

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Untersuchung des Effekts von Tranexamsäure  
auf lebensbedrohliche Blutungen und  
Gerinnungsaktivierung  
während einer ECMO-Therapie bei Kindern**

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

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

**vorgelegt von**

**Jock, Anna Carina**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Riessen

Tag der Disputation: 26.09.2022

**Für meine Familie**

In Gedenken an meine Großeltern

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeine Einführung und Zielsetzung .....	1
1.2 Ziel der ECMO-Therapie .....	3
1.3 Definition ECLS/ECMO .....	3
1.4 Aufbau der ECMO .....	3
1.4.1 Pumpe .....	4
1.4.2 Oxygenator .....	5
1.4.3 Wärme-/Kälteeinheit .....	6
1.4.4 Einstellungen an der ECMO .....	7
1.5 Systemwechsel und Entwöhnung an der ECMO .....	7
1.6 Antikoagulation an der ECMO .....	8
1.7 Komplikationen der ECMO-Therapie .....	9
1.7.1 Koagulopathie .....	9
1.7.2 Gerinnungsaktivierung und thrombotische Komplikationen an der ECMO .....	10
1.7.3 Hämolyse an der ECMO .....	11
1.7.4 Blutungen an der ECMO .....	12
1.7.5 Thrombozytenfunktionsstörung .....	12
1.8 Erworbenes vWS und ECMO .....	13
1.8.1 Der vWF .....	13
1.8.2 Erworbenes vWS .....	14
1.8.3 Erworbenes vWS an der ECMO .....	15
1.8.4 Diagnose des erworbenen vWS .....	16

1.8.5 Therapie des erworbenen vWS .....	16
1.9 TXA und ihre Anwendung bei ECMO-Patienten.....	17
1.9.1 TXA – Cyclocapron ® .....	17
1.9.2 Nebenwirkungen TXA .....	18
1.9.3 TXA in der Akutmedizin und bei ECMO-Patienten.....	18
1.10 Ziel der Arbeit.....	19
1.11 Fragestellungen .....	19
2. Material und Methoden.....	20
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Patientenkollektiv .....	20
2.2.1 Einschlusskriterien .....	20
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	20
2.3 Studiengruppen.....	20
2.4 Datenerhebung .....	21
2.5 Statistische Methoden.....	26
2.6 Signifikanzniveau .....	27
3. Ergebnisse .....	28
3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs.....	28
3.2 Aufteilung der Gruppe .....	29
3.3 Verwendete Pumpentypen.....	30
3.4 Vergleich der ECMO-Flussraten .....	31
3.5 Vergleich der Überlebenszeiten der ECMO-Systeme .....	31
3.6 Vergleich der Substitution von Blut – und Gerinnungsprodukten .....	32
3.7 Vergleich der Gerinnungsaktivierung .....	36
3.8 Vergleich der Blutungs- und Thrombosekomplikationen .....	37
3.9 Vergleich der intrazerebralen Komplikationen.....	39

3.10	Notwendigkeit einer Dialyse im ECMO-Zyklus .....	39
3.11	Vergleich der Drainageverluste .....	41
3.12	Mortalität .....	41
4.	Diskussion .....	43
4.1	Lebensdauer der ECMO-Systeme, Gerinnungsaktivierung und Thrombosekomplikationen .....	43
4.2	Blutproduktsubstitutionen an der ECMO .....	44
4.3	Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten .....	46
4.4	Blutungsereignisse während der ECMO-Therapie .....	46
4.5	Management von akuten Blutungen an der ECMO .....	49
4.6	Drainageverluste .....	52
4.7	Nebenwirkungen TXA .....	52
4.8	Dosierung TXA .....	53
4.9	Zusätzliche Einflussfaktoren .....	53
4.10	Hirnblutungen/Ischämien an der ECMO .....	54
4.11	Mortalität .....	55
4.12	Limitationen der Studie .....	56
4.13	Schlussfolgerung und Ausblick .....	57
5.	Zusammenfassung .....	58
6.	Literaturverzeichnis .....	60
7.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	70
8.	Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit .....	71
	Danksagung .....	72

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	
Abbildung 1 – Aufbau einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)...	4
Abbildung 2 – Medos DP3 Pumpe®.....	5
Abbildung 3 – Oxygenator .....	6
Abbildung 4 – Gasfluss und FiO <sub>2</sub> Regelung.....	6
Abbildung 5 – Heater-/Coolereinheit .....	6
Abbildung 6 – Monitoreinheit.....	7
Abbildung 7 – Koagulopathie.....	9
Abbildung 8 – von-Willebrand-Faktor und Scherkräfte .....	13
Abbildung 9 – Erworbenes von-Willebrand-Syndrom (vWS).....	15
Abbildung 10 – Wirkungen Plasmin.....	17
Abbildung 11 – Postoperative extrakorporale Membranoxygenierung .....	29
Abbildung 12 – Vergleich ECMO-Flussraten .....	31
Abbildung 13 – ECMO-System Überlebenskurven.....	32
Abbildung 14 – Vergleich Erythrozytenkonzentratverbrauch .....	33
Abbildung 15 – Vergleich Thrombozytenkonzentratverbrauch .....	33
Abbildung 16 – Vergleich Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Verbrauch .....	34
Abbildung 17 – Vergleich Antithrombin (ATIII) – Verbrauch .....	35
Abbildung 18 – Vergleich Gerinnungsproduktsubstitution .....	35
Abbildung 19 – Vergleich D-Dimere .....	36
Abbildung 20 – Relevante Thrombosen im Schlauchsystem.....	37
Abbildung 21 – Relevante Blutungen an der ECMO .....	38
Abbildung 22 – Relevante Thrombosen in vivo .....	38
Abbildung 23 – Häufigkeit einer Dialyse über Shaldon Katheter oder inline im ECMO Kreislauf.....	40
Abbildung 24 – Vergleich der Drainageverluste .....	41
Abbildung 25 – Management der akuten Blutung an der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) der Kinderintensivstation der Universität Tübingen .....	51

Tabelle 1 – Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen .....	28
Tabelle 2 – Ausgangsgrund an die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) .....	29
Tabelle 3 – Verwendete Pumpentypen .....	30
Tabelle 4 – Intrazerebrale Komplikationen .....	39
Tabelle 5 – Häufigkeit einer Dialyse im Kreislauf (inline) der extrakorporalen Membranoxygenierung.....	39
Tabelle 6 – Mortalität.....	41



## Abkürzungsverzeichnis

ACT .....	Activated clotting time
AT III.....	Antithrombin
aPTT .....	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BGA.....	Blutgasanalyse
CO <sub>2</sub> .....	Kohlenstoffdioxid
CPR.....	Kardiopulmonale Reanimation
ECCO <sub>2</sub> R.....	Extrakorporale CO <sub>2</sub> Elimination
ECLS .....	Extracorporeal life support
ECMO .....	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK .....	Erythrozytenkonzentrat
ELSO.....	Extracorporeal Life Support Organization
FFP .....	Fresh frozen plasma
Hb.....	Hämoglobin
HMW .....	High molecular weight
KI.....	Kurzinfusion
NO.....	Stickstoffmonoxid
PAR.....	Protease aktivierte Rezeptoren
PMP .....	Polymethylpenten
PPSB.....	Prothrombinkomplexkonzentrat
TEE .....	Transösophageale Echokardiografie
TK.....	Thrombozytenkonzentrat
TXA .....	Tranexamsäure
TXA-DTI .....	Tranexamsäure-Dauertropfinfusion
UFH.....	Unfraktioniertes Heparin
VA .....	Veno-arteriell
VAD.....	Ventricular assist device
VV .....	Veno-venöse
VVA.....	Veno-venoarteriell
vWF.....	von-Willebrand-Faktor
vWS.....	von-Willebrand-Syndrom

## 1. Einleitung

### 1.1 Allgemeine Einführung und Zielsetzung

Lebensbedrohliche kardiopulmonale Funktionsstörungen können durch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) temporär behandelt werden. Hierbei werden die kardiopulmonalen Funktionen durch eine Maschine ersetzt. Die ECMO-Therapie wird sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten eingesetzt. Die Unterstützung kann rein pulmonal oder kardiopulmonal erfolgen. Dabei wird entweder nur die pulmonale Funktion (Oxygenierung/Ventilation) oder auch die kardiale Funktion (Pumpfunktion) ersetzt. In den letzten Jahren hat die Verwendung der ECMO-Therapie sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter für kritisch kardiopulmonal erkrankte Patienten in Deutschland zugenommen <sup>1</sup>. Trotz Verbesserung der Technik bleiben Thrombosen und Blutungen die Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unter ECMO-Therapie <sup>2</sup>. Durch den Kontakt von Patientenblut mit dem Fremdmaterial des ECMO-Systems kommt es zur Aktivierung des Gerinnungssystems mit Bildung von Mikrothromben im Schlauchsystem und daraus resultierend erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse <sup>3</sup>. Dabei entsteht ein zunehmender Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, sowie in der Folge eine zunehmende Blutungsneigung und ein erhöhter Bedarf an Blutprodukten. Um eine derartige Gerinnungsaktivierung mit möglicher Thrombosierung des ECMO-Systems zu verhindern, bedarf es einer adäquaten Antikoagulation. Es muss jedoch das erhöhte Blutungsrisiko <sup>4</sup> der Patienten berücksichtigt werden, sodass es sich in der Praxis häufig als schwierig erweist die Balance zwischen pro- und antikoagulatorischen Effekten zu erhalten. Zunehmende Blutungszeichen und Thrombosierung im ECMO-System mit begleitendem D-Dimer-Anstieg machen einen ECMO-Systemwechsel im Verlauf häufig unumgänglich, um einem drohendem Funktionsverlust des Systems sowie lebensbedrohlichen thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen vorzubeugen. Ein Systemwechsel ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Hypoxie, hämodynamische Instabilität und überschießende

Inflamationsreaktion (Cytokinrelease-Syndrom) durch die Exposition mit neuem Fremdmaterial assoziiert <sup>5</sup>.

Das Gerinnungsmanagement während einer ECMO-Therapie stellt somit eine besondere Herausforderung dar. Ziel ist es, ein hämostatisches Gleichgewicht zu erreichen, bei dem es nicht zu relevanten hämorrhagischen oder thrombembolischen Komplikationen kommt. Daher sind weitere Verbesserungen des Gerinnungsmanagements notwendig.

Seit dem Jahr 2015 wird auf der interdisziplinären Kinderintensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen regelmäßig die prophylaktische Gabe des Antifibrinolytikums Tranexamsäure als Dauerinfusion (TXA-DTI) zur Verhinderung von Blutungskomplikationen an der ECMO angewandt.

Die Einsatzbereiche für eine Therapie mit Tranexamsäure (TXA) sind vielfältig wie z.B. die Therapie der Hyperfibrinolyse nach Polytrauma und die intraoperative Applikation bei kardio- und neurochirurgischen Eingriffen <sup>6</sup>. Im Bereich der angeborenen Blutungsdiathesen wird die TXA perioperativ bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (vWS) und Hämophilie A verabreicht <sup>7,8</sup>. Eine prophylaktische Daueranwendung während pädiatrischer ECMO gehört derzeit nicht zur Standardtherapie.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die kritische retrospektive Analyse der Ergebnisse einer prophylaktischen TXA-Therapie bei Kindern mit veno-arterieller (VA) ECMO auf der interdisziplinären Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

## 1.2 Ziel der ECMO-Therapie

Ziel der ECMO-Therapie ist es, eine ausreichende Oxygenierung des Organismus herzustellen, bis die zugrundeliegende Erkrankung therapiert ist (bridge-to-recovery), eine Transplantation erfolgen kann (bridge-to-transplantation) oder eine anderweitige Therapieentscheidung getroffen wird (bridge-to-decision) <sup>9</sup>.

## 1.3 Definition ECLS/ECMO

Ein Bericht über die erste erfolgreiche ECMO-Therapie wurde 1972 von Hill et. al. publiziert <sup>10</sup>. Im Jahr 1975 behandelten Bartlett et. al. erfolgreich das erste Neugeborene an der ECMO <sup>11</sup>. Der Begriff Extracorporeal life support (ECLS) umfasst alle extrakorporalen Systeme, die eine langfristige Unterstützung bieten. Darunter fallen alle Formen der ECMO-Therapie und die ECCO<sub>2</sub>R (Extrakorporale CO<sub>2</sub> Elimination) Therapie <sup>12</sup>. Bei der ECMO-Therapie unterscheidet man die VA-ECMO für die kardiale Unterstützung, die veno-venoarterielle (V-VA)-ECMO für ein kardiopulmonales Versagen und die venovenöse (VV) -ECMO für ein rein pulmonales Versagen <sup>12</sup>.

## 1.4 Aufbau der ECMO

Eine ECMO besteht aus den abführenden und zuführenden Gefäßzugängen, dem Schlauchsystem, einer Gasaustauscheinheit (Oxygenator) und einer treibenden Kraft (Pumpe) <sup>13</sup>. Man unterscheidet die VA-, die VV- und die V-VA-Kanülierung. Die Kanülierung der VA-ECMO kann zentral oder peripher erfolgen. Die zentrale Kanülierung erfolgt über eine Sternotomie. Hierbei wird die venöse Kanüle typischerweise im rechten Vorhof und die arterielle Kanüle in der Aorta ascendens platziert. Die periphere Kanülierung erfolgt über die Femoral- oder Jugulargefäße. Bei der VV-ECMO liegen beide Kanülen im venösen System. Entscheidend für die VV-ECMO ist somit eine gute kardiale Funktion mit stabiler Hämodynamik <sup>2,14</sup>. Die VV-ECMO dient damit zur Therapie des reinen Lungenversagens. Die V-VA-ECMO dient zur Therapie eines gemischten kardiopulmonalen Versagens. Dabei wird venöses Blut dem Patienten entzogen und das arterialisierte Blut dem Patienten sowohl über einen venösen als auch einen arteriellen Schenkel zurückgegeben <sup>12</sup>. Dabei wird sichergestellt, dass bei einer peripheren Kanülierung und erhaltener kardialer Funktion auch bei

eingeschränkter pulmonaler Leistung ausreichend oxygeniertes Blut in die obere Körperhälfte gelangt <sup>15</sup>.

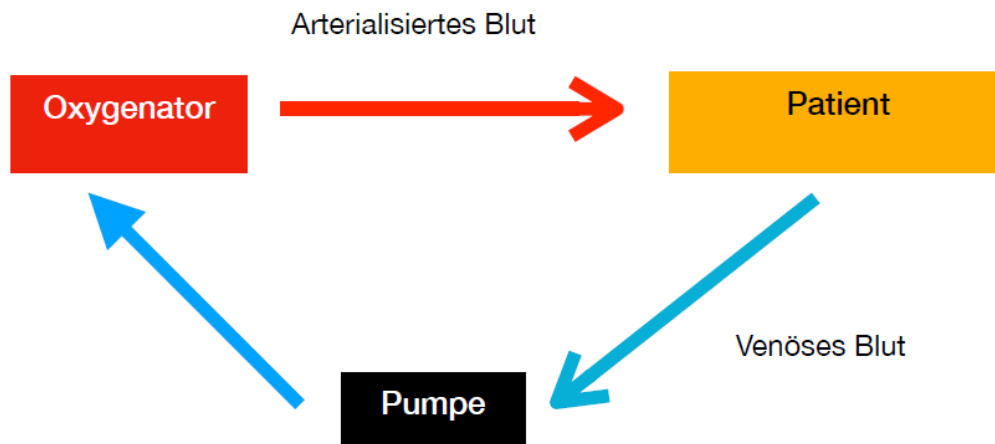


Abbildung 1 – Aufbau einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

Abgebildet ist der schematische Aufbau einer ECMO, bei der das venöse Blut des Patienten entnommen wird, im Oxygenator oxygeniert und decarboxyliert und dem Patienten über den arteriellen Schenkel wieder zugeführt wird.

#### 1.4.1 Pumpe

Die treibende Kraft für die ECMO stellen typischerweise Roller-, Zentrifugal- oder Diagonalpumpen dar. Mit der Medos DP3<sup>®</sup> und Levitronix<sup>®</sup> werden in unserem Zentrum in der Regel Diagonalpumpen verwendet. Die Literatur zeigt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Auftretens einer Hämolyse bei den verschiedenen Pumpenformen. Einige Studien zeigten vermehrte Blutungskomplikationen und Hämolyse unter einer Therapie mit Zentrifugalpumpen im Vergleich zu Rollerpumpen <sup>16,17</sup>. Die von uns verwendeten Diagonalpumpen scheinen mit weniger Hämolyse vergesellschaftet zu sein <sup>18</sup>.



Abbildung 2 – Medos DP3 Pumpe®

Abgebildet ist beispielhaft eine Medos DP3® Pumpe an der extrakorporalen Membranoxygenierung

#### 1.4.2 Oxygenator

In der Oxygenatoreinheit wird das Blut oxygeniert und decarboxyliert. Heutzutage werden im Langzeiteinsatz Diffusionsmembranoxygenatoren, deren Phasentrennschichten (Blut-Gas) aus Polymethylpenten (PMP) bestehen, verwendet. Es handelt sich um eine semipermeable Membran, bei der die Blut- und Gasphase getrennt voneinander fließen. Die Blutoxygenierung wird durch den eingestellten Sauerstoffpartialdruck bestimmt, die CO<sub>2</sub>- Elimination erfolgt durch Diffusion und wird wiederum durch den eingestellten Gasfluss (Sweep Gas) gesteuert<sup>19</sup>. Im Verlauf kann es durch Kondenswasserbildung zu einer verminderten Eliminierung von CO<sub>2</sub> kommen. Durch das sogenannte „Flushen“ kann dieses Problem beseitigt werden. Hierbei wird kurzfristig der Gasfluss erhöht und das System dadurch von Wasser befreit<sup>14</sup>.

Der Oxygenator sollte unterhalb des Patienten platziert werden, um Luftembolien zu vermeiden. Diese können entstehen, wenn der Sweep Gas Druck den Blutdruck übersteigt<sup>14</sup>.



Abbildung 3 – Oxygenator

Abgebildet ist beispielhaft ein Oxygenator einer extrakorporalen Membranoxygenierung.

Gasfluss

FiO2  
Regelung



Abbildung 4 – Gasfluss und FiO2  
Regelung

Die Abbildung zeigt links den Gasflussregler zur CO2 Elimination und rechts den Regler des Sauerstoffgehaltes (FiO2) an der extrakorporalen Membranoxygenierung.

### 1.4.3 Wärme-/Kälteeinheit

Über eine kombinierte Heater/Cooler-Einheit kann die Temperatur angepasst werden.



Abbildung 5 – Heater-  
/Coolereinheit

Abgebildet ist beispielhaft eine Heater-/Coolereinheit, über die die Temperatur des Blutes während einer extrakorporalen Membranoxygenierung gesteuert werden kann.

#### 1.4.4 Einstellungen an der ECMO

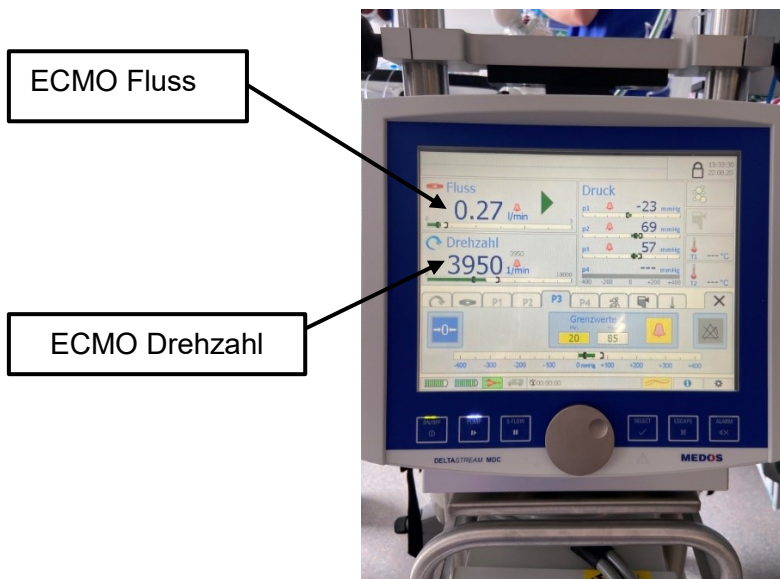


Abbildung 6 – Monitoreinheit

Abgebildet ist beispielhaft eine Monitoreinheit an einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Der Fluss wird hierbei über die eingestellte Drehzahl bestimmt.

Der benötigte Blutfluss wird für jeden Patienten individuell ausgerechnet und über die Pumpendrehzahl gesteuert. Bei der pädiatrischen VA-ECMO beträgt der Blutfluss in der Regel 100-150ml/kgKG, was einem Cardiac Index (CI) von 2,5 l/m<sup>2</sup> KOF bis 2,7 l/m<sup>2</sup> KOF entspricht <sup>20,21</sup>. Besteht eine geringere kardiale Eigenleistung, sind hohe Flussraten erforderlich. Die arterielle Blutdruckkurve ist aufgrund des kontinuierlichen Flusses dann abgeflacht <sup>20</sup>. Altersabhängig benötigen die Patienten unterschiedlich hohe Flussraten pro Kilogramm Körpergewicht. Einen höheren Fluss brauchen Neugeborene mit circa 100 ml/kg/min, pädiatrische Patienten benötigen 80 ml/kg/min und Erwachsene 60 ml/kg/min. Das Monitoring einer adäquaten Systemperfusion kann über die Messung der zentralvenösen Sättigung erfolgen, welche größer als 70% sein sollte <sup>14</sup>.

