

Aus der Abteilung für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Graf)
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Einfluss des erworbenen Faktor XIII-Mangels im Rahmen einer
venoarteriellen ECMO-Therapie auf Blutungskomplikationen und
den Transfusionsbedarf**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katharina Maria Hock

Aus der Abteilung für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Graf)
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Einfluss des erworbenen Faktor XIII-Mangels im Rahmen einer
venoarteriellen ECMO-Therapie auf Blutungskomplikationen und
den Transfusionsbedarf**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katharina Maria Hock

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Sebastian Blecha
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Lubnow
Tag der mündlichen Prüfung:	25.06.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologie der Koagulopathien unter ECMO-Therapie	5
1.2. Definition einer Blutungskomplikation	5
1.3. Ätiologie von Blutungskomplikationen	6
1.4. Risikofaktoren von Blutungskomplikationen	7
1.5. Antikoagulation unter ECMO-Therapie	8
1.6. Der Gerinnungsfaktor XIII	10
1.7. Blutungsassoziierte Transfusionen	11
1.8. Mortalität und Therapieergebnis	13
1.9. Ziel dieser Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Studiendesign	15
2.2. Studiengruppe	15
2.3. Endpunkte der Arbeit	15
2.4. Statistik	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Demografie und Charakteristika der Studiengruppe	17
3.2. Gerinnungsparameter und antikoagulative Therapie	19
3.3. Der Gerinnungsfaktor XIII	20
3.4. Relevante Blutungskomplikationen	20
3.5. Transfusionsbedarf	22
3.6. Mortalität und Outcome	23
4. Diskussion	27
4.1. Demografie und Charakteristika der Studiengruppe	27
4.2. Gerinnungsparameter und antikoagulative Therapie	28
4.3. Der Gerinnungsfaktor XIII	31
4.4. Relevante Blutungsereignisse	32
4.5. Transfusionsbedarf von Gerinnungsprodukten	36
4.6. Mortalität und Outcome	37
4.7. Stärken und Schwächen dieser Arbeit	39
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	42
7. Danksagung	51
8. Selbstständigkeitserklärung	52

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body Mass Index
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
F.XIII	Gerinnungsfaktor XIII
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
Hb	Hämoglobin
ICU	Intensiv Care Unit (Intensivstation)
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
TK	Thrombozytenkonzentrat
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VA-ECMO	Veno-arterielle ECMO
VV-ECMO	Veno-venöse ECMO
vWF	Von-Willebrand-Faktor

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Koagulopathien unter ECMO-Therapie

Der zusammenfassende Bericht der Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) aus dem Jahr 2020, basierend auf der Analyse von *Chung et al.*, konzentrierte sich auf Patienten mit einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) – Therapie. Die Untersuchung zeigte, dass 44,1 % aller Patienten ein hämorrhagisches und/oder thrombotisches Ereignis im Verlauf der ECMO-Therapie erfuhren. Dabei ereigneten sich Blutungskomplikationen mit einer Inzidenz von über 60 % fast doppelt so häufig wie Thrombosen. Letztere traten je nach Studie mit einer Wahrscheinlichkeit von 16,7 % bis 37,9 % auf. Die Variabilität der Inzidenzraten war auf unterschiedliche Definitionskriterien der einzelnen Studien zurückzuführen. Eine Kombination aus beiden genannten Koagulopathien wurde laut *Chung et al.* bei 8,6 % der Patienten beobachtet. (1,2)

Hinsichtlich der Lokalisation wurden Blutungen im Bereich der Kanülierungs- und Operationsstellen am häufigsten dokumentiert. Eine zentrale Kanülierung ging mit einem erhöhten hämorrhagischen Risiko einher. Bei der peripheren Kanülierung hingegen sank laut *Raffa et al.* nicht nur das Blutungsrisiko, sondern auch die Notwendigkeit einer Transfusion oder einer Dialysetherapie aufgrund eines akuten Nierenversagens. (1,3)

Neben der Punktionsstelle ist auch die Wahl des ECMO-Verfahrens entscheidend. Patienten unter VA-ECMO weisen erfahrungsgemäß eine höhere Wahrscheinlichkeit eines komplikativen blutungsassoziierten Verlaufs auf als Patienten unter venovenöser (VV-)ECMO-Therapie. (4)

Die Daten der letzten Jahre zeigten einen Rückgang von hämorrhagischen und thrombotischen Komplikationen. Gründe für den positiven Trend waren laut *Chung et al.* die Weiterentwicklung von operativen Techniken sowie die verbreitete Anwendung der perkutanen Kanülierung. (1)

1.2. Definition einer Blutungskomplikation

Die Definition einer Blutungskomplikation ist abhängig von der vorliegenden Literatur und Datenerhebung, eine allgemein gültige Definition existiert nicht. Aufgrund der

Heterogenität dieser Definition ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse sowie der Studiengruppen oft nur schwer möglich.

Eine Analyse der verwendeten Kriterien und Definitionen in insgesamt 46 Studien, welche sich alle mit der Thematik der VA-ECMO-Therapie beschäftigten, lieferte die Arbeit von *Burrell et al.* aus dem Jahr 2019. Zu sehen war, dass in 61 % der eingeschlossenen Studien die Komplikation der Blutung benannt und untersucht wird. Am häufigsten wurde eine Hämorrhagie durch die Notwendigkeit der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EKs) definiert. Dabei nutzen nur 7 % der Studien die Definitionen offizieller und internationaler Organisationen, wie beispielsweise die der ELSO. (5)

Die ELSO-Definition von 2022 für Blutungskomplikationen im Bericht von *Willers et al.* unterschied primäre und sekundäre Ereignisse. Erstere wurden durch folgende Kriterien festgelegt: die Durchführung einer Transfusion eines EKs mit mehr als 20 ml pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden oder mehr als drei EKs in 24 Stunden oder die Notwendigkeit von endoskopischen Interventionen oder eines bildgebenden Verfahrens für die Detektion von Blutungen im Bereich des gastrointestinalen und pulmonalen Systems, des zentralen Nervensystems sowie der Kanülierungs- oder Operationsstelle. Sekundäre Ereignisse umfassten anderweitige Blutungen in den genannten Organsystemen sowie das Auftreten einer Tamponade durch ein hämorrhagisches Ereignis. Ähnliche Kriterien fanden sich auch in der ELSO-Definition von 2014, beschrieben durch *Lequier et al.* (4,6)

Die Definition und die Kriterien von Blutungskomplikationen der vorliegenden Arbeit orientieren sich an denen der ELSO.

1.3. Ätiologie von Blutungskomplikationen

Das Auftreten von Blutungskomplikationen ist multifaktoriell und setzt ein fundiertes Verständnis der physiologischen und pathologischen Prozesse der Hämostase voraus.

Neben den einzelnen Gerinnungsfaktoren, unter denen der Gerinnungsfaktor XIII (F.XIII) eine besondere Rolle einnimmt, erhält vor allem der Von-Willebrand-Faktor (vWF) in vielen ECMO-Studien besondere Aufmerksamkeit. Grund hierfür ist, dass ein

Mangel des Trägerproteins bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nachgewiesen werden konnte. (7,8)

Auch quantitative und qualitative Einschränkungen der Thrombozyten sowie die Aktivierung der Fibrinolyse beeinflussten den Prozess der Hämostase während einer ECMO-Therapie. (9)

1.4. Risikofaktoren von Blutungskomplikationen

Im Kontext eines hämorrhagischen Ereignisses während einer ECMO-Therapie lassen sich Risikofaktoren identifizieren, deren Kenntnis von zentraler Bedeutung ist, da so präventive Maßnahmen eingeleitet werden können und das Auftreten von Blutungskomplikationen frühzeitig erkannt und verhindert werden kann.

Besonders hervorzuheben ist die Rolle der suffizienten Hämostase. Ein wichtiger Parameter, der häufig zur Kontrolle der antikoagulativen Therapie genutzt wird und alle sechs bis zwölf Stunden überprüft werden sollte, ist die (aktivierte) partielle Thromboplastinzeit (aPTT). (10) Eine verlängerte aPTT, die retrospektiv am Tag vor einer Blutung laborchemisch auffällt, kann als unabhängiger Faktor für ein Blutungsereignis gesehen werden. (11)

Demografische Faktoren wie ein fortgeschrittenes Alter und das Geschlecht der Patienten spielen ebenfalls eine relevante Rolle. Männliche Patienten sind demnach häufiger von Thrombosen betroffen, wohingegen weibliche Patienten ein höheres Risiko für Blutungen zeigen. (1,12)

Eine genaue Altersgrenze für Komplikationen existiert nicht. Nach den Auswertungen des ELSO-Registers von *Fernando et al.* steigt ab dem 40. Lebensjahr die Komplikationsrate und somit auch die Mortalität. *Chung et al.* beschrieben einen Anstieg des Blutungsrisikos alle zehn Jahre um 5 %. (1,13) In einer Umfrage von *Esper et al.* gaben 44 % aller teilnehmenden Institute an, keine Altersgrenze für die Initiierung einer ECMO-Therapie zu führen. (14)

Auch die Dauer der VA-ECMO-Therapie ist ein Parameter, den es zu beachten gilt. Je länger die ECMO-Therapie andauert, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten von Blutungen bzw. Thrombosen. Im Median erhielten Patienten, die einmalig eine

Blutungskomplikation erfahren, eine VA-ECMO-Therapie über einen Zeitraum von fünf Tagen. Das Blutungsereignis selbst ist oft am vierten Therapietag dokumentiert. (1,11)

Ein weiterer Risikofaktor für Blutungskomplikationen ist die zentrale Kanülierung. (1)

Den oben genannten Faktoren, die eine Blutung begünstigen, stehen die folgenden gegenüber, die eine Blutung weniger wahrscheinlich machen. Dazu zählen retrospektiv gesehen die Gabe von Antikoagulantien am Tag vor dem Blutungsereignis sowie ein erhöhter pH-Wert. Steigt dieser um den Wert 0,1, so fällt das Risiko für eine Blutung laut *Chung et al.* um 7 %. (1,11) Auf den Einfluss der antikoagulativen Therapie wird weiter unten näher eingegangen.

Aus ethnischer Sicht erfahren Patienten mit asiatischer Herkunft ebenfalls weniger häufig hämorrhagische Komplikationen, sind im Gegenzug jedoch häufiger von Thrombosen betroffen. Grund hierfür könnten laut *Chung et al.* die unterschiedlichen geografischen Strategien im Hinblick auf die Antikoagulation sein. (1)

1.5. Antikoagulation unter ECMO-Therapie

Der Kontakt von Blut mit der Fremdoberfläche der ECMO-Apparatur führt zur Induktion der Gerinnungskaskade, wodurch die Ausbildung von Thromben eingeleitet wird. Gleichzeitig soll die häufigste patientenbezogene Komplikation, die der Blutung, unbedingt verhindert werden. Eine Balance zwischen Koagulation und Antikoagulation ist somit zentrale Herausforderung der ECMO-Therapie. (9)

Eine ELSO-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulantien während einer ECMO-Therapie wurde von *McMichael et al.* im Jahr 2022 veröffentlicht. Unter einer Vielzahl an Antikoagulantien ist laut *Esper et al.* unfractioniertes Heparin (UFH) der am häufigsten verwendete Gerinnungshemmer bei Erwachsenen. (10,14)

Für die Ausführung einer gerinnungshemmenden Aktivität bindet UFH an Antithrombin III, was zu einer Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktors X und des Enzyms Thrombin führt. Folglich ist die Ausbildung des Thrombus inhibiert. Die Halbwertszeit beträgt bei Erwachsenen zwischen 60 und 90 Minuten und ist somit deutlich länger als die der weiter unten genannten alternativen Antikoagulantien. Eine Antagonisierung mittels Protamin wird auch in den ELSO-Leitlinien als vorteilhaft hervorgehoben, da andere eingesetzte Antikoagulantien nicht über diese Option verfügen. Eine seltene,

jedoch lebensbedrohliche Situation kann das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie darstellen. (10)

Eine häufig eingesetzte Alternative zur Gabe von UFH ist der Einsatz von direkten Thrombin-Inhibitoren wie beispielsweise Argatroban. Es weist eine Halbwertszeit von 39 bis 51 Minuten auf, also nur etwa halb so lang wie die von UFH. Da die Metabolisierung vorwiegend hepatisch stattfindet, kann eine Leberinsuffizienz einen verzögernden Effekt haben. Eliminiert wird Argatroban über den Stuhl des Patienten, die Niereninsuffizienz ist somit wenig relevant. Nachteile sind das Fehlen eines spezifischen Antidots sowie die eingeschränkten Überwachungsoptionen. Bei komplikativen Ereignissen ist somit nur die Beendigung der Therapie möglich. Aufgrund der mangelnden Erfahrung und Evidenz des Einsatzes von Thrombin-Inhibitoren für die Antikoagulation von ECMO-Patienten können diese in den aktuellen Leitlinien der ELSO nur als alternative Option angesehen werden. Auch die Untersuchung von *Fisser et al.* bei Patienten unter VV-ECMO konnte im Hinblick auf Koagulopathien keinen vorteilhaften Effekt von Argatroban gegenüber UFH zeigen. (10,15)

Für die Überwachung der UFH-Therapie bei ECMO-Patienten wird primär die aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT) von der ELSO empfohlen, die zusätzlich zur aPTT Aufschluss über die plasmatische Gerinnung gibt. (10)

Aus der Untersuchung von *Esper et al.* im Jahr 2017 ging hervor, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Institute die Parameter ACT und aPTT zur Überwachung der Antikoagulation nutzten. (14)

Eine weitere empfohlene Messung durch die ELSO ist der Wert der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Diese misst den Vorgang der Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa durch Antithrombin – eine Reaktion, die durch den Einfluss von UFH beschleunigt wird. Auch dieser Wert dient nicht zur Überwachung alternativer Antikoagulantien. (10)

