992):

$r < 0,1$  = kein Effekt

$r > 0,1$  = schwacher Effekt

$r > 0,3$  = mittlerer Effekt

$r > 0,5$  = starker Effekt

Im Folgenden bezieht sich die Auswertung der Effektstärke auf diese Einteilung.

Ein Rangkorrelationskoeffizient von 0,59 entspricht somit einer starken Effektstärke nach Cohen. Je höher die Fibrogammin®-Dosis, desto höher steigt der Endwert der FXIII-Aktivität im Vergleich zum Ausgangswert an. Das Ergebnis wurde mit Hilfe eines Streudiagrammes in der Abb. 4 visualisiert.

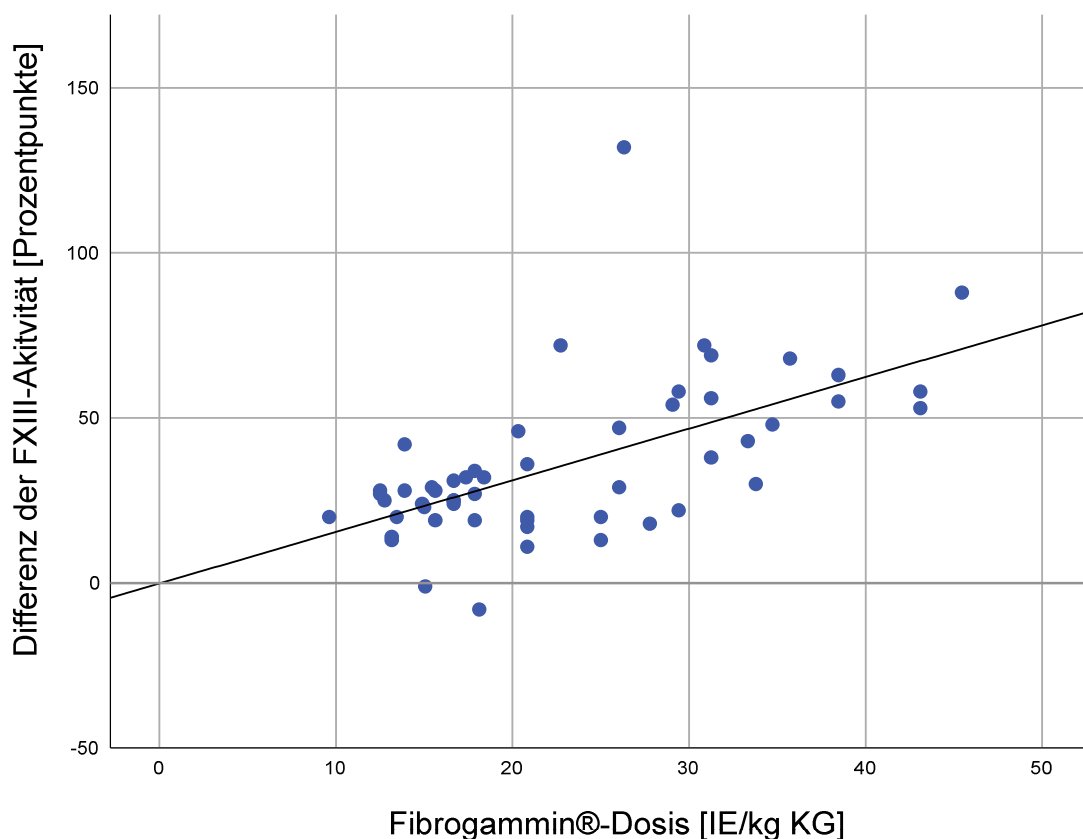


Abb. 4 Streudiagramm: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

In dem Streudiagramm sind die Daten aller 54 Patienten bezüglich der Werte für die Fibrogammin®-Dosis und die Differenz der FXIII-Aktivität vor und nach der Fibrogammin®-Gabe als blaue Punkte dargestellt. Die schwarze Linie zeigt die entsprechende Anpassungslinie.

### 3.4. Anstieg der FXIII-Aktivität

Die Boxplots in Abbildung 5 zeigen die FXIII-Aktivitäten vor und nach der Fibrogammin®-Gabe (Start-Aktivität / End-Aktivität) in Gruppe 1 und Gruppe 2.

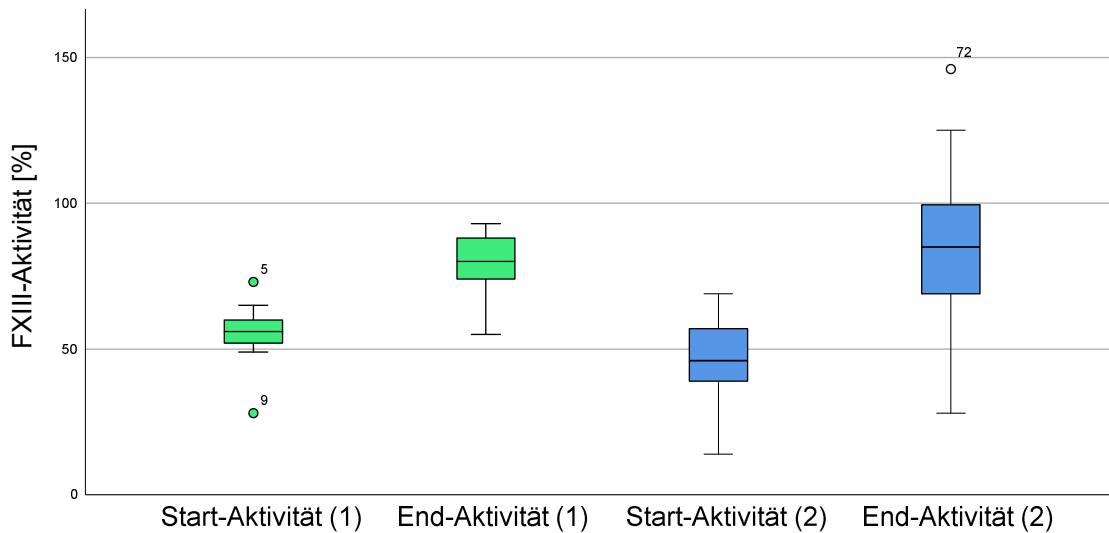


Abb. 5 Boxplot: Verlauf der FXIII-Aktivität

Die FXIII-Aktivität der Gruppe 1 ( $\leq 15$  IE/kgKG,  $n=11$ ) ist als grüner Boxplot und die der Gruppe 2 ( $>15$  IE/kgKG,  $n=43$ ) als blauer Boxplot dargestellt.

Um den Verlauf der FXIII-Aktivität innerhalb einer Gruppe genauer untersuchen zu können, wurde innerhalb einer Gruppe ein Wilcoxon-Vorzeichen-Test durchgeführt.

#### 3.4.1. Wilcoxon-Vorzeichen-Test

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass sich die FXIII-Aktivitäten innerhalb einer Gruppe vor und nach der jeweiligen Fibrogammin®-Dosis nicht signifikant unterscheiden.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) bedeutet, dass sich die FXIII-Aktivitäten signifikant unterscheiden. Dies würde die Annahme, dass die Fibrogammin®-Gabe eine Änderung der FXIII-Aktivität bewirkt, bekräftigen.

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests sind in Tabelle 18 und 19 dargestellt.

Tab. 18 Wilcoxon-Test 1

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Gruppe ≤15 IE/kgKG	Negative Ränge	0	0,00	0,00
	Positive Ränge	11	6,00	66,00
Gruppe >15 IE/kgKG	Negative Ränge	2	1,50	3,00
	Positive Ränge	41	23,00	943,00

Tab. 19 Wilcoxon-Test 2

	Gruppe ≤15 IE/kgKG	Gruppe >15 IE/kgKG
Z	-2,937	-5,676
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	0,003	p < 0,001
Exakte Signifikanz (zweiseitig)	0,001	
Exakte Signifikanz (einseitig)	p < 0,001	
Exakter p-Wert	0,000488	1,3809 * 10 <sup>-8</sup>

Anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests wird ersichtlich, dass es sich um einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) handelt. Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird angenommen.

Die Formel der Effektstärke lautet:  $r = \frac{z}{\sqrt{n}}$

Damit entspricht die Effektstärke der Gruppe 1 ( $r = 0,89$ ) und der Gruppe 2 ( $r = 0,87$ ) nach Cohen einem starken Effekt. Folglich ist die FXIII-Aktivität nach der Fibrogammin®-Gabe in beiden Gruppen signifikant höher als vor der Fibrogammin®-Gabe.

### 3.5. Auswirkung von Fibrogammin® auf die Blutungssituation

#### 3.5.1. Exakter-Fisher-Test

Die Häufigkeitsverteilung der Blutungsstillung ist in der folgenden Kreuztabelle (Tab. 20) und dem Balkendiagramm (Abb. 6) dargestellt.