#### 1.5 Systemwechsel und Entwöhnung an der ECMO

Während der Therapie kommt es durch den Kontakt von Patientenblut und Fremdoberfläche zu einer Gerinnungsaktivierung im ECMO-Kreislauf <sup>22</sup>. Dabei entstehen thrombotische Ablagerungen im Bereich des Schlauchsystems und



des Oxygenators. Laborchemisch können erhöhte D-Dimere ein Clotting des Systems anzeigen <sup>23</sup>. Weitere Zeichen eines Oxygenatorversagens sind ein erhöhter transmembranöser Druckgradient und eine abnehmende Gasaustauschkapazität <sup>24</sup>. Ist der Patient nicht von dem extrakorporalen Ersatzverfahren entwöhnbar, muss ein Austausch des ECMO-Systems erfolgen. Generell stellen Thromben >5mm oder größer werdende Thromben im arteriellen Schenkel nach dem Oxygenator eine Indikation zum Systemwechsel dar <sup>14</sup>. Thrombotische Ablagerungen entstehen in jedem ECMO-System bevorzugt an den Konnektionsstellen oder in Bereichen mit niedrigem Fluss <sup>14</sup>. Das Weaning (Entwöhnung) von der VA-ECMO, sowie auch der Systemwechsel, werden bei primär kardialem Versagen in unserem Zentrum unter begleitendem Monitoring mit transösophagealer Echokardiografie (TEE) und regelmäßigen BGA Kontrollen realisiert. Nur bei suffizienter kardialer und pulmonaler Eigenleistung wird die ECMO-Therapie beendet. So lange die Unterstützung durch das ECMO-System mehr als 30-50% beträgt, wird ein ECMO-Abgang nicht empfohlen <sup>14</sup>.

#### 1.6 Antikoagulation an der ECMO

Ziel der Antikoagulation an der ECMO ist es, einen thrombusfreien ECMO-Kreislauf bei gleichzeitig balancierter Hämostase des Patienten zu erreichen. Es dominiert weiterhin die antikoagulative Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH). UFH wirkt rasch, ist gut steuerbar, antagonisierbar und ist allgemein verfügbar <sup>3</sup>. Über dessen Anwendung als Antikoagulans liegen zudem bei Kindern die breitesten Erfahrungen vor <sup>3</sup>. Über alternative Antikoagulantien wie niedermolekulares Heparin <sup>25</sup>, Bivalirudin (Angiomax®) <sup>26,27</sup>, Rivaroxaban und Nafamostat mesilate <sup>28</sup> liegen nur begrenzte Erfahrungen an der ECMO vor <sup>29,30</sup>. Das Monitoring der Antikoagulation variiert zwischen den Zentren und erfolgt nicht einheitlich. Verwendet wird die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der Activated clotting time (ACT) und/ oder des anti-Xa Spiegels. Die angestrebte Ziel-ACT von 180-220 wird mit Heparin Laufraten von 20-50IE/kg/h erreicht <sup>31</sup>. Zusätzlich wird empfohlen, ein adäquates Antithrombin-Level zu halten. In unserer Klinik wird ein

Antithrombin-Level von >80% angestrebt. Die Antithrombin-Gaben erfolgen an unserem Zentrum im Bolusprinzip. Andere Institutionen berichten Vorteile bezüglich einer Dauerinfusion von Antithrombin bezogen auf eine längere Zeit im ACT-Zielspiegelbereich und weniger Veränderungen an der Heparindosis ohne dabei erhöhte Blutungskomplikationen zu beobachten <sup>32,33</sup>.

Die Heparinisierung wird in unserer Klinik über die aPTT gesteuert, mit einem Zielbereich von 50-60 Sekunden. Bei Patienten, die während einer ECMO-Therapie stark bluten, wird die Heparintherapie pausiert oder nur in low-dose-Dosierung bis zum Sistieren der Blutung fortgeführt. Die Maximaldosis der Heparintherapie beträgt in unserem Zentrum 30IE/kg/h beziehungsweise 25.000IE UFH absolut am Tag.

## 1.7 Komplikationen der ECMO-Therapie

### 1.7.1 Koagulopathie

Die Koagulopathie ist eine der Hauptnebenwirkungen der ECMO-Therapie.

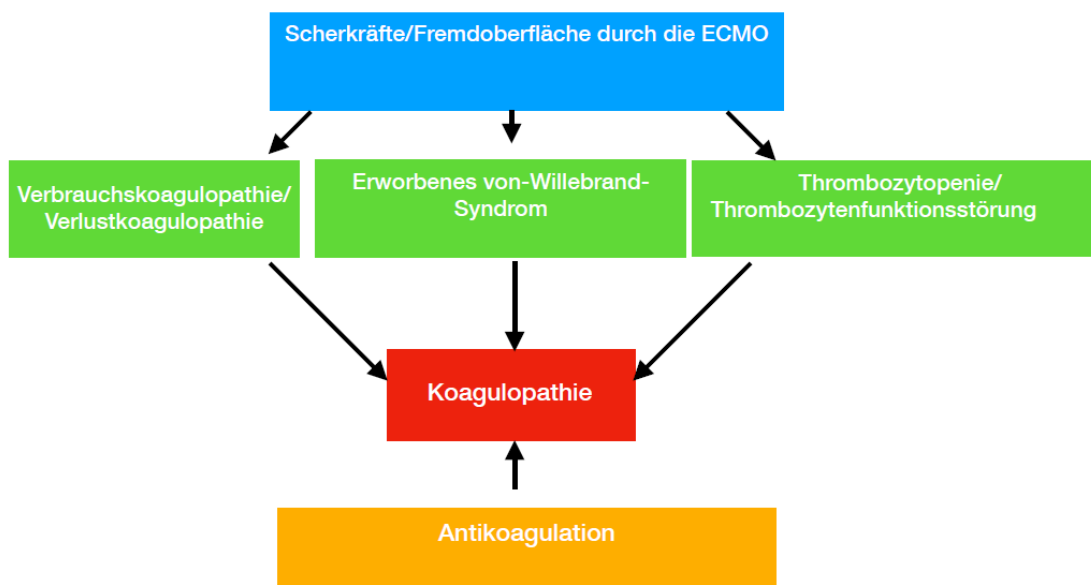


Abbildung 7 – Koagulopathie

Abgebildet sind die Faktoren, die zur Koagulopathie an der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) beitragen (angelehnt an <sup>34</sup>).

### 1.7.2 Gerinnungsaktivierung und thrombotische Komplikationen an der ECMO

Die Thrombusbildung ist eine der Hauptkomplikationen während der ECMO-Therapie. Durch den Kontakt von Patientenblut und seinen zellulären Bestandteilen mit der künstlichen Oberfläche der ECMO kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion und Aktivierung der Gerinnungskaskade<sup>22</sup>. Der so genannte Vroman Effekt beschreibt, dass es durch eine Fremdoberfläche fortlaufend zur Adsorption von Proteinen kommt. Zunächst kommt es zur Adsorption von Fibrinogen mit Ausbildung einer Fibrinogenschicht<sup>22,35</sup>. Danach kommt es zur Bindung und Aktivierung von einer Reihe an weiteren Proteinen an diese Fibrinogenschicht (Albumin, Immunglobulin G, Komplement C3, Faktor XII, Hochmolekulares Kininogen und high density lipoprotein)<sup>22,36</sup>. Diese Proteinlage bildet die Grundlage der Aktivierung und Bindung von Thrombozyten und Granulozyten. Durch die Aktivierung Letzterer kommt es zur Freisetzung von Zytokinen<sup>22,37</sup>. Über den unter anderem freigesetzten Tissue factor kommt es zur Aktivierung der extrinsischen Gerinnung und über die Aktivierung von Faktor XII zur Aktivierung der intrinsischen Gerinnung, die beide in der Bildung von Thrombin und letztlich Fibrin enden<sup>22</sup>. Durch die damit verursachte Aktivierung der Gerinnungskaskade im ECMO-System kommt es zur Thrombusbildung, dadurch zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren mit daraus resultierenden Blutungen beim Patienten<sup>38</sup>.

Um diese Gerinnungsaktivierung zu verhindern, bedarf es der bereits beschriebenen adäquaten Antikoagulation an der ECMO, die jedoch das Risiko für Blutungen weiter erhöht<sup>3</sup>. Thrombotische Komplikationen werden bei bis zu 20% der Patienten an der ECMO beobachtet<sup>39</sup>. In einer post mortem Studie von Reed et. al. konnten bei 69% der an der ECMO verstorbenen Kinder Thrombosen nachgewiesen werden. Besonders anfällig für Thrombosen an der ECMO scheinen kardial vorerkrankte Kinder zu sein<sup>40</sup>. Ein Embolisierungsrisiko besteht bei Thromben im arteriellen Schlauchsystem. Mikrothromboembolien können als Hautnekrosen sichtbar sein, bleiben sonst aber klinisch unerkannt<sup>41</sup>. Eine Thrombusablagerung im Membranoxygenator kann zu dessen Versagen führen. Neben der visuellen Überprüfung des Schlauch- und Oxygenatorsystems auf Thromben, kann auch das Monitoring der D-Dimere eine Aktivierung der

Gerinnung und einen drohenden Systemausfall ankündigen<sup>23</sup>. Eine Thrombose im Bereich des Pumpenkopfes ist eine lebensbedrohliche Situation und erfordert einen sofortigen Systemwechsel. Es kommt in der Regel zu einem untypischen Geräusch sowie gesteigerten Hämolyseparametern<sup>42</sup>.

### 1.7.3 Hämolyse an der ECMO

Als Hämolyse bezeichnet man den Untergang von Erythrozyten. Hämolyse stellt ein häufiges Problem an der ECMO dar. Lou et. al. sahen bei 67% ihrer pädiatrischen Patienten mit Zentrifugalpumpen an der ECMO eine unterschiedlich stark ausgeprägte Hämolyse, wovon bei 19,3% der Patienten ein freies Hämoglobin (Hb) von 50mg/dl oder mehr gemessen wurde<sup>43</sup>.

Wir bestimmen in unserem Zentrum alle 12 Stunden das freie Hb im Plasma. Das Plasma Hb sollte unter 10mg/dl sein<sup>14</sup>. Freies Hb scheint den Abbau von von-Willebrand-Faktor(vWF)-Multimeren durch ADAMTS-13 kompetitiv zu hemmen und kann dadurch potentiell die Thrombusbildung fördern<sup>41,44</sup>. Da et. al. zeigten, dass freies Hb die Bindungskraft zwischen der vWF A1 Domäne und dem Thrombozytenrezeptor GP1b $\alpha$  verstärkt<sup>45</sup>. Hohe Titer an freiem Hb im Plasma beeinträchtigen zudem die Nierenfunktion<sup>46</sup>. Studien zeigten, dass ein höherer Hb-Wert unter ECMO mit einer erhöhten Hämolyserate einhergeht<sup>47</sup>. Freies Hb führt des Weiteren zu erhöhtem Stickstoffmonoxid (NO)-Verbrauch<sup>48,49</sup>. NO ist ein wichtiger Faktor, der unter anderem die Gerinnung und den vaskulären Widerstand beeinflusst. Durch einen vermehrten Verbrauch von NO unter Hämolyse kann es zu Koagulopathie und verstärkter Vasokonstriktion kommen<sup>49</sup>. Es wurde gezeigt, dass NO den Faktor XIII inhibiert<sup>50</sup>. Daher kann ein Mangel an NO zu einer vermehrten Clotfestigkeit und mangelnden Clott-Auflösung führen<sup>49,50</sup>. Durch einen Mangel an NO kommt es auch zur Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion mit gesteigerter Thrombozytenaktivierung und Aggregation<sup>51</sup>. Zu einer verstärkten Hämolyse an der ECMO kann es auch durch eine zusätzlich eingebaute Plasmapherese oder Hämofilter kommen<sup>14</sup>.

#### 1.7.4 Blutungen an der ECMO

Blutungen an der ECMO stellen eine häufige Komplikation während der ECMO-Therapie dar <sup>14</sup>.

Die Ursachen dafür sind multifaktoriell. Die Inzidenz von Blutungen an der ECMO ist hoch und ist mit einer höheren Mortalität assoziiert <sup>4</sup>. Eine Meta-Analyse zeigte eine Prävalenz von relevanten Blutungskomplikationen bei Erwachsenen von 27% <sup>52</sup>. Eine retrospektive Erfassung der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) zeigte eine Prävalenz von Blutungen von 39% bei kardial erkrankten Kindern an der ECMO <sup>53</sup>. Die häufigsten Blutungskomplikationen stellen Blutungen im Operationsgebiet, Blutungen an den Kanülen und intrakranielle Blutungen dar <sup>54</sup>. Dadurch notwendige Bluttransfusionen sind ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität verbunden <sup>55</sup>.

Ursachen für Blutungen an der ECMO stellen unter anderem Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörung, die bereits erläuterte Hämolyse und Koagulopathie sowie das erworbene vWS dar.

#### 1.7.5 Thrombozytenfunktionsstörung

Thrombozyten sind maßgeblich an der primären Hämostase beteiligt. Nach Beginn der ECMO-Unterstützung kommt es schon innerhalb der ersten 15 Minuten zu einer messbaren Thrombozytenfunktionsstörung und im Weiteren zu einem Verlust von Thrombozyten <sup>56</sup>. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass es durch die Scherkräfte im ECMO-Kreislauf zum Verlust der Thrombozytenrezeptoren GP1b $\alpha$  und GPVI kommt <sup>57-59</sup>. Der Verlust dieser Rezeptoren auf der thrombozytären Oberfläche führt zu einer gestörten Bindung zwischen Thrombozyten und vWF (GP1b $\alpha$ ) und Kollagen (GPVI) <sup>57,58</sup>. Durch eine geringere Bindungskraft der Thrombozyten an Kollagen und vWF entsteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen <sup>59</sup>.

Die bereits erwähnte Hämolyse ist als häufige Komplikation <sup>60</sup> ursächlich für eine andere Art der gestörten Thrombozytenfunktion. Erhöhtes freies Hb, das durch Scherkräfte aus den Erythrozyten freigesetzt wird, fördert in vitro die vWF-gesteuerte Thrombozytenagglutination <sup>45</sup>. Durch damit begünstigte Thrombusentstehung und dessen Wachstum werden weitere

Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verbraucht, was den Mangel an funktionsfähigen Thrombozyten verstärken und damit zu einer vermehrten Blutungsneigung beim Patienten führen kann.

## 1.8 Erworbenes vWS und ECMO

### 1.8.1 Der vWF

Der vWF ist ein aus identischen Monomeren aufgebautes Protein-Multimer <sup>61</sup>. Die Monomere weisen Bindungsstellen für Kollagen, Thrombozyten und Gerinnungsfaktor VIII auf <sup>61</sup>. Die Monomere werden zu großen Makromolekülen (high molecular weight) multimerisiert. Bei einer Endothelverletzung kommt es zum Freilegen von Kollagen. Der vWF entwindet sich, bindet an Kollagen und exprimiert die Bindungsstelle GPIb $\alpha$  für die Thrombozyten, so dass sich ein Thrombus bilden kann. In der plasmatischen Gerinnung schützt der von-Willebrand-Faktor den Faktor VIII vor einem verfrühten Abbau durch das Protein C <sup>61</sup>.

Der vWF ist somit über die Thrombozytenbindung an der primären Hämostase und durch den Transport des Faktors VIII an der sekundären Hämostase beteiligt.

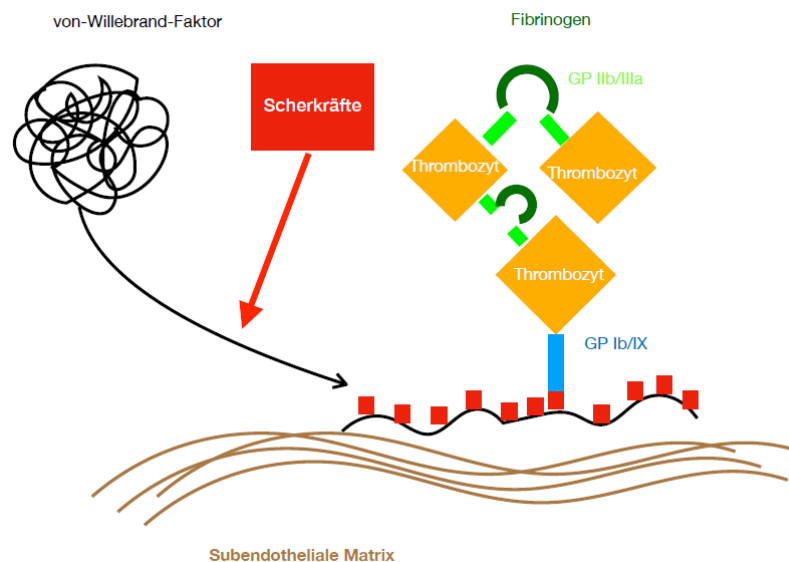


Abbildung 8 – von-Willebrand-Faktor und Scherkräfte

Darstellung der Aktivierung des von-Willebrand-Faktors (vWF) durch Scherkräfte mit Entwinden des vWF, Binden des vWF an die Kollagenschicht und Exprimierung der Rezeptoren für die Thrombozytenbindung.

Der vWF wird in Megakaryozyten und im Endothel gebildet <sup>62</sup>. Der vWF wird entweder fortlaufend ins Plasma freigesetzt oder in den sogenannten Weibel-Palade-Bodies der Endothelzellen gespeichert und aus diesen auf Stimulation freigesetzt <sup>63</sup>.

Die von-Willebrand-Multimere haben eine Länge von 500-20000kDa, wobei die größeren Multimere für die Hämostase am entscheidendsten sind, indem sie eine effektivere Bindung mit den Thrombozyten eingehen <sup>62</sup>. Die Metalloproteinase ADAMTS 13 spaltet den vWF an der A2 Domäne in immer kleinere Multimere <sup>64</sup>.

### 1.8.2 Erworbenes vWS

Beim vWS kommt es aufgrund einer gestörten Thrombozytenbindung und -aggregation zu einer vermehrten Blutungsneigung <sup>65</sup>. Das angeborene vWS wird in 3 Subtypen unterteilt <sup>66</sup>. Durch einen Mangel an vWF, einem kompletten Fehlen von vWF oder funktionseingeschränkten vWF kommt es zu einer vermehrten Blutungsneigung bei den Patienten <sup>65</sup>.

Das erworbene vWS kommt gehäuft bei myelo- und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie bei kardiovaskulären Erkrankungen vor <sup>67</sup>.

Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Es wird eine erhöhte Clearance durch Antikörper oder Absorption durch Tumorzellen sowie ein Verlust von high-molecular-weight (HMW) Multimeren durch Proteolyse oder Scherkräfte beschrieben. Eine verminderte Synthese wird im Rahmen einer Hypothyreose beschrieben <sup>68</sup>. Studien aus der pädiatrischen Kardiologie zeigten ein gehäuftes Vorkommen eines erworbenen vWS durch erhöhte Scherkräfte bei Patienten mit hochgradiger Pulmonalstenose bei Noonansyndrom <sup>69</sup>, bei Patienten mit persistierendem Ductus arteriosus <sup>70,71</sup> und bei Patienten mit Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt <sup>72</sup>.

Der Unterschied vom erworbenen zum angeborenen vWS Typ 2a liegt in einer negativen Familienanamnese, dem späten Auftreten von Symptomen und fehlenden bisherigen Blutungsereignissen <sup>73</sup>.

Durch das erworbene vWS kommt es zur vermehrten Blutungsneigung. Diese kann unter normalen Umständen unentdeckt bleiben. Bei großen Operationen oder Traumata kann es allerdings zu erheblichen Blutungen kommen <sup>66,74</sup>.

### 1.8.3 Erworbenes vWS an der ECMO

Das erworbene vWS wurde erstmals unter dem sogenannten Heyde Syndrom beschrieben. Heyde beschrieb einen Zusammenhang zwischen Aortenstenose und erhöhter Rate an gastrointestinalen Blutungen <sup>75</sup>.

Es ist mittlerweile bekannt, dass Patienten an der ECMO, bedingt durch die hohen Scherkräfte, relativ schnell ein erworbenes vWS entwickeln <sup>76,77</sup>.