All diese Laborparameter geben jedoch nur Aufschluss über einzelne Details der Gerinnung. Eine umfassende Analyse bieten hier viskoelastische Testverfahren. (10) Diese Verfahren finden nicht nur Verwendung in der Behandlung von ECMO-Patienten, sie sind auch Teil der aktuellen europäischen Leitlinien für die Behandlung von massiven Blutungen und Koagulopathien bei Traumapatienten. (16)

Trotz aller genannten Nebenwirkungen und Komplikationen im Rahmen einer VA-ECMO-Therapie empfiehlt die ELSO den Einsatz von Antikoagulantien. Studien wie die von *Wood et al.* lassen vermuten, dass eine Therapie ohne Blutgerinnungshemmer das Risiko für hämorrhagische Komplikationen mindert, ohne jedoch die Mortalität negativ zu beeinflussen. Auch war das Risiko einer thrombotischen Komplikation nicht signifikant erhöht. Die aktuelle Datenlage dahingehend ist allerdings noch nicht ausreichend. (10,17)

1.6. Der Gerinnungsfaktor XIII

Der F.XIII hebt sich nicht nur in seiner Beschaffenheit, sondern auch hinsichtlich seiner Funktion im Rahmen der Hämostase von anderen Gerinnungsfaktoren ab. Dieser ist, nicht wie die meisten der anderen Faktoren, für die Spaltung von Proteinen verantwortlich, sondern trägt zur Vernetzung und Stabilisation des Fibrinthrombus bei. (18)

Bevor der F.XIII seine stabilisierende Aufgabe ausüben kann, muss zunächst die Gerinnungskaskade in Folge einer Endothelverletzung aktiviert werden. Im Verlauf dieses Prozesses entsteht durch die Spaltung von Prothrombin das Enzym Thrombin. Neben der Fibrinbildung und zahlreichen weiteren regulatorischen Funktionen innerhalb der Hämostase trägt dieses außerdem zur Aktivierung des F.XIII bei. Zentrale Aufgabe von F.XIII ist abschließend die Vernetzung der löslichen Fibrinfäden. Das Resultat ist die Entstehung eines unlöslichen und stabilen Fibrinthrombus. (18,19)

Wie und in welchem Maß sich der F.XIII auf die Hämostase und damit verbundene Koagulopathien im Rahmen einer ECMO-Therapie auswirkt, haben zahlreiche Studien der letzten Jahre untersucht.

Mit dem Beginn der ECMO-Therapie kommt es zum Auftreten einer Reihe von Pathologien innerhalb der Hämostase. Ein F.XIII-Mangel wird nach Beginn einer ECMO-Therapie in 69 % bis 88 % der Fälle beschrieben. (20,21)

Auch das Verhalten des F.XIII im Verlauf der Therapie nimmt eine Sonderstellung ein. So zeigten *Moerer et al.* das entgegengesetzte Aktivitätsverhalten von F.XIII im Vergleich zu anderen Gerinnungsfaktoren während einer VV-ECMO-Therapie. Während letztere im Therapieverlauf eine gleichbleibende oder gar gesteigerte Aktivität aufwiesen, fiel die Aktivität von F.XIII kontinuierlich. In einem Zeitraum von 72

Stunden nach Beendigung der ECMO-Therapie stieg die Aktivität einiger Gerinnungsfaktoren, darunter auch F.XIII, wieder an. Es entstand eine erhöhte Gerinnungsneigung und das damit verbundene Risiko einer thrombotischen Komplikation. Verstärkt wurde dieser Effekt durch den gleichzeitigen Anstieg der Thrombozytenzahl sowie des Glykoproteins Fibrinogen. (22)

Diese oben beschriebenen Studienergebnisse geben Anlass zu der Annahme, dass die ECMO-Therapie Einfluss auf das Verhalten und die Aktivität von F.XIII hat. Dem gegenüber steht die Untersuchung von *Gerlach et al.*, die einen F.XIII-Mangel auch ohne den Einsatz einer ECMO-Therapie im Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Blutungen feststellten. Die Untersuchung konzentrierte sich hierbei ausschließlich auf neurochirurgische Patienten. (23)

1.7. Blutungsassoziierte Transfusionen

Um die durch eine Blutung verursachte Hypovolämie zu therapieren, werden neben einem adäquaten Gerinnungsmanagement auch die Gabe von Blutprodukten wie EKs, Fresh Frozen Plasma (FFPs) und Thrombozytenkonzentraten (TKs) empfohlen. (10)

Eine genaue Definition von laborchemischen Parametern, auch Transfusionstrigger genannt, zu welchem Zeitpunkt eine Transfusion der einzelnen Produkte stattfinden soll, existiert nicht. Grund dafür ist laut *Ramanathan et al.* die aktuell fehlende Evidenz und somit die Notwendigkeit einer individuellen Entscheidung. (24)

Zur klinischen Orientierung benannten *McMichael et al.* in den ELSO-Leitlinien der antikoagulativen Therapie Zielwerte, anhand derer eine Orientierung möglich ist. (10)

Das am häufigsten benutzte Transfusionsprodukt bei VA-ECMO-Therapien ist laut *Esper et al.* das EK. (14) Speziell Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie nach einem herzchirurgischen Eingriff oder nach einer Herztransplantation benötigten, hatten einen gesteigerten Bedarf an Transfusionsprodukten, womit wiederum eine erhöhte Mortalität einherging. (25)

Betrachtet man die oben genannte ELSO-Leitlinie, wird der Hämoglobinwert als orientierender Parameter für die Transfusion von Erythrozyten verwendet. Danach soll ein Zielwert von über 70 bis 90 g/L bzw. über 7 bis 9 g/dL erreicht werden. (10)

In der Analyse von *Esper et al.* gaben die meisten der befragten Zentren einen Hämoglobinwert von 7 bis 10 g/dL als Transfusionstrigger bei einer VA-ECMO-Therapie an. (14)

Erfolgt eine Transfusion in Abhängigkeit vom gemessenen Hämoglobinwert, werden aktuell zwei Transfusionsstrategien unterschieden. Die restriktive Variante impliziert eine Transfusion von Erythrozyten je nach Literatur erst ab einem Hämoglobinwert unter 7 bis 7,5 g/dL, bei der liberalen Methode soll eine Transfusion bereits ab einer Unterschreitung von 9,5 bis 10 g/dL stattfinden. Die randomisierten Studien ohne ECMO-Therapie von *Mazer et al.* und *Hébert et al.* geben einen Hinweis darauf, dass die Wahl der Strategie keinen bis geringen Einfluss auf die Mortalität hatte. (26,27)

Die Meta-Analyse von *Abbasiano et al.* stellte nur eine geringfügige Signifikanz zwischen einem hohen Hämoglobinwert als Transfusionstrigger und der erhöhten Mortalität fest. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungen oder Thrombosen konnte nicht gezeigt werden. Einbezogen wurden hier auch Patienten unter VV-ECMO. (28)

Einen Ausschluss des Zusammenhangs von Transfusionstrigger und Mortalität lieferten *Ng et al.* Es war allerdings erkennbar, dass Patienten mit liberaler Transfusionsstrategie durchschnittlich doppelt so viele EKs erhielten wie diejenigen der restriktiven Variante. Die Autoren sahen einen restriktiven Transfusionstrigger von 8,5 g/dL für ECMO-Patienten als sicher an. (29)

Ein genauer Hämoglobinwert, ab wann eine Transfusion bei ECMO-Patienten indiziert ist, ist anhand der aktuellen Studienlage jedoch nicht ausreichend gesichert. Somit gibt es keine konkreten Empfehlungen für eine der beiden Strategien von Organisationen wie der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin oder der ELSO. (24,30)

Wie viele EKs verabreicht werden sollen, bleibt somit eine individuelle Entscheidung und ist meist von der Strategie des jeweiligen Zentrums abhängig. Die meisten Zentren transfundieren laut *Esper et al.* während einer VA-ECMO-Therapie drei bis fünf EKs pro Patienten. (14)

Als laborchemischer Transfusionstrigger für die Gabe von FFPs kann nach den Empfehlungen der ELSO der International Normalized Ratio (INR) genutzt werden. Dieser dient zur Überwachung des extrinsischen Systems der Hämostase. Beträgt der INR weniger als 1,5 bei blutenden Patienten, wird eine FFP-Transfusion von 10 ml pro

Kilogramm Körpergewicht empfohlen. Neben der Transfusion von FFP ist auch die Indikation zur Gabe von Kryopräzipitat in den Leitlinien der ELSO genau beschrieben. Indikativ ist hier das laborchemisch gemessene Fibrinogen. Dieser sollte bei Patienten mit einer Blutung über 1,5 g/L betragen, bei nicht blutenden Patienten ist ein Wert von über 1,0 g/L laut ELSO ausreichend. (10)

Die Transfusion von FFPs während einer ECMO-Therapie steht auch in Zusammenhang mit einer signifikant erhöhten Krankenhaus-Mortalität, jedoch nicht mit einem erhöhten hämorrhagischen Risiko. Zudem gilt diese als unabhängiger Einflussfaktor für die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes. (31)

Die Thrombozytopenie stellt mit einer Wahrscheinlichkeit von 23,2 % in der Analyse von *Jiritano et al.* im Jahr 2020 eine häufige Komplikation der VA-ECMO-Therapie dar, unabhängig von der Dauer der Therapie. Ursächlich sind laut *Weerasinghe et al.* unterschiedliche Mechanismen wie die Adhäsion im Rahmen der Gerinnungsaktivierung sowie die mechanische Destruktion der Plättchen. (32,33)

Als Zielwert definiert die ELSO eine Thrombozytenzahl von mehr als 50/nl bei nicht blutenden Patienten. Bei hämorrhagischen Komplikationen wird eine Thrombozytenzahl von mehr als 100/nl empfohlen. Bei Unterschreitung der Zielwerte ist eine TK-Transfusion mit 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen. (10) Die meisten Zentren transfundieren während einer VA-ECMO-Therapie laut *Esper et al.* ein bis zwei TKs pro Patient. (14)

1.8. Mortalität und Therapieergebnis

Die Mortalität für Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie erhalten haben, liegt je nach Literatur zwischen 54 % und 59 %, mit einer erhöhten Sterblichkeit ab einem Lebensalter von 40 Jahren. (1,13)

Ein komplikativer Verlauf hat großen Einfluss auf das Überleben und Outcome. Es bestimmt maßgeblich die anschließende Lebensqualität der Patienten. Je mehr hämorrhagische oder thrombotische Ereignisse dokumentiert werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des Versterbens. So steigt die Sterblichkeit im Rahmen des stationären Aufenthaltes durch das Auftreten eines der beiden Ereignisse um den Faktor 1,5. (1) Mit dem Auftreten einer Blutung verdoppelt sich das Sterberisiko laut *Treml et al.* fast. (34)

Besonders zerebrale, pulmonale und gastrointestinale Blutungen sowie eine Tamponade oder eine Blutung im Bereich der Operationsstelle sind mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Eine hämorrhagische Komplikation im Bereich der Kanülierungsstelle hat laut *Chung et al.* keinen Einfluss auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes. (1)

Erfolgt die Anlage der Kanülen mittels perkutaner Technik, ist nicht nur die Inzidenz für eine Blutungskomplikation, sondern auch die einer Infektion geringer, was sich wiederum positiv auf die Mortalität auswirkt. (35)

Ein weiterer Faktor, der sich negativ auf die Sterblichkeit auswirkt, ist der Zustand der Hypothermie. In der Untersuchung von *Trembl et al.* hatten hypotherme Patienten ein beinahe vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko. (34)

Auch laborchemische Parameter wie der CK-MB-Wert (Creatinin Kinase-MB) können einen Hinweis auf eine verringerte Überlebenschance geben, da ein hoher Wert auf einen enormen und möglicherweise irreversiblen Schaden im Bereich des Myokards hindeutet. Ein weiterer Laborparameter ist der Laktatwert. Ein erhöhter Wert lässt auf eine verminderte Perfusion schließen und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. (36)

1.9. Ziel dieser Arbeit

Der Zusammenhang zwischen der Aktivität des F.XIII und dem Auftreten von hämorrhagischen Komplikationen sowie der damit verbundene Transfusionsbedarf sind bei Patienten mit VA-ECMO-Therapie bisher unzureichend untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, den Einfluss einer verminderten F.XIII-Aktivität auf Blutungskomplikationen und den Transfusionsbedarf während und nach der VA-ECMO-Therapie zu analysieren. Als Grenzwert wurde eine F.XIII-Aktivität von 70 % festgelegt, orientierend an aktuellen Untersuchungen zu dieser Thematik. Durch die retrospektive Auswertung einer repräsentativen Kohorte können Rückschlüsse auf die klinische Relevanz von F.XIII im Rahmen einer VA-ECMO-Therapie gezogen werden. Des Weiteren wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, ob mit abnehmender F.XIII-Aktivität der Transfusionsbedarf steigt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Promotionsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, die an der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurde (Ethikkommissionszeichen: 23-3603-104, *Entscheidung vom 22.12.2023*). Die Studie wurde beim Deutschen Register für Klinische Studien registriert (DRKS00036363). Anhand dieser Arbeit soll der Einfluss des erworbenen Mangels des F.XIII auf die Blutungskomplikationen und den Transfusionsbedarf im Rahmen einer VA-ECMO-Therapie ermittelt werden.