Tab. 20 Kreuztabelle: Auswirkung auf die Blutungssituation

Gruppe		Vergebliche Blutstillung	Erfolgreiche Blutstillung	Gesamt
≤15 IE/kgKG	N	10	1	11
	% in Gruppe	90,9%	9,1%	100,0%
>15 IE/kgKG	N	23	20	43
	% in Gruppe	53,5%	46,5%	100,0%
Gesamt	N	33	21	54
	% Gesamt	61,1%	38,9%	100,0%

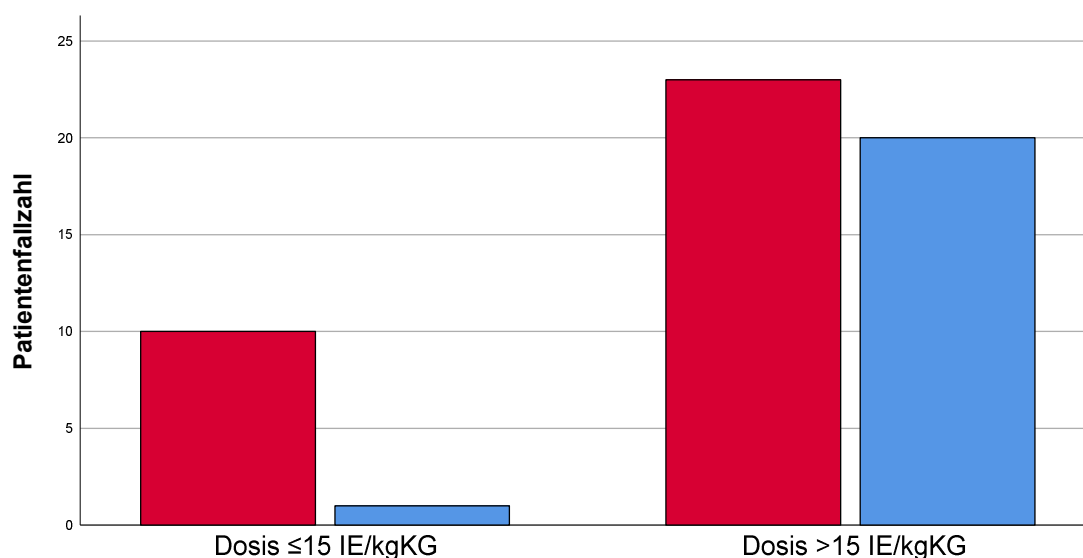


Abb. 6 Balkendiagramm: Auswirkung auf die Blutungssituation

Die Patienten mit vergeblicher Blutstillung sind als roter Balken und die Patienten mit erfolgreicher Blutstillung als blauer Balken dargestellt.

Aus der Kreuztabelle wird ersichtlich, dass innerhalb der Gruppe 2, die eine höhere Fibrogammin®-Dosis erhalten hat, 46,5% der Blutungen gestillt werden konnten. Wohingegen nur 9,1% der Blutstillungen in der Gruppe 1 mit niedrigerer Fibrogammin®-Dosis erfolgreich waren. Es stellt sich nun die Frage, ob es sich dabei um einen signifikanten Unterschied handelt. Diese Fragestellung lässt sich anhand eines Exakten-Fisher-Tests beantworten.

Tab. 21 Exakter-Fisher-Test: Auswirkung auf die Blutungssituation

	Symmetrische Maße	Näherungsweise Signifikanz	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
<b>Exakter-Fisher</b>			0,036	0,022
<b>Phi</b>	0,309	0,023	0,036	
<b>Cramer-V</b>	0,309	0,023	0,036	

Die Ergebnisse sind signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Werte der symmetrischen Maße Phi und Cramer-V sind  $>0,3$ . Es handelt sich um einen mittleren Effekt nach Cohen. Folglich konnte die aktuelle Blutungssituation der Patienten in Gruppe 2 mit der höheren Fibrogammin®-Dosis im Vergleich zur Gruppe 1 mit niedrigerer Dosis signifikant verbessert werden.

### 3.5.2. Logistische Regressionsanalyse

Um den Einfluss der Fibrogammin®-Dosis auf die Blutungssituation genauer betrachten zu können, wurde eine logistische Regressionsanalyse angewandt. Die abhängige binäre Variable stellte dabei die Blutungsstillung (Ja/Nein) dar. Als unabhängige Variablen waren die Fibrogammin®-Dosis, das Geschlecht und der SOFA-Score in dem Regressionsmodell vertreten. Um deren Effekt zu bestimmen, wurde die logarithmierte Chance (Odds) auf eine erfolgreiche Blutstillung verwendet. Diese wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{Odds} = \frac{p(\text{Blutstillung trifft ein})}{p(\text{Blutstillung trifft nicht ein})} = \frac{p(\text{Blutstillung trifft ein})}{1-p(\text{Blutstillung trifft ein})}$$

Mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests wurde überprüft, ob das Modell signifikant ist und eine Analyse stattfinden kann. In Tabelle 22 sind der Chi-Quadrat-Test, die zugehörige Signifikanz und die Freiheitsgrade (df) enthalten. Die Freiheitsgrade entsprechen der Anzahl der Faktoren, die in das Regressionsmodell eingerechnet wurden.

Tab. 22 Logistische Regressionsanalyse 1

	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Omnibus-Test der Modellkoeffizienten</b>	12,273	3	0,007

Der Omnibus-Test war signifikant ( $p < 0,05$ ) und die Analyse konnte fortgesetzt werden.

Tab. 23 Logistische Regressionsanalyse 2

	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>
<b>Modell</b>	59,898 -2-Log-Likelihood Basismodell: 72,172	0,203	0,276

Anhand der Tabelle 23 lässt sich eine Aussage über die Modellgüte treffen.

Zur Berechnung der Modellgüte wird Nagelkerkes R<sup>2</sup>-Wert angegeben. Dieser ist eine Standardisierung des Cox & Snell R<sup>2</sup>-Werts und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Je höher dieser R<sup>2</sup>-Wert, desto besser passt das Modell zu den Daten. Die Effektstärke kann anhand des Nagelkerkes R<sup>2</sup>-Wert folgendermaßen berechnet werden:

$$f = \sqrt{R^2 \div (1 - R^2)} = \sqrt{0,276 \div (1 - 0,276)} = 0,6174 = 0,62$$

Bei einem Wert von 0,62 handelt es sich um einen starken Effekt nach Cohen.

Tab. 24 Logistische Regressionsanalyse 3

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Signi- fikanz	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Fibro- gammin®</b>	0,112	0,041	7,570	1	0,006	1,119	1,033	1,212
<b>SOFA-Score</b>	-0,014	0,097	0,020	1	0,887	0,986	0,816	1,193
<b>Geschlecht</b>	0,923	0,705	1,714	1	0,190	2,516	0,632	10,019
<b>Konstante</b>	-3,231	1,596	4,097	1	0,043	0,040		

Mit Hilfe des Wald-Tests wird die Signifikanz der Regressionskoeffizienten B geprüft. Die signifikanten Koeffizienten haben einen nachweisbaren Einfluss auf die Blutstillung. Ein positives Vorzeichen bedeutet, dass ein Anstieg dieser unabhängigen Variablen eine Blutstillung wahrscheinlicher macht. Die Fibrogammin®-Dosis hat einen positiven Regressionskoeffizienten (+0,112). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Gabe von Fibrogammin® die

Wahrscheinlichkeit für eine Blutstillung erhöht. Um die Regressionskoeffizienten genau beurteilen zu können, werden Odds Ratios verwendet. Eine Odds Ratio wird wie folgt berechnet:

$$Odds\ Ratio = Exp(B) = \frac{Odds\ nach\ dem\ Anstieg\ des\ Faktors\ um\ eine\ Einheit}{Odds\ vor\ dem\ Anstieg\ des\ Faktors\ um\ eine\ Einheit}$$

Erhöht man die unabhängige Variable um eine Einheit, ist die Odds Ratio der Faktor, um den sich die relative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer erfolgreichen Blutstillung verändert ( $1 - Exp(B)$ ). Es handelt sich um eine signifikante Odds Ratio, wenn das Konfidenzintervall den Wert 1 nicht einschließt. Somit sind die Fibrogammin®-Dosis und die Konstanten  $\beta$  signifikante Regressionskoeffizienten. Die Faktoren Geschlecht und SOFA-Score werden nicht in der Regressionsanalyse berücksichtigt, da sie keinen Hinweis auf den Ausgang der Blutungssituation geben.

Für die Fibrogammin®-Dosis gilt die Odds Ratio  $Exp(0,112) = 1,119$ . Erhöht man die Fibrogammin®-Dosis um eine Einheit (+ 1 IE/kgKG), steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass die Blutung gestoppt wird um 11,9% an ( $p = 0,006$ ).

### 3.6. Auswirkung von Fibrogammin® auf Thromboembolien

Das Auftreten von Thromboembolien bezieht sich auf den Klinikaufenthalt nach der Fibrogammin®-Gabe. Dies betraf 9 der 54 Patienten (16,7%) und ereignete sich bei allen innerhalb von vier Tagen nach der Intervention.

Tab. 25 Lokalisation der Thromboembolie

	Grundgesamtheit	Gruppe ≤15 IE/kgKG	Gruppe >15 IE/kgKG
Herzspitze/Herzvorhof	3	1	2
Lungenarterienembolie	2	0	2
V. jugularis	1	0	1
V. portae	1	0	1
A. femoralis	1	0	1
A. radialis	1	0	1
<b>Gesamt</b>	9	1	8

Die Lokalisationen der Thromboembolien zeigen ein heterogenes Bild. Die Häufigkeitsverteilung der thromboembolischen Ereignisse im Zeitraum der Fibrogammin®-Gabe ist in der folgenden Kreuztabelle (Tab. 26) und dem Balkendiagramm (Abb. 7) dargestellt.