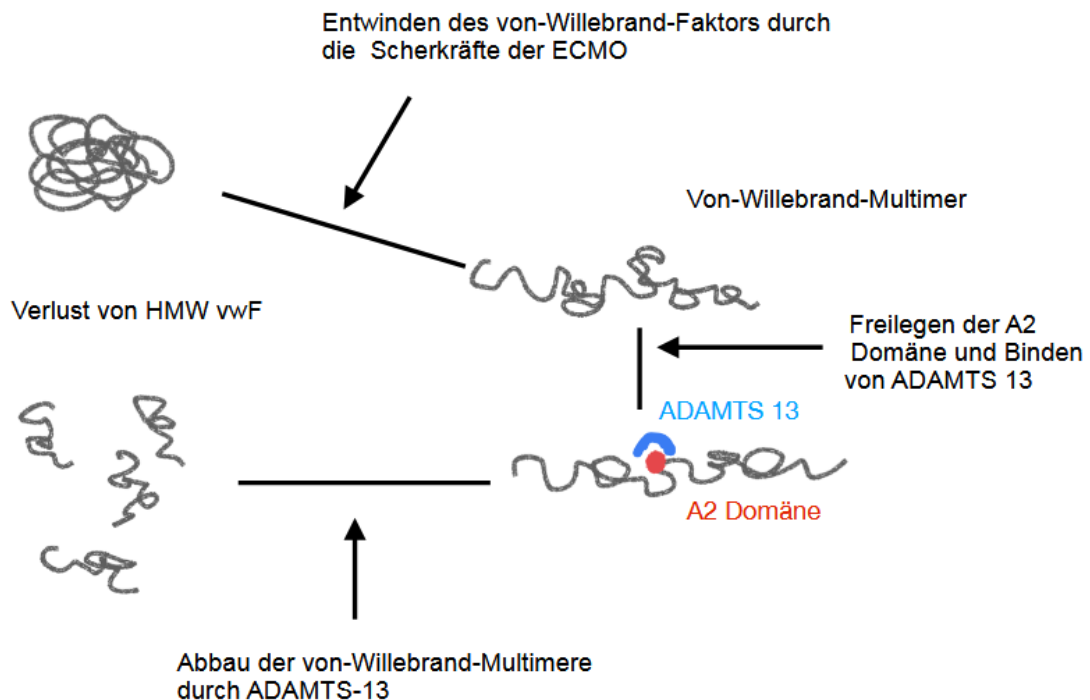


Abbildung 9 – Erworbenes von-Willebrand-Syndrom (vWS)

Darstellung der Pathophysiologie des erworbenen vWS (angelehnt an <sup>75</sup>) mit Entwinden des von-Willebrand-Faktors (vWF) durch Scherkräfte, Freilegen der A2 Domäne und dem Abbau der von-Willebrand-Faktor-Multimere durch ADAMTS 13, was zum Verlust der für die Gerinnung entscheidenden high-molecular-weight (HMW) Multimere des vWF führt. ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

Durch die Scherkräfte im ECMO-Kreislauf kommt es zum Entwinden des vWF. Dadurch liegt die A2 Domäne frei, an der die Protease ADAMTS13 den Faktor spaltet. Es kommt dadurch zum Verlust der HMW-Multimere und damit zu einer erhöhten Blutungsneigung durch eine weniger starke Bindung von vWF an Kollagen und an Thrombozyten <sup>76,77</sup>. Es gibt keinen Inhibitor für die Protease ADAMTS 13, die Aktivität wird allein durch das Freilegen der A2 Domäne reguliert <sup>78</sup>. Es zeigte sich, dass durch Beenden der Scherkräfte im Sinne von Explantation eines Ventricular assist devices (VAD) oder der ECMO es schnell



zur Erholung der HMW-Multimere kommt und damit das erworbene vWS innerhalb von wenigen Stunden reversibel ist <sup>79</sup>. Die Scherkräfte wirken sich allerdings nicht nur negativ auf den vWF selbst aus. Wie weiter oben bereits beschrieben ist für eine Thrombusbildung die Bindung von Thrombozyten mittels GP-Ib-V-IX am vWF und GPVI am Kollagen essentiell. Die Rezeptoren GPVI und der Teil GPIb $\alpha$  des GP-Ib-V-IX gehen wie bereits erwähnt durch hohe Scherkräfte verloren <sup>22,57-59</sup>.

#### 1.8.4 Diagnose des erworbenen vWS

Die Diagnose eines erworbenen vWS erfolgt durch den Nachweis von niedriger vWF-Aktivität verglichen mit der Menge an von-Willebrand-Antigen und über den Nachweis des Mangels an HMW-vWF-Multimeren <sup>80</sup>. Der Goldstandard in der Diagnose des erworbenen vWS ist die Multimeranalyse mit Verlust der HMW-vWF-Multimeren <sup>74,80</sup>. Es sollten laborchemisch das vWF:Ag (vWF Antigen), die vWF:RCo (Ristocetin-Cofaktor-Aktivität), die GP1bM-Aktivität <sup>81</sup> und die vWF:CB (Kollagenbindungsaktivität) bestimmt werden <sup>81,82</sup>. Beim erworbenen vWS kann sich das vWF:RCo/Ag Verhältnis kleiner als 0,6-0,7 zeigen. Auch das Verhältnis vWF:CB/A kann erniedrigt sein <sup>80</sup>.

#### 1.8.5 Therapie des erworbenen vWS

Die einfachste Therapie des erworbenen vWS stellt die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache dar <sup>80</sup>.

Bei anhaltenden Blutungen stellen vWF-haltige FVIII Konzentrate, Desmopressin, TXA und rekombinanter Faktor VIIa eine Behandlungsoption dar <sup>80,82</sup>. Desmopressin kann intravenös (0,3 $\mu$ g/kgKG), intranasal (150 $\mu$ g) oder subkutan (0,3 $\mu$ g/kgKG) verabreicht werden und führt zu einer Erhöhung der Freisetzung von vWF und Faktor VIII <sup>65</sup>. Die Wirkungsweise der TXA wird im Folgenden unter Punkt 1.9.1 erläutert. Der aktivierte Faktor VII spielt eine Schlüsselrolle in der Hämostase <sup>83</sup> und kann daher bei akuten Blutungen substituiert werden. Allerdings wird dieser durch das assoziierte Thromboserisiko durch den ausgelösten Thrombin burst sehr zurückhaltend eingesetzt <sup>84</sup>. Wir verwenden auf unserer Kinderintensivstation eine Dosis von 30-90 $\mu$ g/kgKG, wenn notwendig alle 2-4 Stunden.

## 1.9 TXA und ihre Anwendung bei ECMO-Patienten

### 1.9.1 TXA – Cyclocapron®

TXA ist ein Lysinanalogen. Es bindet an der Lysinstelle von Plasminogen und verhindert dadurch die Konversion von Plasminogen zu Plasmin<sup>85</sup>. Plasmin interagiert an unterschiedlichen Stellen der Gerinnungskaskade (siehe Abbildung 10)<sup>86</sup>.

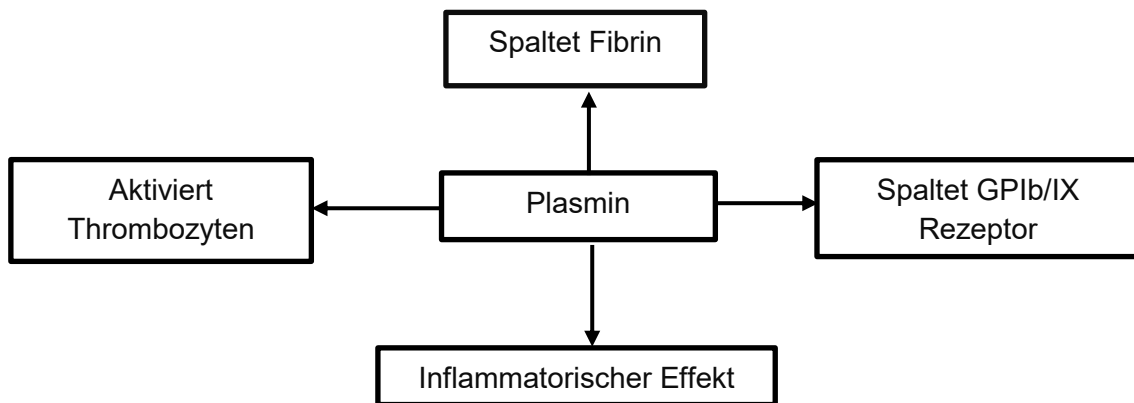


Abbildung 10 – Wirkungen Plasmin

Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Wirkungsbereiche von Plasmin.

Plasmin besitzt einerseits über die Spaltung von Fibrin eine fibrinolytische aber andererseits auch prothrombotische Wirkung. Folglich scheint die Gabe von TXA potentiell antithrombotisch zu wirken und gleichzeitig die Hyperfibrinolyse und damit Blutungen zu hemmen. Die Thrombozyten werden mittels Protease aktivierte Rezeptoren (PAR) durch Thrombin aktiviert<sup>87</sup>. Plasmin aktiviert über die Spaltung von PAR 4 ebenfalls die Thrombozyten<sup>87</sup>. Plasmin führt des Weiteren zur Freisetzung von ADP, vWF und Fibrinogen aus den Thrombozyten, was zur weiteren Aktivierung von Thrombozyten führt<sup>86</sup>. Durch die Hemmung dieser Mechanismen wird über TXA die Aktivierung von Thrombozyten gehemmt. Zusätzlich wird durch die Inhibierung der Spaltung von Plasminogen zu Plasmin die plasmininduzierte Spaltung der GPIb/IX Rezeptoren der Thrombozyten gehemmt<sup>85,87</sup>, was die Lebenszeit der Thrombozyten verlängert und ihren Verbrauch verlangsamt.

TXA kann oral und intravenös verabreicht werden. Die Halbwertszeit von TXA beträgt 2-3 Stunden und sie wird zu ca. 95% renal eliminiert<sup>85</sup>.

### 1.9.2 Nebenwirkungen TXA

Als Nebenwirkungen der TXA werden allergische Reaktionen, Sehstörungen, Krampfanfälle und Blutdruckabfall beschrieben <sup>88</sup>. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse nach Gabe von TXA ist gering und liegt zwischen 0,01-0,1% <sup>85</sup>. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen <sup>85</sup>.

### 1.9.3 TXA in der Akutmedizin und bei ECMO-Patienten

TXA wird in der Traumamedizin und im perioperativen Management schon erfolgreich eingesetzt, um akute Blutungen aufgrund von Hyperfibrinolyse zu stoppen und den intraoperativen Blutverbrauch zu senken <sup>6</sup>. Es gibt wenige veröffentlichte Studien zur dauerhaften Antifibrinolytika-Gabe bei ECMO-Patienten. Wilson et. al. verwendeten  $\epsilon$ -Aminocapronsäure, auch ein Antifibrinolytikum, als DTI bei Neonaten mit einem hohen Blutungsrisiko an der ECMO. Sie zeigten, dass es unter einer  $\epsilon$ -Aminocapronsäure DTI zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen bei gleichzeitig nur geringen thrombotischen Komplikationen kommt <sup>89</sup>. Auch Downhard et. al. zeigten, dass eine  $\epsilon$ -Aminocapronsäure DTI bei Hochrisikopatienten die Rate an postoperativen Blutungen senkt <sup>90</sup>. TXA als DTI an der ECMO wurde durch van der Staak et. al. bei Neugeborenen mit Zwerchfellhernie an der ECMO untersucht. Es zeigten sich ein postoperativ geringerer Blutverlust, weniger Blutungskomplikationen, sowie ein geringerer Bedarf an Bluttransfusionen. Allerdings zeigte sich auch eine Assoziation zu schweren thrombotischen Komplikationen <sup>91</sup>. Seither ist die Dauerinfusion von TXA an der ECMO etwas in den Hintergrund geraten.

### 1.10 Ziel der Arbeit

Auf der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikum Tübingen wurde in Einzelheilversuchen im Jahr 2015 bei unstillbaren Blutungen an der ECMO TXA als Kurzinfusion (KI) und DTI eingesetzt. Die Blutungen konnten dadurch reduziert werden und der Blutproduktbedarf sank subjektiv unter TXA erheblich. Seit 2015 erhielten aus diesem Grund viele Patienten an der VA-ECMO eine prophylaktische TXA-DTI mit 2mg/kg/h, auch ohne aktive Blutung. Teilweise erhielten die Patienten zu Beginn der Therapie einen Bolus mit 10mg/kg. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Auswirkung der prophylaktischen Gabe von TXA auf die Gerinnungsaktivierung an der ECMO, den Blutproduktverbrauch, die Blutungsereignisse an der ECMO, sowie die thrombotischen Komplikationen zu analysieren.

### 1.11 Fragestellungen

- Vergleich der Dauer des ersten ECMO-Zyklus mit und ohne TXA-DTI
- Vergleich der Gerinnungsaktivierung mit und ohne TXA-DTI im ersten ECMO-Zyklus
- Vergleich der Substitution von Blutprodukten mit und ohne TXA-DTI im ersten ECMO-Zyklus
- Vergleich der Komplikationen (Blutung/ Thrombose) mit und ohne TXA-DTI im ersten ECMO-Zyklus

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie mit zwei Parallelgruppen (Projektnummer 096/2017BO2).

### 2.2 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von allen Patienten ausgewertet, die am Universitätsklinikum Tübingen auf der Kinderintensivstation im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2018 an der ECMO behandelt wurden.

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

- Behandlung an der VA-ECMO (zentral oder peripher kannüliert)
- Therapiedauer > 72 Stunden bis zum ersten Systemwechsel oder erfolgreichem Abgang von der ECMO
- Alter von < 18 Jahren beim Angang an die ECMO

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

- Behandlung an der VV-ECMO beim ersten Zyklus
- Therapiedauer von <72 Stunden bis zum ersten Systemwechsel oder erfolgreichem Abgang
- Alter > 18 Jahre bei Angang an die ECMO

Von allen Patienten wurde der erste ECMO-Zyklus bis zum Systemwechsel oder Abgang von der ECMO ausgewertet.

### 2.3 Studiengruppen

Zum Vergleich wurden zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe enthielt alle Patienten, die mit TXA-DTI während der VA-ECMO behandelt wurden. Patienten, die keine TXA erhielten, fungierten als Kontrollgruppe.

Zwei Patienten erhielten postoperativ für kurze Zeit intravenös TXA (ein Patient für 17 Stunden und ein Patient für 7 Stunden). Sie wurden in die Gruppe der

Patienten ohne TXA gerechnet, da die meiste Zeit an der ECMO ohne TXA war und wie oben genannt das Medikament eine kurze Halbwertszeit aufweist.

#### 2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus der elektronischen Patientenakte. Es wurden folgende Parameter erhoben:

##### Demografische Werte:

- Geschlecht (w/m)
- Körpergewicht (in Kilogramm)
- Alter bei ECMO-Angang (in Tagen)
- Dauer der ECMO-Therapie (in Stunden)

##### Perfusorlaufzeiten für Heparin und TXA

Für diese Parameter wurde der Wert bei Start der ECMO-Therapie und dann jeweils nach vollendeten 24 Stunden ermittelt. Für Heparin wurde die Einheit IE/Kg/h gewählt, für TXA mg/kg/h.

##### ECMO-Einstellungen

Die Drehzahl wurde absolut erfasst (Umdrehungen/min), die Flussrate in l/kg/min. Für diese Parameter wurde der Wert bei Start der ECMO-Therapie und dann jeweils nach vollendeten 24 Stunden ermittelt. Für die Auswertung war interessant, ob sich die Flussrate im Verlauf der ECMO-Therapie in den beiden Gruppen unterscheidet. Daher wurde für jeden Patienten ein Mittelwert aus den Flusswerten der ersten vier Tage gebildet und die zentrale Tendenz dieser Werte in den beiden Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

(Fluss Tag 1 + Fluss Tag 2 + Fluss Tag 3 + Fluss Tag 4) /4

## Laborparameter

Es wurden folgende Laborparameter ermittelt:

- Hb (g/dl)
- Thrombozyten (Tsd/ $\mu$ l)
- Leukozyten (1/ $\mu$ l)
- Neutrophile (Tsd/ $\mu$ l)
- D-Dimere ( $\mu$ g/ml)
- aPTT (sec.)
- Antithrombin (%)
- Fibrinogen (mg/dl)
- Quick (%)
- Faktor XIII (%)

Es wurden initial alle Laborparameter für die obigen Werte pro Tag erfasst. In die Analyse ging für Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten, Hb, Quick, Fibrinogen und Antithrombin immer der niedrigste Tageswert ein. Für D-Dimere und aPTT der höchste Wert. Wurden die D-Dimere im Labor nur mit >80 angegeben, dann wurde der Wert 80 gewählt. War der Fibrinogenwert nur mit <25 angegeben, dann wurde der Wert 25 mit in die Berechnung genommen.

Bei den D-Dimeren ist nicht der Absolutwert, sondern deren Entwicklung über die Zeit interessant. Daher wurde für jeden Patienten ein relativer Differenzwert gebildet, der den Vergleich von Tag 4 zu Tag 1 widerspiegelt.

$$\text{D-Dimere\_reldiff} = (\text{D-Dimere\_Tag4} - \text{D-Dimere\_Tag1}) / \text{D-Dimere\_Tag1}$$

Fehlte bei einem Patienten ein Wert an Tag 4, wurde alternativ der Wert von Tag 3 oder, falls vorhanden, Tag 5 genommen.

Die zentrale Tendenz der D-Dimere\_reldiff in den beiden Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

## Drainageverluste (ml/kg/d)

Die Verluste über einliegende Drainagen wurden so lange erfasst, so lange das Sekret als blutig oder blutig-serös beschrieben wurde. Seröse Verluste wurden nicht erfasst. Die Drainageverluste wurden in ml/kg/d alle 24 Stunden

angegeben. Für die Auswertung wurden die Drainageverluste in ml/kg der ersten 4 Tage für jeden Patienten addiert und die beiden Gruppen hinsichtlich der Drainageverluste mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

### Blutungs- und Thrombosekomplikationen

Als relevante Blutungskomplikationen erfassten wir revisionsbedürftige Blutungen aus dem Thoraxverband, diffuse Blutungen aus den Drainage-/Einstichstellen und mehrfach dokumentiertes interventionsbedürftiges frischblutiges Trachealsekret. Hämatinhaltiger Magenrest, hämatinhaltiges Absaugsekret, sowie fleischwasserfarbener Urin wurden als nicht relevant eingestuft.

Intrathorakale Hämatome, die direkt postoperativ ohne aktive Nachblutung entfernt wurden, werteten wir nicht als relevante Nachblutung. Auch Blutungen, die durch andere Ursachen zu erklären waren (z.B. chirurgisch, Heparinüberdosierung, Blutung vor ECMO-Start, Lungenödemb Blutung bei freier Mitralinsuffizienz), werteten wir nicht als Blutungskomplikation an der ECMO. Als relevante Thrombosen im Schlauchsystem definierten wir Thromben im arteriellen Schlauchsystem, im Pumpenkopf oder im Oxygenator. Komplikationen wie Hirnblutungen, intrakorporale Thrombosen und Versterben des Patienten wurden gesondert erfasst und verglichen.

Für diese Ereignisse wurden Kreuztabellen (ja/nein) erstellt und mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

### Verbrauch an Blutprodukten und Gerinnungsprodukten

Die verschiedenen substituierten Blutprodukte wurden für jeden Patienten in 24 Stunden-Abschnitten nach ECMO-Angang erfasst und mit ml/kg angegeben.

Erfasst wurden:

- Erythrozytenkonzentrate (EK)
- Fresh frozen plasma (FFP)
- Thrombozytenkonzentrat (TK)



Auch bei Interventionen wie Herzkatheteruntersuchungen oder Operationen verbrauchte Produkte wurden, soweit dokumentiert, erfasst.

Um die verbrauchte Menge an Blutprodukten zu vergleichen, wurde für jeden Patienten der durchschnittliche Blutprodukt-Verbrauch pro Tag in den ersten 4 Tagen berechnet und die zentrale Tendenz des Blutprodukt-Verbrauchs unter den Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen. Da einige Patienten an Tag 5 bereits von der ECMO abgegangen waren bzw. einen Systemwechsel erhielten, wählten wir die ersten vier Tage aus, da hier für alle Patienten vergleichbare Daten vorlagen.

Substituierte Gerinnungsprodukte umfassten:

- Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) (Beriplex®)
- vWF-haltiges und Faktor VIII-haltiges Konzentrat (Hämate®)
- Fibrinogen (Hämocompletan®)
- Faktor XIII (Fibrogammin®)
- AT III (Kybernin®)

In Bezug auf die Gerinnungsprodukte Hämate®, Hämocompletan®, Fibrogammin® und Beriplex® wurde für jeden Patienten erfasst, wie viele Gaben von diesen Gerinnungsprodukten substituiert wurden. Die beiden Gruppen wurden dann mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Der Verbrauch an ATIII wurde für jeden Patienten in 24 Stunden Abschnitten nach ECMO-Angang erfasst und IE/kg angegeben. Um die verbrauchte Menge an ATIII zu vergleichen, wurde für jeden Patienten der durchschnittliche ATIII-Verbrauch pro Tag in den ersten 4 Tagen berechnet und die zentrale Tendenz des ATIII-Verbrauchs unter den Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen.

### Grund des ECMO-Abgangs

Die Verweildauer der ECMO-Systeme, Gründe für Systemwechsel und der Zeitpunkt von ECMO-Abgängen wurden differenziert erfasst. Einige Patienten konnten erfolgreich entwöhnt werden, wobei das System noch länger funktioniert hätte. Demgegenüber standen diejenigen, die aus ECMO-Gründen einen Systemwechsel hatten und somit die volle „Lebenszeit“ des ECMO-Systems ausgeschöpft wurde. Ursachen für Systemwechsel aus ECMO-Systemgründen

waren Gerinnungsaktivierung mit relevanter Thrombusbildung und/oder unstillbaren Blutungen.

Um die Überlebenszeiten der ECMO-Systeme zwischen beiden Gruppen zu vergleichen wurde die Kaplan-Meier-Überlebenskurve angewandt. Die Überlebenszeiten der ECMO-Systeme beider Gruppen wurden mit dem log-rang Test miteinander verglichen. Hierbei wurde als Ereignis, das eintritt, ein Abgang aus ECMO-Systemgründen definiert.