2.2. Studiengruppe

Untersucht wurde eine Gruppe von Patienten, die zwischen 2006 und 2023 im Rahmen ihres Aufenthaltes am Universitätsklinikum Regensburg aufgrund unterschiedlicher Indikationen eine VA-ECMO-Therapie erhalten hat. Als Ausschlusskriterien sind das Alter unter 18 Jahren, weniger als eine Aktivitätsmessung des F.XIII, unvollständige Datensätze und die Aufzeichnung einer zweiten, also doppelten Therapie, definiert. Somit konnten für die vorliegende Arbeit insgesamt 635 Patienten eingeschlossen werden. Anschließend wurden zwei Vergleichsgruppen anhand der am geringsten gemessenen F.XIII-Aktivität erstellt. Als Grenzwert wurde wie bei *Noitz et al.* ein Aktivitätsspiegel von 70 % gewählt. (20)

2.3. Endpunkte der Arbeit

Das primäre Ziel der Arbeit war die Darstellung des Zusammenhangs zwischen der F.XIII-Aktivität und den erfassten Blutungskomplikationen. Bei der Definition der Blutungskomplikationen wurde sich an den Vorgaben der ELSO orientiert. Insgesamt wurden vier Kriterien für diese Arbeit festgelegt: (1) ein Hämoglobin-Abfall von ≥ 2 g/dL innerhalb von 24 Stunden; (2) eine dokumentierte zerebrale Blutung; (3) die Transfusion von zwei oder mehr EKs während des gesamten Therapieverlaufs und (4) eine Blutung mit operativer Interventionsnotwendigkeit. Beim Eintreten eines oder mehrerer der genannten Kriterien für einen Patienten ist dies als relevantes hämorrhagisches Ereignis gewertet worden.

Als sekundäre Endpunkte wurde die Relation zwischen einem erworbenen F.XIII-Defizit und dem damit verbundenen Transfusionsbedarf erhoben. Zudem wurde die Gabe von FFPs, TKs und Fibrogammin (beinhaltet je 1250 IE des F.XIII) ausgewertet.

2.4. Statistik

2.4.1. Fallzahlschätzung

Eine Fallzahlschätzung wurde aufgrund des retrospektiven Studienansatzes nicht durchgeführt.

2.4.2. Statistische Analysen

Die Datenanalyse erfolgte anhand der Aufzeichnungen der Abteilung für Kardiotechnik des ECMO-Zentrums (ECMO-Datenbank). Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) am Universitätsklinikum Regensburg (Software R, Version 4.4.1., www.r-project.org).

Dargestellt werden die Daten als Mittelwert bzw. im Median in Abhängigkeit von der Verteilung und der absoluten und relativen Frequenz der Variablen beider Gruppen. Für die Analyse der Unterschiede dieser Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur durchgeführt. Ordinale und extreme Variablen wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests eingeordnet, die Variablen innerhalb der normalen Verteilung wurden mithilfe eines unabhängigen t-Tests verglichen. Die Gegenüberstellung der beiden Gruppen in Bezug auf die F.XIII-Aktivität und den Bedarf an Transfusionsprodukten (EKs, FFPs, TKs, F.XIII-Konzentrat) wurde durch ein lineares Regressionsmodell untersucht. Die Effektstärke wurde durch den Regressionskoeffizienten mit einem Konfidenzintervall von 95 % dargestellt. Der Determinationskoeffizient (R^2) dient ebenfalls der Modellanpassung. Als signifikant wird ein p-Wert von $<0,05$ gewertet.

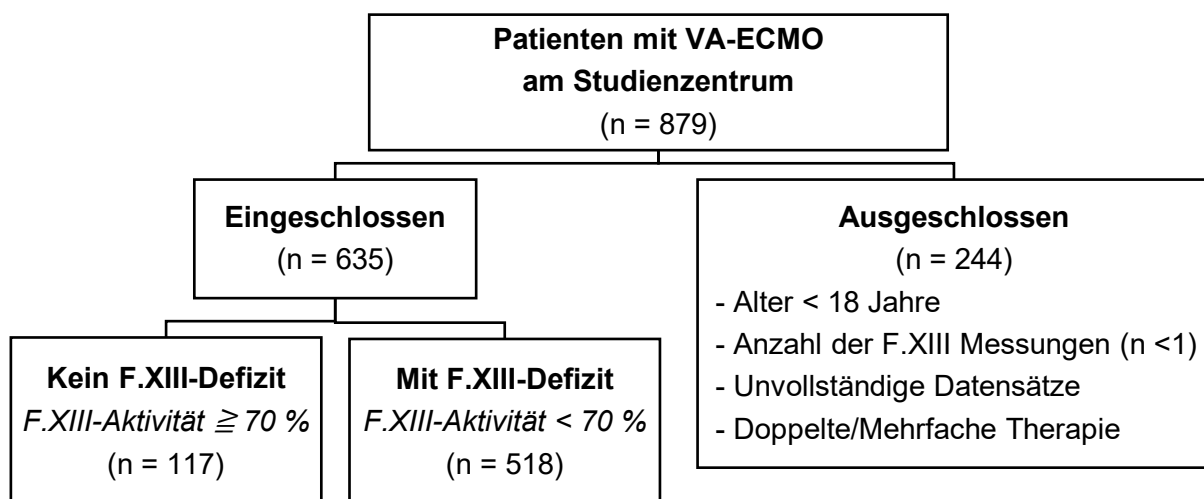
3. Ergebnisse

3.1. Demografie und Charakteristika der Studiengruppe

Im Zeitraum von 2006 bis 2023 wurden insgesamt 879 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg mit einer VA-ECMO therapiert. Von diesen 879 Patienten wurden 244 Probanden ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren, die fehlende Bestimmung der F.XIII-Aktivität, unvollständige Datensätze und/oder eine mehrfache ECMO-Therapie. Bei Letzterer wurde nur die Ersttherapie gewertet.

Insgesamt konnten 635 Patienten eingeschlossen werden. Diese wurden durch das Kriterium der F.XIII-Aktivität mit einer festgelegten Norm von 70 % in zwei Vergleichsgruppen unterteilt. Eine Übersicht bietet die **Abbildung 1**.

Abbildung 1: Patienten-Flowchart



Demografisch betrachtet ließen sich zwischen den definierten Vergleichsgruppen hinsichtlich des Geschlechtes, des Alters und des Body Mass Index (BMI) keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Das durchschnittliche Alter der gesamten Studienpopulation betrug 58 Jahre. Die mittlere VA-ECMO-Therapiedauer der gesamten Studiengruppe lag bei 6,5 Tagen und unterschied sich somit signifikant zwischen den Gruppen. Patienten mit einem F.XIII-Defizit benötigten demnach fast doppelt so lange eine VA-ECMO-Therapie. Im Median waren zwei ECMO-Therapie-Tage Unterschied zu vermerken (siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Demografie und Charakteristika der Studiengruppen

		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII-Defizit (n = 117)	Mit F.XIII-Defizit (n = 518)	p-Wert
Geschlecht	Männlich n (%)	467 (73,5)	86 (73,5)	381 (73,6)	1,00 ²
	Weiblich n (%)	168 (26,5)	31 (26,5)	137 (26,4)	
Alter (Jahre)	Mittelwert (± SD)	58,2 (±12,8)	57,5 (± 12,7)	58,4 (± 12,8)	0,484 ¹
BMI (kg/m ²)		28,0 (±5,8)	28,2 (± 5,1)	28,0 (± 5,9)	0,729 ²
Therapiedauer (Tage)		6,5 (± 8,4)	3,7 (± 2,8)	7,1 (± 9,1)	<0,001 ^{*3}
	Median	4,0	3,0	5,0	

Anmerkungen: * $p < 0,05$, ¹Student-t-Test, ²Chi-Quadrat-Test, ³Mann-Whitney-U-Test

Die Indikationen für die Implantation der VA-ECMO-Therapie sind in der **Tabelle 2** zusammengefasst. Die häufigste Ursache stellte das akute Koronarsyndrom dar. Dieses Krankheitsbild machte somit unabhängig von der F.XIII-Aktivität rund ein Drittel aller VA-ECMO-Indikationen am Studienzentrum aus. Zweithäufigste Ursache für eine VA-ECMO-Therapie war ein postoperatives kardiales Pumpversagen nach herzchirurgischen Eingriffen.

Tabelle 2: Indikationen der VA-ECMO-Therapie

Indikation		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII-Defizit (n = 117)	Mit F.XIII-Defizit (n = 518)
Akuter Myokardinfarkt	n (%)	209 (32,9)	44 (37,6)	165 (31,9)
Nach herzchirurgischen Eingriffen		81 (12,8)	22 (18,8)	59 (11,4)
Vorhofflattern		66 (10,4)	15 (12,8)	51 (9,8)
Kardiogener Schock		57 (9,0)	6 (5,1)	51 (9,8)
Lungenarterienembolie		51 (8,0)	4 (3,4)	47 (9,1)
Kardiomyopathien		35 (5,5)	3 (2,6)	32 (6,2)
Septischer Schock		31 (4,9)	1 (0,9)	30 (5,8)
COVID-19-Infektionen		24 (3,8)	3 (2,6)	21 (4,1)
Aortendissektion		16 (2,5)	3 (2,6)	13 (2,5)
Hämorrhagischer Schock		12 (1,9)	1 (0,9)	11 (2,1)
Intoxikation		10 (1,6)	5 (4,3)	5 (1,0)
Myokarditis		4 (0,6)	1 (0,9)	3 (0,6)
Sonstige		39 (6,1)	9 (7,7)	30 (5,8)

3.2. Gerinnungsparameter und antikoagulative Therapie

Für die Untersuchung der in **Tabelle 3** aufgelisteten Gerinnungsparameter wurden alle im Therapieverlauf erhobenen Messungen beider Gruppen evaluiert.

Die aPTT als Marker der intrinsischen Hämostase zeigte weder im Minimum noch im Maximum einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der F.XIII-Aktivität. Die Analyse der Fibrinogen- und Thrombozyten-Level erbrachte sowohl beim Minimum als auch beim Maximum einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Eine Bestimmung der D-Dimere und der Thrombozytenzahl ist während einer ECMO-Therapie sinnvoll, da diese Parameter mögliche Oxygenatorprobleme anzeigen können. Sowohl die Mittelwerte der D-Dimere-Spiegel der gesamten Studienpopulation als auch die der Vergleichsgruppen lagen im Normbereich (Referenzwert von 0,5 bis 35 mg/dL). Eine Signifikanz ließ sich nur bei der Messung der maximalen D-Dimere-Werte nachweisen.

Tabelle 3: Gerinnungsparameter der Studiengruppe

Gerinnungsparameter		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII-Defizit (n = 117)	Mit F.XIII-Defizit (n = 518)	p-Wert
		Mittelwert (Min. – Max.)			
Minimum aPTT	Sekunden	43,8 (8 – 120)	42,1 (23 – 120)	44,2 (8 – 120)	0,962 ¹
Maximum aPTT		98,0 (28 – 255)	97,8 (36 – 180)	98,0 (28 – 255)	0,750 ¹
Minimum Fibrinogen	mg/dL	189,0 (20 – 685)	225,8 (40 – 495)	180,7 (20 – 685)	<0,001*¹
Maximum Fibrinogen		404,1 (40 – 1200)	356,3 (40 – 1048)	414,9 (40 – 1200)	0,028*¹
Minimum Thrombozyten	n/nl	91,8 (2 – 560)	124,9 (11 – 437)	84,3 (2 – 560)	<0,001*¹
Maximum Thrombozyten		200,2 (30 – 799)	212,5 (37 – 799)	197,5 (30 – 735)	0,034*¹
Minimum D-Dimere	mg/L	8,6 (0 – 35)	7,4 (0 – 35)	8,9 (0 – 35)	0,229 ¹
Maximum D-Dimere		23,2 (1 – 337)	17,9 (1 – 36)	24,4 (1 – 337)	<0,001*¹

Anmerkungen: *p < 0,05, ¹Mann-Whitney-U-Test

Als antikoagulative Therapie, dargelegt in **Tabelle 4**, kam in 99,5 % (n = 632) der Fälle UFH zum Einsatz. Im Vergleich der beiden Gruppen fiel auf, dass die Gruppe ohne F.XIII-Mangel ausschließlich mit UFH behandelt wurde. Bei drei Patienten mit einem F.XIII-Defizit wurde im Therapieverlauf ein anderes gerinnungshemmendes Medikament wie Argatroban und Enoxaparin-Natrium verabreicht.

Tabelle 4: Antikoagulation während der VA-ECMO-Therapie

		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII- Defizit (n = 117)	Mit F.XIII- Defizit (n = 518)
UFH	n	632	117	515
Argatroban		2	0	2
Enoxaparin-Natrium		1	0	1

3.3. Der Gerinnungsfaktor XIII

Die VA-ECMO-Gruppe mit einer Faktor-XIII-Aktivität ≥ 70 % zeigte eine mehr als doppelt so hohe durchschnittliche F.XIII-Aktivität gegenüber den Patienten mit einem F.XIII-Mangel. F.XIII-Messungen wurde signifikant häufiger in der Gruppe mit F.XIII-Defizit durchgeführt (3 vs. 2 Messungen; siehe **Tabelle 5**).

Tabelle 5: F.XIII-Messungen und -Aktivität

		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII- Defizit (n = 117)	Mit F.XIII- Defizit (n = 518)	p-Wert
F.XIII – Messungen	Mittelwert (n)	2,8	2,1	2,9	<0,001* ²
	Median (n)	3,0	2,0	3,0	
F.XIII – Aktivität	Mittelwert (%) ($\pm$ SD)	50,3 ($\pm 24,4$)	86,7 ($\pm 26,1$)	42,0 ($\pm 14,5$)	<0,001* ¹

Anmerkungen: * $p < 0,05$; ¹Student- t-Test, ²Mann-Whitney-U-Test

3.4. Relevante Blutungskomplikationen

Die Auswertung der stattgehabten Blutungskomplikationen orientiert sich an den Kriterien der ELSO (siehe **Tabelle 6**). Damit eine Blutungskomplikation als relevant

gewertet werden konnte, musste mindestens eins der vier Kriterien auf den Patienten und dessen klinischen Verlauf zutreffen.