Tab. 26 Kreuztabelle: Thromboembolie

Gruppe		Kein Ereignis	Thromboembolie	Gesamt
≤15 IE/kgKG	N	10	1	11
	% in Gruppe	90,9%	9,1%	100,0%
>15 IE/kgKG	N	35	8	43
	% in Gruppe	81,4%	18,6%	100,0%
Gesamt	N	45	9	54
	% Gesamt	83,3%	16,7%	100,0%

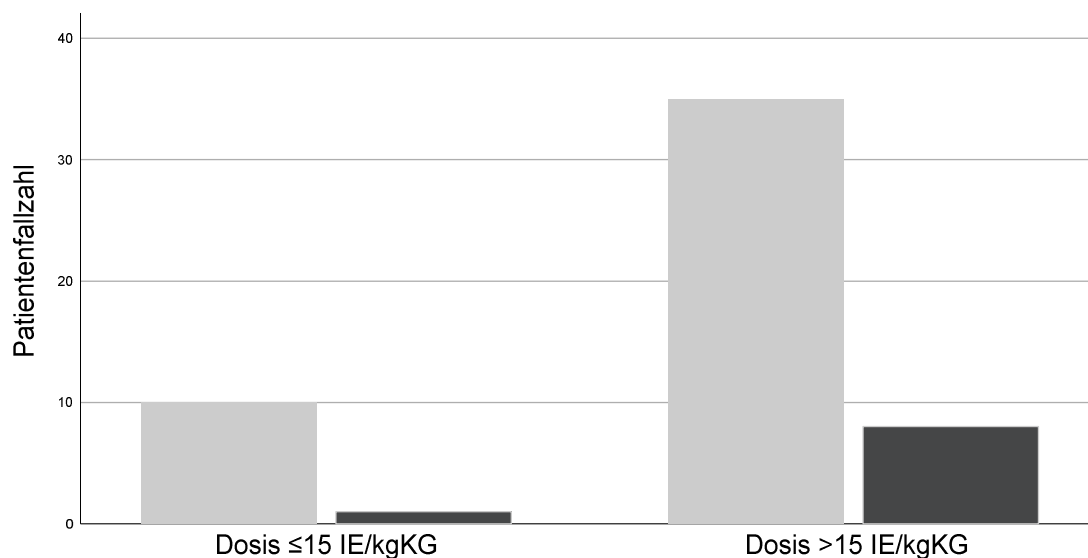


Abb. 7 Balkendiagramm: Auswirkung auf das Risiko einer Thromboembolie

Die Patienten, bei denen sich keine Thromboembolie ereignete, sind als hellgrauer Balken dargestellt. Der dunkelgraue Balken zeigt die Patienten mit Thromboembolie.

In Gruppe 1 mit der niedrigeren Fibrogammin®-Dosis wurde bei 9,1% der Patienten eine Thromboembolie diagnostiziert. Wohingegen in Gruppe 2 mit der höheren Dosis 18,6% der Patienten betroffen waren. Anhand eines Exakten-Fisher-Tests lässt sich klären, ob dieser Unterschied signifikant ist.



Tab. 27 Exakter-Fisher-Test: Thromboembolie

	Symmetrische Maße	Näherungsweise Signifikanz	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
<b>Exakter-Fisher</b>			0,667	0,406
<b>Phi</b>	0,103	0,450	0,667	
<b>Cramer-V</b>	0,103	0,450	0,667	

Die Ergebnisse sind nicht signifikant, da der p-Wert  $> 0,05$  liegt. Somit lassen sich die Werte der symmetrischen Maße Phi und Cramer-V nicht auswerten. In Gruppe 2 mit höherer Fibrogammin®-Dosis konnte im Vergleich zur Gruppe 1 mit niedrigerer Dosis kein signifikant vermehrtes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nachgewiesen werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Ergebnisdiskussion im Rahmen der aktuellen Studienlage**

Der Nutzen einer Fibrogammin®-Gabe bei Blutungsereignissen wird aktuell kontrovers diskutiert. Laut einer Übersichtsarbeit von Adam et al. gilt die Substitutionstherapie mit FXIII-Präparaten aus menschlichem Plasma bei angeborenen und erworbenen FXIII-Mangelzuständen als sicher und effektiv (Adam et al., 2017). Im Gegensatz dazu steht die Einschätzung des Review-Artikels von Godier et al., welche den Nutzen von Fibrogammin® in Frage stellen. Fibrogammin® würde zwar zu einer erhöhten FXIII-Aktivität führen, die suffiziente Blutstillung gelte allerdings bei erworbenem FXIII-Mangel als nicht bewiesen (Godier et al., 2018). Im Folgenden sollen die eigenen Studienergebnisse zur Effektivität der Fibrogammin®-Gabe bei akuten Blutungsereignissen anhand der aktuellen Studienlage eingeordnet werden.

#### **4.1.1. Effektivität von Fibrogammin®**

Korte et al. untersuchten in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie, die Fibrogammin®-Gabe während eines elektiven Eingriffs in der gastrointestinalen Tumorchirurgie bei volljährigen Patienten. Die Studie umfasste 21 Patienten. Ausgeschlossen waren Patienten mit kongenitaler Gerinnungsstörung. Das Risiko für eine intraoperative Blutung wurde als hoch eingeschätzt, da die Patienten präoperativ eine erhöhte Fibrinmonomer-Konzentration von über 3 µg/L aufwiesen (Korte et al., 2009). Die Assoziation von erhöhtem Blutungsrisiko und erhöhter Fibrinmonomer-Konzentration konnten Korte et al. in einer vorausgegangenen Studie nachweisen (Korte et al., 2005). In der Studie von 2009 wurden der Interventionsgruppe (11 Patienten) 30 IE/kgKG Fibrogammin® appliziert, wohingegen die Kontrollgruppe (10 Patienten) das Placebo-Präparat Albumin ZLB (CSL Behring, Bern, Schweiz) verabreicht bekam. Beide Patientengruppen erhielten außerdem eine Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin, Kristalloiden, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma in vergleichbaren Mengen. Fibrogammin® oder Placebo wurden 15min

nach Operationsstart appliziert. Es wurden keine weiteren Gerinnungsfaktor-Konzentrate verabreicht. Gemessen wurde der mittlere Blutverlust, der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten sowie die Gerinnselstabilität anhand einer Thrombelastometrie mit dem ROTEM-System (Pentapharm, München, Deutschland). Es konnte gezeigt werden, dass die Interventionsgruppe eine signifikant höhere Gerinnselstabilität nach 195min Operationsdauer als die Kontrollgruppe aufwies ( $p = 0,004$ ). Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und Infusionsvolumen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Ein Vergleich der Ergebnisse von Korte et al. (Korte et al., 2009) mit denen aus der vorliegenden Arbeit ist durch die unterschiedlichen Studiendesigns limitiert. Korte et al. testeten Fibrogammin® in einer speziellen intraoperativen Blutungssituation, wohingegen die Patienten in der hier vorliegenden Arbeit heterogene Blutungslokalisationen wie Thoraxdrainagen-Blutungen, Perikardtamponaden, Einstichstellenblutungen aus Shaldonkatheter/ZVK/ECMO/ECLS, Epistaxis sowie intraabdominale, gastrointestinale, retroperitoneale, intrapulmonale und intramuskuläre Blutungen aufwiesen. In der Studie von Korte et al. war der durchschnittliche Blutverlust in der Interventionsgruppe geringer ( $p = 0,041$ ) als in der Kontrollgruppe. Dies passt zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. In dieser konnte gezeigt werden, dass bei der Gruppe mit einer Fibrogammin®-Dosis von  $>15$  IE/kgKG in 46,5% der Fälle eine Blutstillung bewirkt werden konnte. Dies ist ein signifikant höherer Prozentsatz ( $p = 0,036$ ) als bei der Gruppe mit der Dosierung von  $\leq 15$  IE/kgKG bei der 9,1% der Blutungen erfolgreich gestoppt wurden. Zusätzlich wurden die Patienten der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit Fibrogammin® versorgt, ohne weitere gerinnungsaktivierende Substanzen zu erhalten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Korte et al. bei Hochrisiko-Patienten eine intraoperativ verbesserte Blutungssituation nach einer frühzeitigen Fibrogammin®-Gabe von 30 IE/kgKG nachweisen konnten (Korte et al., 2009).

Grothaus-Pinke et al. veröffentlichten eine Studie zur Fibrogammin®-Therapie bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit einer akuten Graft-versus-Host-Reaktion Grad IV im Magen-Darm-Trakt. Alle 27 Patienten litten unter Hämatochezie, welche die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bedurfte.