### Dialyse

Es wurde erfasst, welche Patienten eine Dialyse über Shaldon-Katheter oder eine in-line Dialyse im ECMO-Kreislauf erhielten und wer eine Peritonealdialyse erhielt. Es wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Dialyse unterschieden, da eine zusätzliche in den ECMO-Kreislauf integrierte (in-line-) Dialyse potentiell zu einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung führen kann <sup>92</sup>.

### Schädelsonografisch detektierbare Komplikationen

Routinemäßig erfolgten bei allen Patienten, die jünger als 1 Jahr waren, tägliche sonographische Kontrollen des Gehirns unter ECMO-Therapie. Auch hier wurden die Gruppen mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher auf das Auftreten (ja/nein) einer Hirnblutung verglichen.

### Mortalität

Es wurde erfasst, welche Patienten im Rahmen des Intensiv Aufenthaltes verstarben. Bezogen auf das Überleben des Intensiv Aufenthaltes wurde eine Kreuztabelle angelegt und die Mortalität mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher verglichen.

## 2.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden primär in einer Excel Tabelle gesammelt. Die Auswertung erfolgte über das Statistik Programm IBM SPSS Statistics 28 (28.0.0.0, IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### **Mann-Whitney-U-Test**

Um die zentrale Tendenz der beiden Stichproben bei nicht normalverteilten Parametern zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

### **Chi-Quadrat-Test / Exakter Test nach Fisher**

Es erfolgte die Darstellung in Kreuztabellen für diskrete Variablen.

Um die Häufigkeitsverteilung auf Signifikanz zu überprüfen wurde der chi-quadrat-Test als Test auf Unabhängigkeit verwendet.

Betrugen eine oder mehrere Zellenzahlen in einer 2x2 Tabelle weniger als 5, dann wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

### **Kaplan-Meier-Überlebenskurve**

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurde die Wahrscheinlichkeit für jedes Zeitintervall angegeben, dass das ECMO-System noch überlebt. Dabei zeigt die x-Achse die ECMO-System-Lebensdauer in Tagen. Ein Event war in unserer Untersuchung der ECMO-Abgang/ Systemwechsel aus Systemgründen (Gerinnungsaktivierung). Erfolgte der ECMO-Abgang ohne Eintritt dieses Events, so wurden die Daten als zensiert gewertet. Die y-Achse gibt zu jedem Zeitpunkt die Überlebenswahrscheinlichkeit des ECMO-Systems an. Es lassen sich mit der Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeiten und Überlebenszeiten bestimmen <sup>93</sup>.

Für den Vergleich der beiden Überlebensfunktionen wurde der log-rang Test angewendet. Der log-rang Test hat die größte Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zu entdecken, wenn die Ereignisraten in den verschiedenen Gruppen proportional zueinander sind <sup>93</sup>. Die Proportionalitätsannahme wurde durch eine grafische Beurteilung der Kaplan-Maier-Kurven geprüft. Eine Abweichung der Proportionalität wurde dadurch ausgeschlossen <sup>94</sup>.

## 2.6 Signifikanzniveau

Für die gesamte statistische Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  gewählt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

Insgesamt fanden im Zeitraum Januar 2014 bis Mai 2018 55 ECMO-Behandlungen in unserem Zentrum statt. 27 Behandlungen wurden ausgeschlossen, da sie nicht die Eingangskriterien dieser Studie erfüllten: 8 Patienten wurden mittels reiner VV-ECMO behandelt und bei 19 Patienten betrug der erste ECMO-Zyklus oder die ECMO-Dauer weniger als 72 Stunden. Von den 19 Patienten, mit einem ersten ECMO-Zyklus oder einer ECMO-Dauer <72 Stunden, wurden 7 Patienten ohne TXA-DTI und 12 Patienten mit TXA-DTI behandelt.

28 Patienten erfüllten die Untersuchungsbedingungen und bilden unser Studienkollektiv. Das Kollektiv teilt sich wie folgt auf die beiden zu vergleichenden Gruppen auf. Die Kontrollgruppe, die ohne TXA behandelt wurde, bestand aus 12 Patienten. Die Interventionsgruppe, bei der die Patienten TXA erhielten, aus 16 Patienten. Die Patienten in der Gruppe ohne TXA wurden im Zeitraum Januar 2014 bis März 2016 behandelt. Die Patienten in der Gruppe mit TXA im Zeitraum März 2016 bis Mai 2018.

Beide Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Geschlechts-, Alters- und Gewichtsverteilung.

Tabelle 1 – Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen

Dargestellt ist die Geschlechtsverteilung (m= männlich, w= weiblich) in den beiden Gruppen mit Tranexamsäure (TXA) und ohne TXA.

		m	w	Gesamt
Gruppe	Ohne TXA	5	7	12
	TXA	11	5	16
Gesamt		16	12	28

(p = 0,152)

Das mediane Alter in der Gruppe ohne TXA lag bei 22 Tagen [0-4236 Tage], in der Gruppe mit TXA bei 144 Tagen [0-5157 Tage]. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p= 0,146).

Das mediane Gewicht der Patienten in der Gruppe ohne TXA lag bei 3,45kg [2,2kg-50kg], in der Gruppe mit TXA bei 5,5 kg [2,6kg – 54kg]. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,09$ ).

### 3.2 Aufteilung der Gruppe

In beiden Gruppen wurde unterschieden zwischen ECMO-Angang nach vorausgegangener kardiochirurgischer Operation und nicht postoperativer ECMO.

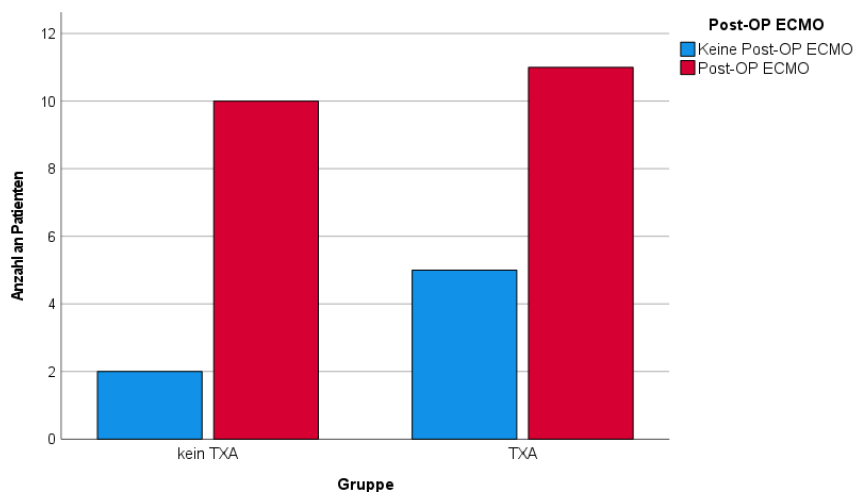


Abbildung 11 – Postoperative extrakorporale Membranoxygenierung

TXA = Tranexamsäure, Post-OP= Postoperativ  
Darstellung der Anzahl (y-Achse) an postoperativen und nicht post-operativen extrakorporalen Membranoxygenierungen (ECMO) in den beiden Gruppen (x-Achse).

Zwischen beiden Gruppen zeigte sich im exakten Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf die Post-OP ECMO Häufigkeit (TXA-Gruppe 11/16, Ohne-TXA-Gruppe 10/12,  $p=0,662$ ).

Tabelle 2 – Angangsgrund an die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)  
Die Tabelle zeigt die Angangsgründe an die ECMO in den beiden Gruppen. Post-OP= postoperativ

Gruppe	Post-OP ECMO	ECMO-Angang unter Reanimation	kardiales/kardiopulmonales Versagen
Tranexamsäure	11	1	4
Ohne Tranexamsäure	10	1	1

Die nicht-postoperativen Fälle innerhalb der TXA-Gruppe teilten sich wie folgt auf: 4 Patienten mit kardialem/ kardiopulmonalem Versagen (ein Mekoniumaspirationssyndrom, eine Pilzpneumonie bei onkologischer Vorerkrankung, eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit Lungenödem, eine LCA-Kompression bei Fehlabgang aus dem rechtskoronaren Sinus) sowie ein Patient mit ECMO-Angang unter kardiopulmonaler Reanimation (CPR) bei Propofolinfusionssyndrom und fulminanter Rhabdomyolyse.

Bei den Patienten in der Ohne-TXA-Gruppe war eine Patientin mit kardialem Versagen im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie und ein Patient unter CPR bei AV-Block III°.

### 3.3 Verwendete Pumpentypen

Bei unseren Patienten wurden folgende in Tabelle 3 dargestellte Pumpentypen verwendet. Bei einem Patienten konnte leider der Pumpentyp nicht eruiert werden.

Tabelle 3 – Verwendete Pumpentypen

Die Tabelle zeigt die verwendeten Pumpentypen an der extrakorporalen Membranoxygenierung in den beiden Gruppen. TXA = Tranexamsäure

Pumpentyp	Anzahl der Patienten mit TXA	Anzahl der Patienten ohne TXA
Medos DP3	13	10
Cardiohelp	2	1
Thoratec PediVas	1	0
Unklar	0	1

### 3.4 Vergleich der ECMO-Flussraten

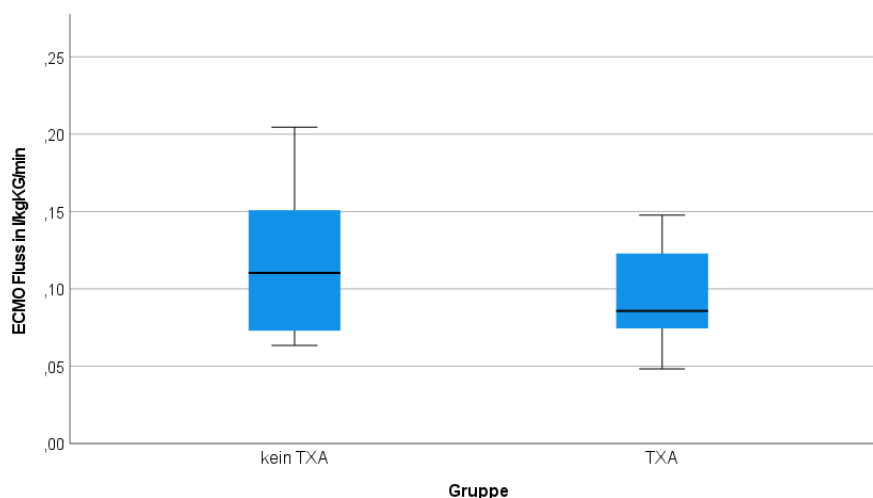


Abbildung 12 – Vergleich ECMO-Flussraten

TXA = Tranexamsäure, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, l= Liter, kgKG = Kilogramm Körpergewicht, min= Minute

Darstellung der Verteilung des ECMO-Flusses in den beiden Gruppen. Medianer Wert in der TXA-Gruppe 0,09 l/kgKG/min [0,07-0,13], medianer Wert in der Gruppe ohne TXA 0,11 l/kgKG/min [0,07 – 0,15].

Der Fluss wurde in l/kgKG/min angegeben. Wir bestimmten für jeden Patienten einen Durchschnittswert in den ersten vier Tagen und verglichen die beiden Gruppen auf ihre Verteilung. Im statistischen Vergleich zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ( $p=0,371$ ).

### 3.5 Vergleich der Überlebenszeiten der ECMO-Systeme

In beiden Gruppen wurden die Fälle zensiert, bei denen die Gerinnungsaktivierung im ECMO-System nicht als Abgangsgrund bzw. für einen Systemwechsel verantwortlich war. Gerinnungsaktivierung war definiert wie folgt: Zunehmede Thrombosierung im System oder steigende D-Dimere im Patientenplasma und/ oder unstillbare Blutung an der ECMO aufgrund von zunehmendem Gerinnungsfaktorenverbrauch im Patientenplasma.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurden für beide Gruppen die Überlebenswahrscheinlichkeiten der ECMO-Systeme bestimmt. Die mediane Überlebenszeit war in der TXA-Gruppe 8,5 Tage 95% CI [5,5 – 11,5] und für die Gruppe ohne TXA 4,9Tage 95% CI [4,1-5,8]. Die Proportionalitätsannahme der



Ereignisraten ist bei den vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven erfüllt (grafische Überprüfung). Im log-rang Test zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungen der beiden Gruppen signifikant unterscheiden ( $p=0,024$ ).

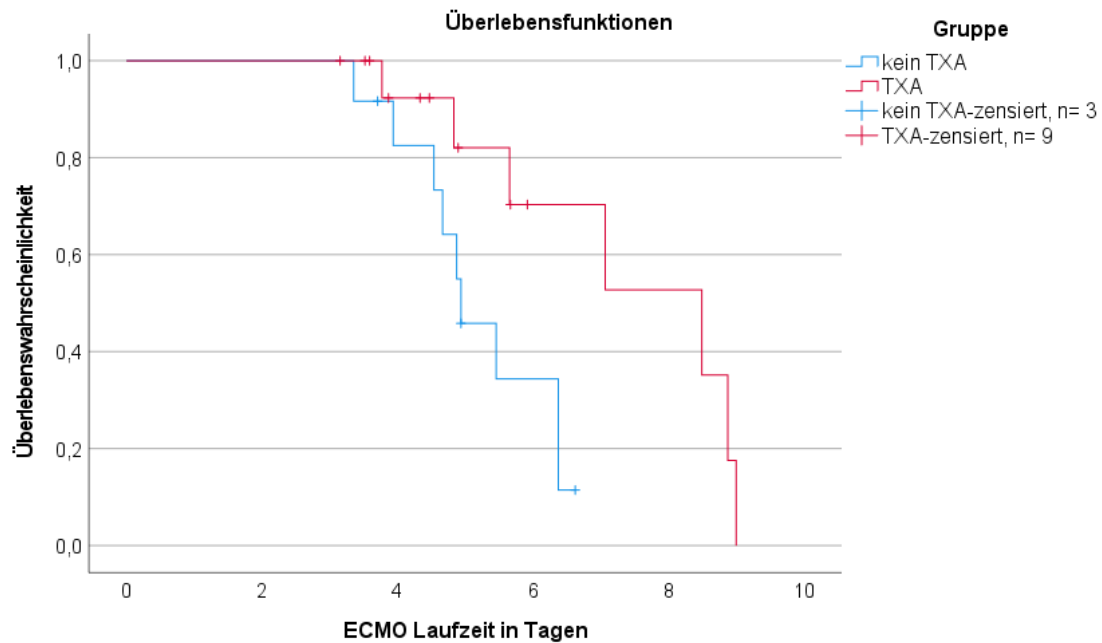


Abbildung 13 – ECMO-System Überlebenskurven

ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, TXA = Tranexamsäure

Die Abbildung zeigt die Überlebenskurve der ECMO-Systeme in den beiden Studiengruppen. Die x-Achse zeigt die Zeit, die das ECMO-System funktionierte in Tagen. Ein Event ist der ECMO-Abgang/ Systemwechsel aus Systemgründen (Gerinnungsaktivierung). Ist der ECMO-Abgang ohne Eintritt eines solchen Events, so bezeichnet man die Daten als zensiert (Kreuz). Die y-Achse stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit der zu einem Zeitpunkt ein Event noch nicht eingetreten ist, das ECMO-System also noch funktioniert.

### 3.6 Vergleich der Substitution von Blut – und Gerinnungsprodukten

In die statistische Untersuchung einbezogen wurden die Werte für TK, EK, FFP und ATIII.

#### EK

Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich für den EK-Verbrauch in den ersten 4 Tagen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,507$ ) in den beiden Gruppen.

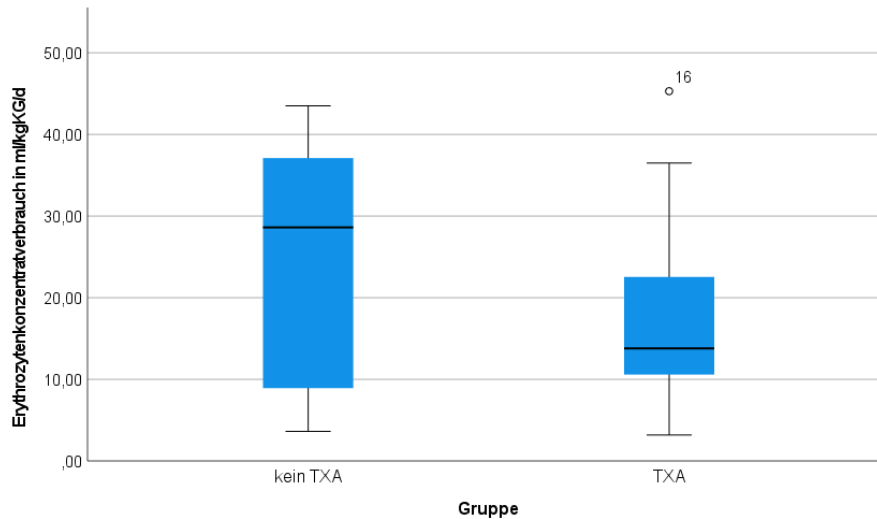


Abbildung 14 – Vergleich Erythrozytenkonzentratverbrauch  
 TXA = Tranexamsäure, kgKG = Kilogramm Körpergewicht, d= Tag, ml = Milliliter  
 Die Abbildung zeigt die Verteilung des Erythrozytenkonzentrat (EK) Verbrauchs (y-Achse) in ml/kgKG/d in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 13,79 ml/kgKG/d [10,02 – 24,58], in der Gruppe ohne TXA 28,60 ml/kgKG/d [7,87 – 38,58].

## TK

Auch für den Verbrauch an TK in den ersten 4 Tagen zeigte sich in den beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied ( $p=0,347$ ).

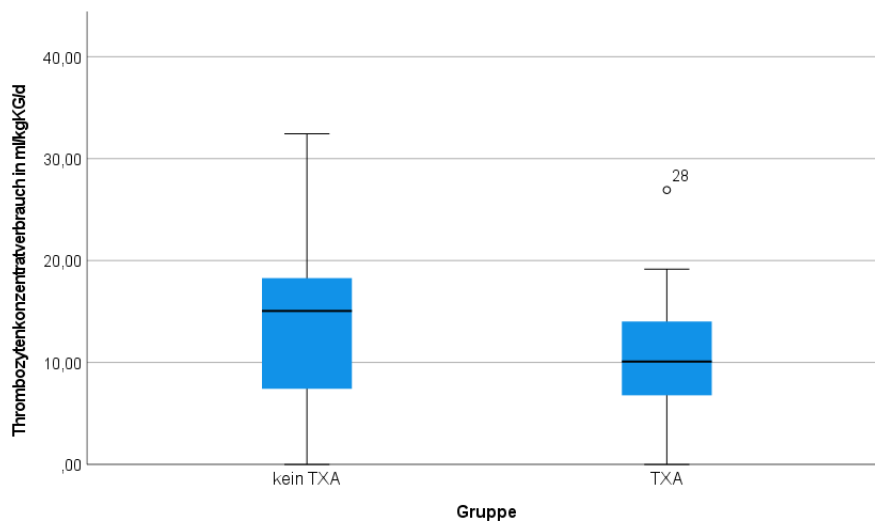


Abbildung 15 – Vergleich Thrombozytenkonzentratverbrauch  
 TXA = Tranexamsäure, kgKG = Kilogramm Körpergewicht, d= Tag, ml= Milliliter  
 Die Abbildung zeigt die Verteilung des Thrombozytenkonzentrat (TK) Verbrauchs (y-Achse) in ml/kgKG/d in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 10,09 ml/kgKG/d [6,32 – 14,60], in der Gruppe ohne TXA 15,06 ml/kgKG/d [6,03 – 19,50].

## FFP

Im statistischen Vergleich zeigte der Mann-Whitney-U-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im FFP Verbrauch in den ersten 4 Tage ( $p= 0,837$ ).

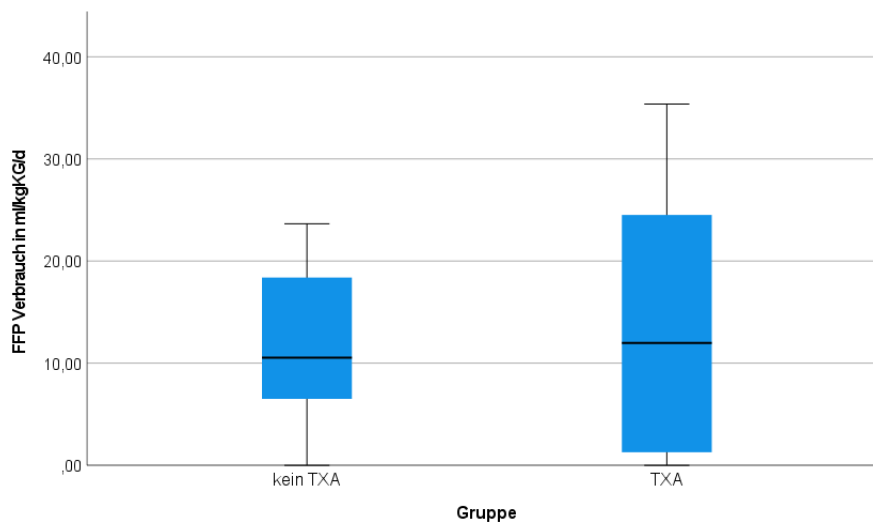


Abbildung 16 – Vergleich Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Verbrauch

TXA = Tranexamsäure, kgKG = Kilogramm Körpergewicht, d= Tag, ml= Milliliter

Die Abbildung zeigt die Verteilung des FFP Verbrauchs (y-Achse) in ml/kgKG/d in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 11,98 ml/kgKG/d [0,64 – 24,76] und in der Gruppe ohne TXA 10,54 ml/kgKG/d [6,26 – 18,41].