In Bezug auf einen Hämoglobin-Abfall von mehr als 2 g/dL innerhalb von 24 Stunden und eine zerebrale Blutung ließ sich zwischen den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied darstellen. Die Transfusion von zwei oder mehr EKs war bei zwei Dritteln der gesamten Studiengruppe notwendig, mit signifikantem Unterschied zwischen den Studiengruppen. Blutungen mit der Notwendigkeit einer operativen Intervention traten bei insgesamt 15,1 % auf, ebenfalls mit signifikantem Unterschied in Bezug auf die F.XIII-Aktivität. Eine relevante Blutung, bei der wie oben beschrieben mindestens eins der genannten vier Kriterien zutrifft, konnte bei 80,5 % (n = 511) der eingeschlossenen Patienten nachgewiesen werden. Relevante Blutungen traten folglich signifikant häufiger bei Patienten mit einem F.XIII-Defizit auf.

Tabelle 6: Modifizierte ELSO-Kriterien der relevanten Blutung während ECMO-Therapie

Kriterien	Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII- Defizit (n = 117)	Mit F.XIII- Defizit (n = 518)	p-Wert
	n (%)			
Hämoglobin-Abfall (≥ 2g/dL in 24 Stunden)	253 (39,8)	44 (37,6)	209 (40,3)	0,658 ¹
Zerebrale Blutung	17 (2,7)	2 (1,7)	15 (2,9)	0,688 ¹
Transfusion von ≥ 2 EKs	419 (66,0)	49 (41,9)	370 (71,4)	<0,001^{*1}
Blutung mit operativer Indikation	96 (15,1)	7 (6,0)	89 (17,2)	0,004^{*1}
Relevante Blutung	511 (80,5)	74 (63,2)	437 (84,4)	<0,001^{*1}

Anmerkungen: *p < 0,05, ¹Chi-Quadrat-Test

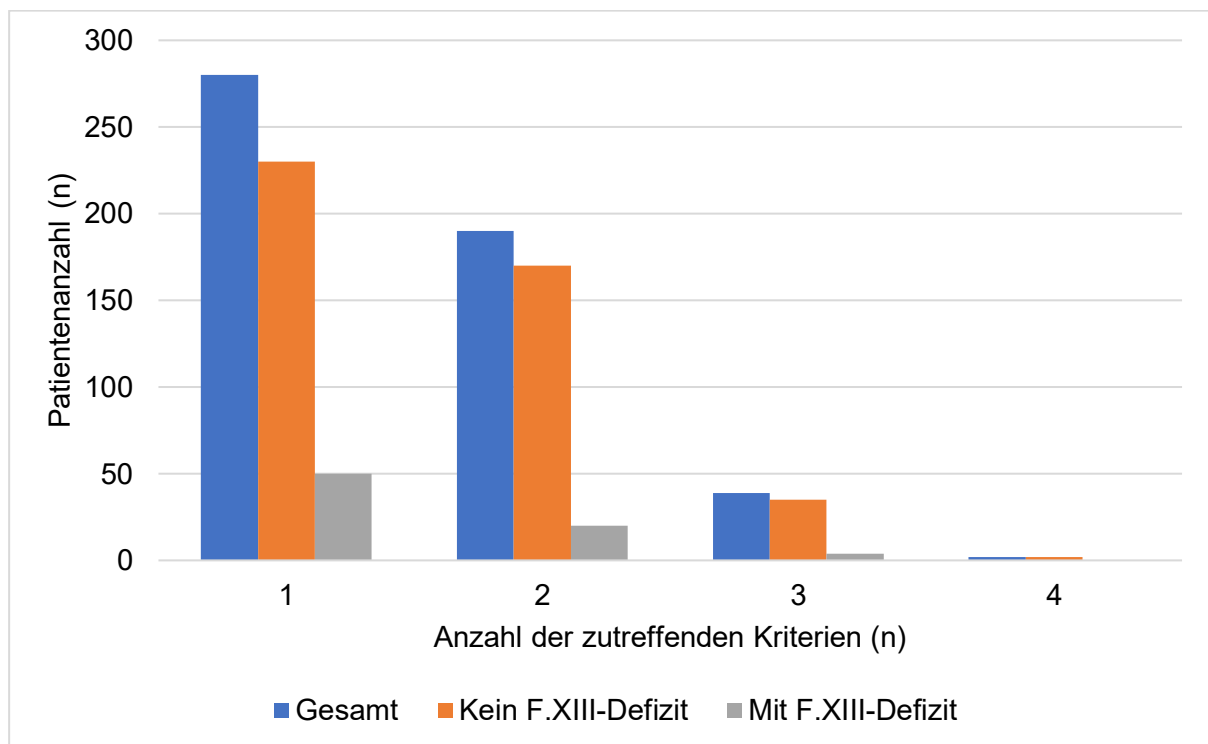
Die Auswertung, wie viele der Kriterien auf die Patienten zutreffen, ist in **Tabelle 7** zusammengefasst. Mehr als die Hälfte aller Patienten der gesamten Kohorte (54,8 %) erfüllt nur eines der vier Kriterien während des gesamten Therapieverlaufs.

Je höher die Anzahl der zutreffenden Kriterien ist, desto weniger Patienten sind betroffen. Dies gilt für beide Vergleichsgruppen. Grafisch wurden die Ergebnisse in **Abbildung 2** erfasst.

Tabelle 7: Anzahl der zutreffenden Kriterien für eine relevante Blutung

Anzahl	Gesamt (n = 511)	Kein F.XIII-Defizit (n = 74)	Mit F.XIII-Defizit (n = 437)
	n (%)		
1	280 (54,8)	50 (67,6)	230 (52,6)
2	190 (37,2)	20 (27,0)	170 (38,9)
3	39 (7,6)	4 (5,4)	35 (8,0)
4	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)

Abbildung 2: Grafische Darstellung der zutreffenden ELSO-Kriterien einer relevanten Blutung



3.5. Transfusionsbedarf

Bezüglich des gesamten Transfusionsbedarfs ist festzustellen, dass neben den EKs auch der Bedarf an FFPs und TKs im Rahmen eines F.XIII-Defizites signifikant erhöht war (**Tabelle 8**). Durchschnittlich erhielten Patienten mit einem F.XIII-Mangel annähernd doppelt so viele Transfusionsprodukte im Vergleich zu Patienten ohne ein F.XIII-Defizit. Hinsichtlich des F.XIII-Konzentrates war kein Unterschied festzustellen.

Tabelle 8: Absoluter Transfusionsbedarf

Transfusions- produkt		Gesamt (n = 635)	Kein F.XIII- Defizit (n = 117)	Mit F.XIII- Defizit (n = 518)	p-Wert
EK	Mittelwert (Min. – Max.)	7 (0 – 105)	3 (0 – 40)	7 (0 – 105)	<0,001* ¹
	Median	4	0	5	
FFP	Mittelwert (Min. – Max.)	7 (0 – 179)	4 (0 – 78)	7 (0 – 179)	0,015* ¹
	Median	0	0	0	
TK	Mittelwert (Min. – Max.)	1 (0 – 31)	1 (0 – 19)	2 (0 – 31)	0,001* ¹
	Median	0	0	0	
F.XIII- Konzentrat	Mittelwert (Min. – Max.)	1 (0 – 30)	1 (0 – 21)	1 (0 – 30)	0,274 ¹
	Median	0	0	0	

Anmerkungen: *p < 0,05, ¹Mann-Whitney-U-Test.

Die lineare Regressionsanalyse in **Tabelle 9** zeigte einen inversen Zusammenhang zwischen der F.XIII-Aktivität und der Applikation von Transfusionsprodukten. Bei abnehmender F.XIII-Aktivität stieg somit der gesamte Transfusionsbedarf.

Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse der Transfusionsprodukte

Transfusionsprodukt	Regressionskoeffizient B (95 % CI)	R ²	p-Wert
EK	-0,10 (-0,14, -0,07)	0,06	<0,001*
FFP	-0,10 (-0,16, -0,04)	0,02	0,001*
TK	-0,02 (-0,03, -0,01)	0,02	<0,001*

Anmerkungen: *p < 0,05, R² = Bestimmungsmaß

3.6. Mortalität und Outcome

Von den insgesamt 635 eingeschlossenen Patienten waren 340 verstorben, zwei Patienten verstarben nach Entlassung aus dem Studienzentrum und wurden von den folgenden Berechnungen ausgeschlossen. Daraus ergab sich bei 338 Verstorbenen eine Gesamtmortalität von 53,2 % für die gesamte Studiengruppe.

Der Cut-off-Wert für Überlebende liegt bei 105 Tagen nach Explantation, die Überlebensrate der Studienpopulation lag also bei 46,8 % (n = 297).

Sowohl bei der Betrachtung der Krankenhaussterblichkeit als auch bei der ICU-Mortalität (Intensive-Care-Unit-Mortalität) ergab sich kein relevanter Unterschied in Bezug auf die F.XIII-Aktivität. Die meisten Patienten (98,8 %) verstarben während des ICU-Aufenthaltes (334 von 338 Patienten). Dargestellt sind die Ergebnisse in der **Tabelle 10**.

Tabelle 10: Verteilung der Krankenhaus- und ICU-Mortalität

Mortalitäten	Kein F.XIII-Defizit	Mit F.XIII-Defizit	p-Wert
	n (%)		
Krankenhaus-Mortalität	61 (52,1)	277 (53,5)	0,873 ¹
ICU-Mortalität	60 (51,3)	274 (52,9)	0,831 ¹

Anmerkung: ¹Chi-Quadrat-Test

Der Zeitpunkt des Versterbens wurde, wie in **Tabelle 11** dargestellt, in zwei Kategorien unterteilt. Der erste definierte Zeitraum enthält alle Patienten, die während der laufenden VA-ECMO-Therapie verstarben. Dem gegenüber standen diejenigen, die entweder am Tag der ECMO-Systemexplantation (Tag 0) oder später verschieden. Mehr als zwei Drittel der Patienten verstarben während der laufenden VA-ECMO-Therapie ohne relevanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Tabelle 11: Zeitpunkt des Versterbens

Zeitpunkt des Versterbens	Gesamt (n = 338)	Kein F.XIII- Defizit (n = 61)	Mit F.XIII- Defizit (n = 277)	p-Wert
	n (%)			
Am System	231 (68,3)	34 (55,7)	197 (71,1)	0,086 ¹
Am Tag der Explantation (Tag 0) oder später	107 (31,7)	27 (44,3)	80 (28,9)	0,064 ¹

Anmerkungen: * $p < 0,05$, ¹Chi-Quadrat-Test

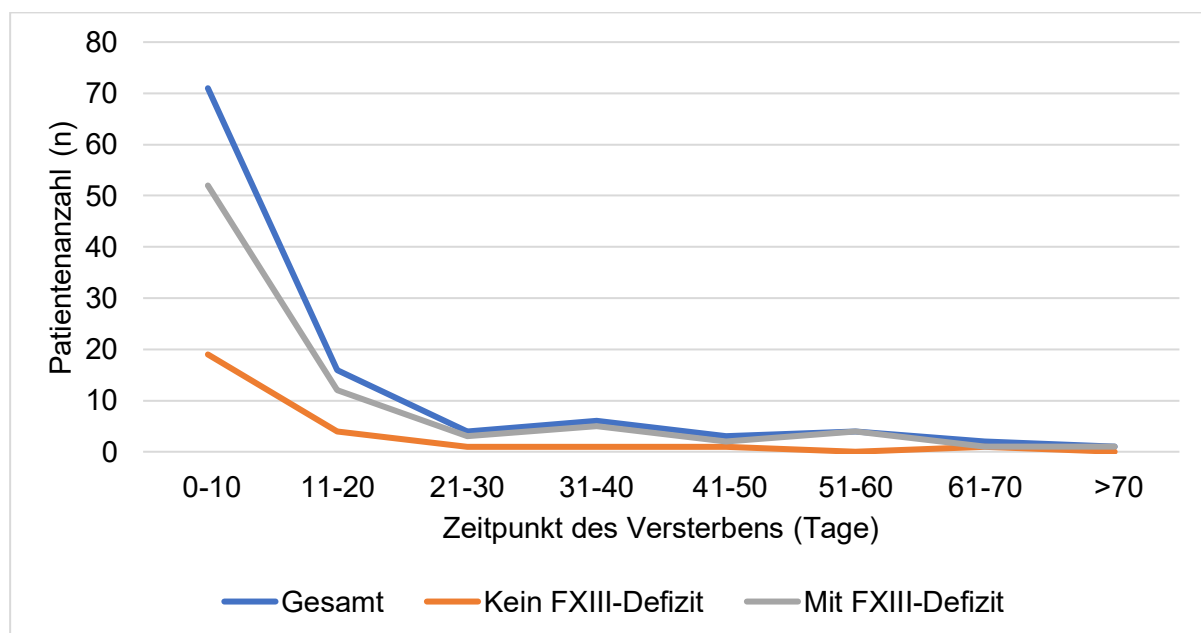
In **Tabelle 12** ist der Zeitpunkt des Versterbens nach erfolgreicher ECMO-Explantation dargestellt. Die meisten Patienten (66,4 %) verstarben, unabhängig von der F.XIII-Aktivität, innerhalb von zehn Tagen nach der VA-ECMO-Explantation (Tag 0 bis Tag

10). Die grafische Darstellung in **Abbildung 3** verdeutlicht nochmals, dass mit zunehmendem Abstand zum Explantations-Zeitpunkt die Anzahl der Todesfälle abnahm.