Die Patienten erhielten neben der Immunsuppression eine Startdosis von 5000 IE Fibrogammin® sowie eine Erhaltungsdosis von 20 IE/kgKG dreimal täglich über 3 Wochen. Der Median der FXIII-Aktivität vor der Therapie lag bei 57,5%. Nach 3 Tagen erhöhte er sich auf 148%, nach 8 Tagen auf 160% (Grothaus-Pinke et al., 2001). Die Ergebnisse zur FXIII-Aktivität lassen sich gut mit den Daten der vorliegenden Arbeit vergleichen. In der vorliegenden Arbeit konnte anhand der Rangkorrelationsanalyse dargestellt werden, dass eine höhere Fibrogammin®-Dosis mit einer positiven Korrelation von 0,59 einen signifikant größeren Anstieg ( $p < 0,001$ ) der FXIII-Aktivität erzielt. Dabei handelt es sich um einen starken Effekt. In der Gruppe mit einer Fibrogammin®-Dosis von  $\leq 15$  IE/kgKG stiegen die Mediane der FXIII-Aktivität signifikant ( $p = 0,001$ ) von 56% auf 80% an. Auch in der Gruppe mit einer Fibrogammin®-Dosis von  $> 15$  IE/kgKG konnte ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) von 46% auf 85% nachgewiesen werden. In der Studie von Grothaus-Pinke et al. konnte bei 21 Patienten, deren Ausgangswert für die FXIII-Aktivität unterhalb des Referenzbereichs lag (Median: 53%), eine signifikante Reduktion ( $p = 0,001$ ) der Bedarfsmenge an Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 8 Tagen gezeigt werden. 6 Patienten sprachen nicht auf die Fibrogammin®-Gabe an. Grothaus-Pinke et al. vermuteten, dass dies mit der FXIII-Aktivität vor der Fibrogammin®-Gabe zusammenhängt. Der Median der FXIII-Aktivität dieser 6 Patienten war mit 81% signifikant höher ( $p = 0,0051$ ) als der Median der anderen 21 Patienten (Median: 53%). Die Aussagekraft dieser Studie wird jedoch durch das Fehlen einer Kontrollgruppe limitiert (Grothaus-Pinke et al., 2001). Laut Grothaus-Pinke et al. scheint sich die Blutungssituation durch die Fibrogammin®-Gabe bei FXIII-Aktivitäten unterhalb des Referenzbereichs zu verbessern. Dadurch lässt sich ein Vergleich zu der vorliegenden Arbeit ziehen, da die hier beschriebenen Patienten ebenfalls zu Beginn eine FXIII-Aktivität unterhalb des Referenzbereichs aufwiesen (Median Grundgesamtheit: 51%). Bei den insgesamt 54 Patienten konnten 38,9% der Blutungen gestoppt werden. Dabei wurde eine signifikant ( $p = 0,036$ ) vermehrte Blutstillung bei den Patienten, welche eine Fibrogammin®-Dosis von  $> 15$  IE/kgKG erhalten haben, nachgewiesen. In dieser Gruppe konnte bei 46,5% der 43 Patienten eine Blutstillung bewirkt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei nur

9,1% der 11 Patienten mit einer Fibrogammin®-Dosis von  $\leq 15$  IE/kgKG, eine Blutstillung erzielt werden.

Gödje et al. beobachteten in einer prospektiven Pilotstudie die FXIII-Aktivität bei 22 volljährigen Patienten, die sich einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) mit extrakorporalen Verfahren unterzogen hatten. Zusätzlich wurden die Drainagen-Fördermenge und der Bedarf an Bluttransfusionen gemessen. Die Interventionsgruppe bestand aus 11 Patienten, welche 2500 IE Fibrogammin® bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75 kg postoperativ verabreicht bekamen. Der Kontrollgruppe wurden 11 Patienten zugeordnet. Zusätzlich erhielten alle Patienten postoperativ 5%-Albumin-Lösung und Kolloidlösung. Die Therapie mit Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma orientierte sich an den deutschen Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten von 1995 (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 1995). Die FXIII-Aktivität wurde mit Hilfe eines standardisierten photometrischen Assays (Berichrom®, Behring AG, Marburg, Germany) präoperativ, 0h, 6h und 32 – 44h postoperativ bestimmt. Während der Operation sank der Median der FXIII-Aktivität in der Interventionsgruppe von 96,1% auf 55,7%. In der Kontrollgruppe sank der Median ebenfalls von 88,7% auf 51,8%. Gödje et al. vermuteten, dass die Abnahme der FXIII-Aktivität im Zusammenhang mit dem intraoperativen Einsatz von extrakorporalen Verfahren steht. In der Interventionsgruppe stieg die FXIII-Aktivität nach der Fibrogammin®-Gabe von 2500 IE wieder in den Referenzbereich (Median 6h postoperativ: 103,1%). Zu diesem Zeitpunkt war der Median der FXIII-Aktivität mit 53,7% in der Kontrollgruppe weiterhin niedrig (Gödje et al., 1998). Die Wirkung von Fibrogammin® auf die FXIII-Plasmaaktivität, die auch Grothaus-Pinke et al. 2001 nachgewiesen haben, konnte die vorliegende Arbeit ebenfalls mit einem starken positiven Effekt (positive Korrelation von 0,59) bestätigen ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde bei Gödje et al. eine feste Dosis von 2500 IE Fibrogammin® postoperativ unabhängig vom individuellen Körpergewicht verabreicht. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde die Fibrogammin®-Gabe gewichtsadaptiert ausgewertet. Eine gewichtsadaptierte Dosisanpassung wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben und empfohlen (Adam et al.,

2017) (Kozek-Langenecker et al., 2017) (Weber et al., 2015). In der Studie von Gődje et al. war die Drainagen-Fördermenge am ersten ( $p = 0,0026$ ) und zweiten ( $p < 0,001$ ) postoperativen Tag in der Interventionsgruppe signifikant geringer. Dies lässt sich gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichen, da ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,036$ ) der Blutstillung zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt wurde. Dabei fanden sich in der Patientengruppe mit einer Fibrogammin®-Dosis von  $>15$  IE/kgKG, mehr erfolgreich gestillte Blutungen als bei der Patientengruppe mit  $\leq 15$  IE/kgKG. Dieser Unterschied zeigt einen mittleren Effekt (Phi-/Cramer-V-Wert: 0,309;  $p = 0,036$ ). Bei Gődje et al. wurde die Drainagen-Fördermenge im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit nicht auf ihre Qualität (blutig oder serös) geprüft. In der vorliegenden Arbeit galt es nur als aktive Blutung, wenn die geförderte Flüssigkeit blutig war. Bei Gődje et al. zeigte der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma keinen ausreichend signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (Gődje et al., 1998). Ein ähnliches Ergebnis erhielten auch Korte et al. in ihrer 2009 publizierte Studie. Somit lässt Gődje et al. die Notwendigkeit von Fibrogammin® für eine effiziente Blutstillung unbeantwortet.

Godier et al. bezweifeln den Nutzen von Fibrogammin® zur funktionellen Optimierung der Gerinnungssituation. Fibrogammin® erhöhe zwar die FXIII-Aktivität im Plasma, der Nutzen für Blutstillungen und die Reduktion des Bedarfs an Blutprodukten gelte allerdings bei erworbenem FXIII-Mangel als nicht bewiesen. Daher wird die Gabe von FXIII-Präparaten im Rahmen von erworbenen perioperativen FXIII-Mangelzuständen in den Leitlinien nach Godier et al. nicht empfohlen (Godier et al., 2018).

Eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie von Gődje et al. bezog sich auf 75 volljährige Patienten mit einer elektiven Koronararterien-Bypass-Operation. Die präoperativen Gerinnungsparameter waren normwertig. Alle Patienten wurden intraoperativ mit extrakorporalen Verfahren und entsprechender Heparinisierung versorgt. Dabei wurde intraoperativ 25 Patienten ein Placebo, 25 Patienten 1250 IE Fibrogammin® und 25 Patienten 2500 IE Fibrogammin® 20min nach Operationsbeginn verabreicht. Die FXIII-Aktivität wurde mit Hilfe eines standardisierten photometrischen Assays (Berichrom®, Behring AG,