## ATIII

Auch für den ATIII Verbrauch in den ersten vier Tagen ergab sich im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen ( $p=0,174$ ).

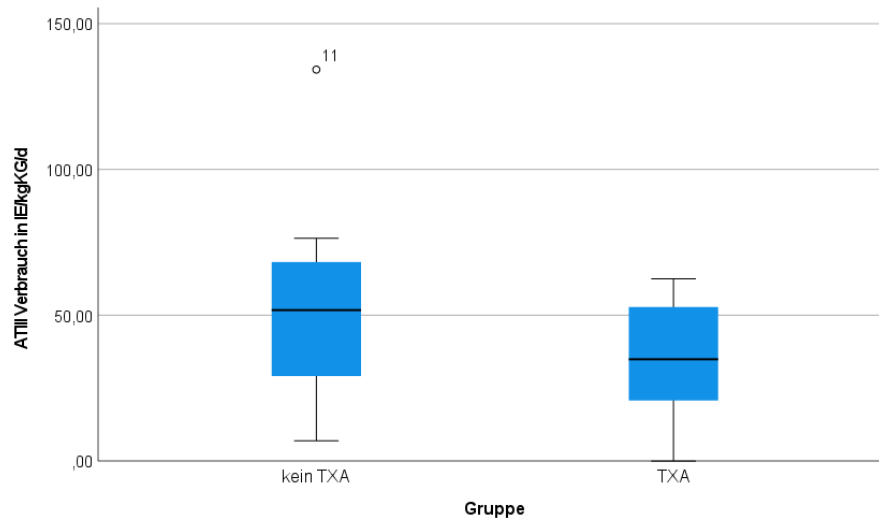


Abbildung 17 – Vergleich Antithrombin (ATIII) – Verbrauch  
 TXA = Tranexamsäure, kgKG = Kilogramm Körpergewicht, d= Tag, IE = internationale Einheiten  
 Die Abbildung zeigt die Verteilung des ATIII Verbrauchs (y-Achse) in IE/kgKG/d in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 34,88IE/kgKG/d [20,37-52,87] und in der Gruppe ohne TXA 51,79 IE/kgKG/d [27,43 – 71,07].

### PPSB/Hämate/Hämocomplettan/Fibrogammin

Hier wurden die Ereignisse für jeden Patienten gezählt, wie häufig eines der oben genannten Gerinnungsprodukte substituiert wurde. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0,1$ ).

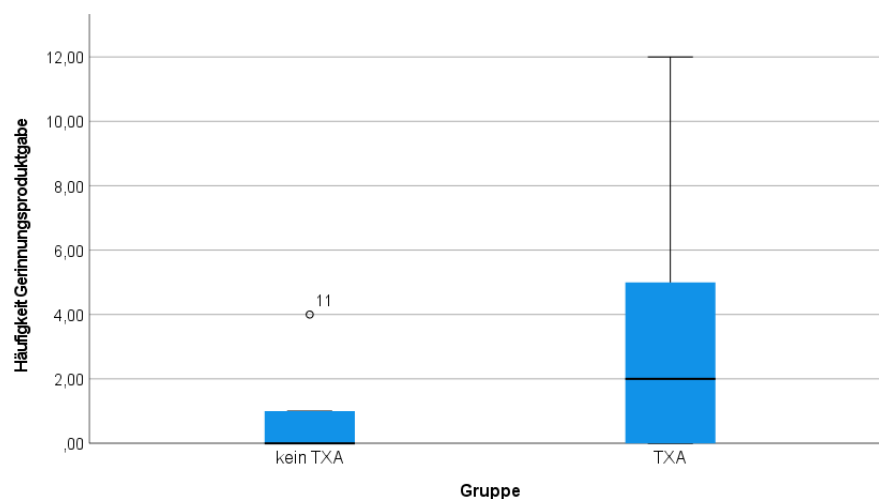


Abbildung 18 – Vergleich Gerinnungsproduktsubstitution  
 TXA = Tranexamsäure  
 Die Abbildung zeigt die Verteilung der Häufigkeiten (y-Achse) in der Verwendung von Gerinnungsprodukten in den beiden Gruppen (x-Achse).

Im Subgruppenvergleich des Blutprodukteverbrauchs bei postoperativer ECMO ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test zwischen den beiden Gruppen bezogen auf den EK- ( $p=0,468$ ), TK- ( $p= 0,349$ ), FFP- ( $p=1,00$ ) und den AT III-Verbrauch ( $p=0,197$ ).

### 3.7 Vergleich der Gerinnungsaktivierung

#### D-Dimere

Zur Analyse des D-Dimer-Verlaufs wurde, wie unter Material und Methoden beschrieben, eine neue Variable eingeführt.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test in der Verteilung der D-Dimere\_reldiff in den beiden Gruppen ( $p= 0,053$ ).

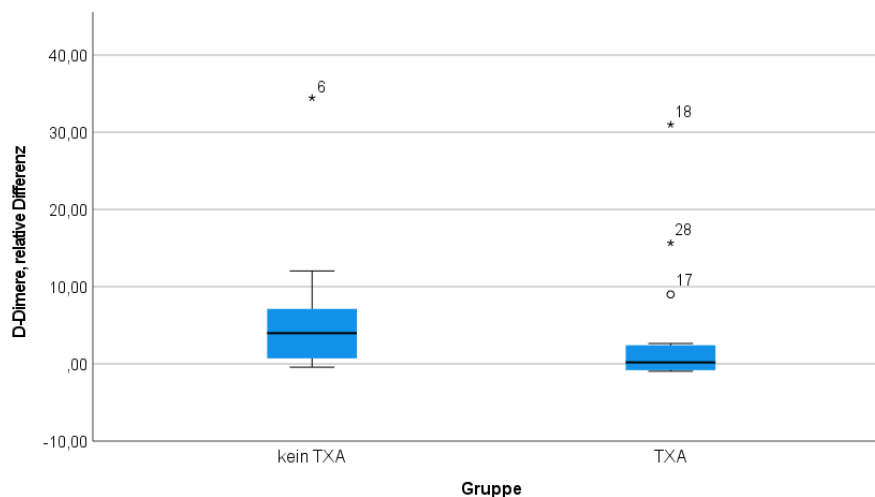


Abbildung 19 – Vergleich D-Dimere

TXA= Tranexamsäure

Die Abbildung zeigt die Verteilung der relativen D-Dimer Differenz (y-Achse) in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 0,20 [-0,84 – 2,54] und in der Gruppe ohne TXA 3,99 [0,40 – 7,63].

### 3.8 Vergleich der Blutungs- und Thrombosekomplikationen Relevante Thrombosen im Schlauchsystem

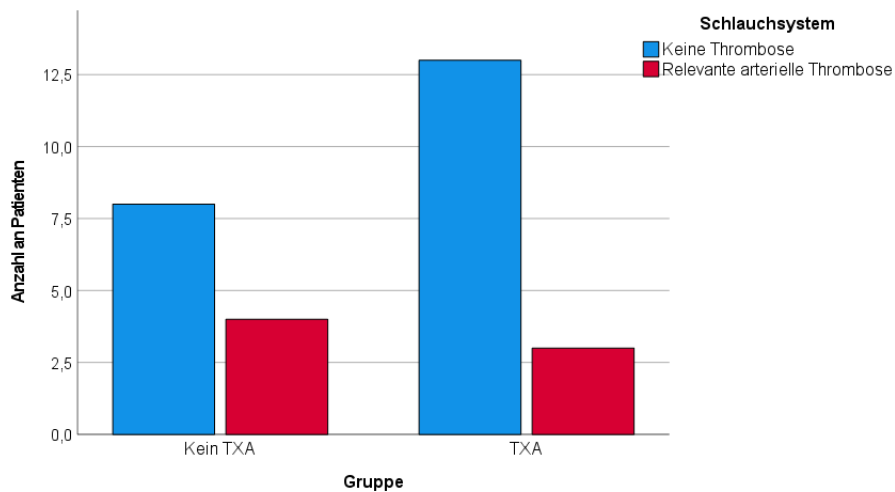


Abbildung 20 – Relevante Thrombosen im Schlauchsystem

TXA = Tranexamsäure

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne relevante Thrombosen im arteriellen Schlauchsystem (y-Achse) in den beiden Gruppen (x-Achse).

Im Vergleich des Auftretens einer Thrombose im arteriellen Schlauchsystem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (exakter Test nach Fisher,  $p=0,418$ ).

## Blutungskomplikationen (Wundblutung, Kanülenblutung, interventionsbedürftige Drainageblutung, Lungenblutung)

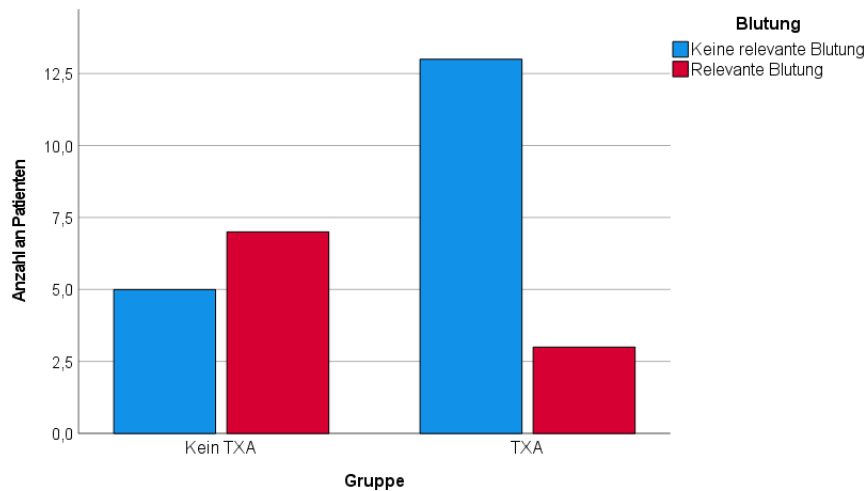


Abbildung 21 – Relevante Blutungen an der ECMO

TXA = Tranexamsäure, ECMO = extrakorporale Membranoxxygenierung

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne relevante Blutungen (y-Achse) an der ECMO in den beiden Gruppen (x-Achse).

Vergleicht man die beiden Gruppen auf relevante Blutungsereignisse an der ECMO, dann zeigten sich im exakten Test nach Fisher signifikant weniger Blutungen in der TXA-Gruppe ( $p=0,05$ ).

## Relevante Thrombosen bei den Patienten

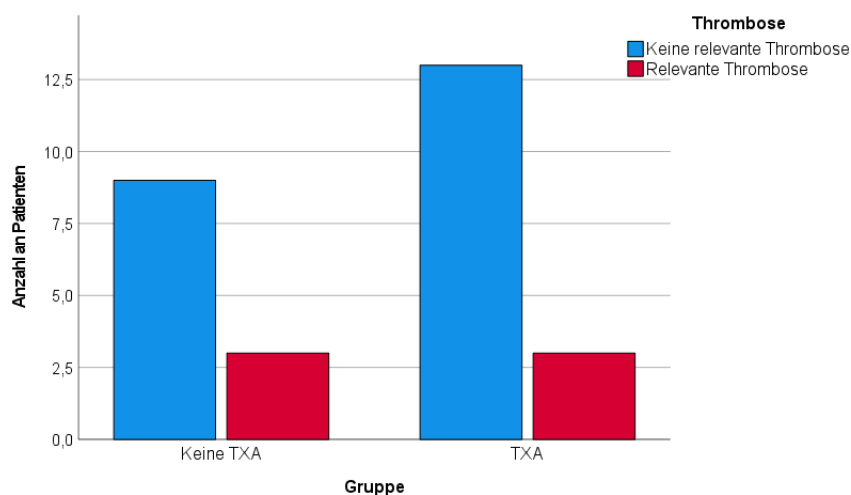


Abbildung 22 – Relevante Thrombosen in vivo

TXA = Tranexamsäure, ECMO = extrakorporale Membranoxxygenierung

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne relevante Thrombosen (y-Achse) an der ECMO in den beiden Gruppen (x-Achse)

Es zeigte sich im exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Thrombosekomplikationen zwischen beiden Gruppen ( $p= 1,00$ ).

### 3.9 Vergleich der intrazerebralen Komplikationen

Bei Patienten unter 1 Jahr erfolgten tägliche Sonografien des Schädels unter ECMO-Therapie. Es wurden folgende intrazerebrale Komplikationen sonografisch detektiert:

Tabelle 4 – Intrazerebrale Komplikationen

Die Tabelle zeigt die Häufigkeiten von intrazerebralen Komplikationen in den beiden Gruppen und beschreibt die aufgetretene Komplikation näher

Gruppe	Anzahl	Komplikation
Tranexamsäure	1	Thalamusblutung
	1	Hypoxie Thalamusgebiet
Ohne Tranexamsäure	1	Ischämie Nucleus caudatus

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im exakten Test nach Fisher in Bezug auf sonografisch detektierbare intrazerebrale Komplikationen ( $p= 1,0$ ).

### 3.10 Notwendigkeit einer Dialyse im ECMO-Zyklus

Um eine Verzerrung durch in-line Dialyse während der ECMO zu vermeiden, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Dialyse im ECMO-Zyklus verglichen.

Tabelle 5 – Häufigkeit einer Dialyse im Kreislauf (inline) der extrakorporalen Membranoxygenierung  
Die Tabelle zeigt die Anzahl an Patienten in jeder Gruppe, die eine inline Dialyse zusätzlich im Kreislauf der extrakorporalen Membranoxygenierung benötigten.

Nein = keine inline Dialyse, ja = inline Dialyse, TXA = Tranexamsäure

		Nein	Ja	Gesamt
Gruppe	Ohne TXA	11	1	12
	TXA	15	1	16
Gesamt		26	2	28



Der exakte Test nach Fisher zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p= 1,00$ ) zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich einer in den ECMO-Kreislauf eingebauten Dialyse.

Auch bei Hinzunahme der Dialysen über einen Shaldon-Katheter zeigte sich zwischen den beiden Gruppen im exakten Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1,00$ ) (Abb. 23).

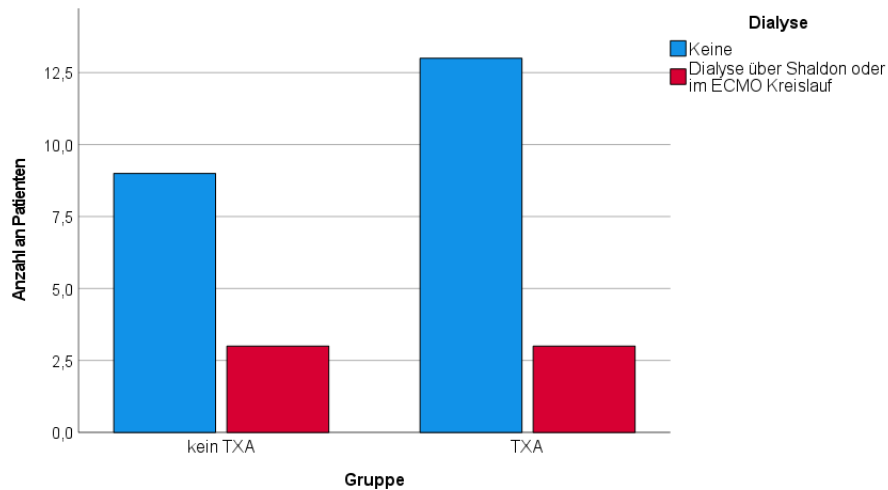


Abbildung 23 – Häufigkeit einer Dialyse über Shaldon Katheter oder inline im ECMO Kreislauf  
TXA = Tranexamsäure, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung  
Die Abbildung zeigt die Anzahl an Patienten (y-Achse) in den beiden Gruppen (x-Achse), die eine Dialyse inline im ECMO-Kreislauf oder eine Dialyse über Shaldon Katheter erhielten.

### 3.11 Vergleich der Drainageverluste

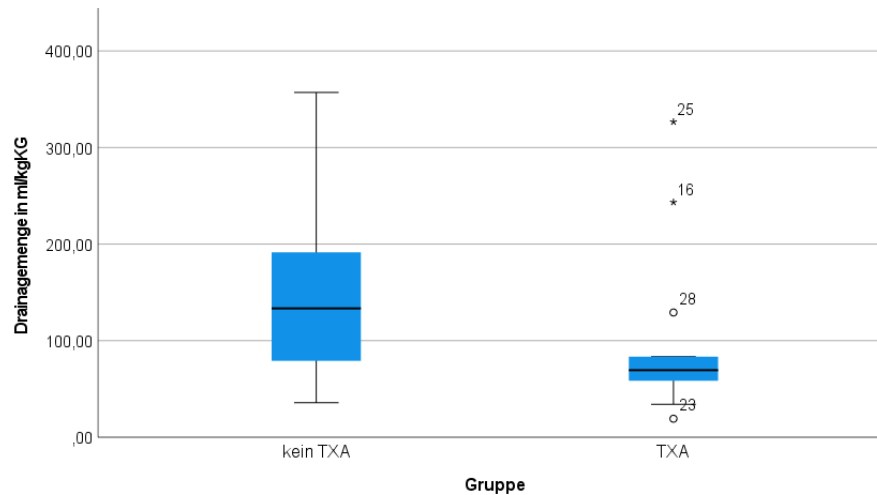


Abbildung 24 – Vergleich der Drainageverluste

TXA = Tranexamsäure, kgKG=Kilogramm Körpergewicht, ml= Milliliter

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Drainageverluste der ersten vier Tagen in ml/kgKG (y-Achse) in den beiden Gruppen (x-Achse). Der mediane Wert in der TXA-Gruppe betrug 69,52 ml/kgKG [55,15 – 94,93] und in der Gruppe ohne TXA 133,50 ml/kgKG [74,55 – 210,91].

Es zeigte sich im Beobachtungszeitraum von 4 Tagen im Mann-Whitney-U-Test ein deutlicher Trend zu geringeren Drainageverlusten in der TXA-Gruppe, der das Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlte ( $p=0,058$ ).

### 3.12 Mortalität

Tabelle 6 – Mortalität

TXA = Tranexamsäure

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit an verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in den beiden Gruppen.

		Nicht verstorben	Verstorben	Gesamt
Gruppe	Ohne TXA	9	3	12
	TXA	12	4	16
Gesamt		21	7	28

Die obige Tabelle zeigt das Outcome des Klinikaufenthaltes bei den 28 ECMO Patienten. Zwischen den Gruppen ergab sich im exaktem Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das Überleben des Krankenhausaufenthaltes ( $p= 1,00$ ).

Auf das Gesamtkollektiv bezogen ergibt sich eine Mortalität von 25% im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes.

## 4. Diskussion

### 4.1 Lebensdauer der ECMO-Systeme, Gerinnungsaktivierung und Thrombosekomplikationen

In dieser retrospektiven Studie konnten wir zeigen, dass es unter der Therapie mit TXA zu einer statistisch signifikant längeren Überlebenszeit des ECMO-Systems im ersten ECMO-Zyklus kommt. Durch eine Verlängerung der Zyklusdauer konnten potentiell riskante und kreislaufbelastende Systemwechsel reduziert werden. Die Gründe für einen Systemwechsel waren Gerinnungsaktivierung mit zunehmender Clottbildung und/oder unstillbare Blutungen aufgrund einer Verbrauchs- und Verlustkoagulopathie. Besonders notfallmäßige Systemwechsel stellen eine high-risk Prozedur (schlechte Oxygenierung, hämodynamische Instabilität) für den Patienten dar <sup>23</sup>. Unsere Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Ergebnissen von Muensterer et. al., die keinen Unterschied im Systemüberleben unter einer  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure-DTI sahen <sup>95</sup>. Downhard et. al. beobachteten sogar eine Zunahme der notwendigen Systemwechsel unter  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure <sup>96</sup>.

In unserer Untersuchung zeigte sich ein Trend für einen geringeren Anstieg der D-Dimere im untersuchten Zeitraum bei den Patienten, die mit TXA behandelt wurden, welcher allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Der Trend der Ergebnisse deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. So zeigten Pong et. al. bei einer Untersuchung bei Erwachsenen mit Skolioseoperation, dass durch die Gabe von TXA der Fibrinogenverbrauch sank und es gleichzeitig zu einer verminderten D-Dimer Bildung kam <sup>97</sup>. Auch Varela Crespo et. al. zeigten, dass eine single Dosis TXA vor kardiochirurgischen Eingriffen die postoperativen Blutungen signifikant reduzieren konnte und die D-Dimere signifikant geringer anstiegen <sup>98</sup>. Auch Kim et. al. zeigten, dass durch einen TXA-DTI während einer Kraniosynostosenoperation der Bedarf an Blutkonserven fällt und die D-Dimere signifikant geringer stiegen als ohne TXA <sup>99</sup>. Die tendenziell niedrigeren D-Dimere in der TXA-Gruppe sind somit ein Zeichen für eine geringere Gerinnungsaktivierung und einen geringeren Faktorenverbrauch.