Tabelle 12: Zeitpunkt des Versterbens nach ECMO-Explantation

Zeitpunkt des Versterbens	Gesamt (n = 107)	Kein F.XIII- Defizit (n = 27)	Mit F.XIII- Defizit (n = 80)
	n (%)		
Tag 0-10	71 (66,4)	19 (70,4)	52 (65,0)
Tag 11-20	16 (15,0)	4 (14,8)	12 (15,0)
Tag 21-30	4 (3,7)	1 (3,7)	3 (3,8)
Tag 31-40	6 (5,6)	1 (3,7)	5 (6,3)
Tag 41-50	3 (2,8)	1 (3,7)	2 (2,5)
Tag 51-60	4 (3,7)	0 (0,0)	4 (5,0)
Tag 61-70	2 (1,9)	1 (3,7)	1 (1,3)
>70 Tage	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,3)

Abbildung 3: Zeitpunkt des Versterbens nach VA-ECMO-Explantation



Die Todesursachen aller verstorbenen VA-ECMO-Patienten sind in **Tabelle 13** aufgeführt. Die häufigste Ursache mit 106 Fällen (31,4 %) stellte die zerebrale Hypoxie gefolgt vom Multiorganversagen (27,8 %) dar.

Tabelle 13: Todesursachen

Todesursache	Gesamt (n = 338)	Kein F.XIII-Defizit (n = 61)	Mit F.XIII-Defizit (n = 277)
	n (%)		
Zerebrale Hypoxie	106 (31,4)	31 (50,8)	75 (27,1)
Multiorganversagen	94 (27,8)	15 (24,6)	79 (28,5)
Low-Output-Versagen	57 (16,9)	5 (8,2)	52 (18,8)
Septisches Kreislaufversagen	19 (5,6)	3 (4,9)	16 (5,8)
Unspezifische Blutung (ohne zerebrale Blutung)	19 (5,6)	2 (3,3)	17 (6,1)
Zerebrale Blutung	17 (5,0)	2 (3,3)	15 (5,4)
Organspender	13 (3,8)	2 (3,3)	11 (4,0)
Darmischämie	6 (1,8)	0 (0,0)	6 (2,2)
Respiratorische Insuffizienz	5 (1,5)	0 (0,0)	5 (1,8)
Therapie-Limitierung	2 (0,6)	1 (1,6)	1 (0,4)

4. Diskussion

4.1. Demografie und Charakteristika der Studiengruppe

Die gesamte Studienkohorte umfasste insgesamt 635 Patienten mit VA-ECMO-Therapie, wovon 81,6 % (n = 518) eine F.XIII-Aktivität von unter 70 % während des Therapieverlaufs aufwiesen. Aus demografischer Perspektive ergaben sich zwischen den Vergleichsgruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI. Im Mittel waren die eingeschlossenen Patienten 58 Jahre alt und prä-adipös (BMI von 28,0kg/m²). Mehr als zwei Drittel der Studiengruppe waren männlich (73,5%). Diese Charakteristiken stimmten mit den Ergebnissen von *Noitz et al.* in großen Teilen überein. Allerdings ist zu beachten, dass *Noitz et al.* in der retrospektiven Studie VA- und VV-ECMO-Patienten einbezogen haben und der Untersuchungszeitraum sowie die Fallzahl deutlich geringer waren als in der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus zeigte auch die Auswertung des ELSO-Registers durch *Chung et al.* vergleichbare Erkenntnisse. (1,20)

Die durchschnittliche ECMO-Therapiedauer der gesamten Studiengruppe betrug 6,5 Tage, wobei Patienten mit F.XIII-Defizit nahezu doppelt so lange am ECMO-System behandelt wurden (3,7 Tage vs. 7,1 Tage; p < 0,001). *Chung et al.* beschrieben eine durchschnittliche Therapiedauer von vier Tagen mit der Erkenntnis, dass eine verlängerte Therapiedauer im Zusammenhang mit komplikativen Ereignissen stand. Im Median traten Blutungskomplikationen nach fünf Therapietagen auf. *Aubron et al.* beschrieben das erste hämorrhagische Ereignis am vierten Tag. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Beendigung der Therapie vor dem vierten Therapietag möglicherweise zu einer geringeren Inzidenz an Blutungskomplikationen führen könnte. Patienten der vorliegenden Untersuchung mit F.XIII-Defizit überschritten mit einer medianen Therapiedauer von fünf Tagen diese Zeitspanne. Die ECMO-Therapie der Vergleichsgruppe wurde nach drei Tagen beendet. Somit unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die bisher publizierten Resultate in der Annahme, dass ein erhöhtes Aufkommen von Blutungskomplikationen am vierten ECMO-Therapietag oder zu einem späteren Zeitpunkt besteht. (1,11)

Ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen bei prolongierter Therapiedauer wurde durch *Omar et al.* im Jahr 2016 beschrieben. Als ursächlich benannten die Autoren die Gabe von antikoagulativer Medikation und hämostatische Veränderungen unter

ECMO-Therapie. Insbesondere ECMO-Patienten mit kardialer Grunderkrankung, die in der vorliegenden Arbeit unabhängig von der F.XIII-Aktivität die Mehrheit darstellten, benötigten oft eine erweiterte Antikoagulation. (37)

Die führende Indikation der gesamten Kohorte für eine VA-ECMO-Therapie stellten mit 32,9 % (n = 209) Patienten mit einem akuten Koronarinfarkt dar. *Chung et al.* beschrieben die chronische Herzinsuffizienz mit 28,9 % als vorrangige VA-ECMO-Indikation, gefolgt von 20,5 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Eine ECMO-Therapie nach herzchirurgischen Eingriffen ist in der vorliegenden Untersuchung die zweithäufigste Indikation und wurde bei 12,8 % (n = 81) der Patienten dokumentiert. *Aubron et al.* benannten diese als relevanten Faktor für das vermehrte Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen. (1,11)

4.2. Gerinnungsparameter und antikoagulative Therapie

Gerinnungsparameter

Die kontinuierliche Überwachung der Gerinnungsparameter im Rahmen einer VA-ECMO-Therapie ist von zentraler Bedeutung, um hämorrhagische bzw. thrombotische Ereignisse zu detektieren und diesen bestenfalls vorzubeugen. Im Folgenden werden die antikoagulative Therapie und die erhobenen Gerinnungsparameter während der intensivmedizinischen VA-ECMO-Therapie diskutiert.

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Unter der VA-ECMO-Therapie wurde ein aPTT-Wert von 50 bis 60 Sekunden als Zielwert im Studienzentrum angestrebt. Bei erhöhten oder erniedrigten Werten erfolgte eine sofortige Anpassung der intravenös applizierten Heparindosis durch das ärztliche Personal. Die aPTT-Messungen fanden im Abstand von sechs Stunden statt.

Die aPTT-Messung wurde in den ELSO-Richtlinien von *McMichael et al.* zur allgemeinen Gerinnungsüberwachung und Antikoagulation explizit empfohlen, da ein linearer Zusammenhang zwischen der aPTT und der Dosierung des UFH beschrieben worden war. *Aubron et al.* bezeichneten eine erhöhte aPTT als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten hämorrhagischer Ereignisse. Eine Wertüberschreitung

der aPTT ≥ 70 Sekunden am Tag vor dem Auftreten einer Blutung war retrospektiv als signifikanter Risikofaktor angesehen worden. (10,11)

McMichael et al. empfahlen hingegen für die Steuerung von UFH während einer ECMO-Therapie bevorzugt die ACT-Bestimmung. Die aPTT hingegen sollte den Autoren zufolge als Goldstandard für Patienten ohne eine ECMO-Therapie herangezogen werden. Dies stand im Widerspruch zu den Ergebnissen von *Fitousis et al.*, die in einer retrospektiven Studie die Überwachung mittels ACT und aPTT bei ECMO-Patienten im Hinblick auf Blutungskomplikationen untersuchten und keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten. Beschrieben wurden außerdem ein verringerter Transfusionsbedarf sowie eine signifikante Verbesserung der Mortalität, wenn eine Überwachung mittels aPTT stattgefunden hat. In deren Untersuchung wurden auch VV-ECMO-Patienten mit einbezogen. (10,38)

Ein genauer Zielwert für die aPTT wird durch die ELSO in den aktuellen Leitlinien nicht festgelegt. Eine Meta-Analyse von *Rajsic et al.* zeigte, dass die meisten Studien eine Ziel-aPTT zwischen 40 und 90 Sekunden angaben oder die Norm mit dem Faktor 1,5 bis 3,0 als Zielbereich definierten. (10,39) Folglich lag die Minimum-aPTT der vorliegenden Gesamtkohorte mit 43,8 Sekunden innerhalb des Zielbereichs des von 50 bis 60 Sekunden. Das durchschnittliche Maximum von 98 Sekunden überschreitet den Referenzwert leicht. In Abhängigkeit zur F.XIII-Aktivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Analyse von *Garzón Ruiz et al.* beschäftigte sich mit der Frage nach dem Zusammenhang der aPTT und hämorrhagischen sowie thrombotischen Komplikationen bei ECMO-Patienten. Verglichen wurden die Ergebnisse mit Patienten, die kein UFH erhielten. Die Autoren konnten ein deutlich erhöhtes Risiko bei der Überschreitung einer aPTT > 60 Sekunden nachweisen. Patienten mit einer aPTT > 70 Sekunden hatten ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen. Als präventiv wird eine aPTT zwischen 50 und 60 Sekunden beschrieben. Bei einer aPTT zwischen 40 und 50 Sekunden, zutreffend für die Minimum-aPTT dieser Studie, ist das Risiko um den Faktor 0,78 erhöht. Orientierend an der Maximum-aPTT (98 Sekunden) kann von einem deutlich erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen für die untersuchte Kohorte ausgegangen werden. (40)

Thrombozyten und Fibrinogen

Zentrale Komponenten der Hämostase sind das Glykoprotein Fibrinogen und die Thrombozyten. Eine Bestimmung beider Parameter erfolgte im Studienzentrum täglich einmal. Die Leitlinien der ELSO empfehlen für ECMO-Patienten mit hämorrhagischen Komplikationen einen Fibrinogen-Wert ≥ 150 mg/dL und eine Thrombozyten-Anzahl von ≥ 100 /nl. Ohne Blutungsereignis ist hinsichtlich der Fibrinogen-Level ein Wert von > 100 mg/dL ausreichend, bezüglich der Thrombozyten sollte ein Wert von 50 bis 100/nl angestrebt werden. Beide Parameter sollten ein- bis zweimal pro Tag bestimmt werden. (10) Beide Vergleichsgruppen lagen – mit Ausnahme des thrombozytären Minimumwerts von 91,8/nl für die gesamte Kohorte – im Falle einer Blutung mit den minimalen Werten der beiden Gerinnungsparameter im Zielbereich. Zwischen den Vergleichsgruppen bestand zudem ein signifikanter Unterschied. Vor allem Patienten mit einem F.XIII-Defizit wiesen, orientierend an den Referenzwerten der ELSO, eine Thrombozytopenie mit durchschnittlich 84,3/nl auf (siehe **Tabelle 3**).

Abrams et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Thrombozytopenie unabhängig von der Dauer der ECMO-Therapie auftrat. Untersucht wurden jedoch hauptsächlich Patienten mit VV-ECMO. Bestätigt wurde die Annahme durch die Meta-Analyse von *Jiritano et al.*, die das Vorkommen einer Thrombozytopenie zudem mit einer Gesamtprävalenz von 23,2 % bei VA-ECMO-Patienten bezifferte. (33,41)

Verglichen mit der Gerinnungsanalyse von *Noitz et al.* stimmen die Resultate der vorliegenden Studie lediglich hinsichtlich der Relevanz der minimalen Fibrinogen-Werte überein. Bei der Auswertung der Thrombozyten sahen die Autoren der retrospektiven Analyse keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit zur F.XIII-Aktivität. (20)

D-Dimere

Dieser Gerinnungsparameter spielt vor allem bei thrombotischen Ereignissen eine zentrale Rolle. D-Dimere können laut *Bates et al.* auf fibrinolytische und hämostatische Aktivitäten hinweisen. (42)

Ein Anstieg der D-Dimere, unter Ausschluss anderer pathologischer Vorgänge, kann laut *Dornia et al.* auf eine Thrombose innerhalb des ECMO-Oxygenators hinweisen. Als früher Indikator für eine Beeinträchtigung der Oxygenatorfunktion wird der Anstieg

der D-Dimere auch von *Lubnow et al.* beschrieben. Die beiden genannten Studien wiesen allerdings eine geringe Fallzahl auf und untersuchten ausschließlich Patienten unter VV-ECMO-Therapie. (43,44)

Die Bestimmung der D-Dimere am Studienzentrum erfolgte täglich. Genaue Richtlinien zur Häufigkeit der Bestimmung sehen die ELSO-Leitlinien nicht vor. (10)

Zwischen den Vergleichsgruppen war ein relevanter Unterschied ($p < 0,001$) nur beim Maximum der D-Dimere zu erkennen. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von *Noitz et al.*, die weder im Minimum noch im Maximum eine Signifikanz erkannten. Die Autoren gaben zudem an, dass bei einem Anstieg der D-Dimere ein Wechsel des ECMO-Systems stattgefunden hat. Ein Grenzwert wurde nicht genannt. (20)

Antikoagulation

Die antikoagulative Therapie der Wahl am Studienzentrum ist, wie in den meisten ECMO-Zentren, UFH. (14)

Die Applikation fand mittels Perfusor statt, in der Regel über einen zentralvenösen Zugang. Eine Dosisanpassung erfolgte nach Vorliegen der aPTT, welche viermal täglich bestimmt wurde. Diese Vorgaben stimmen mit der Empfehlung der ELSO zur antikoagulativen Therapie überein. Eine explizite Empfehlung zur primären Nutzung von UFH gibt die ELSO nicht, als Alternativen werden, unter Beachtung der nachteiligen Effekte, Bivalirudin und Argatroban genannt. (10)

In der untersuchten Kohorte erhielten bis auf drei Patienten alle Studienteilnehmer UFH. Von diesen drei Patienten erhielten zwei Argatroban und ein Patient Enoxaparin-Natrium, wobei alle ein F.XIII-Defizit aufwiesen. Der Grund für den Wechsel der Antikoagulation konnte retrospektiv nicht nachvollzogen werden.