Marburg, Germany) präoperativ, zum Zeitpunkt der Heparinisierung, 30min nach der Heparinisierung, 0h, 6h, 12h, 24h, 36h, 48h und 120h nach der Fibrogammin®-Gabe bestimmt. In allen drei Gruppen sank die FXIII-Aktivität und erreichte 30min nach dem Anschluss des extrakorporalen Verfahrens ihr Minimum. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Gödje et al., 2006). Dieses Ergebnis passt zu der vorausgegangenen Studie von Gödje et al. aus dem Jahr 1998 (Gödje et al., 1998). Die FXIII-Aktivität zeigte in der Arbeit von Gödje et al. im Jahr 2006 postoperativ nach der Fibrogammin®-Gabe signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den drei Gruppen. Patienten, welche 2500 IE Fibrogammin® erhalten hatten, erreichten höhere FXIII-Aktivitäten als die Patienten, welche 1250 IE Fibrogammin® erhalten hatten. Die letztere Patientengruppe zeigte wiederum signifikant höhere FXIII-Aktivitäten als die Placebo-Gruppe (Gödje et al., 2006). Bei Gödje et al. zeigte die Drainagen-Fördermenge und der Bedarf an Blutprodukten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Um darzustellen, dass die Blutungssituation abhängig von der FXIII-Aktivität war, wurden die 3 Gruppen jeweils in zwei Untergruppen mit einer FXIII-Aktivität von  $<70\%$  und im Referenzbereich (hier: 70 – 120%) eingeteilt. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied in der Drainagen-Fördermenge und der Notwendigkeit der Gabe von Blutprodukten deutlich. Lag die FXIII-Aktivität im Referenzbereich bluteten die Patienten signifikant weniger und benötigten somit auch geringere Mengen an Blutprodukten. Dies verdeutlicht, dass sich die Fibrogammin®-Substitution an der Plasmaaktivität orientieren sollte. Bei Patienten mit vermehrten Blutungen nach einer Koronararterien-Bypass-Operation wird eine Überwachung der FXIII-Aktivität empfohlen. Liegt diese  $<70\%$ , scheint eine Therapie mit Fibrogammin® die Blutung zu reduzieren und Bluttransfusionen vermeiden zu können (Gödje et al., 2006). Die Erkenntnisse der Studie von Gödje et al. unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Die durchschnittliche FXIII-Aktivität vor der Fibrogammin®-Gabe lag bei den Patienten der vorliegenden Arbeit ebenfalls unterhalb des Referenzbereichs (Median Grundgesamtheit: 51%). In Anlehnung an die Fachinformation, welche bei akuter Blutung eine Dosierung von täglich mindestens 15 – 20 IE/kgKG Fibrogammin® zur Therapie des erworbenen FXIII-

Mangels empfiehlt (CSL Behring GmbH, 2018), führte in der vorliegenden Arbeit eine Dosierung von  $>15$  IE/kgKG zu einer signifikant verbesserten Blutstillung ( $p = 0,036$ ). Dies wird in der vorliegenden Arbeit anhand einer logistischen Regressionsanalyse untermauert, die zeigt, dass mit einer Erhöhung der Fibrogammin®-Dosis um 1 IE/kgKG die relative Wahrscheinlichkeit zur Blutstillung um 11,9% ( $p = 0,006$ ) steigt. Dieses Ergebnis sollte vorsichtig interpretiert werden. Klinische Faktoren, die nicht in das Modell eingerechnet werden konnten, könnten ebenfalls Auswirkungen auf die Blutungssituation haben. Zu nennen ist hierbei unter anderem die Blutungsursache, welche aufgrund der für eine entsprechend erweiterte Analyse zu geringen Fallzahl nicht einbezogen werden konnte.

#### **4.1.2. Risiko für Thromboembolien**

Fibrogammin® könnte aufgrund seiner prokoagulatorischen Wirkung möglicherweise einen Zusammenhang mit Thromboembolien zeigen. Der Hersteller CSL Behring warnt vor der Fibrogammin®-Anwendung bei kürzlich entstandenen Thrombosen. Fibrogammin® habe eine fibrinstabilisierende Wirkung, die zu einer erhöhten Gerinnselstabilität führen könnte (CSL Behring GmbH, 2018).

Eine in-vitro Studie von Theusinger et al. zeigte, dass FXIII essenziell für die Gerinnselstabilität ist. Untersucht wurde das Blut von 90 kritisch kranken Patienten perioperativ mit Hilfe eines ROTEM-Assays (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland). Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter Gerinnungsstörung und einer Thrombozytopenie von  $\leq 100,000/\mu\text{L}$ . Pro Patient wurden drei Citratblut-Proben als Kontroll- und Interventionsgruppe für das ROTEM-Assay verwendet. Die Patienten wurden in 3 Gruppen mit jeweils 30 Patienten aufgeteilt. Den Gruppen wurde für den ROTEM-Test jeweils 0.32 IE Fibrogammin® in 5  $\mu\text{l}$ , 0.63 IE Fibrogammin® in 10  $\mu\text{l}$  und 1.25 IE Fibrogammin® in 20  $\mu\text{l}$  oder die entsprechende Menge an Aqua ad injectabilia oder keine weitere Substanz hinzugefügt. Im Plasma lagen durchschnittlich eine hohe Fibrinogen-Konzentration (Median: 5,2 g/L, Referenzbereich: 1.5 – 4.0 g/L) und eine FXIII-Aktivität unterhalb des Referenzbereichs (Median: 62%, Referenzbereich: 70 – 140%) vor. Die FXIII-Aktivität wurde mit Berichrom® FXIII (Dade Bering,



Düdingen, Schweiz) bestimmt. Das hinzugefügte Fibrogammin® bewirkte einen signifikanten ( $p < 0,001$ ), allerdings dosis-unabhängigen Anstieg der Gerinnselstabilität (Theusinger et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten auch Nielsen et al. in einer weiteren in-vitro Studie (Nielsen et al., 2004).

Godier et al. schätzen das Potential von Fibrogammin® als Auslöser einer Thromboembolie in ihrer Übersichtsarbeit als fraglich ein und fordern weitere Untersuchungen (Godier et al., 2018).

Cushman et al. untersuchten anhand einer verschachtelten Fall-Kontroll-Studie inwieweit die Plasmakonzentrationen von Gerinnungsfaktoren mit einer Thromboembolie assoziiert sind. Insgesamt gab es 1.509 studienrelevante Patienten, von denen 30,62% eine und 69,38% keine Thromboembolie entwickelten. Die Konzentration des FXIII-A-Antigens wurde mittels ELISA-Test gemessen. Dabei handelte es sich zwischen der FXIII-Aktivität in der Gruppe mit Thromboembolie (Median: 142%) und der Gruppe ohne Thromboembolie (Median: 141%) um keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $p = 0,65$ ). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass erhöhte Plasmakonzentrationen der FXIII-A-Untereinheit das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis nicht beeinflussen (Cushman et al., 2009). Diese Studie bezieht sich im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit nur auf die plasmatische FXIII-A-Aktivität und untersucht nicht den Zusammenhang zwischen der Fibrogammin®-Substitution und dem Risiko für thromboembolische Ereignisse. In der vorliegenden Arbeit erlitten 9 der 54 Patienten und somit 16,7% eine Thromboembolie innerhalb von 4 Tagen nach der Fibrogammin®-Gabe. Davon wurden 8 Patienten der Gruppe mit höherer Fibrogammin®-Dosis von  $>15$  IE/kgKG zugeordnet. Dieser Unterschied war ohne Signifikanz ( $p = 0,667$ ).

Solomon et al. geben einen Überblick über die von 1993 – 2013 gemeldeten Fibrogammin®-assoziierten Nebenwirkungen. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 75 Fälle erfasst. Davon waren 9,3% (7 von 75 Fällen) eine Thromboembolie. Dies ergibt eine Rate von einer Thromboembolie pro 236.207.200 IE verabreichtem Fibrogammin®. Dabei traten 3 Thromboembolien bei Patienten mit kongenitalem FXIII-Mangel und 4 Thromboembolien bei erworbenem FXIII-

Mangel im Rahmen einer prophylaktischen Langzeittherapie mit Fibrogammin® auf. In allen Fällen gab es weitere Risikofaktoren, welche als Grund für das Ereignis dienen könnten (Solomon et al., 2016). Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie passen zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und lassen die Schlussfolgerung zu, dass das Thromboserisiko durch eine Fibrogammin®-Substitution als gering eingestuft werden kann. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Fälle eines thromboembolischen Ereignisses keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,667$ ) mit der Fibrogammin®-Dosis. Die Patientengruppe mit einer herstellergerechten Fibrogammin®-Dosierung von  $>15$  IE/kgKG zeigte nicht signifikant mehr Thromboembolien als die Gruppe mit  $\leq 15$  IE/kgKG Fibrogammin®. Somit lässt sich vermuten, dass sich die thromboembolischen Ereignisse in der vorliegenden Arbeit vielmehr auf die Bettlägerigkeit oder die Anlage von beispielsweise Shaldonkathetern und zentralen Venenkathetern der Patienten zurückzuführen sind. Auch wenn die Fallzahl der vorliegenden Arbeit mit 54 Patienten relativ gering ist und somit keine allgemeingültigen Rückschlüsse in Bezug auf klinische Endpunkte gezogen werden können, konnte mit höherer Fibrogammin®-Dosis ( $>15$  IE/kgKG) kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie erfasst werden.

#### **4.1.3. Non-Responder**

In der vorliegenden Arbeit gab es zwei Non-Responder, deren FXIII-Aktivität nach der Fibrogammin®-Gabe niedriger war als zuvor. Dabei sank die FXIII-Aktivität nach der Gabe von 15,06 IE/kgKG Fibrogammin® von 68% auf 67% bzw. nach der Gabe von 18,12 IE/kgKG von 36% auf 28%. In der Literatur wurden nur wenige Fälle mit ausbleibender Aktivitätserhöhung dokumentiert. Solomon et al. sprechen von einem sehr geringen Prozentsatz mit 8% aller gemeldeten Fibrogammin®-Nebenwirkungen (Solomon et al., 2016). Daraus könnte man schließen, dass bei den Non-Respondern der vorliegenden Arbeit andere Faktoren eine Rolle gespielt haben. Beispielsweise könnte die ausbleibende FXIII-Erhöhung mit einem starken Verbrauch der Gerinnungsfaktoren erklärt werden. Nachweisbar wäre dies anhand der D-Dimere, welche in den beiden Fällen allerdings nicht routinemäßig bestimmt wurden.

Ein weiterer Faktor könnte ein Messfehler bei der Bestimmung der FXIII-Aktivität sein. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe eines Berichrom® Factor XIII Assays (Siemens AG, München, Deutschland) im UKT-Zentrallabor aus Citrat-Blut chromogen bestimmt. Die Vorgaben zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurden standardisiert umgesetzt. Laut Keller und Magunia kann eine stark erniedrigte Fibrinogen-Konzentration zu falsch niedrigen FXIII-Aktivitäten führen. Der physiologische Fibrinogen-Spiegel liegt bei 150 – 450 mg/dL (Keller and Magunia, 2019). Die Patienten in der vorliegenden Arbeit zeigten einen Median der Fibrinogen-Konzentration von 270 mg/dL vor der Fibrogammin®-Gabe und 274 mg/dL nach der Fibrogammin®-Gabe. Von einer verfälschten Messung der FXIII-Aktivität ist somit nicht auszugehen.

## **4.2. Limitationen der Studie**

Das Patientenkollektiv zeigte unterschiedliche Verteilungen in Bezug auf das Geschlecht. In der vorliegenden Arbeit wurden vorwiegend männliche Patienten erfasst, wodurch ein geschlechtsspezifischer Unterschied verschleiert werden könnte.

Es handelte sich um eine heterogene Gruppe an Patienten, die unterschiedliche Hauptdiagnosen aufwiesen. Ihre Gemeinsamkeit bestand in einer laborchemisch ähnlichen Gerinnungssituation. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit genauestens überprüft. Daher können die Ergebnisse als vergleichbar eingeschätzt werden.

Zusätzlich zu Fibrogammin® wurden die Patienten mit einer Standardtherapie mit leukozytenarmen Erythrozytenkonzentrat versorgt. Physiologisch ist die Thrombozytenmargination in den Blutgefäßen wichtig für eine gute Blutgerinnung. Diese entsteht durch zufällige Zusammenstöße von Erythrozyten und Thrombozyten, welche abhängig von den Wandscherraten im Blutgefäß auftreten. Dabei werden die Thrombozyten vermehrt in den Randstrom gedrängt (Eckstein et al., 1987). Die erythrozytären Korpuskel bringen die Thrombozyten in Kontakt mit dem Endothel und die Gerinnungsabläufe können starten. Liegt der Hb-Wert allerdings < 8 g/dL, sind zu wenig Erythrozyten im Blutstrom

enthalten, um eine ausreichende Margination der Thrombozyten zu gewährleisten. Daraus resultiert eine verschlechterte Gerinnung. In der vorliegenden Arbeit lagen die Mediane der Hb-Werte in der Grundgesamtheit zu allen Zeitpunkten > 8 g/dL. Vor der Fibrogammin®-Gabe betrug der Median in der Grundgesamtheit 8,3 g/dL. Nach der Fibrogammin®-Gabe lag der Median bei 8,2 g/dL, nach 12h bei 8,0 g/dL und nach 24h bei 8,3 g/dL. Es handelte sich demnach um eine vernachlässigbare Einschränkung.

Eine weitere Limitation stellt die eher geringe Fallzahl von insgesamt 54 Patienten dar. Das Patientenkollektiv beinhaltet einen kleinen Stichprobenumfang und erlaubt folglich nur vorsichtige Rückschlüsse auf klinische Endpunkte. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine vielversprechende Schlussfolgerung, die als Pilot-Studie und somit als Ausgangspunkt für weitere Studien dienen kann.

### **4.3. Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine umfassende Analyse des FXIII-Konzentrats Fibrogammin® zum Einsatz bei intensivpflichtigen Patienten. Wie die aktuelle Studienlage zeigt, konnte eine Erhöhung der FXIII-Aktivität im Plasma durch die Fibrogammin®-Gabe nachgewiesen werden. Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zur Folge scheint Fibrogammin® einen günstigen Effekt auf das Erreichen einer Blutstillung zu haben. In die Diskussion wurden sowohl unterschiedliche Fibrogammin®-Dosierungen als auch andere Messmethoden der FXIII-Aktivität und der Definition einer Blutstillung einbezogen. Die Vergleichbarkeit war größtenteils durch unterschiedliche Studiendesigns limitiert. Dennoch lässt sich eine Verbesserung der Blutungssituation durch eine FXIII-Substitution vermuten. In der vorliegenden Arbeit wurde keine Assoziation der Anwendung von Fibrogammin® zu thromboembolischen Ereignissen festgestellt. Trotz der genannten Limitationen der Studie, untermauern die Forschungsergebnisse den Einsatz von Fibrogammin® mit einer Dosis von >15 IE/kgKG bei erworbenem FXIII-Mangel. Für weiterreichende Behandlungsempfehlungen wird ein prospektives Studienmodell benötigt.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse erhielten 54 intensivpflichtige Patienten mit erworbenem FXIII-Mangel während einer akuten Blutungssituation als gerinnungsaktivierende Substanz ausschließlich ein FXIII-Präparat (Fibrogammin®). Damit waren die bestmöglichen Voraussetzungen geschaffen, um die isolierte Gerinnungswirkung einer FXIII-Substitution zu beurteilen.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit vergleichbarem Gerinnungsstatus unterteilt. Die Einteilung erfolgte anhand der verabreichten FXIII-Dosis. Angelehnt an die Fachinformation wurde ein Grenzwert von 15 IE/kgKG festgelegt. Für die Wirkung der FXIII-Substitution auf die FXIII-Plasmaaktivität, konnte mit Hilfe einer Rangkorrelationsanalyse ein signifikant starker Effekt ( $p < 0,001$ , positive Korrelation von 0,59) nachgewiesen werden. Die aktuelle Blutungssituation der Patienten mit einer höheren Fibrogammin®-Dosis ( $>15$  IE/kgKG) konnte im Vergleich zur Gruppe mit niedrigerer Fibrogammin®-Dosis ( $\leq 15$  IE/kgKG) signifikant verbessert werden ( $p = 0,036$ ). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Fibrogammin®-Dosis von  $>15$  IE/kgKG mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Blutstillung führt. Dieses Ergebnis wird durch eine logistische Regressionsanalyse untermauert, die zeigte, dass mit einer Erhöhung der Fibrogammin®-Dosis um 1 IE/kgKG die relative Wahrscheinlichkeit zur Blutstillung um 11,9% steigt ( $p = 0,006$ ). Bezüglich des Auftretens von Thromboembolien im Zusammenhang mit der Fibrogammin®-Gabe konnte in Gruppe 2 mit höherer Fibrogammin®-Dosis ( $>15$  IE/kgKG) im Vergleich zur Gruppe 1 mit niedrigerer Dosis ( $\leq 15$  IE/kgKG) kein signifikant vermehrtes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nachgewiesen werden.

Auch die aktuelle Studienlage lässt eine Verbesserung der Blutungssituation durch eine FXIII-Substitution vermuten. Trotz Limitationen der Studie, wie heterogenes Patientenkollektiv mit überwiegend männlichem Geschlecht, unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Einsatz von Fibrogammin® mit einer Dosis von  $>15$  IE/kgKG bei erworbenem FXIII-Mangel im Rahmen einer Blutungssituation. Für weiterreichende Behandlungsempfehlungen wird ein prospektives Studienmodell benötigt.

## 6. Literaturverzeichnis

- ADAM, E. H., KREUER, S., ZACHAROWSKI, K., WEBER, C. F. & WILDENAUER, R. 2017. Factor XIII : Pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics. *Anaesthetist*, 66, 52-59.
- ADANY, R. & BARDOS, H. 2003. Factor XIII subunit A as an intracellular transglutaminase. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60, 1049-60.
- AHMAD, F., SOLYMOSS, S., POON, M. C., BERUBE, C. & SULLIVAN, A. K. 1996. Characterization of an acquired IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Haematology*, 93, 700-3.
- ARIENS, R. A., LAI, T. S., WEISEL, J. W., GREENBERG, C. S. & GRANT, P. J. 2002. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*, 100, 743-54.
- BECKMAN, J. D., KASTHURI, R. S., WOLBERG, A. S. & MA, A. D. 2018. Challenges in diagnosis and management of acquired factor XIII (FXIII) inhibitors. *Haemophilia*, 24, e417-e420.
- BOARD, P. G., WEBB, G. C., MCKEE, J. & ICHINOSE, A. 1988. Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene (F13A) to chromosome bands 6p24----p25. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 48, 25-7.
- BUTENAS, S. & MANN, K. G. 1996. Kinetics of human factor VII activation. *Biochemistry*, 35, 1904-10.
- CHIU, H. C., SCHICK, P. K. & COLMAN, R. W. 1985. Biosynthesis of factor V in isolated guinea pig megakaryocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 75, 339-46.
- COCHRANE, C. G. & GRIFFIN, J. H. 1982. The biochemistry and pathophysiology of the contact system of plasma. *Advances in Immunology*, 33, 241-306.
- CSL BEHRING GMBH. 2018. *Fibrogammin® 250/1250: GEBRAUCHSINFORMATION UND FACHINFORMATION* [Online]. Available: <https://www.fibrogammin.de/> [Accessed 27.01.2020].
- CUSHMAN, M., O'MEARA, E. S., FOLSOM, A. R. & HECKBERT, S. R. 2009. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood*, 114, 2878-83.
- DAVIE, E. W. & RATNOFF, O. D. 1964. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, 145, 1310-2.
- DI SCIPIO, R. G., KURACHI, K. & DAVIE, E. W. 1978. Activation of human factor IX (Christmas factor). *Journal of Clinical Investigation*, 61, 1528-38.
- DIDIASOVA, M., WUJAK, L., SCHAEFER, L. & WYGRECKA, M. 2018. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cell Signal*, 51, 257-265.
- DUCKERT, F., JUNG, E. & SHMERLING, D. H. 1960. A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, 5, 179-86.
- ECKSTEIN, E. C., BILSKER, D. L., WATERS, C. M., KIPPENHAN, J. S. & TILLES, A. W. 1987. Transport of platelets in flowing blood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 516, 442-52.