Da wie eingangs beschrieben die TXA auch prothrombotische Eigenschaften besitzt, bestand die Sorge, dass es unter TXA-DTI zu einem erhöhten Risiko an thrombembolischen Komplikationen kommen könnte. Figueroa Villalba et. al. sahen in ihrer Untersuchung bei pädiatrischen Patienten ein erhöhtes Risiko für Thrombosen im Pumpenkopf unter einer Therapie mit Antifibrinolytika (verwendet wurden in dieser Studie TXA oder  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure) <sup>100</sup>. Hocker et. al. berichten in einem case report von einem Neugeborenen, das unter einer  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure DTI eine letale Thrombose der Aorta entwickelte <sup>101</sup>.

In unserer Auswertung zeigte sich bei den Patienten, die mit TXA behandelt wurden, im Vergleich zur Gruppe ohne TXA, kein erhöhtes Thromboserisiko. Es kam weder ex vivo im ECMO-System noch in vivo im Patienten zu einer vermehrten Thromboseneigung unter TXA. Dies stimmt mit den Untersuchungen anderer Gruppen überein, die bereits zeigten, dass nach koronarer Herzchirurgie unter TXA die Blutungskomplikationen geringer waren, bei gleichbleibendem Thromboserisiko im Vergleich zur Placebogruppe <sup>102</sup>.

Auch Horwitz et. al. untersuchten die Wirkung von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure auf die Inzidenz von Hirnblutungen und Thrombosekomplikationen bei Neonaten an der ECMO. Sie konnten keinen Unterschied zur Placebogruppe bezogen auf Thromboembolien oder zerebrale Blutungskomplikationen feststellen <sup>103</sup>. Saracoglu et. al. untersuchten die Auswirkung von TXA (50mg/kg) auf die Blutungs- und Thrombosekomplikationen bei erwachsenen kardiochirurgischen Patienten. Es zeigte sich keine gehäufte Inzidenz von thrombotischen Komplikationen wie Schlaganfällen, Lungenembolien, tiefen Beinvenenthrombosen oder Myokardinfarkten <sup>104</sup>. Ein Review über die Verwendung von TXA bei nicht chirurgischen Patienten von Chornenki et. al. zeigte ein nicht erhöhtes Risiko von arteriellen und venösen Thromboembolien in diesem Patientenkollektiv <sup>105</sup>.

#### 4.2 Blutproduktsubstitutionen an der ECMO

Entgegen unserer Erwartungen konnten wir nicht zeigen, dass der Substitutionsbedarf von FFP, EK und TK unter TXA-DTI an der ECMO sinkt. Faraoni et. al. zeigten eine Reduktion des FFP-, EK- und TK-Verbrauchs bei

kinderkardiologischen Eingriffen am kardiopulmonalen Bypass unter TXA-Therapie <sup>106</sup>. Ein Grund für die fehlende Signifikanz bezüglich der EK-Substitution in unserer Studie könnten sicher die variablen Transfusionsgrenzen für EKs sein. Univentrikuläre Patienten, die den Hauptanteil in unserem Patientenkollektiv ausmachten, haben meist einen höheren Transfusionstrigger als hämatologisch- onkologische Patienten. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der Transfusionstrigger im Erfassungszeitraum unserer Studie für zyanotische kardiologische Patienten an der ECMO an unserem Zentrum graduell etwas geändert wurde (Anhebung von initial 10g/dl auf zuletzt 12-14g/dl). Derzeit gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen für Transfusionsgrenzen bei pädiatrischen Patienten an der ECMO. Muszynski et. al. berichten, dass in den von ihnen untersuchten Zentren ein Hb Wert >10g/dl und ein Hämatokrit von 30% angestrebt wurde. Zu großzügige Transfusionen sollten vermieden werden, da vermehrte Bluttransfusionen an der ECMO mit einer erhöhten Mortalität einhergehen <sup>55</sup>.

Der Transfusionsbedarf an Thrombozyten unter prophylaktischer TXA-Therapie war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch hier ist sicher die gewählte Transfusionsgrenze für die Thrombozyten ein Faktor, der die Ergebnisse beeinflusst. Nach unserer Kenntnis lassen sich in der Literatur keine verlässlichen Daten hinsichtlich einer Thrombozytenuntergrenze finden, ab welcher es zu einer relevanten Zunahme der Blutungsneigung an der ECMO kommt <sup>2</sup>. In unserem Zentrum lag an der VA-ECMO die Grenze für eine Thrombozytentransfusion in der Regel bei 100 Tsd/ $\mu$ l. Bei onkologischen Patienten mit primärer Thrombopenie an der ECMO oder bei bereits relevanter Gerinnungsaktivierung mit zunehmendem Clotting wurden die Grenzen individuell nach unten korrigiert. Bei akuten Blutungen an der ECMO hingegen wurden großzügiger TK substituiert. In einer internationalen Umfrage zeigte sich, dass in den meisten Zentren mit pädiatrischen Patienten an der ECMO die Transfusionsgrenze bei 100 Tsd/ $\mu$ l festgelegt wurde <sup>107</sup>. Wir sahen in unseren Ergebnissen keinen Unterschied im Thrombozytenverbrauch in beiden Gruppen, aber konnten dennoch zeigen, dass es unter TXA zu einer geringeren Blutungsneigung unter ECMO-Therapie kam. Durch die TXA kommt es zur

Stabilisierung der Bindung des GPIIb/IIIa Rezeptors der Thrombozyten an den von-Willebrand-Faktor. Des Weiteren inhibiert die TXA die plasmininduzierte partielle Thrombozytenaktivierung und kann so zur Bewahrung des thrombozytären Aggregationspotenzials beitragen<sup>108</sup>. Da die Scherkräfte an der ECMO weiterhin bestehen scheint bei gleichem Thrombozytenverbrauch die Funktion der Thrombozyten unter TXA länger erhalten zu bleiben.

#### 4.3 Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten

Es zeigte sich keine statistische Signifikanz im Vergleich der Anwendung von Gerinnungskonzentraten wie PPSB, vWF/Faktor-VIII-haltigen Konzentraten, Fibrinogen oder Faktor XIII. Dennoch war ein Trend zu sehen, dass in der TXA-Gruppe vermehrt Gerinnungsfaktorkonzentrate eingesetzt wurden. Dabei blieb eine relevante Zunahme der Thrombosekomplikationen oder ein häufigeres Clotten des Oxygenators aus. Bei der Substitution von rekombinantem Faktor VII in Kombination mit anderen Gerinnungsprodukten wurden jedoch in der Literatur letale Komplikationen an der ECMO beschrieben<sup>109-111</sup>. Aus diesem Grund sollte die Substitution von rekombinantem Faktor VII aus unserer Sicht weiterhin zurückhaltend und erst nach vollständiger Korrektur der übrigen Gerinnungsparameter inklusive vWF erfolgen, bestenfalls unterstützt durch die Anwendung von POCT-Methoden (z.B. TEG 6S oder ROTEM-Analysen)<sup>112,113</sup>. Niebler et. al. zeigten in ihrer retrospektiven Auswertung, dass es unter Substitution von rekombinantem Faktor VII bei Blutungen an der ECMO zu einer signifikanten Reduktion der Blutungsschwere kam, ohne damit verbundenem erhöhten Auftreten von thrombotischen Komplikationen<sup>114</sup>.

In unserem Zentrum wurden die Gaben von Gerinnungsfaktorkonzentraten durch einen TEG – basierten Substitutionsalgorithmus gestützt.

#### 4.4 Blutungsereignisse während der ECMO-Therapie

Blutungen stellen eine der bekannten Hauptkomplikationen an der ECMO dar und sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden<sup>115</sup>. In einer Studie aus 8 Kinderkliniken aus den USA zeigten sich bei über 70% der 514 Kindern an der ECMO Blutungsereignisse<sup>4</sup>.

Während der ECMO-Therapie können Patienten aus mehreren Gründen eine erworbene Gerinnungsstörung aufweisen, wie zum Beispiel Sepsis, Zustand nach CPR oder auch vorangegangene ausgedehnte Herz-Thorax-Operationen. Zusätzlich trägt das ECMO-System selbst zum Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren bei, indem es prothrombotisch wirkt <sup>2</sup>.

In dieser Arbeit zeigte sich eine signifikante Reduktion der lebensbedrohlichen Blutungen unter prophylaktischer TXA-Therapie an der ECMO. Der Effekt der verminderten Blutung unter Antifibrinolytika im Rahmen von Operationen wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen belegt <sup>116</sup>.

In der Vergangenheit wurden nur wenige Untersuchungen zur Anwendung von TXA bei pädiatrischen Patienten publiziert. Van der Staak et. al. untersuchten TXA als DTI bei Neugeborenen mit Zwerchfellhernie an der ECMO. Sie zeigten einen postoperativ geringeren Blutverlust, weniger Blutungskomplikationen sowie einen geringeren Bedarf an Bluttransfusionen. Allerdings zeigte sich in der Arbeit eine Tendenz zu vermehrten thrombotischen Komplikationen <sup>91</sup>.

Downard et. al. zeigten in einer 10 Jahres Analyse, dass die Verwendung einer  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure DTI bei Hochrisikopatienten an der ECMO zu einer signifikanten Reduktion der Blutungen bei Operationen an der ECMO führte, während es zu keiner Verbesserung der Rate an intrakraniellen Blutungen kam <sup>90</sup>. Es handelte sich hierbei um eine retrospektive single center Untersuchung. Dabei wurden die Patienten von 1991-2001, die mit  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure behandelt wurden, ausgewertet. Eine Therapie mit  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure erhielten Patienten, für die ein erhöhtes Blutungsrisiko an der ECMO erwartet wurde (vorangegangene oder geplante Operation an der ECMO, schwere Hypoxie oder Azidose, Frühgeburtlichkeit, vorausgehende intrazerebrale Blutung oder schwere Gerinnungsstörung). Die Patienten erhielten einen Bolus von 100mg/kg, gefolgt von einer DTI mit 30mg/kg/h. Binnen 10 Jahren fanden an diesem Zentrum 431 ECMO-Therapien statt, von denen 298  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure erhielten. Der häufigste Grund für die Anwendung des Antifibrinolytikums stellte eine vorangegangene oder anstehende Operation dar. Das Patientenkollektiv bestand zum Hauptanteil aus neonatologischen Patienten. Die Diagnosen der Patienten waren kardiovaskuläres Versagen



(n=129), Mekoniumaspirationssyndrom/persistierende pulmonale Hypertonie (n=112), Zwerchfellhernie (n=90), Sepsis (n=77) und respiratorisches Versagen (n=23). Die Ergebnisse der Studienpopulation wurden mit den Zahlen der Euro ELSO Erfassung verglichen und zeigte eine signifikante Reduktion der Blutungen im Bereich des Operationsgebietes. Im internen Vergleich der 298 Patienten mit  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure zu den 133 Patienten ohne Antifibrinolytikum zeigte sich keine Zunahme der thrombotischen Komplikationen. Unter der Therapie mit  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure kam es allerdings zu einem signifikanten Anstieg der Systemwechsel an der ECMO <sup>90</sup>.

Die in unserer Untersuchung beobachteten geringeren Blutungskomplikationen in der TXA-Gruppe könnten mit dem bereits beschriebenen erworbenen vWS an der ECMO zusammenhängen. TXA wird in der Therapie bei Blutungen im Rahmen des angeborenen vWS routinemäßig eingesetzt. Eine Reihe von Studien fand heraus, dass das erworbene vWS als typische Komplikation an der ECMO für eine vermehrte Blutungsneigung verantwortlich ist <sup>76,117</sup>, durch die Scherkräfte schnell entsteht, sich aber nach Explantation der ECMO rasch und vollständig erholt <sup>79,118</sup>.

Wir stellen basierend auf unseren Ergebnissen die Hypothese auf, dass sich durch die prophylaktische Gabe von TXA an der ECMO die Blutungen im Rahmen eines erworbenen vWS vermindern lassen. Alternative Therapieoptionen des erworbenen vWS scheinen im Kontext der ECMO-Therapie keine Aussicht auf anhaltenden Erfolg zu bieten. Da unter ECMO-Therapie die Scherkräfte konstant sind, führt die einmalige Substitution von vWF (z.B. in Form von Cryoprecipitate oder anderen vWF-haltigen Substraten) nicht zu einem anhaltenden Erfolg <sup>41</sup>. Der Effekt und die Nebenwirkungen von regelmäßigen vWF-Konzentrat Substitutionen sind fraglich und wurden bislang noch nicht in prospektiven Studien untersucht. Davon ausgehend, dass das erworbene vWS durch einen Verlust der HMWM entsteht, wäre ein möglicher Ansatz, die Aktivität von ADAMTS-13 zu reduzieren. Bartoli et. al. zeigten ex vivo, dass Doxycyclin die Aktivität von ADAMTS-13 signifikant reduzieren kann <sup>119</sup>. Ob sich dieser Effekt auch in vivo reproduzieren lässt, wurde bislang nicht untersucht.

#### 4.5 Management von akuten Blutungen an der ECMO

Abbildung 25 zeigt das aktuelle Vorgehen auf der Kinderintensivstation der Universität Tübingen bei akuten Blutungen an der ECMO. Desmopressin spielt in der Therapie von akuten Blutungen bei vWS eine Rolle. Auch in unserem Flowchart ist die Gabe von Desmopressin eine Option bei Blutungen an der ECMO. Desmopressin ist ein Vasopressin Analogon, welches die Freisetzung von vWF und Faktor VIII aus dem Endothelium stimuliert <sup>120</sup>. Nachteil der Desmopressingabe stellt die Tachyphylaxie dar, durch die es nach repetitiven Gaben von Desmopressin zur nachlassenden Wirkung kommt <sup>121</sup>. Desmopressin darf des Weiteren bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, welche bei weitem den größten Anteil der ECMO-Patienten in der Pädiatrie ausmachen. Durch die intravasale Flüssigkeitsansammlung kann es zu einer Wasserintoxikation und Hyponatriämie kommen <sup>122</sup>. Desmopressin zeigte bei kardiovaskulär bedingten erworbenen vWS auch nur eine eingeschränkte Wirksamkeit von circa 10% <sup>67,123</sup>. Daher ist die Gabe von Desmopressin keine gute Alternative als first-line Therapie.

Die Dosierung von Desmopressin beträgt 0,3µg/kg über 30 Minuten maximal zweimal am Tag <sup>82</sup>. Eine Studie über die Wirksamkeit von Desmopressin bei Patienten mit erworbenem vWS aufgrund von MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) zeigte, dass sich die Messwerte aller vWF innerhalb 30 Minuten verbesserten, nach vier Stunden aber bereits wieder die Baseline erreichten <sup>82,124</sup>. Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen von Desmopressin werden in unserem Zentrum primär vWF enthaltende Konzentrate (Haemate®) eingesetzt. Aber auch Studien zur Anwendung von vWF enthaltenden Konzentraten zeigten, dass die Wirksamkeit nur auf eine kurze Dauer beschränkt ist <sup>124</sup>. Aus diesem Grund erscheint der bereits skizzierte und in unserer Studie untersuchte Ansatz einer Substitution von TXA als attraktive Alternative einer Behandlung des erworbenen vWS an der ECMO.

In einem Review von 2012 analysierten Faraoni et. al. den Effekt von TXA bei Operationen von Kindern mit kardiopulmonalem Bypass. Es zeigte sich ein

geringerer Bedarf an Blutprodukten, die Nebenwirkungen und die Mortalität konnten auf Basis der Daten nicht ausreichend analysiert werden <sup>106</sup>.

Eine ganze Reihe von Zentren veröffentlichten Daten zur kurzzeitigen DTI-Gabe von TXA bei akuter Blutung an der ECMO. Hensch et. al. verwendeten bei akuten Blutungen an der ECMO TXA mit einem Bolus von 4mg/kg gefolgt von einer DTI mit 1mg/kg/h <sup>125</sup>. Downard et. al. zeigten, dass eine prophylaktische Gabe von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure bei Patienten nach oder mit geplanten Operation an der ECMO die chirurgische Nachblutungsrate reduziert, ohne das Thromboserisiko zu erhöhen <sup>96</sup>. Nellis et. al. zeigten in einer retrospektiven Auswertung über die Pediatric Health Information System (PHIS) database, dass die Verwendung einer  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure DTI bzw. einer TXA-DTI bei 6% bzw. 4% der Gesamt-ECMO-Tage lag. Die Verwendung einer TXA-DTI hatte dabei im Untersuchungszeitraum signifikant zugenommen <sup>126</sup>. Am häufigsten wurde die Substitution von TXA am ersten ECMO Tag verwendet, 22% der Patienten erhielten mindestens eine Dosis TXA <sup>126</sup>. Coleman et. al. zeigten eine Reduktion der Blutungsmenge und der EK Transfusionen nach Bolusgabe und DTI von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure ohne relevante Komplikationen an der pädiatrischen ECMO <sup>127</sup>.

Wenig Erfahrung besteht bislang mit der dauerhaften prophylaktischen Gabe von TXA als DTI während der ECMO-Therapie. In der dieser zugrunde liegenden retrospektiven Auswertung konnte gezeigt werden, dass der Effekt dauerhaft war und von keinem relevanten Anstieg von Komplikationen begleitet wurde. Horwitz et. al. untersuchten bei Neonaten kleiner als 30 Tagen die Wirkungen und Nebenwirkungen einer  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure DTI. Allerdings wurde die Therapie standardmäßig nach 72 Stunden beendet und nicht über die gesamte ECMO-Dauer fortgeführt. Auch sie sahen im Untersuchungszeitraum keine Zunahme der thrombotischen Komplikationen <sup>103</sup>.

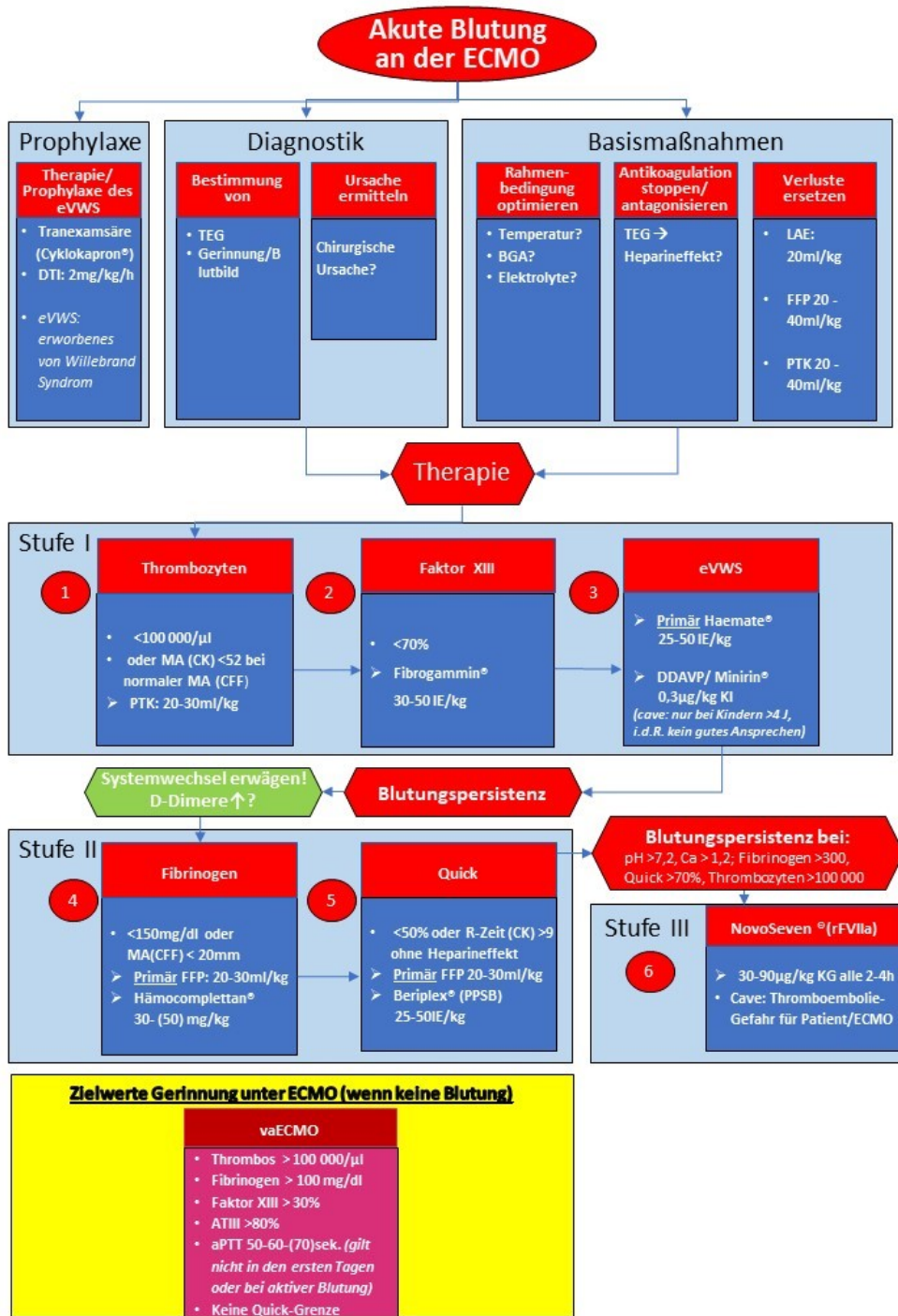


Abbildung 25 – Management der akuten Blutung an der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) der Kinderintensivstation der Universität Tübingen

Die Abbildung zeigt den Algorithmus bei Blutungen an der ECMO auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen.