4.3. Der Gerinnungsfaktor XIII

Einbezogen wurden F.XIII-Aktivitätsmessungen, die im Zeitraum von zwei Stunden vor VA-ECMO-Implantation bis zur Beendigung der Therapie bestimmt wurden. Als Normwert wurde eine F.XIII-Aktivität von 70 % oder mehr festgelegt. Die Vergleichsgruppe ohne ein F.XIII-Defizit wies einen durchschnittlichen Aktivitätswert von knapp 87 % auf. Im Vergleich dazu war die Aktivität der Gruppe mit F.XIII-Defizit

im Durchschnitt 42 % und damit um mehr als die Hälfte reduziert. Zudem wurden in der Studiengruppe mit einem F.XIII-Defizit signifikant mehr Aktivitätsmessungen durchgeführt ($p < 0,001$), was anteilig mit der fast doppelt so langen ECMO-Therapiedauer (3,7 vs. 7,1 Tagen; $p < 0,001$) begründbar ist.

Ein bestehender F.XIII-Mangel vor ECMO-Therapie konnte in dieser Arbeit nicht sicher erhoben werden. Die Arbeit von *Moerer et al.* mit geringer Fallzahl und Patienten unter VV-ECMO-Therapie zeigte eine durchschnittliche F.XIII-Aktivität von 37 % vor Implantation der ECMO. Nach Beginn der ECMO-Therapie konnte ein Abfall der F.XIII-Aktivität beobachtet werden, der am dritten und siebten Therapietag als signifikant gewertet wurde. (22) Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte bei 81,6 % aller Patienten ein F.XIII-Mangel unter VA-ECMO-Therapie festgestellt werden, was mit den Angaben der aktuellen Literatur vergleichbar ist. Hier wird eine Inzidenz von 69 % bis zu 88 % angegeben. Zu beachten ist allerdings, dass beide Studien Patienten mit VV-ECMO-Therapien einbezogen, *Kalbhenn et al.* schlossen Patienten unter VA-ECMO-Therapie gänzlich aus. (20,21)

4.4. Relevante Blutungsereignisse

Der erste Endpunkt dieser Promotionsarbeit beschäftigte sich mit der Auswirkung eines erworbenen F.XIII-Mangels auf die hämorrhagischen Komplikationen im Rahmen der VA-ECMO-Therapie. Für das Ereignis einer relevanten Blutung wurden vier Kriterien definiert, die sich an den Vorgaben der ELSO im Bericht von *Willers et al.* und der ELSO-Antikoagulationsleitlinie von 2014 orientieren. Ähnliche Kriterien wurden auch in der Studie von *Noitz et al.* angewendet. (4,6,20) Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in **Tabelle 6**.

Hämoglobin-Abfall

Das erste ELSO-Kriterium, definiert als Hämoglobinabfall von mehr als 2 g/dL innerhalb von 24 Stunden, wurde anhand der dokumentierten täglichen Blutentnahmen ermittelt. Dieses Kriterium trifft auf knapp 40 % ($n = 253$) der gesamten Kohorte zu, ein relevanter Unterschied in Abhängigkeit zur F.XIII-Aktivität ergab sich nicht ($n = 44$ vs. $n = 209$; $p = 0,658$). Nach den Empfehlungen der ELSO ist eine Hämoglobin-Zielkonzentration von 7 bis 9 g/dL anzustreben. Beim Unterschreiten wird

die Transfusion von maximal zwei EKs empfohlen. (10) Als Transfusionstrigger werden laut *Esper et al.* häufig Hämoglobinwerte zwischen 7 und 10 g/dL herangezogen. Bei Patienten unter VA-ECMO-Therapie bevorzugten die meisten Zentren einen Zielbereich zwischen 7 und 8 g/dL. (14)

Dies stimmt mit den Vorgaben unseres Studienzentrums überein, da hier ein $Hb \leq 8$ g/dL als Transfusionstrigger für Patienten unter VA-ECMO angestrebt wird. Der Zielbereich befindet sich genau zwischen den Grenzen der restriktiven (7 g/dL) und liberalen (9 g/dL) Transfusionsstrategie, wobei keine der beiden Grenzwerte eine Empfehlung durch internationale und europäische Organisationen enthält. (24,30)

Der als sicher erachtete restriktive Trigger von 8,5 g/dL seitens *Ng et al.* liegt somit nur 0,5 g/dL über dem Standard des Studienzentrums. Einen Zusammenhang hinsichtlich der Mortalität konnten die Autoren nicht feststellen. Eine Ausnahme stellten Patienten unter VV-ECMO hinsichtlich der ICU-Mortalität dar. Diese war bei Anwendung der restriktiven Transfusionsstrategie signifikant reduziert. (29)

Eine Untersuchung von *Ellouze et al.* zeigte, dass bei VA-ECMO-Patienten ein Hämoglobinwert unter 9 g/dL einen früher Risikofaktor für das Auftreten von relevanten Blutungsereignissen darstellte. Auch war das Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses, definiert nach den ELSO-Kriterien, ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. *Martucci et al.* stellten bei VV-ECMO-Patienten erst ab einem Hämoglobinwert von weniger als 7 g/dL einen Anstieg der ICU-Sterblichkeit fest. (45,46)

Zerebrale Blutungen

Zerebrale Blutungen ereigneten sich in 2,7 % ($n = 17$) der gesamten Studienpopulation ohne signifikanten Unterschied hinsichtlich der F.XIII-Aktivität ($p = 0,688$). In der Literatur werden für diese Pathologie Inzidenzen unter VA-ECMO bei erwachsenen Personen zwischen 2,2 % im ELSO-Register und 18,9 % in einer Studie von *Kasirajan et al.* angegeben. Letztere gaben eine Thrombozytopenie als wichtigsten Risikofaktor an. (4,47)

Die retrospektive Analyse von *Le Guennec et al.* mit einer repräsentativen Kohorte von 878 VA-ECMO-Patienten zeigte eine Inzidenz von 2,8 % für intrakranielle Blutungen mit der Assoziation einer erhöhten Mortalität. Zum selben Ergebnis kamen auch *Omar*

et al. Diese beschrieben außerdem, wie weiter oben bereits erwähnt, ein erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Blutung bei prolongierter Therapie. (37,48)

Beim Vergleich von zerebralen Blutungen in Abhängigkeit von der F.XIII-Aktivität berichteten *Noitz et al.* bei Patienten mit einem F.XIII-Defizit eine Inzidenz von 9,3 %. Diese lag damit deutlich über der beobachteten Inzidenz von 2,9 % in der vorliegenden Arbeit. Zu beachten sind auch die in der genannten Studie von *Noitz et al.* Patienten unter VV-ECMO, die nach *Willers et al.* ein höheres Risiko für zerebrale Hämorrhagien aufweisen, sowie die deutlich verminderte Studienpopulation ($n = 84$). Zudem war die Therapiedauer mit durchschnittlich 17 Tagen angegeben und damit im Vergleich zur gesamten Kohorte der vorliegenden Studie (6,5 Tage) deutlich erhöht. (4,20)

Transfusionsbedarf

Insgesamt erhielten 66 % ($n = 419$) der 635 Patienten zwei oder mehr EKs, rund 71 % der Patienten mit nachgewiesenem F.XIII-Mangel erfüllten dieses Kriterium. In der Vergleichsgruppe waren lediglich 42 % aller Patienten betroffen mit signifikantem Unterschied ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis lässt sich als Hinweis auf eine Assoziation zwischen einem F.XIII-Defizit und einem erhöhten Transfusionsbedarf an EKs interpretieren.

Zum selben Ergebnis kamen auch *Noitz et al.*, die zudem ein F.XIII-Defizit als unabhängigen Faktor für das Auftreten relevanter Blutungsereignisse beschrieben. Der Transfusionsbedarf für EKs und die F.XIII-Aktivität korrelierten bei *Noitz et al.* invers miteinander. Zum selben Ergebnis kommt die lineare Regressionsanalyse der vorliegenden Studie, dargestellt in **Tabelle 9**. (20)

Die **Tabelle 8** dieser Arbeit stellt den absoluten Transfusionsbedarf aller Transfusionsprodukte dar und zeigt deren Relevanz anhand der F.XIII-Aktivität. Auch hier ließ sich ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der F.XIII-Aktivität darstellen ($p < 0,001$). Patienten mit einem F.XIII-Defizit hatten demnach durchschnittlich doppelt so viele EKs erhalten wie die Vergleichsgruppe ohne F.XIII-Defizit (3 vs. 7 EKs). In der deskriptiven Studie von *Esper et al.* gaben knapp 56 % der befragten ECMO-Zentren an, durchschnittlich drei bis fünf EKs im Verlauf der VA-ECMO zu transfundieren. Nur sechs Zentren (17,6 %) gaben einen Bedarf von sechs bis zehn EKs an. (14) Der EK-Transfusionsbedarf bei Patienten mit F.XIII-Mangel in

der vorliegenden Arbeit lag demnach deutlich über dem der meisten Zentren. Auffallend ist auch, dass das erste Kriterium des Hämoglobinabfalls als nicht relevant zu verzeichnen ist ($p = 0,658$), die Zahl der transfundierten EKs jedoch signifikant ist. Grund hierfür ist die Tatsache, dass im ersten Kriterium nur der quantitative Abfall von Hämoglobin betrachtet wird. Keine Beachtung findet demnach der tatsächliche Transfusionstrigger, bei dem eine Transfusion stattgefunden hat.

Die Auswertung weiterer Transfusionsprodukte wie FFPs und TKs wird unter dem Kapitel 4.5. diskutiert.

Blutungen mit operativer Indikation

Das vierte ELSO-Kriterium trifft auf 96 Patienten (15,1 %) der Studiengruppe zu. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$). Patienten mit einem F.XIII-Mangel benötigten fast dreimal so häufig eine chirurgische Intervention aufgrund einer Blutung wie Patienten ohne ein F.XIII-Defizit (6,0 % vs. 17,2 %). Mit 15,1 % liegt die Gesamtinzidenz der Studiengruppe deutlich unter der von *Mazzeffi et al.* mit 52,7 %.

(2)

Verschiedene Studien haben sich bereits mit dem Zusammenhang eines F.XIII-Mangels und einer postoperativen Blutung beschäftigt. Für Patienten unter VA-ECMO ist die aktuelle Datenlage jedoch stark eingeschränkt. *Blome et al.* untersuchten bereits im Jahr 2005 den Zusammenhang zwischen einer postoperativen Nachblutung bei Patienten nach einer Bypass-Operation und einem F.XIII-Defizit. Die Autoren konnten jedoch keine Verbindung zwischen einem Aktivitätsmangel und dem Ausmaß einer postoperativen Blutung feststellen. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von *Adam et al.*, die einen postoperativen F.XIII-Mangel als unabhängigen Risikofaktor für eine operative Revision bei elektiven herz-thoraxchirurgischen Eingriffen sahen. Sowohl ein F.XIII-Mangel als auch eine postoperative chirurgische Revision standen mit einer erhöhten Mortalität im Zusammenhang. Die durchschnittliche F.XIII-Aktivität betrug bei Patienten mit Revisionsbedarf 59 %, gemäß der Definition der vorliegenden Arbeit ein F.XIII-Defizit. Patienten ohne eine erneute Intervention wiesen hingegen eine F.XIII-Aktivität von 71 %, folglich kein F.XIII-Defizit, auf. Erwähnenswert ist, dass die Patienten der beiden genannten Studien keine postoperative ECMO-Therapie erhielten. Ein Einfluss auf die hämostatischen Bedingungen unter extrakorporaler

Therapie muss zusätzlich bedacht werden. Außerdem waren die Fallzahlen deutlich geringer als die der vorliegenden Arbeit. (49,50)

Auswertung von relevanten Blutungsereignissen

Wie bereits beschrieben, liegt ein relevantes Blutungsereignis vor, wenn mindestens eins der oben genannten vier ELSO-Kriterien auf einen Patienten zutrifft. Dies gilt für 511 Patienten der gesamten Studiengruppe. Die Inzidenz beträgt somit 80,5 % mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($p < 0,001$). Patienten mit einem F.XIII-Defizit haben also eine ungefähr 21 % höhere Chance, ein relevantes hämorrhagisches Ereignis zu erfahren, als diejenigen ohne einen F.XIII-Mangel. Mit einer Inzidenz von 80,5 % liegt das Ergebnis der Studiengruppe deutlich über den Angaben der aktuellen Literatur. Hier werden Inzidenzen für VA-ECMO-Patienten zwischen 27 % von *Sy et al.* und 68,5 % bei *Mazzeffi et al.* genannt. Die Definition einer relevanten Blutung ähnelt der der vorliegenden Arbeit. (2,4,51)

Die Auswertung der ELSO im Jahr 2020 von *Chung et al.*, bei der Registerdaten zwischen 2010 und 2017 von über 400 ECMO-Zentren einbezogen wurden, ergab eine Inzidenz von 62,1 % für Blutungsereignisse bei VA-ECMO-Patienten. Zu beachten ist, dass die Definition eines Blutungsereignisses in den einzelnen Studien variieren kann. Auch das Ergebnis von *Noitz et al.*, bei dem sich eine Gesamtinzidenz von 51,2 % ergab, lag deutlich unter dem Ergebnis der vorliegenden Studiengruppe. Mit einem F.XIII-Defizit wiesen bei *Noitz et al.* 60,3 % der Patienten ein relevantes hämorrhagisches Ereignis auf, in der vorliegenden Studie sind 84,4 % betroffen. Gründe hierfür können unterschiedliche Definitionen von Blutungsereignissen und eine deutlich höhere Patientenzahl sein. Auch das Einbeziehen von VV-ECMO-Patienten durch *Noitz et al.*, die im Gegensatz zu VA-ECMO-Patienten laut *Willers et al.* eine signifikant verminderte Inzidenz für hämorrhagische Ereignisse (30,0 % vs. 21,9 %) aufweisen, muss Beachtung finden. (1,4,20)

4.5. Transfusionsbedarf von Gerinnungsprodukten

Neben der Auswertung des Bedarfs an EKs in Abhängigkeit zur F.XIII-Aktivität wurde im Zuge dieser Arbeit die Transfusion weiterer Gerinnungsprodukte analysiert. Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in **Tabelle 8**.