- FAHLBUSCH, F. B., HEINLEIN, T., RAUH, M., DITTRICH, S., CESNJEVAR, R., MOOSMANN, J., NADAL, J., SCHMID, M., MUENCH, F., SCHROTH, M., RASCHER, W. & TOPF, H. G. 2018. Influence of factor XIII activity on post-operative transfusion in congenital cardiac surgery-A retrospective analysis. *PLOS One*, 13, 199-240.
- FALATI, S., GROSS, P., MERRILL-SKOLOFF, G., FURIE, B. C. & FURIE, B. 2002. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nature Medicine*, 8, 1175-81.
- FOX, B. A., YEE, V. C., PEDERSEN, L. C., LE TRONG, I., BISHOP, P. D., STENKAMP, R. E. & TELLER, D. C. 1999. Identification of the calcium binding site and a novel ytterbium site in blood coagulation factor XIII by x-ray crystallography. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 4917-23.
- GALE, A. J. 2011. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicologic Pathology*, 39, 273-80.
- GODIER, A., GREINACHER, A., FARAONI, D., LEVY, J. H. & SAMAMA, C. M. 2018. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16, 170-174.
- GÖDJE, O., GALLMEIER, U., SCHELIAN, M., GRUNEWALD, M. & MAIR, H. 2006. Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 54, 26-33.
- GÖDJE, O., HAUSHOFER, M., LAMM, P. & REICHART, B. 1998. The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 46, 263-7.
- GREENBERG, C. S. & SHUMAN, M. A. 1982. The zymogen forms of blood coagulation factor XIII bind specifically to fibrinogen. *Journal of Biological Chemistry*, 257, 6096-101.
- GROTHAUS-PINKE, B., GUNZELMANN, S., FAUSER, A. A. & KIEHL, M. G. 2001. Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. *Transplantation*, 72, 1456-8.
- HOFFMAN, M. 2003. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*, 17 Suppl 1, 1-5.
- HOFFMAN, M. & MONROE, D. M. 2001. A cell-based model of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 85, 958-65.
- HSIEH, L. & NUGENT, D. 2008. Factor XIII deficiency. *Haemophilia*, 14, 1190-200.
- HULTIN, M. B. & JESTY, J. 1981. The activation and inactivation of human factor VIII by thrombin: effect of inhibitors of thrombin. *Blood*, 57, 476-82.
- ICHINOSE, A., MCMULLEN, B. A., FUJIKAWA, K. & DAVIE, E. W. 1986. Amino acid sequence of the b subunit of human factor XIII, a protein composed of ten repetitive segments. *Biochemistry*, 25, 4633-8.
- ISTH. 2018. *International Society on Thrombosis and Haemostasis: About* [Online]. Available: <https://www.isth.org/page/History> [Accessed 01.04.2020].
- JENNY, R. J., PITTMAN, D. D., TOOLE, J. J., KRIZ, R. W., ALDAPE, R. A., HEWICK, R. M., KAUFMAN, R. J. & MANN, K. G. 1987. Complete cDNA

- and derived amino acid sequence of human factor V. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84, 4846-50.
- KALBHENN, J., WITTAU, N., SCHMUTZ, A., ZIEGER, B. & SCHMIDT, R. 2015. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*, 30, 675-82.
- KANNEMEIER, C., SHIBAMIYA, A., NAKAZAWA, F., TRUSHEIM, H., RUPPERT, C., MARKART, P., SONG, Y., TZIMA, E., KENNERKNECHT, E., NIEPMANN, M., VON BRUEHL, M. L., SEDDING, D., MASSBERG, S., GUNTHER, A., ENGELMANN, B. & PREISSNER, K. T. 2007. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 6388-93.
- KATONA, E., HARAMURA, G., KARPATI, L., FACHET, J. & MUSZBEK, L. 2000. A simple, quick one-step ELISA assay for the determination of complex plasma factor XIII (A2B2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 83, 268-73.
- KELLER, M. & MAGUNIA, H. P. 2019. Perioperative Gerinnungsstörungen: Diagnostik und Therapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 54, 386-401.
- KOHLER, H. P., ICHINOSE, A., SEITZ, R., ARIENS, R. A. & MUSZBEK, L. 2011. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 1404-6.
- KORTE, W., GABI, K., ROHNER, M., GÄHLER, A., SZADKOWSKI, C., SCHNIDER, T. W., LANGE, J. & RIESEN, W. 2005. Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery. *Thromb Haemost*, 94, 211-5.
- KORTE, W. C., SZADKOWSKI, C., GAHLER, A., GABI, K., KOWNACKI, E., EDER, M., DEGIACOMI, P., ZOLLER, N., DEVAY, J., LANGE, J. & SCHNIDER, T. 2009. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology*, 110, 239-45.
- KOZEK-LANGENECKER, S. A., AHMED, A. B., AFSHARI, A., ALBALADEJO, P., ALDECOA, C., BARAUSKAS, G., DE ROBERTIS, E., FARAONI, D., FILIPESCU, D. C., FRIES, D., HAAS, T., JACOB, M., LANCE, M. D., PITARCH, J. V. L., MALLETT, S., MEIER, J., MOLNAR, Z. L., RAHEMEYER, N., SAMAMA, C. M., STENSBALLE, J., VAN DER LINDEN, P. J. F., WIKKELSO, A. J., WOUTERS, P., WYFFELS, P. & ZACHAROWSKI, K. 2017. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology*, 34, 332-395.
- KRARUP, A., GULLA, K. C., GAL, P., HAJELA, K. & SIM, R. B. 2008. The action of MBL-associated serine protease 1 (MASP1) on factor XIII and fibrinogen. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1784, 1294-300.
- LAKI, K. & LORAND, L. 1948. On the Solubility of Fibrin Clots. *Science*, 108, 280.
- LANE, D. A., PHILIPPOU, H. & HUNTINGTON, J. A. 2005. Directing thrombin. *Blood*, 106, 2605-12.



- LEWIS, S. D., JANUS, T. J., LORAND, L. & SHAFER, J. A. 1985. Regulation of formation of factor XIIIa by its fibrin substrates. *Biochemistry*, 24, 6772-7.
- LORAND, L. 1948. A study on the solubility of fibrin clots in urea. *Acta Physiologica Hungarica*, 1, 192-6.
- LORENZ, R., OLBERT, P. & BORN, P. 1996. Factor XIII in chronic inflammatory bowel diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22, 451-5.
- LUO, Y. Y. & ZHANG, G. S. 2011. Acquired factor XIII inhibitor: clinical features, treatment, fibrin structure and epitope determination. *Haemophilia*, 17, 393-8.
- MACFARLANE, R. G. 1964. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*, 202, 498-9.
- MASYS, D. R., BAJAJ, S. P. & RAPAPORT, S. I. 1982. Activation of human factor VII by activated factors IX and X. *Blood*, 60, 1143-50.
- MCDONAGH, J. & MCDONAGH, R. P. 1975. Alternative pathways for the activation of factor XIII. *British Journal of Haematology*, 30, 465-77.
- MONROE, D. M., HOFFMAN, M. & ROBERTS, H. R. 1996. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 7, 459-64.
- MUSZBEK, L., BERECZKY, Z., BAGOLY, Z., KOMAROMI, I. & KATONA, E. 2011. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiological Reviews*, 91, 931-72.
- NAITO, K. & FUJIKAWA, K. 1991. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII: Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 7353-8.
- NAUDIN, C., BURILLO, E., BLANKENBERG, S., BUTLER, L. & RENNE, T. 2017. Factor XII Contact Activation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 43, 814-826.
- NEMERSON, Y. 1966. The reaction between bovine brain tissue factor and factors VII and X. *Biochemistry*, 5, 601-8.
- NIELSEN, V. G., GURLEY, W. Q., JR. & BURCH, T. M. 2004. The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. *Anesthesia & Analgesia*, 99, 120-3.
- NOUBOUOSSIE, D. F., WHELIHAN, M. F., YU, Y. B., SPARKENBAUGH, E., PAWLINSKI, R., MONROE, D. M. & KEY, N. S. 2017. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood*, 129, 1021-1029.
- NURMINSKAYA, M. & KAARTINEN, M. T. 2006. Transglutaminases in mineralized tissues. *Frontiers in Bioscience*, 11, 1591-606.
- PALLA, R., PEYVANDI, F. & SHAPIRO, A. D. 2015. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*, 125, 2052-61.
- PEDERSEN, A. H., LUND-HANSEN, T., BISGAARD-FRANTZEN, H., OLSEN, F. & PETERSEN, L. C. 1989. Autoactivation of human recombinant coagulation factor VII. *Biochemistry*, 28, 9331-6.
- PEDERSEN, A. H., NORDFANG, O., NORRIS, F., WIBERG, F. C., CHRISTENSEN, P. M., MOELLER, K. B., MEIDAHN-PEDERSEN, J., BECK, T. C., NORRIS, K., HEDNER, U. & ET AL. 1990. Recombinant

- human extrinsic pathway inhibitor: Production, isolation, and characterization of its inhibitory activity on tissue factor-initiated coagulation reactions. *Journal of Biological Chemistry*, 265, 16786-93.
- POON, M. C., RUSSELL, J. A., LOW, S., SINCLAIR, G. D., JONES, A. R., BLAHEY, W., RUETHER, B. A. & HOAR, D. I. 1989. Hemopoietic origin of factor XIII A subunits in platelets, monocytes, and plasma: Evidence from bone marrow transplantation studies. *Journal of Clinical Investigation*, 84, 787-92.
- RADCLIFFE, R. & NEMERSON, Y. 1975. Activation and control of factor VII by activated factor X and thrombin. Isolation and characterization of a single chain form of factor VII. *Journal of Biological Chemistry*, 250, 388-95.
- ROSSAINT, R., BOUILLON, B., CERNY, V., COATS, T. J., DURANTEAU, J., FERNANDEZ-MONDEJAR, E., FILIPESCU, D., HUNT, B. J., KOMADINA, R., NARDI, G., NEUGEBAUER, E. A., OZIER, Y., RIDDEZ, L., SCHULTZ, A., VINCENT, J. L. & SPAHN, D. R. 2016. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*, 20, 100.
- SABO, T. M., BRASHER, P. B. & MAURER, M. C. 2007. Perturbations in factor XIII resulting from activation and inhibition examined by solution based methods and detected by MALDI-TOF MS. *Biochemistry*, 46, 10089-101.
- SADLER, J. E. 1998. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annual Review of Biochemistry*, 67, 395-424.
- SCHMAIER, A. H. 2016. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14, 28-39.
- SCHWARTZ, M. L., PIZZO, S. V., HILL, R. L. & MCKEE, P. A. 1973. Human Factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structures, proteolytic activation, and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *Journal of Biological Chemistry*, 248, 1395-407.
- SINGH, S., NAZABAL, A., KANIYAPPAN, S., PELLEQUER, J. L., WOLBERG, A. S., IMHOF, D., OLDENBURG, J. & BISWAS, A. 2019. The Plasma Factor XIII Heterotetrameric Complex Structure: Unexpected Unequal Pairing within a Symmetric Complex. *Biomolecules*, 9, 765.
- SMITH, S. A., MUTCH, N. J., BASKAR, D., ROHLOFF, P., DOCAMPO, R. & MORRISSEY, J. H. 2006. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 903-8.
- SOLOMON, C., KORTE, W., FRIES, D., PENDRAK, I., JOCH, C., GRONER, A. & BIRSCHMANN, I. 2016. Safety of Factor XIII Concentrate: Analysis of More than 20 Years of Pharmacovigilance Data. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43, 365-373.
- SOURI, M., KAETSU, H. & ICHINOSE, A. 2008. Sushi domains in the B subunit of factor XIII responsible for oligomer assembly. *Biochemistry*, 47, 8656-64.
- STRAUB, A. 2019. [Blood Coagulation Disorders During ECMO and LVAD Therapy]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 54, 402-412.

- TAKAGI, T. & DOOLITTLE, R. F. 1974. Amino acid sequence studies on factor XIII and the peptide released during its activation by thrombin. *Biochemistry*, 13, 750-6.
- THEUSINGER, O. M., BAULIG, W., ASMIS, L. M., SEIFERT, B. & SPAHN, D. R. 2010. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 104, 385-91.
- TOSETTO, A., CASTAMAN, G. & RODEGHIRO, F. 1993. Acquired plasma factor XIII deficiencies. *Haematologica*, 78, 5-10.
- TRACY, P. B., EIDE, L. L., BOWIE, E. J. & MANN, K. G. 1982. Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. *Blood*, 60, 59-63.
- TURNER, B. T., JR., SABO, T. M., WILDING, D. & MAURER, M. C. 2004. Mapping of factor XIII solvent accessibility as a function of activation state using chemical modification methods. *Biochemistry*, 43, 9755-65.
- VADIVEL, K. & BAJAJ, S. P. 2012. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation. *Frontiers in Bioscience*, 17, 2476-94.
- VERSTEEG, H. H., HEEMSKERK, J. W., LEVI, M. & REITSMA, P. H. 2013. New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, 93, 327-58.
- WEBER, C. F., ADAM, E. H., PAPE, A., JOST, M., MEYBOHM, P., SCHMITZ, K., ZACHAROWSKI, K., HERMANN, M. & FRIES, D. 2015. [Coagulation factor XIII - Pathophysiology, clinic and therapy of factor XIII deficiency]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 50, 684-90.
- WEBER, C. F., ZACHAROWSKI, K., BRUN, K., VOLK, T., MARTIN, E. O., HOFER, S. & KREUER, S. 2013. Basic algorithm for Point-of-Care based hemotherapy: perioperative treatment of coagulopathic patients. *Anaesthetist*, 62, 464-72.
- WEINBERG, J. B., PIPPEN, A. M. & GREENBERG, C. S. 1991. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 34, 996-1005.
- WEISEL, J. W., STAUFFACHER, C. V., BULLITT, E. & COHEN, C. 1985. A model for fibrinogen: domains and sequence. *Science*, 230, 1388-91.
- WEISS, M. S., METZNER, H. J. & HILGENFELD, R. 1998. Two non-proline cis peptide bonds may be important for factor XIII function. *The Federation of European Biochemical Societies Letters*, 423, 291-6.
- WILLIAMS, W. J. & NORRIS, D. G. 1966. Purification of a bovine plasma protein (factor VII) which is required for the activity of lung microsomes in blood coagulation. *Journal of Biological Chemistry*, 241, 1847-56.
- WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER 1995. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. *Deutsches Ärzteblatt*, 92, 69.
- YAN, M. T. S., RYDZ, N., GOODYEAR, D. & SHOLZBERG, M. 2018. Acquired factor XIII deficiency: A review. *Transfusion and Apheresis Science*, 57, 724-730.
- YEE, V. C., PEDERSEN, L. C., LE TRONG, I., BISHOP, P. D., STENKAMP, R. E. & TELLER, D. C. 1994. Three-dimensional structure of a

- transglutaminase: human blood coagulation factor XIII. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 7296-300.
- YORIFUJI, H., ANDERSON, K., LYNCH, G. W., VAN DE WATER, L. & MCDONAGH, J. 1988. B protein of factor XIII: differentiation between free B and complexed B. *Blood*, 72, 1645-50.
- YOSHITAKE, S., SCHACH, B. G., FOSTER, D. C., DAVIE, E. W. & KURACHI, K. 1985. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry*, 24, 3736-50.
- ZEERLEDER, S. 2018. Factor VII-Activating Protease: Hemostatic Protein or Immune Regulator? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44, 151-158.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Tübinger Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Anästhesiologische Intensivstation 39 unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Andreas Straub durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meinen Betreuer Herrn Professor Dr. Andreas Straub, ehemaliger geschäftsführender Oberarzt der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen, aktueller Chefarzt der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin am St. Elisabethen-Klinikum in Ravensburg und am Krankenhaus Bad Waldsee.

Die Datenerfassung durch die Software IntelliSpace Critical Care and Anesthesia wurden nach Einarbeitung durch Professor Dr. Andreas Straub von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Frau Dr. B. Brendel, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen, durch mich persönlich.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch Herrn Professor Dr. Andreas Straub selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

---

## 8. Danksagung

An erster Stelle richte ich mein herzliches Dankeschön an Herrn Professor Dr. Andreas Straub, ehemaliger geschäftsführender Oberarzt der Universitäts-klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen, aktueller Chefarzt der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin am St. Elisabethen-Klinikum Ravensburg und am Krankenhaus Bad Waldsee. Bedanken möchte ich mich für die Überlassung dieses spannenden Themas, sowie die freundliche Betreuung, Unterstützung und Motivation während der Durchführung meiner Arbeit. In allen Phasen standen Sie mir mit viel Zeitaufwand für Rat und Korrekturen zur Seite und waren jederzeit für mich erreichbar.

Herrn Professor Dr. P. Rosenberger, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen, danke ich für die Möglichkeit in dem Tübinger Team zu forschen und die Bereitstellung der benötigten Forschungsmittel.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. B. Brendel, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen, die mich bei der methodischen Beratung unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich nicht zuletzt bei dem Team der Anästhesiologischen Intensivstation 39 für die freundliche Zusammenarbeit, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die Beantwortung praktischer Fragen.