ATIII = Antithrombin, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, BGA = Blutgasanalyse, Ca = Calcium, CFF = Citrated functional Fibrinogen, CK = Citrated Kaolin, DDAVP = Desmopressin, DTI = Dauertropfinfusion, eVWS = erworbenes von-Willebrand-Syndrom, FFP = Fresh frozen plasma, LAE = Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat, MA = Maximale Amplitude, PPSB = Prothrombinkomplex-Konzentrat, PTK = Pool Thrombozytenkonzentrat, TEG = Thrombelastographie

Mit Genehmigung der beiden Autoren Dr. V. Icheva/ Dr. S. Schober

#### 4.6 Drainageverluste

Shore-Lesserson et. al. zeigten nach TXA-DTI intraoperativ, postoperativ signifikant niedrigere Verluste über die mediastinale Drainage <sup>128</sup>. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde Studie bei Erwachsenen mit Re-Operationen am kardiopulmonalen Bypass. 17 Patienten erhielten einen Bolus von 20mg/kg TXA gefolgt von einer DTI von 2mg/kg/h bis zum Ende der Operation, 13 Patienten in gleicher Dosierung Kochsalzlösung. Die Verluste über die mediastinale Drainage wurden über 3 Tage erfasst und zeigten sich in der TXA-Gruppe signifikant geringer.

Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied bei den Drainageverlusten beim Vergleich der beiden Gruppen. Im Trend war der Drainageverlust in der TXA-Gruppe aber niedriger als in der Gruppe ohne TXA. Da wir auch die Drainageverluste gewertet hatten, die noch blutig-serös waren, könnte das die Ergebnisse verzerrt haben, da die TXA auf seröse Verluste keine Auswirkungen hat. Außerdem war die Beurteilung des Sekretes als serös oder blutig-serös auch von der subjektiven Wahrnehmung der betreuenden Pflegekräfte abhängig.

#### 4.7 Nebenwirkungen TXA

##### Krampfanfälle

In der Literatur wird eine erhöhte Krampfbereitschaft unter TXA beschrieben <sup>129</sup>. Diese scheint in direktem zeitlichen Zusammenhang zur TXA-Applikation zu stehen und ist nach kardiopulmonalen Eingriffen häufiger <sup>130</sup>. Des Weiteren steigt die Rate an Krampfanfällen mit der applizierten Dosis <sup>131</sup>. Unsere Dosis mit 48mg/kg/d würde in der Einteilung von Lin et. al. in die niedrig dosierte Gruppe fallen <sup>131</sup>. In unserem Patientenkollektiv ergaben sich klinisch keine Hinweise auf Krampfanfälle oder eine vermehrte Anfallsbereitschaft. Allerdings waren die Patienten unter ECMO-Therapie tief sediert, teilweise sogar relaxiert. Daher kann über diese Medikamentennebenwirkung basierend auf unserer Studie keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Eine Option für zukünftige Studien wäre eine Überwachung der Patienten mittels kontinuierlichem EEG. Insbesondere gilt dies für ECMO-Behandlungen von Patienten mit Zustand nach

kardiopulmonalem Bypass, da nach derartigen Operation die Bluthirnschranke gestört sein kann und dies eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber TXA assoziierten Krampfanfällen begünstigen könnte <sup>132</sup>.

#### 4.8 Dosierung TXA

In der Literatur findet sich derzeit noch keine explizite Dosierungsempfehlung für die TXA-Therapie.

Nach den bisherigen Erkenntnissen scheinen die Nebenwirkungen unter TXA-Therapie aber dosisabhängig zu sein <sup>133</sup>. In unserer Studie erhielten Patienten mit ECMO-Therapie einen TXA-Bolus mit 10mg/kg unabhängig vom Alter, gefolgt von einem DTI mit 2mg/kg/h. Grassin-Delyle et. al. veröffentlichten erstmals eine Dosierungsempfehlung für Kinder mit Operationen am kardiopulmonalen Bypass. Unabhängig vom Gewicht empfahlen sie einen Bolus mit 6,4mg/kg, gefolgt von einer DTI gewichtsabhängig mit 2-3,1mg/kg/h, mit höheren Dosierungen bei niedrigerem Körpergewicht <sup>134</sup>. 1968 wurde beschrieben, dass mit einem Zielspiegel von 10-20 µg/ml 80% der Hyperfibrinolyse gestoppt wird <sup>135,136</sup>. Auch Wesley et. al. erreichten mit Bolusgaben zwischen 4-15mg/kg, gefolgt von einer DTI mit 2-2,5mg/kg/h, Wirkspiegel mit 20µg/ml <sup>137</sup>.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studien, so scheint das in unserer Klinik durchgeführte Regime fundiert. Eine zusätzliche Absicherung durch Plasmaspiegelmessungen wäre jedoch wünschenswert.

#### 4.9 Zusätzliche Einflussfaktoren

##### Pumpentypen

Die in unserem Patientenkollektiv am häufigsten verwendete Pumpe war mit der Medos DP 3 eine Diagonalspumpe. Mit der Cardiohelp und der PediVas waren 3 Patienten an einer Zentrifugalspumpe. Sowohl die Diagonalspumpe als auch die Zentrifugalspumpe zählen zu den Rotationspumpen. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Pumpenarten ist daher eher unwahrscheinlich.

## Impella

2 Patienten hatten bei unzureichender Entlastung des linken Ventrikels und Gefahr der intraventrikulären Thrombenbildung zusätzlich zur ECMO-Therapie eine Unterstützung durch eine Impella®-Pumpe. Ein implantiertes Impellasystem bewirkt zusätzliche Scherkräfte und steigert das Risiko für ein erworbenes vWS und damit das Risiko für Blutungskomplikationen an der ECMO <sup>138</sup>. In jeder Studiengruppe befand sich ein Patient, sodass das Risiko für Bias-Entstehung dadurch minimiert wird.

## Dialyse

In unserem Patientenkollektiv gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezogen auf das Vorkommen einer CRRT via Shaldon-Katheter oder inline im ECMO-System, so dass eine Verfälschung der untersuchten Werte dadurch unwahrscheinlich ist.

### 4.10 Hirnblutungen/Ischämien an der ECMO

Die intrazerebrale Blutung an der ECMO ist weiterhin eine gefürchtete Komplikation <sup>139</sup>. Anlehnend an die Daten der Euro-ELSO wird die Rate an intrazerebralen Blutungen bei allen pädiatrischen Patienten mit 7,4% beschrieben. Bei neonatalen Patienten mit einem Alter unter 30 Tagen sogar mit 8,2% <sup>139</sup>.

In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen für das Auftreten von sonografisch detektierbaren Hirnblutungen/Ischämien an der ECMO bei den Patienten kleiner 1 Jahr. In unserem Gesamtkollektiv ergab sich eine Rate an 10,7% an intrazerebralen Komplikationen an der ECMO.

Da eine zerebrale Blutung eine Kontraindikation für eine ECMO-Therapie darstellt wird dringend empfohlen, wenn möglich, vor Angang an die ECMO eine Sonografie des Schädels durchzuführen <sup>140</sup>. Eine zerebrale Bildgebung nach Abgang von der ECMO via MRT oder CT gehörte bei uns bislang nicht zur Routinediagnostik. Rollins et. al. untersuchten 50 Neonaten nach VA-/VV-ECMO

via cMRT. Patienten mit VA-ECMO zeigten dabei ein vierfach erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten im Schädel-MRT. Sie zeigten des Weiteren, dass alle Neonaten mit auffälliger Sonografie des Schädels auch ein auffälliges cMRT hatten, während allerdings 50% der Neonaten mit unauffälliger Schädelsonografie Auffälligkeiten im cMRT aufwiesen <sup>141</sup>. Eine sichere Prognose hinsichtlich der späteren neurologischen Entwicklung lässt sich anhand des MRT Befundes aber nur eingeschränkt stellen, da sich auch Patienten mit schweren Läsionen später neurologisch weitgehend normal entwickeln können <sup>142</sup>.

Daher wird die Frage nach routinemäßigen zerebralen MRT Untersuchungen nach ECMO-Therapie weiterhin noch kontrovers diskutiert.

#### 4.11 Mortalität

Die ELSO beschreibt in ihrem Report von 2016 eine Überlebenswahrscheinlichkeit bis zur Entlassung von 61% <sup>143</sup>. In unserem Kollektiv überlebten 75% der Patienten. Wir beobachteten durch die prophylaktische Anwendung von TXA keine Veränderung der Mortalität.



#### 4.12 Limitationen der Studie

Um möglichst vergleichbare und standardisierte Beobachtungszeiträume zu erhalten, beschränkten wir uns in der Analyse immer nur auf den ersten ECMO-Zyklus pro Patient bis zum erfolgreichen Abgang beziehungsweise bis zum ersten notwendigen Systemwechsel. Nicht erfasst wurden somit spätere ECMO-Zyklen, die bei vielen Patienten erforderlich wurden. Blutungsereignisse und Komplikationen späterer ECMO-Zyklen wurden deshalb in dieser Studie nicht abgebildet. Trotz der Beschränkung auf den ersten ECMO-Zyklus erfolgten bei einzelnen Patienten erneute Eingriffe an der ECMO (wie z.B. Herzkatheteruntersuchung, Hämatomentlastung), die über Stressfaktoren und Inflammationsreaktionen Auswirkungen auf die Hämostase gehabt haben können.

Bei einzelnen Patienten mit relevanten Blutungen an der ECMO wurde TXA nur kurzzeitig verabreicht und nach Sistieren der Blutung schnell wieder beendet. Diese Patienten wurden der Gruppe ohne prophylaktische Dauertherapie mit TXA zugerechnet und könnten die Ergebnisse dieser Gruppe eventuell positiv beeinflusst haben.

Unsere Studienpopulation war relativ klein und heterogen mit einer Mischung aus kardiochirurgischen, hämato-onkologischen und pulmonal erkrankten Patienten. In diesen Patientengruppen unterscheiden sich die Herangehensweisen bezüglich Transfusionstrigger oder auch der Antikoagulation. Homogene und größere Patientenkollektive mit einheitlichen Substitutionsgrenzen für Blutprodukte wären für weitere zukünftige Untersuchungen daher von Vorteil. Dies wäre auch von Vorteil für Ergebnisse, die in unserer Studie das Signifikanzniveau knapp verfehlten, wie D-Dimere und Drainageverluste.

Wünschenswert wäre für unsere Studie auch die Möglichkeit gewesen, ein erworbenes vWS durch Multimeren-Analyse direkt nachzuweisen und zu quantifizieren. Auf Grund der Komplexität dieser Untersuchung war dies im Rahmen unserer Studie leider nicht möglich.

#### 4.13 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer prophylaktischen TXA-DTI auf die Blutungskomplikationen und die Gerinnungsaktivierung während einer pädiatrischen ECMO-Therapie zu erfassen. Dafür wurden die Daten von 28 Patienten retrospektiv ausgewertet.

Wir konnten durch diese retrospektive Untersuchung Vorteile einer prophylaktischen TXA-DTI während einer ECMO-Therapie beobachten. Es zeigte sich unter einer prophylaktischen TXA-DTI keine Zunahme der thrombotischen Komplikationen. Die Gerinnungsaktivierung zeigte sich, wenn auch nicht signifikant, geringer als in der Gruppe ohne TXA-DTI. Die Patienten unter TXA-DTI zeigten signifikant weniger Blutungskomplikationen. Durch die geringere Gerinnungsaktivierung und die signifikante Reduktion von relevanten Blutungskomplikationen an der ECMO konnten wir durch die TXA-DTI eine signifikant längere Überlebenszeit des ersten ECMO-Systems erreichen. Da eine längere Lebensdauer von ECMO-Systemen für den Patienten belastende Systemwechsel (hämodynamische Verschlechterung, schlechtere Organperfusion) reduziert, könnte die prophylaktische TXA-DTI somit entscheidend zur Therapieoptimierung beitragen.

Weitere Studien basierend auf größeren und homogeneren Kollektiven sind notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen und mögliche Unterschiede in Subgruppen der Patienten, die eine ECMO-Therapie benötigen, herauszuarbeiten. Interessant wäre für künftige Studien auch die ergänzende Untersuchung der Tranexamsäure-Plasmakonzentration bei diesen Patienten.

## 5. Zusammenfassung

Die Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) für schweres kardiales, pulmonales oder kardio-pulmonales Versagen hat in der Pädiatrie in den letzten Jahren zugenommen. Durch den Kontakt von Patientenblut mit der Fremdoberfläche des ECMO-Systems kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung, weshalb während einer ECMO-Therapie eine adäquate Antikoagulation erforderlich ist. Die Hauptrisiken einer ECMO-Therapie stellen Thrombosen und Blutungen dar. Es ist mittlerweile bekannt, dass Patienten während einer ECMO-Therapie durch den scherkräftebedingten Verlust der high molecular weight Multimere (HMWM) des von-Willebrand-Faktors (vWF) schnell ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom (vWS) entwickeln können. Durch das erworbene vWS zusätzlich zur notwendigen Antikoagulation kann es zu einer verstärkten Blutungsneigung während einer ECMO-Therapie kommen. Die Behandlungsoptionen bei vWS sind vWF-haltige FVIII Konzentrate, Desmopressin, Tranexamsäure (TXA) und der rekombinante Faktor VIIa. Die Therapie mit TXA ist in der Kardiochirurgie schon fest verankert. Auch die Akuttherapie mit TXA bei Blutungen während einer ECMO-Therapie ist weit verbreitet. Eine prophylaktische Therapie mit einer Dauertropfinfusion (DTI) TXA während einer ECMO-Therapie ist bisher kein Standard.

In einer retrospektiven Studie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen analysierten wir den Effekt einer TXA-DTI auf die Gerinnungsaktivierung und Blutungskomplikationen an der pädiatrischen ECMO. Um vergleichbare und standardisierte Untersuchungsbedingungen zu ermöglichen, wurden in die Studie nur Patienten aufgenommen, die einen ersten ECMO-Therapiezyklus von mehr als 72 Stunden aufwiesen. Es wurden im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2018 28 Patienten an der venoarteriellen (VA) ECMO therapiert, die diese Voraussetzung erfüllten. Die Patienten wurden aufgeteilt in eine Gruppe von 16 Patienten, die während dieses ECMO-Therapiezyklus eine TXA-DTI erhielten und in eine Gruppe von 12 Patienten, in der keine kontinuierliche prophylaktische Therapie mit TXA erfolgte. Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihrer demografischen Daten, der Gerinnungsaktivierung, der Blutungs- und Thrombosekomplikationen, der

„Lebenszeit“ des ECMO-Systems, dem Blutproduktverbrauch und der Drainageverluste verglichen.

Die Auswertung zeigte in der TXA-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne TXA keine signifikant häufigeren Thrombosekomplikationen. Bezogen auf Blutungen an der ECMO fanden sich in dieser retrospektiven Untersuchung signifikant weniger Blutungskomplikationen in der prophylaktisch mit TXA behandelten Patientengruppe. Darüber hinaus zeigte sich eine geringere, wenn auch nicht signifikante, Aktivierung des Gerinnungssystems. Im Vergleich beider Gruppen zeigte die prophylaktisch mit TXA behandelte Gruppe eine signifikant längere Lebensdauer des ersten ECMO-Systems. Bezogen auf den Verbrauch an Blutprodukten zeigte sich für keines der untersuchten Produkte zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für einen deutlichen positiven Effekt einer prophylaktischen TXA-Gabe in diesem Hochrisikokollektiv. Die signifikant längere Laufzeit der ECMO-Systeme lässt sich durch die Reduktion von Blutungskomplikationen und die geringere Gerinnungsaktivierung erklären. Eine längere Laufzeit der ECMO-Systeme verbunden mit einer Reduktion entsprechender Systemwechsel würde für diese Patienten einen erheblichen Behandlungsfortschritt darstellen, da ECMO-Systemwechsel auch immer potentiell mit einer hämodynamischen Verschlechterung und schlechteren Organperfusion des Patienten einhergehen können.

Limitierungen dieser Arbeit sind bedingt durch die relativ kleine Fallzahl, die heterogenen Grunderkrankungen der Patienten und die retrospektive Auswertung der Daten. Es bedarf zukünftiger randomisierter, prospektiver Studien anhand größerer Patientenkollektive, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen und mögliche Unterschiede in Subgruppen der Patientenkollektive, die eine ECMO-Therapie benötigen, herauszuarbeiten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. journal article. *Intensive Care Medicine*. May 01 2016;42(5):889-896. doi:10.1007/s00134-016-4273-z
2. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation—Hemostatic Complications. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015/04/01/2015;29(2):90-101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.12.001>
3. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. Sep 2009;13(3):154-75. doi:10.1177/1089253209347384
4. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, et al. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(6):762-771. doi:10.1164/rccm.201609-1945OC
5. Basken R, Cosgrove R, Malo J, et al. Predictors of Oxygenator Exchange in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. Jun 2019;51(2):61-66.
6. Simmons J, Sikorski RA, Pittet JF. Tranexamic acid: from trauma to routine perioperative use. *Current opinion in anaesthesiology*. Apr 2015;28(2):191-200. doi:10.1097/aco.0000000000000165
7. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-e47. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
8. Lavin M, O'Donnell JS. New treatment approaches to von Willebrand disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. Dec 2 2016;2016(1):683-689. doi:10.1182/asheducation-2016.1.683
9. Michel S, Born F, Hörer J, Hagl C. Kinder-ECMO/ECLS. In: Boeken U, Assmann A, Klotz S, Born F, Rieth A, Schmid C, eds. *Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen*. Springer Berlin Heidelberg; 2020:161-170.
10. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England journal of medicine*. Mar 23 1972;286(12):629-34. doi:10.1056/nejm197203232861204
11. Bartlett RH. Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. Nov/Dec 2017;63(6):832-843. doi:10.1097/MAT.0000000000000697
12. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, et al. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(4):447-451. doi:10.1164/rccm.201710-2130CP
13. Mielck F, Quintel M. Extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. Feb 2005;11(1):87-93. doi:10.1097/00075198-200502000-00014
14. *ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4*. August 2017.
15. Pilarczyk K, Trummer G, Jakob HG, Dusse F, Marggraf G. [Extracorporeal heart and lung replacement procedures]. *Z Herz Thorax Gefasschir*. 2013;27(1):37-48. Extracorporeale Herz- und Lungenersatzverfahren: „Extracorporeal membrane oxygenation“, „extracorporeal life support“ und „pumpless extracorporeal lung assist“. doi:10.1007/s00398-012-0984-9
16. Halaweish I, Cole A, Cooley E, Lynch WR, Haft JW. Roller and Centrifugal Pumps: A Retrospective Comparison of Bleeding Complications in Extracorporeal

Membrane Oxygenation. *Asaio Journal*. Sep-Oct 2015;61(5):496-501. doi:10.1097/Mat.0000000000000243

17. O'Halloran CP, Thiagarajan RR, Yarlagadda VV, et al. Outcomes of Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Centrifugal Versus Roller Pumps: An Analysis From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Dec 2019;20(12):1177-1184. doi:10.1097/PCC.00000000000002103

18. Fleck T, Benk C, Klemm R, et al. First serial in vivo results of mechanical circulatory support in children with a new diagonal pump. *Eur J Cardiothorac Surg*. Nov 2013;44(5):828-35. doi:10.1093/ejcts/ezt427

19. Philipp AF, M.; Schettler, F.; Gietl, M.; Thrum, A.; Schmidt, S.; Holzamer, A.; Müller, T.; Bein, T.; Lehle, K.; Schmid, C. Langzeitfunktion von Oxygenatoren bei extra korporaler Lungenunterstützung. *Kardiotechnik*2009.