Die Untersuchung des Transfusionsbedarfs von FFPs sowie TKs zeigte einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit zur F.XIII-Aktivität (FFPs: $p = 0,015$; TKs: $p = 0,001$). Die gesamte Kohorte erhielt durchschnittlich sieben FFPs (4 vs. 7) und ein TK (1 vs. 2). In der Gegenüberstellung des Bedarfs der Vergleichsgruppen zeigte sich, dass Patienten mit einem F.XIII-Defizit durchschnittlich doppelt so viele Gerinnungsprodukte benötigten als diejenigen ohne ein F.XIII-Defizit. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von *Noitz et al.* überein, auch hier wurde ein signifikant erhöhtes Transfusionsaufkommen bei Patienten mit F.XIII-Defizit beobachtet. Als signifikant im Zusammenhang mit einem F.XIII-Defizit wurde jedoch nur der Bedarf an TKs gewertet, nicht der der FFPs. (20)

Der inverse Zusammenhang der F.XIII-Aktivität gegenüber dem Transfusionsbedarf ließ sich in der vorliegenden Untersuchung beweisen. Mit fallender F.XIII-Aktivität steigt folglich der Transfusionsbedarf (siehe **Tabelle 9**). Dies ist in der vorliegenden Arbeit für EKs, FFPs und TKs zutreffend. *Noitz et al.* beschrieben diese Korrelation nur für EKs. (20)

Die absoluten Transfusionszahlen der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich im Vergleich zur Umfrage von *Esper et al.* bezüglich des Bedarfs an FFPs. Bei den teilnehmenden Zentren der Umfrage lag der Transfusionsbedarf bei Patienten unter VA-ECMO mit ein bis zwei FFPs deutlich niedriger. Die Transfusion von TKs hingegen war übereinstimmend mit einer durchschnittlichen Transfusionsmenge von ein bis zwei TKs. (14)

Eine Besonderheit dieser Arbeit ist die Analyse des spezifischen Bedarfs an F.XIII-Konzentrat. Hier zeigte sich kein relevanter Unterschied im Transfusionsbedarf der Studiengruppe ($p = 0,274$).

4.6. Mortalität und Outcome

Für die gesamte Studiengruppe ergibt sich eine Gesamtmortalität von 53,2 % ($n = 338$) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (siehe **Tabelle 10**). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von *Zangrillo et al.* (54 %) und der Auswertung des ELSO-Registers durch *Chung et al.* (58,6 %). *Willers et al.* beschrieben eine Mortalität von 66,1% bei VA-ECMO-Patienten mit einem

Blutungsereignis im Verlauf. Ohne eine hämorrhagische Komplikation war eine signifikant geringere Mortalität von 55,1 % festzustellen. (1,4,52)

Dass ein Blutungsereignis einen negativen Einfluss auf die Mortalität hat, wurde bereits in mehreren Studien evaluiert. Hämorrhagische Komplikationen gelten außerdem als Prädiktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit. (1,11,53)

Als weiteren Einflussfaktor beschrieben *Guimbretiére et al.* die Anzahl der Transfusionsprodukte. Wurden mehr als 19 EKs, 12 FFPs oder fünf TKs verabreicht, ergab sich in der Untersuchung mit VA- und VV-ECMO-Patienten eine Mortalität von 80 % oder mehr. (25)

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen einem F.XIII-Mangel und einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden. *Ellouze et al.* beschrieben das Auftreten einer relevanten Blutung als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit bei VA-ECMO-Patienten. Bei *Adam et al.* stand eine erniedrigte F.XIII-Aktivität in Zusammenhang mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität. (45,49)

Insgesamt verstarben 68,3 % (n = 231) aller Patienten während der VA-ECMO-Therapie und 31,7 % (n = 107) am Tag der Beendigung der ECMO-Therapie oder später (siehe **Tabelle 11**). Letztere verstarben am häufigsten in den ersten zehn Tagen nach ECMO-Explantation (n = 71; 66,4 %). Mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der ECMO-Explantation fällt die Wahrscheinlichkeit zu versterben (**Abbildung 3**). Die Meta-Analyse von *Zangrillo et al.* zeigte eine Mortalität von 45 % für Patienten während einer ECMO-Therapie. Für Patienten nach ECMO-Therapie wurde eine Mortalität von 13 % ermittelt. Die Inzidenzraten der vorliegenden Untersuchung überschreiten diese Angaben somit deutlich. (52)

Die zerebrale Hypoxie war bei der untersuchten Gesamtkohorte bei fast einem Drittel (n = 106, 31,4 %) der VA-ECMO-Patienten die häufigste Todesursache, gefolgt vom Multiorganversagen mit knapp 28 % (n = 94). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei *Tremel et al.*, wobei hier als führende Todesursache ein kardiales Versagen beschrieben wurde. Für Patienten mit einem kardiogenen Schock war das Mortalitätsrisiko um den Faktor 1,5 erhöht. In der vorliegenden Studie war ein Low-Cardiac-Output-Syndrom nur in 16,5 % der Fälle festzustellen und somit die dritthäufigste Todesursache. (34)

4.7. Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Eine zentrale Stärke dieser Arbeit ist die hohe Fallzahl ($n = 635$) an Patienten unter VA-ECMO-Therapie. Die Erfassung von relevanten Blutungsereignissen orientierte sich an den bewährten ELSO-Kriterien von 2014. (6) Neben der Gabe von EKs (anhand der ELSO-Kriterien) wurde in dieser Arbeit zusätzlich der Transfusionsbedarf von FFPs und TKs sowie von F.XIII-Konzentraten erfasst.

Als Schwäche kann die mangelnde Differenzierung zwischen einem bereits bestehenden F.XIII-Defizit vor und einem erworbenen Mangel unter VA-ECMO-Therapie genannt werden. Auch bereits vorbestehende Gerinnungsstörungen bzw. die Einnahme einer antikoagulativen Dauermedikation vor ECMO-Therapie konnten aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht erfasst werden. Durch die Konzentration auf eine Patientengruppe, die ausschließlich eine VA-ECMO-Therapie erhalten hat, besteht die Möglichkeit, dass es allein durch die Wahl des Verfahrens zu einem erhöhten Aufkommen an hämorrhagischen Ereignissen kam. Da es sich um eine Single-Center-Studie handelt, kann der Einfluss standortspezifischer Standards bezüglich der Häufigkeit der F.XIII-Bestimmung sowie der Transfusions- und Antikoagulationsstrategie nicht ausgeschlossen werden.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit untersuchte an 635 VA-ECMO-Patienten des Universitätsklinikums Regensburg im Zeitraum von 2006 bis 2023 den Zusammenhang zwischen der F.XIII-Aktivität und dem Auftreten von therapieassoziierten Blutungskomplikationen. Die Kohorte wurde in zwei Gruppen geteilt: VA-ECMO-Patienten ohne (F.XIII-Aktivität $\geq 70\%$) und mit F.XIII-Defizit (F.XIII-Aktivität $< 70\%$). Die durchschnittliche F.XIII-Aktivität der gesamten Kohorte lag bei 50,3% mit signifikantem Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (86,7% vs. 42,0%; $p < 0,001$). Es zeigten sich keine demografischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Im Mittel waren die Patienten 58 Jahre alt, zu 73,5% männlich und prä-adipös (BMI 28,0 kg/m²). Die durchschnittliche VA-ECMO-Behandlungsdauer betrug 6,5 Tage. Patienten mit einem F.XIII-Defizit benötigten doppelt so lange eine ECMO-Therapie (3,7 vs. 7,1 Tage, $p < 0,001$), was mit einer signifikant erhöhten Anzahl von F.XIII-Aktivitätsmessungen ($n = 2$ vs. $n = 3$; $p < 0,001$) einherging. Die Hauptindikation der VA-ECMO-Therapie war der myokardiale Infarkt ($n = 209$; 32,9%), gefolgt von VA-ECMO-Behandlungen nach herzchirurgischen Eingriffen ($n = 81$; 12,8%).

Patienten mit einem F.XIII-Defizit wiesen zusätzlich erniedrigte Fibrinogen- und Thrombozyten-Spiegel auf, welche die Blutungsneigung zusätzlich erhöhen können. Die ECMO-Patienten wurden fast ausschließlich mit UFH antikoaguliert, weshalb ein Einfluss auf mögliche Blutungskomplikationen fast ausgeschlossen werden kann. Bei beiden Gruppen lag die aPTT im Zielbereich.

Die Erfassung von Blutungsereignissen unter VA-ECMO-Therapie erfolgte in Anlehnung an die ELSO-Kriterien. Ein relevantes Blutungsereignis lag vor, wenn mindestens eins der vier ELSO-Kriterien zutreffend war. Das erste Kriterium (Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dL in 24h) lag bei 39,8% der gesamten Kohorte vor ohne Signifikanz zwischen den Vergleichsgruppen (37,6% vs. 40,3%; $p = 0,658$). Für das zweite Kriterium (zerebrale Blutung) zeigte sich eine Gesamtinzidenz von 2,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen (1,7% vs. 2,9%; $p = 0,688$). Beim dritten Kriterium (Transfusion von ≥ 2 EKs im Therapieverlauf), zutreffend für 66,0% der Patienten, wurden im Mittel sieben EKs verabreicht. Es bestand ein signifikant erhöhter Transfusionsbedarf für VA-ECMO-Patienten mit einem F.XIII-Defizit (71,4% vs. 41,9%; $p < 0,001$). Das vierte Kriterium (hämorrhagische Ereignisse

mit operativer Intervention) zeigte sich bei insgesamt 15,1% aller VA-ECMO-Patienten mit deutlicher Signifikanz zwischen den Studiengruppen (17,2% vs. 6,0%; $p = 0,004$). Das Risiko für eine relevante Blutung, also das Vorliegen von mindestens einem Kriterium, war bei VA-ECMO-Patienten mit einem F.XIII-Defizit signifikant erhöht (84,4% vs. 63,2%; $p < 0,001$).

Der Transfusionsbedarf für EKs, FFPs und TKs war bei VA-ECMO-Patienten mit F.XIII-Defizit signifikant erhöht. Durchschnittlich erhielten Patienten mit F.XIII-Mangel doppelt so viele Transfusionsprodukte im Vergleich zu Patienten ohne ein F.XIII-Defizit. Mittels linearer Regressionsanalyse konnte für alle drei Transfusionsprodukte ein signifikanter inverser Zusammenhang ermittelt werden.

Die Mortalität der gesamten Kohorte betrug 53,2%. Rund zwei Drittel der Verstorbenen (68,3%) befanden sich zum Todeszeitpunkt unter VA-ECMO-Therapie. Nach erfolgreichem VA-ECMO-Weaning verstarben 66,4% innerhalb der ersten zehn Tage. VA-ECMO-Patienten mit einem F.XIII-Defizit zeigten keine signifikant erhöhte Krankenhaus- (52,1% vs. 53,5%) bzw. ICU-Mortalität (51,3% vs. 52,9%).

Zusammenfassend konnte durch diese Arbeit ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem F.XIII-Defizit im Rahmen der VA-ECMO-Therapie sowohl in Bezug auf die Blutungskomplikationen als auch auf den Transfusionsbedarf gezeigt werden.

Da die aktuelle Datenlage für das ausgewählte Patientengut bis heute unzureichend ist, sind weiterführende, möglichst prospektive Studien, im Hinblick auf die Relevanz des Gerinnungsfaktors XIII notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Chung M, Cabezas FR, Nunez JI, Kennedy KF, Rick K, Rycus P, Mehra MR, Garan AR, Kociol RD, Grandin EW. Hemocompatibility-Related Adverse Events and Survival on Venoarterial Extracorporeal Life Support: An ELSO Registry Analysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):892–902. eng. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.004 Cited in: PubMed; PMID 33121701.
2. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, Kon Z, Lee J, Griffith B, Rajagopal K, Pham S. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):682–9. eng. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.046 Cited in: PubMed; PMID 26443879.
3. Raffa GM, Kowalewski M, Brodie D, Ogino M, Whitman G, Meani P, Pilato M, Arcadipane A, Delnoij T, Natour E, Gelsomino S, Maessen J, Lorusso R. Meta-Analysis of Peripheral or Central Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy and Non-Postcardiotomy Shock. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(1):311–21. eng. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.05.063 Cited in: PubMed; PMID 29959943.
4. Willers A, Swol J, Buscher H, McQuilten Z, van Kuijk SMJ, Cate H ten, Rycus PT, McKellar S, Lorusso R, Tonna JE. Longitudinal Trends in Bleeding Complications on Extracorporeal Life Support Over the Past Two Decades-Extracorporeal Life Support Organization Registry Analysis. *Critical Care Medicine.* 2022;50(6):e569-e580. eng. doi:10.1097/CCM.0000000000005466 Cited in: PubMed; PMID 35167502.
5. Burrell AJC, Bennett V, Serra AL, Pellegrino VA, Romero L, Fan E, Brodie D, Cooper DJ, Kaye DM, Fraser JF, Hodgson CL. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review of selection criteria, outcome measures and definitions of complications. *Journal of Critical Care.* 2019;53:32–7. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2019.05.011 Cited in: PubMed; PMID 31181462.
6. Lequier L, Buckvold S, Chicoine L, Conrad S, Cooper D, Dalton H, Frischer J, Harris B, Mazor R, Paden M, Rintoul N, Ryerson L, Spinella P, Teruya J, Winkler A, Wong T, Massicotte MP. ELSO Anticoagulation Guideline [Internet]. 2014 [cited 2025 Dec 2]. Available from: <https://www.else.org/portals/0/files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>

7. Kalbhenn J, Schlagenhaut A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(8):985–91. doi:10.1016/j.healun.2018.03.013
8. Tauber H, Ott H, Streif W, Weigel G, Loacker L, Fritz J, Heinz A, Velik-Salchner C. Extracorporeal Membrane Oxygenation Induces Short-Term Loss of High-Molecular-Weight von Willebrand Factor Multimers. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(4):730–6. doi:10.1213/ANE.0000000000000554
9. Doyle AJ, Hunt BJ. Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components. *Frontiers in Medicine*. 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00352
10. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J*. 2022;68(3):303–10. eng. doi:10.1097/MAT.0000000000001652 Cited in: PubMed; PMID 35080509.
11. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, Murphy D, Scheinkestel C, Cooper DJ, Capellier G, Pellegrino V, Pilcher D, McQuilten Z. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1). doi:10.1186/s13613-016-0196-7
12. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, Dalby AJ, Montalescot G, Braunwald E. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681–9. eng. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002683 Cited in: PubMed; PMID 21606391.
13. Fernando SM, MacLaren G, Barbaro RP, Mathew R, Munshi L, Madahar P, Fried JA, Ramanathan K, Lorusso R, Brodie D, McIsaac DI. Age and associated outcomes among patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation-analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Intensive Care Medicine*. 2023;49(12):1456–66. eng. doi:10.1007/s00134-023-07199-1 Cited in: PubMed; PMID 37792052.

14. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, Triulzi DJ, Hayanga JWA, Schears GJ. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang.* 2017;112(5):443–52. eng. doi:10.1111/vox.12514 Cited in: PubMed; PMID 28466601.
15. Fisser C, Winkler M, Malfertheiner MV, Philipp A, Foltan M, Lunz D, Zeman F, Maier LS, Lubnow M, Müller T. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study. *Crit Care.* 2021;25(1):160. eng. doi:10.1186/s13054-021-03581-x Cited in: PubMed; PMID 33910609.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EAM, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J-L, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20100. eng. doi:10.1186/s13054-016-1265-x Cited in: PubMed; PMID 27072503.
17. Wood KL, Ayers B, Gosev I, Kumar N, Melvin AL, Barrus B, Prasad S. Venoarterial-Extracorporeal Membrane Oxygenation Without Routine Systemic Anticoagulation Decreases Adverse Events. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(5):1458–66. eng. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.08.040 Cited in: PubMed; PMID 31563493.
18. Schroeder V, Kohler H-P. Faktor XIII. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. *Hämostaseologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 219–25.
19. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Gerinnungskaskade. In: Haas S, editor. *Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin, Möglichkeiten und Vorzüge von niedermolekularen Heparinen*. Heidelberg: Springer Medizin Verl.; 2005. p. 32–9. (Notes in medicine). Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-27118-X_6
20. Noitz M, Brooks R, Szasz J, Dennis Jenner, Carl Böck, Niklas Krenner, Martin W. Dünser and Jens Meier. Acquired Factor XIII Deficiency Is Common during ECMO Therapy and Associated with Major Bleeding Events and Transfusion Requirements. *J Clin Med.* 2023;12(12). eng. doi:10.3390/jcm12124115
21. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during

veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. 2015;30(8):675–82. eng. doi:10.1177/0267659115579714 Cited in: PubMed; PMID 25823366.

22. Moerer O, Huber-Petersen JF, Schaeper J, Binder C, Wand S. Factor XIII Activity Might Already Be Impaired before Veno-Venous ECMO in ARDS Patients: A Prospective, Observational Single-Center Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(6). eng. doi:10.3390/jcm10061203 Cited in: PubMed; PMID 33799338.

23. Gerlach R, Tölle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased Risk for Postoperative Hemorrhage After Intracranial Surgery in Patients With Decreased Factor XIII Activity. *Stroke*. 2002;33(6):1618–23. doi:10.1161/01.STR.0000017219.83330.FF

24. Ramanathan K, Peek G, Martucci G, Al Foudri H, Nair P, Kattan J, Thiagarajan R, Fan BE, Agerstand C, MacLaren G, Bartlett R. Blood Transfusion During Extracorporeal Membrane Oxygenation: An ELSO Position Statement. *ASAIO J*. 2024;70(9):719–20. eng. doi:10.1097/MAT.0000000000002275 Cited in: PubMed; PMID 39024410.

25. Guimbertière G, Anselmi A, Roisne A, Lelong B, Corbineau H, Langanay T, Flécher E, Verhoye J-P. Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO. *Perfusion*. 2019;34(3):246–53. eng. doi:10.1177/0267659118814690 Cited in: PubMed; PMID 30444173.

26. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, Médicis É de, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GM, Cohen A, Thorpe KE, Jüni P, Shehata N. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2133–44. doi:10.1056/NEJMoa1711818

27. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):409–17. doi:10.1056/NEJM199902113400601

28. Abbasciano RG, Yusuff H, Vlaar APJ, Lai F, Murphy GJ. Blood Transfusion Threshold in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for

Cardiac and Respiratory Failure-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(4):1192–202. eng. doi:10.1053/j.jvca.2020.08.068 Cited in: PubMed; PMID 33046363.

29. Ng PY, Chan HCV, Ip A, Ling L, Chan KM, Leung KHA, Chan KCK, So D, Shum HP, Ngai CW, Chan WM, Sin WC. Restrictive and liberal transfusion strategies in extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective observational study. *Transfusion*. 2023;63(2):294–304. eng. doi:10.1111/trf.17221 Cited in: PubMed; PMID 36511445.

30. Vlaar AP, Oczkowski S, Bruin S de, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, Aries P, Duranteau J, Juffermans NP, Meier J, Murphy GJ, Abbasciano R, Muller M, Shah A, Perner A, Rygaard S, Walsh TS, Guyatt G, Dionne JC, Cecconi M. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):673–96. doi:10.1007/s00134-019-05884-8

31. Luo Z, Qin L, Xu S, Yang X, Peng Z, Huang C. Impact of fresh frozen plasma transfusion on mortality in extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2024;39(2):294–303. eng. doi:10.1177/02676591221137034 Cited in: PubMed; PMID 36305199.

32. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(6):2145–52. eng. doi:10.1016/s0003-4975(98)00749-8 Cited in: PubMed; PMID 9930521.

33. Jiritano F, Serraino GF, Cate H ten, Fina D, Matteucci M, Mastroberto P, Lorusso R. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1154–69. eng. doi:10.1007/s00134-020-06031-4 Cited in: PubMed; PMID 32328725.

34. Trembl B, Breikopf R, Bukumirić Z, Bachler M, Boesch J, Rajsic S. ECMO Predictors of Mortality: A 10-Year Referral Centre Experience. *J Clin Med*. 2022;11(5). eng. doi:10.3390/jcm11051224 Cited in: PubMed; PMID 35268314.

35. Wang L, Yang F, Zhang S, Li C, Du Z, Rycus P, Tonna JE, Alexander P, Lorusso R, Fan E, Ogino M, Brodie D, Combes A, Chen Y-S, Qiu H, Peng Z, Fraser JF, Shao J, Jia M, Wang H, Hou X. Percutaneous versus surgical cannulation for femoro-femoral VA-ECMO in patients with cardiogenic shock: Results from the Extracorporeal Life

Support Organization Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(4):470–81. eng. doi:10.1016/j.healun.2022.01.009 Cited in: PubMed; PMID 35125287.

36. Zhong Z, Jiang C, Yang F, Hao X, Xing J, Wang H, Hou X. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Patients Undergoing Aortic Surgery. *Artificial Organs*. 2017;41(12):1113–20. eng. doi:10.1111/aor.12951 Cited in: PubMed; PMID 28718889.

37. Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, Camporesi EM. Duration of ECMO Is an Independent Predictor of Intracranial Hemorrhage Occurring During ECMO Support. *ASAIO J*. 2016;62(5):634–6. eng. doi:10.1097/MAT.0000000000000368 Cited in: PubMed; PMID 26978708.

38. Fitousis K, Klasek R, Mason PE, Masud F. Evaluation of a pharmacy managed heparin protocol for extracorporeal membrane oxygenation patients. *Perfusion*. 2017;32(3):238–44. eng. doi:10.1177/0267659116678057 Cited in: PubMed; PMID 27837164.

39. Rajsic S, Treml B, Jadzic D, Breitkopf R, Oberleitner C, Bachler M, Bösch J, Bukumiric Z. aPTT-guided anticoagulation monitoring during ECMO support: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2023;77:154332. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154332 Cited in: PubMed; PMID 37244207.

40. Garzón Ruiz JP, Giraldo Bejarano E, Mercado Díaz MA, Pardo Turriago R. Anticoagulation in ECMO: Target Values to Reduce Hemorrhagic Complications in Adults. A Retrospective Cohort Study. *ASAIO J*. 2025;71(9):744–51. eng. doi:10.1097/MAT.0000000000002415 Cited in: PubMed; PMID 40094210.

41. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, Brodie D. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(5):844–52. eng. doi:10.1007/s00134-016-4312-9 Cited in: PubMed; PMID 27007099.

42. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2012;38(7):673–82. eng. doi:10.1055/s-0032-1326782 Cited in: PubMed; PMID 23041982.

43. Dornia C, Philipp A, Bauer S, Stroszczyński C, Schreyer AG, Müller T, Koehl GE, Lehle K. D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs*. 2015;39(9):782–7. eng. doi:10.1111/aor.12460 Cited in: PubMed; PMID 25845704.
44. Lubnow M, Philipp A, Dornia C, Schroll S, Bein T, Creutzenberg M, Diez C, Schmid C, Pfeifer M, Riegger G, Müller T, Lehle K. D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Critical Care*. 2014;29(3):473.e1-5. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2013.12.008 Cited in: PubMed; PMID 24508200.
45. Ellouze O, Abbad X, Constandache T, Missaoui A, Berthoud V, Daily T, Aho S, Bouchot O, Bouhemad B, Guinot P-G. Risk Factors of Bleeding in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):623–8. eng. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.02.012 Cited in: PubMed; PMID 32171730.
46. Martucci G, Schmidt M, Agerstrand C, Tabatabai A, Tuzzolino F, Giani M, Ramanan R, Grasselli G, Schellongowski P, Riera J, Hssain AA, Duburcq T, Gorjup V, Pascale G de, Buabbas S, Gannon WD, Jeon K, Trethowan B, Fanelli V, Chico JI, Balik M, Broman LM, Pesenti A, Combes A, Ranieri MV, Foti G, Buscher H, Tanaka K, Lorusso R, Arcadipane A, Brodie D. Transfusion practice in patients receiving VV ECMO (PROTECMO): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(3):245–55. eng. doi:10.1016/S2213-2600(22)00353-8 Cited in: PubMed; PMID 36240836.
47. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(4):508–14. eng. doi:10.1016/s1010-7940(99)00061-5 Cited in: PubMed; PMID 10371130.
48. Le Guennec L, Cholet C, Huang F, Schmidt M, Bréchet N, Hékimian G, Besset S, Lebreton G, Nieszkowska A, Leprince P, Combes A, Luyt C-E. Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*. 2018;8(1):129. eng. doi:10.1186/s13613-018-0475-6 Cited in: PubMed; PMID 30570687.

49. Adam EH, Meier J, Klee B, Zacharowski K, Meybohm P, Weber CF, Pape A. Factor XIII activity in patients requiring surgical re-exploration for bleeding after elective cardiac surgery – A prospective case control study. *Journal of Critical Care*. 2020;56:18–25. doi:10.1016/j.jcrc.2019.11.012
50. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;93(6):1101–7. eng. doi:10.1160/TH04-12-0799 Cited in: PubMed; PMID 15968395.
51. 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;39:87–96. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2017.02.014 Cited in: PubMed; PMID 28237895.
52. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care and Resuscitation*. 2013;15(3):172–8. doi:10.1016/S1441-2772(23)01792-1
53. Nguyen TP, Phan XT, Nguyen TH, Huynh DQ, Tran LT, Pham HM, Nguyen TN, Kieu HT, Ngoc Pham TT. Major Bleeding in Adults Undergoing Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): Prognosis and Predictors. *Crit Care Res Pract*. 2022;2022:5348835. eng. doi:10.1155/2022/5348835 Cited in: PubMed; PMID 35075397.

Anmerkung: Einsatz von ChatGPT, um eigene Formulierungen in der Einleitung und Diskussion zu verbessern.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während meiner Promotionszeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt hier Herrn Prof. Dr. Sebastian Blecha, meinem Doktorvater, für seine fachlich wertvolle Unterstützung und die geduldige Betreuung während der gesamten Zeit. Ebenso danke ich allen Kollegen und Kolleginnen der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Regensburg und der Abteilung für Kardiotechnik für die Bereitstellung der Daten und die fachliche Beratung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Thomas und Barbara Hock, sowie meinem Bruder Michael Hock. Sie haben mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets mit bedingungsloser Fürsorge und Rückhalt begleitet und meinen Weg maßgeblich mitgeprägt.

8. Selbstständigkeitserklärung

Ich, **Katharina Maria Hock** geboren am **10.07.1995** in **Schweinfurt**, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater*in oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 14. Januar 2026

Ort, Datum

Unterschrift der Promovendin