20. Kammerer T, Fuchs A, Mendonca M, Däbritz SH, Kozlik-Feldmann R. [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as cardiac assist device in pediatrics]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. Aug 2003;38(8):514-21. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als kardiales Unterstützungssystem in der Pädiatrie. doi:10.1055/s-2003-41185

21. Trittenwein G, Golej J, Burda G, et al. Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Nonocclusive Blood Pumps: The Vienna Experience. *Artificial Organs*. 2001;25(12):994-999. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2001.06799.x>

22. Doyle AJ, Hunt BJ. Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:352-352. doi:10.3389/fmed.2018.00352

23. Lubnow M, Philipp A, Dornia C, et al. d-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Critical Care*. 2014/06/01/ 2014;29(3):473.e1-473.e5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.12.008>

24. Welz A, Welz C, Winkler K, Schiller W, Theuerkauf N. Extrakorporale Unterstützungssysteme in Herzchirurgie, Intensiv- und Notfallmedizin. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2015/08/01 2015;29(4):227-240. doi:10.1007/s00398-015-0021-x

25. Krueger K, Schmutz A, Zieger B, Kalbhenn J. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation With Prophylactic Subcutaneous Anticoagulation Only: An Observational Study in More Than 60 Patients. *Artificial Organs*. 2017;41(2):186-192. doi:<https://doi.org/10.1111/aor.12737>

26. Hamzah M, Jarden AM, Ezetendu C, Stewart R. Evaluation of Bivalirudin As an Alternative to Heparin for Systemic Anticoagulation in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Sep 2020;21(9):827-834. doi:10.1097/pcc.0000000000002384

27. Nagle EL, Dager WE, DUBY JJ, et al. Bivalirudin in pediatric patients maintained on extracorporeal life support. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. May 2013;14(4):e182-8. doi:10.1097/PCC.0b013e31827200b6

28. Nagaya M, Futamura M, Kato J, Niimi N, Fukuta S. Application of a new anticoagulant (Nafamostat Mesilate) to control hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation--a preliminary report. *J Pediatr Surg*. Apr 1997;32(4):531-5. doi:10.1016/s0022-3468(97)90701-6

29. Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation Management and Monitoring during Pediatric Extracorporeal Life Support: A Review of Current Issues. *Frontiers in pediatrics*. 2016;4:67-67. doi:10.3389/fped.2016.00067

30. Giorni C, Rizza A, Favia I, et al. Pediatric Mechanical Circulatory Support: Pathophysiology of Pediatric Hemostasis and Available Options. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:671241-671241. doi:10.3389/fcvm.2021.671241
31. Cho HJ, Kim DW, Kim GS, Jeong IS. Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam Medical Journal*. 05/25, 03/14/received, 04/22/revised, 04/28/accepted 2017;53(2):110-117. doi:10.4068/cmj.2017.53.2.110
32. Nelson KM, Hansen LA, Steiner ME, Fischer GA, Dehnel J, Gupta S. Continuous Antithrombin III Administration in Pediatric Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Pediatr Pharmacol Ther*. Jul-Aug 2017;22(4):266-271. doi:10.5863/1551-6776-22.4.266
33. Perry T, Henry B, Cooper DS, et al. Antithrombin III infusion improves anticoagulation in congenital diaphragmatic hernia patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2021:02676591211063805. doi:10.1177/02676591211063805
34. Straub A. Blutgerinnungsstörungen unter ECMO- und LVAD-Therapie. Blood Coagulation Disorders During ECMO and LVAD Therapy. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. // 18.06.2019 2019;54(06):402-412. doi:10.1055/a-0736-7202
35. Vroman L, Adams AL, Fischer GC, Munoz PC. Interaction of High Molecular Weight Kininogen, Factor XII, and Fibrinogen in Plasma at Interfaces. *Blood*. 1980/01/01/1980;55(1):156-159. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V55.1.156.156>
36. Turbill P, Beugeling T, Poot AA. Proteins involved in the Vroman effect during exposure of human blood plasma to glass and polyethylene. *Biomaterials*. Jul 1996;17(13):1279-87.
37. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. Nov 28 2016;20(1):387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4
38. Annich GM. Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(S1):S336-S342. doi:10.1111/jth.12963
39. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. Jan/Feb 2017;63(1):60-67. doi:10.1097/mat.0000000000000475
40. Reed RC, Rutledge JC. Laboratory and clinical predictors of thrombosis and hemorrhage in 29 pediatric extracorporeal membrane oxygenation nonsurvivors. *Pediatr Dev Pathol*. Sep-Oct 2010;13(5):385-92. doi:10.2350/09-09-0704-0a.1
41. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. // 01.02.2018 2018;44(01):020-029. doi:10.1055/s-0037-1606179
42. Diehl A, Gantner D. Pump head thrombosis in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Intensive Care Medicine*. 2018/03/01 2018;44(3):376-377. doi:10.1007/s00134-017-4976-9
43. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: prevalence, risk factors, and outcomes. *Critical care medicine*. May 2014;42(5):1213-20. doi:10.1097/ccm.0000000000000128
44. Zhou Z, Han H, Cruz MA, López JA, Dong J-F, Guchhait P. Haemoglobin blocks von Willebrand factor proteolysis by ADAMTS-13: A mechanism associated with sickle cell disease. *Thrombosis and haemostasis*. // 24.11.2017 2009;101(06):1070-1077.
45. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for

- circulatory devices. *Blood*. Nov 12 2015;126(20):2338-41. doi:10.1182/blood-2015-05-648030
46. Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ. Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol*. Mar 2009;24(3):589-95. doi:10.1007/s00467-008-1047-z
47. Jenks CL, Zia A, Venkataraman R, Raman L. High Hemoglobin Is an Independent Risk Factor for the Development of Hemolysis During Pediatric Extracorporeal Life Support. *J Intensive Care Med*. Mar 2019;34(3):259-264. doi:10.1177/0885066617708992
48. Olson JS, Foley EW, Rogge C, Tsai A-L, Doyle MP, Lemon DD. No scavenging and the hypertensive effect of hemoglobin-based blood substitutes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004/03/15/ 2004;36(6):685-697. doi:<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.030>
49. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*. Apr 6 2005;293(13):1653-62. doi:10.1001/jama.293.13.1653
50. Catani MV, Bernassola F, Rossi A, Melino G. Inhibition of Clotting Factor XIII Activity by Nitric Oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998/08/10/ 1998;249(1):275-278. doi:<https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9130>
51. Dufour N, Radjou A, Thuong M. Hemolysis and Plasma Free Hemoglobin During Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: From Clinical Implications to Laboratory Details. *ASAIO Journal*. 2020;66(3)
52. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2017/06/01/ 2017;39:87-96. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.014>
53. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2015;16(3):276-288. doi:10.1097/PCC.0000000000000345
54. Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Feb 2015;16(2):167-74. doi:10.1097/pcc.0000000000000317
55. Muszynski JA, Reeder RW, Hall MW, et al. RBC Transfusion Practice in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Critical care medicine*. Jun 2018;46(6):e552-e559. doi:10.1097/ccm.0000000000003086
56. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Critical care medicine*. Jul 1993;21(7):1029-34.
57. Chen Z, Mondal NK, Zheng S, et al. High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity. *Platelets*. 2019;30(1):112-119. doi:10.1080/09537104.2017.1384542
58. Lukito P, Wong A, Jing J, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. Nov 2016;14(11):2253-2260. doi:10.1111/jth.13497
59. Chen Z, Mondal NK, Ding J, Koenig SC, Slaughter MS, Wu ZJ. Paradoxical Effect of Nonphysiological Shear Stress on Platelets and von Willebrand Factor. *Artif Organs*. Jul 2016;40(7):659-68. doi:10.1111/aor.12606



60. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. Sep 2013;15(3):172-8.
61. Sucker C. Das erworbene von-Willebrand-Syndrom. *VC-online*. 2012;
62. Pimanda J, Hogg P. Control of von Willebrand factor multimer size and implications for disease. *Blood Rev*. Sep 2002;16(3):185-92. doi:10.1016/s0268-960x(02)00017-6
63. Lenting PJ, Pegon JN, Groot E, de Groot PG. Regulation of von Willebrand factor-platelet interactions. *Thrombosis and haemostasis*. Sep 2010;104(3):449-55. doi:10.1160/th09-11-0777
64. SADLER JE, BUDDE U, EIKENBOOM JCJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(10):2103-2114. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>
65. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2067-2080. doi:10.1056/NEJMra1601561
66. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. Apr 2014;25(3):206-16. doi:10.1097/mbc.0000000000000065
67. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thrombosis and haemostasis*. Aug 2000;84(2):345-9.
68. Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *American journal of hematology*. May 2007;82(5):368-75. doi:10.1002/ajh.20830
69. Wiegand G, Hofbeck M, Zenker M, Budde U, Rauch R. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: Is acquired von Willebrand syndrome the clue? *Thrombosis Research*. 2012/11/01/ 2012;130(5):e251-e254. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.314>
70. Rauch R, Budde U, Koch A, Girisch M, Hofbeck M. Acquired von Willebrand syndrome in children with patent ductus arteriosus. *Heart*. Jul 2002;88(1):87-8. doi:10.1136/heart.88.1.87
71. Rauch R, Budde U, Girisch M, Klinge J, Hofbeck M. Acquired von Willebrand Disease in an Infant: Resolution by Interventional Occlusion of Patent Ductus Arteriosus. *Thrombosis Research*. 2001/06/01/ 2001;102(5):407-409. doi:[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00261-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00261-4)
72. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the Largest von Willebrand Factor Multimers From the Plasma of Patients With Congenital Cardiac Defects. *Blood*. 1986/03/01/ 1986;67(3):758-761. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V67.3.758.758>
73. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. Nov-Dec 2016;25(6):1337-1344. doi:10.17219/acem/64942
74. Icheva V, Nowak-Machen M, Budde U, et al. Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease surgery: results from an observational case-series. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(11):2150-2158. doi:<https://doi.org/10.1111/jth.14208>
75. Loscalzo J. From Clinical Observation to Mechanism — Heyde's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(20):1954-1956. doi:10.1056/NEJMci1205363
76. Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B. Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2015;22(3):265-71. doi:10.5551/jat.27268

77. Pasala S, Fiser RT, Stine KC, Swearingen CJ, Prodhan P. von Willebrand Factor Multimers in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO Journal*. 2014;60(4):419-423. doi:10.1097/mat.0000000000000084
78. Crawley JTB, de Groot R, Xiang YZ, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. Review. *Blood*. Sep 2011;118(12):3212-3221. doi:10.1182/blood-2011-02-306597
79. Davis ME, Haglund NA, Tricarico NM, Matafonov A, Gailani D, Maltais S. Immediate recovery of acquired von Willebrand syndrome after left ventricular assist device explantation: implications for heart transplantation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. Jan-Feb 2015;61(1):e1-4. doi:10.1097/mat.0000000000000157
80. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res*. Dec 2012;130 Suppl 2:S2-6. doi:10.1016/S0049-3848(13)70003-3
81. Patzke J, Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Activity by Glycoprotein Ib Binding Assays (VWF:GPIb). In: Favaloro EJ, Lippi G, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*. Springer New York; 2017:453-460.
82. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117(25):6777-6785. doi:10.1182/blood-2010-11-297580
83. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2006;17(8)
84. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role of recombinant factor VIIa as a hemostatic agent. *Clin Adv Hematol Oncol*. Feb 2003;1(2):112-9.
85. Koscielny J. Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika. *Vascular care*. 2008;2/2008
86. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Critical Care*. 06/29 2012;16(3):135-135. doi:10.1186/cc11374
87. Quinton TM, Kim S, Derian CK, Jin J, Kunapuli SP. Plasmin-mediated Activation of Platelets Occurs by Cleavage of Protease-activated Receptor 4\*. *Journal of Biological Chemistry*. 2004/04/30/ 2004;279(18):18434-18439. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M401431200>
88. <https://www.rote-liste.de/suche/praep/2925-0/Cyklokapron%C2%AE-Injektionsl%C3%B6sung>. Fachinformation, Cyklokapron-Injektionslösung, Stand Mai (2021).[Zugriff zuletzt 01.04.2022]
89. Wilson JM, Bower LK, Fackler JC, Beals DA, Bergus BO, Kevy SV. Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. *J Pediatr Surg*. Apr 1993;28(4):536-40; discussion 540-1.
90. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM. Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of ECMO: a ten-year review. *J Pediatr Surg*. Aug 2003;38(8):1212-6.
91. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg*. Apr 1997;32(4):594-9.
92. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*. 2009;22(3):279-286. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00556.x>
93. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e36-8. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. doi:10.1055/s-2007-959038
94. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. Survival analysis: Log rank test. *Dtsch Med Wochenschr*. //

25.05.2007 2007;132(S 01):e39-e41.

95. Muensterer OJ, Laney D, Georgeson KE. Survival Time of ECMO Circuits On and Off Bleeding Protocol: Is there a Higher Risk of Circuit Clotting? *Eur J Pediatr Surg.* //

16.02.2011 2011;21(01):30-32.

96. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM. Impact of Amicar on hemorrhagic complications of ECMO: a ten-year review. *Journal of Pediatric Surgery.* 2003/08/01/ 2003;38(8):1212-1216. doi:[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00270-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00270-7)

97. Pong RP, Leveque JA, Edwards A, et al. Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss, D-Dimer, and Fibrinogen Kinetics in Adult Spinal Deformity Surgery. *J Bone Joint Surg Am.* May 2 2018;100(9):758-764. doi:10.2106/jbjs.17.00860

98. Varela Crespo CA, Sanabria Carretero P, Palomero Rodríguez MA, Tormo las de Heras C, Rodríguez Pérez E, Goldman Tarlousky L. [Effect of tranexamic acid on postoperative bleeding in pediatric heart surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* Mar 2007;54(3):155-61. Efecto del ácido tranexámico en el sangrado postoperatorio de cirugía cardíaca en pediatría.

99. Kim EJ, Kim YO, Shim KW, Ko BW, Lee JW, Koo BN. Effects of Tranexamic Acid Based on its Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Distraction Osteogenesis for Craniosynostosis: Rotational Thromboelastometry (ROTEM(TM)) Analysis. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):788-795. doi:10.7150/ijms.25008

100. Figueroa Villalba CA, McMullan DM, Reed RC, Chandler WL. Thrombosis in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Circuits. *ASAIO Journal.* 9000;doi:10.1097/mat.0000000000001605

101. Hocker JR, Saving KL. Fatal aortic thrombosis in a neonate during infusion of epsilon-aminocaproic acid. *Journal of Pediatric Surgery.* 1995/10/01/ 1995;30(10):1490-1492. doi:[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90416-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90416-6)

102. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *The New England journal of medicine.* Jan 12 2017;376(2):136-148. doi:10.1056/NEJMoa1606424

103. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg.* Nov 1998;33(11):1610-3.

104. Saracoglu A, Ezelsoy M, Saracoglu KT. Postoperative thrombotic effects of tranexamic acid in open heart surgery. *Irish Journal of Medical Science (1971 -).* 2019/11/01 2019;188(4):1373-1378. doi:10.1007/s11845-019-01991-z

105. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research.* 2019/07/01/ 2019;179:81-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.003>

106. Faraoni D, Willems A, Melot C, De Hert S, Van der Linden P. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* Nov 2012;42(5):781-6. doi:10.1093/ejcts/ezs127

107. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* Feb 2013;14(2):e77-84. doi:10.1097/PCC.0b013e31827127e4

108. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *American journal of hematology.* Oct 1991;38(2):113-9. doi:10.1002/ajh.2830380208

109. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a

- patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002/10/01/ 2002;124(4):852-854. doi:<https://doi.org/10.1067/mtc.2002.126038>
110. Syburra T, Lachat M, Genoni M, Wilhelm MJ. Fatal Outcome of Recombinant Factor VIIa in Heart Transplantation With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010/05/01/ 2010;89(5):1643-1645. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.09.039>
111. Velik-Salchner C, Sergi C, Fries D, Moser P, Streif W, Kolbitsch C. Use of Recombinant Factor VIIa(Novoseven®) in Combination with Other Coagulation Products Led to a Thrombotic Occlusion of the Truncus Brachiocephalicus in a Neonate Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(3)
112. Nair P, Hoechter DJ, Buscher H, et al. Prospective Observational Study of Hemostatic Alterations During Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Using Point-of-Care Thromboelastometry and Platelet Aggregometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015/04/01/ 2015;29(2):288-296. doi:<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.06.006>
113. Phillips RC, Shahi N, Leopold D, et al. Thromboelastography-guided management of coagulopathy in neonates with congenital diaphragmatic hernia supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int*. Sep 2020;36(9):1027-1033. doi:10.1007/s00383-020-04694-0
114. Niebler RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010;11(1)
115. O'Halloran CP, Andren KG, Mecklosky J, et al. Mortality and Factors Associated With Hemorrhage During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(1)
116. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten AN, Turner NM, Jansen NJ, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Mar 2009;10(2):182-90. doi:10.1097/PCC.0b013e3181956d61
117. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med*. Jan 2012;38(1):62-8. doi:10.1007/s00134-011-2370-6
118. Kalbhenn J, Schlagenhauf A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. *J Heart Lung Transplant*. Aug 2018;37(8):985-991. doi:10.1016/j.healun.2018.03.013
119. Bartoli CR, Kang J, Restle DJ, et al. Inhibition of ADAMTS-13 by Doxycycline Reduces von Willebrand Factor Degradation During Supraphysiological Shear Stress: Therapeutic Implications for Left Ventricular Assist Device-Associated Bleeding. *JACC: Heart Failure*. 2015/11/01/ 2015;3(11):860-869. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.06.016>
120. Fang ZA, Navaei AH, Hensch L, Hui S-KR, Teruya J. Hemostatic Management of Extracorporeal Circuits Including Cardiopulmonary Bypass and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. // 04.02.2020 2020;46(01):062-072.
121. PEERLINCK K, JACQUEMIN M. Mild haemophilia: a disease with many faces and many unexpected pitfalls. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(s5):100-106. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02306.x>

122. Fries D, Streif W, Beer R, Schmutzhard E. *Gerinnungsmanagement in der Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
123. Jones MB, Ramakrishnan K, Alfares FA, et al. Acquired von Willebrand Syndrome: An Under-Recognized Cause of Major Bleeding in the Cardiac Intensive Care Unit. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2016;7(6):711-716. doi:10.1177/2150135116658011
124. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood*. Oct 15 1998;92(8):2707-11.
125. Hensch LA, Hui S-KR, Teruya J. Coagulation and Bleeding Management in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Scenarios and Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:361-361. doi:10.3389/fmed.2018.00361
126. Nellis ME, Vasovic LV, Goel R, Karam O. Epidemiology of the Use of Hemostatic Agents in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pediatric Health Information System Database Study. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:673613-673613. doi:10.3389/fped.2021.673613
127. Coleman M, Davis J, Maher KO, Deshpande SR. Clinical and Hematological Outcomes of Aminocaproic Acid Use During Pediatric Cardiac ECMO. *J Extra Corpor Technol*. Mar 2021;53(1):40-45. doi:10.1182/ject-2000032
128. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin MA. Tranexamic Acid Reduces Transfusions and Mediastinal Drainage in Repeat Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1996;83(1)
129. Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, Martin K, Gruber M. Measurement of tranexamic acid serum concentrations in a 7-month-old infant with clinical seizures after open heart surgery. *Pediatr Neurol*. Aug 2014;51(2):e1-2. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.003
130. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. Jan 2016;79(1):18-26. doi:10.1002/ana.24558
131. Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure*. 2016/03/01/ 2016;36:70-73. doi:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.011>
132. Merino JG, Latour LL, Tso A, et al. Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mar 2013;34(3):518-23. doi:10.3174/ajnr.A3251
133. Koster A, Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era. *Current opinion in anaesthesiology*. Feb 2011;24(1):92-7. doi:10.1097/ACO.0b013e32833ff3eb
134. Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. Apr 2013;118(4):853-62. doi:10.1097/ALN.0b013e318283c83a
135. Andersson L, Nilsoon IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci*. Jun 28 1968;146(2):642-58. doi:10.1111/j.1749-6632.1968.tb20322.x
136. Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Paediatr Anaesth*. May 2019;29(5):435-440. doi:10.1111/pan.13533
137. Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, Emani SM, McGowan FX, Jr., DiNardo JA. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. Apr 2015;122(4):746-58. doi:10.1097/ALN.0000000000000570

138. Davis ME, Haglund NA, Tricarico NM, Keebler ME, Maltais S. Development of acquired von Willebrand syndrome during short-term micro axial pump support: implications for bleeding in a patient bridged to a long-term continuous-flow left ventricular assist device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. May-Jun 2014;60(3):355-7. doi:10.1097/MAT.0000000000000069
139. Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*. 01 Apr. 2011 2011;7(4):338-344. doi:10.3171/2011.1.Peds10443
140. van Heijst AFJ, de Mol AC, Ijsselstijn H. ECMO in neonates: Neuroimaging findings and outcome. *Seminars in Perinatology*. 2014/03/01/ 2014;38(2):104-113. doi:<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.008>
141. Rollins MD, Yoder BA, Moore KR, et al. Utility of neuroradiographic imaging in predicting outcomes after neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. Jan 2012;47(1):76-80. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.10.016
142. Glass P, I Bulas D, E Wagner A, et al. Severity of brain injury following neonatal extracorporeal membrane oxygenation and outcome at age 5 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(7):441-448. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07463.x>
143. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. Jul/Aug 2017;63(4):456-463. doi:10.1097/MAT.0000000000000603
144. EuroELSO 2018 Abstracts. *Perfusion*. May 2018;33(1\_suppl):87-220. doi:10.1177/0267659118767502

## 7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. M. Hofbeck durchgeführt.

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

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. med. Gunnar Blumenstock aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie und nach Anleitung von Dr. med. V. Icheva durch mich.

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

Tübingen, den 12.04.2022

## 8. Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit

Die Zwischenergebnisse der Arbeit wurden unter dem Abstract Titel von Jock et.al. „Tranexamic acid prolongs the halflife of pediatric v-a ECLS circuits“ 2018 auf dem Euro-Elso Kongress in Prag als Kurzvortrag präsentiert <sup>144</sup>.



## Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael Hofbeck, für die Betreuung dieser Arbeit und die wertvollen Korrekturen der Dissertationsschrift.

Auch danken möchte ich Frau Dr. med. Vanya Icheva für die Idee dieser Arbeit und die jahrelange Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit. Ein weiterer Dank geht an Dr. med. Gunnar Blumenstock für die statistische Beratung.

Besonders danken möchte ich meinen Freunden, allen voran Katrin und Michi, für das Korrekturlesen dieser Arbeit, die wertvollen Ratschläge, die vielen immer wieder notwendigen motivierenden Worte und die guttuenden Auszeiten bei Kaffee und Kuchen.

Meinen Eltern, Martin und meinem Bruder gilt von ganzem Herzen mein größter Dank für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen.