

# Bewertung einer Laufzeit-optimierung von extrakorporalen Unterstützungssystemen durch D-Dimere als Fibrinolyseparameter

## ZUSAMMENFASSUNG

Extracorporeal-Life-Support-Systeme (ECLS) zur extrakorporalen Unterstützung von Herz oder Lunge verschieben das Gleichgewicht der plasmatischen Gerinnung hin zu einer generalisierten prokoagulatorischen Tendenz. Trotz obligater Heparinisierung steigt empirisch mit zunehmender Unterstützungsdauer die Thromboseneigung der Systeme an. Eine beschriebene hohe Häufigkeit der Thrombosierung und korrespondierende neurologische Komplikationen bei dieser Anwendung rechtfertigen eine systematische Bewertung dieser prokoagulatorischen Tendenz.

In einer retrospektiven Studie wurde bei 14 Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2006 eine extrakorporale Unterstützung für Herz oder Lunge benötigten, das zeitliche Verhalten von D-Dimeren als Marker für eine prokoagulatorische Aktivität des Systems untersucht. Mittels einer deskriptiv statistischen Bewertung durch eine Zeitreihenanalyse sollte betrachtet werden, ob die Verlaufsdaten zugrunde liegende Trendfunktionen aufweisen, frühere Empfehlungen zum notwendigen Systemwechsel neu bewertet werden müssen und zweite ECLS-Systeme nach einem Wechsel ähnliche zeitliche Muster aufweisen.

Im Gegensatz zu bisher publizierten Ergebnissen zeigten die ECLS-Systeme von Beginn an keine lineare prokoagulatorische Aktivität. Bei einem primär eingesetzten System stiegen nach einer ECLS-Dauer von ca. 80 bis 100 Stunden die D-Dimere massiv an. Dieses Verhalten konnte im weiteren Verlauf nach einem notwendigen Systemwechsel in zeitlich ähnlicher Weise bei einem zweiten, neuen System bestätigt werden.

Trotz Heparinisierung findet eine chronisch latente und tendenziell zunehmende Aktivierung der plasmatischen Gerinnung durch die ECLS-Systeme statt. Mittels im Routinelabor verfügbarer Aktivierungsmarker und statistischer Trendanalysen kann ein zeitliches Aktivierungsprofil pro-

koagulatorischer Prozesse erstellt werden. Das untersuchte Kollektiv zeigte nach 100 Stunden einen Zustand maximaler Aktivierung.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Extracorporeal Life Support, Hämostaseologie, Antikoagulation, Thromboseneigung, Aktivierungsmarker, prognostische Verfahren, Zeitreihenanalyse

## ABSTRACT

Extracorporeal Life Support (ECLS) which temporarily supports the failing heart or lung shifts the balanced coagulation system towards a marked procoagulatory activity. With increasing duration of support the probability of clot formation within the system increases despite an obligatory anticoagulation with heparin. A reported high incidence of thromboembolic events and corresponding neurological complications justifies a systematic assessment of these coagulatory changes.

With a retrospective descriptive study we investigated in 14 patients between 2001 and 2006 the time course of D-dimers as a marker of activation of coagulation during ECLS. Through a time series analysis we examined whether underlying trends could be revealed. We further reinvestigated former recommendations of system changes and the behaviour of a secondary implanted system after changed ECLS system.

In contrast to reported findings of other authors we could not confirm a steady procoagulatory tendency. After 80 to 100 hours of support with a primary implanted system the D-dimers as a marker of activation showed a marked increase. This behaviour could be confirmed in a similar manner with a secondary implanted system after a necessary change of the ECLS system.

Despite an anticoagulation with heparin a permanent and even increasing stimulation of the coagulation system occurs. With routinely available markers of coagulation activation and statistical prognostic tools

the life-time of ECLS system can be estimated. Within this group of patients the life time of an ECLS system could be determined around 100 hours.

## KEY WORDS

Extracorporeal Life Support, haemostasis, anticoagulation, clot formation, markers of activation, prognostic methods, time series analysis

## EINLEITUNG

Die Polymerkunststoffe extrakorporaler Systeme im Intensivbereich, die als Extracorporeal Life Support (ECLS) entweder zur mechanischen Entlastung des Herzens oder als extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) zur Entlastung der Lunge verwendet werden, weisen in der Interaktion mit physiologischen Kaskadensystemen hämostaseologische Besonderheiten auf. Da den Polymerkunststoffen als nicht endotheliale Fremdoberfläche modulierende Eigenschaften des Endothels fehlen, verändern sie das Gleichgewicht der plasmatischen Gerinnung hin zu einer generalisiert prokoagulatorischen Aktivierung [2, 8, 11, 13]. Trotz einer obligaten Antikoagulation durch Heparin, die sich in der Regel an ACT-Werten von 160–200 sec orientiert [7], nimmt durch nicht konstante Plasmaheparinspiegel, aktivierte Thrombozyten und unphysiologische mechanische Scherkräfte mit steigender ECLS-Dauer die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Thromboseneigung zu. Thromboembolische Komplikationen, die während einer ECMO-Behandlung in diesem Zusammenhang entstehen können, werden mit einer Häufigkeit bis zu 60 % angegeben [9]. Somit spielen neurologische Komplikationen, die durch thromboembolische Ereignisse ausgelöst werden können, bei kardialer bzw. pulmonaler Unterstützung im Intensivbereich eine immer noch bedeutende Rolle. Gegenüber der extrakorporalen Zirkulation im herzchirurgischen Operationsbereich, bei der die Häufigkeit

neurologischer Komplikationen mit 1,6 % bis 6,6 % angegeben wird [3], treten neurologische Komplikationen nach einer ECMO-Behandlung bei Kindern bei 14 % und mentale Entwicklungsstörungen bei 21 % der Kinder auf [4]. Das Risiko liegt damit um den Faktor 2 bis 11 höher. Um eine Progredienz der Aktivierungsneigung zu verhindern, empfehlen größere ECMO-Zentren in früherer Zeit laufende ECLS-Systeme nach 7 bis 10 Tagen zu tauschen. Während der Laufzeit wurde eine zunehmende Aktivierung beobachtet, die u. a. an einem deutlichen Thrombozytenabfall zu erkennen war. Diese Beobachtungen waren meist empirischer Natur; eine systematische Bewertung der Aktivierungsneigung fand in diesem Zusammenhang nicht statt. Da sich aber Thromben im extrakorporalen System nur teilweise visuell erkennen lassen, sind neben der üblichen visuellen Kontrolle der Systemkomponenten wie Schläuche, Pumpe oder Oxygenator differenziertere diagnostische Maßnahmen notwendig. Eine labordiagnostisch unterstützte Überwachung der Thromboseneigung scheint somit durchaus sinnvoll und ist über die Messung von Aktivierungs- bzw. Reaktionsprodukten von Gerinnungsfaktoren, Enzyminhibitor-komplexen oder Plättchenaktivierungsprodukten möglich. Eine labordiagnostische Überwachung von ECLS-Systemen durch Aktivierungsmarker fand aber bisher sowohl tierexperimentell als auch in Patientenkollektiven nur in Zeiträumen bis zu 50 Stunden statt. Untersuchungen über den weiteren Verlauf jenseits von 40 bis 50 Stunden liegen nicht vor [1, 9, 11, 12]. Da extrakorporale Systeme zu einer generalisierten prokoagulatorischen Tendenz der Gerinnung führen und in der Literatur mittlere Unterstützungszeiten > 50 Stunden angegeben werden, erscheint eine systematische laborunterstützte Bewertung der Thromboseneigung sinnvoll.

Labordiagnostische Methoden zur Erkennung von Thrombosen im Gefäßsystem bzw. deren Folgen – beispielsweise eine Lungenembolie – durch Aktivierungsmarker sind klinisch bereits lange etabliert [5]. D-Dimere als ein Abbauprodukt von zirkulierendem Fibrin und damit gleichzeitig Marker einer bereits abgelaufenen Fibrinbildung und Fibrinolyse werden meist zur Ausschlussdiagnostik verwendet [5]; klinisch akzeptierte Angaben zur Sensitivität und Spezifität zur Überwachung extrakorporaler Systeme liegen bisher nicht vor. In der Literatur werden die D-Dimere dennoch zur Beurteilung des thrombogenen

Verhaltens von Kreislaufunterstützungssystemen verwendet [1].

Diese Problematik führt uns zu folgender Fragestellung:

1. Steigt mit zunehmender Laufzeit extrakorporaler Systeme die prokoagulatorische Tendenz der plasmatischen Gerinnung?
2. Können die empirischen Überlegungen anderer Arbeitsgruppen zu empfohlenen Laufzeiten bestätigt werden?
3. Differiert die Laufzeit extrakorporaler Systeme nach einem Systemwechsel gegenüber der Erstanwendung?

Da wir seit fünf Jahren D-Dimere als Routineparameter zur Erfassung der Thromboseneigung von ECLS-Systemen im Intensivbereich verwenden, haben wir in einer retrospektiven Analyse systematisch den zeitlichen Verlauf der D-Dimere während der gesamten Laufzeit der ECLS-Systeme überprüft.

## MATERIAL UND METHODEN

Anhand der systematischen Bewertung der Thromboseneigung durch den Surrogatparameter D-Dimere versuchten wir sowohl mögliche zeitliche Veränderungen im Allgemeinen als auch mögliche Änderungen jenseits der bisher beobachteten Zeiträume von 50 Stunden Laufzeit zu erfassen. Die systematische retrospektive Untersuchung fand mittels einer Zeitreihenanalyse statt. Dieses deskriptive Verfahren, das sowohl wirtschaftsökonomische Trendverläufe als auch zeitabhängige Verläufe biomedizinischer Daten analysieren kann [14], ermöglicht durch die Bereinigung von statistisch zufälligen Daten die Erfassung sich potenziell ändernder Zeitverläufe.

Wir untersuchten 10 Patienten mit kardialen kongenitalen Vitien sowie vier Patienten im respiratorischen Versagen, die im Zeitraum von Anfang 2001 bis Ende 2006 eine postoperative kardiale Unterstützung oder eine Extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) benötigten. Die morphometrischen bzw. ECLS-abhängigen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Laufzeit ECLS (h)	Laufzeit 1. System (h)	Laufzeit 2. System (h)	Wechselzeitpunkt (h)
Anzahl n	14	14	14	14	14	9	9
Mean	2,9	77,2	11,1	208,2	128,2	105,6	128,2
Median	0,4	67	5,95	171,5	125	104	125
Bereich	0,03–21	49–163	2,7–51,5	101–360	63–210	43–170	63–210

Tab. 1: Morphometrische und unterstützungsbezogene Daten

Zur kardialen bzw. pulmonalen Unterstützung wurde ein ECLS-Schlauchsystem auf Zentrifugalbasis verwendet (Medtronic GmbH, Düsseldorf). Die Oxygenation fand Patienten-adaptiert mittels der Oxygenatoren Hilite LT (Medos AG, Stolberg), Lilliput ECMO (Sorin GmbH, München) und Quadrox D (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) statt. Alle Oxygenatoren waren mit plasmadichten Fasern ausgestattet. Mit einer Heparinisierung durch 10–30 I.E. Heparin pro kgKG/h wurden ACT-Werte zwischen 160–200 sec angestrebt.

## LABORDIAGNOSTIK

Während der Unterstützung wurden routinemäßig die hämostaseologischen Parameter Thrombozyten, Quick, INR, Fibrinogen, PTT, PT, ATIII und D-Dimere im 6-stündlichen Rhythmus bestimmt. Die Bestimmung wurde vom Zentrallabor der Klinik durchgeführt. Die Activated Clotting-Time (ACT) wurde im 1- bis 3-stündlichen Rhythmus auf Stationsebene mittels des Medtronic-ACT-II-Gerätes gemessen (Medtronic GmbH, Düsseldorf). D-Dimere > 15 mg/l wurden als Anhalt für eine Thrombosierung des Systems postuliert. Bei allen Patienten fand neben der labordiagnostischen Bestimmung eine 8-stündliche visuelle Überprüfung der Schlauchsysteme statt. Bei sichtbarer Thrombosierung und D-Dimeren > 15 mg/l wurde unter Berücksichtigung der hämostaseologischen Gesamtsituation das Komplettsystem getauscht.

## STATISTISCHE ANALYSE

Zur Erfassung zeitabhängiger Veränderungen der Thromboseneigung wurde der Verlauf der D-Dimere aller Patienten mit einer Zeitreihenanalyse auf zugrunde liegende Trendfunktionen untersucht. Nach der Methode des gleitenden Durchschnitts (simple moving average), der über den gesamten Verlauf eine Folge einzelner Durchschnittswerte von sich überlappenden Zeitperioden bildet, fand eine Trendanalyse statt (Excel 2002, Microsoft).

## RESULTATE

Abbildung 1 zeigt die Verlaufsdaten der einzelnen Patienten (n = 14), die als Kollektiv zusammengefassten Verlaufsdaten und die Trendanalyse der D-Dimere für das primär eingesetzte Unterstützungssystem. Bei einer Laufzeit bis 80 Stunden treten Trendwerte zwischen 4 und 8 mg/l auf; nach 80 Stunden Unterstützungsdauer zeigt die Trendanalyse einen linearen Anstieg, der den Maximalwert von ca. 20 mg/l bei 100 Stunden erreicht. Danach fallen die D-Dimere ähnlich dem Anstieg wiederum nach 30 Stunden auf einen noch immer erhöhten Trendwert von 8 mg/l ab und verbleiben für den Rest der Laufzeit auf diesem Niveau.

Abbildung 2 zeigt die Verlaufsdaten der einzelnen Patienten (n = 9), die als Kollektiv zusammengefassten Verlaufsdaten und die Trendanalyse der D-Dimere nach einem notwendigen Systemwechsel. Da für vier Patienten die ECLS-Anwendung nach einer mittleren Unterstützungsdauer von 123 Stunden beendet war und für einen Patienten im weiteren Verlauf nach dem Systemwechsel keine Dimere bestimmt wurden, konnten am zweiten System nur noch 9 Patienten untersucht werden. Ausgehend von D-Dimer-Werten um 10 mg/l findet in

der Trendanalyse bei 230 Stunden ein linearer Anstieg statt, der bei 270 Stunden Maximalwerte von ca. 20 mg/l erreicht. Nach ca. weiteren 100 Stunden fallen diese Werte auf ein noch deutlich erhöhtes Niveau von 14 mg/l ab und verbleiben in diesem Bereich.

Auch wenn die Laufzeiten des primären bzw. sekundären Systems bereits bei 0 Stunden bzw. 80 Stunden beginnen, können die Durchschnittswerte in der Trendanalyse durch die Methode des gleitenden Durchschnitts erst zu einem späteren Zeitpunkt dargestellt werden, der rein mathematisch bei 20 bzw. 170 Stunden beginnt.

## DISKUSSION

Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Studien konnten wir zeitabhängige Verlaufsänderungen der D-Dimer-Konzentration sowohl bei einem Erst- als auch bei einem Zweitsystem feststellen. Die Autoren dieser Studien untersuchten zwar mehrere Aktivierungsmarker von Gerinnung und Fibrinolyse, konnten aber innerhalb des kurz gewählten Untersuchungszeitraumes nur einen allgemeinen Anstieg der Aktivierungsmarker feststellen, eine Korrelation zur Thrombenbildung wurde nicht beschrieben [1, 9, 11, 12]. Angaben

über das Verhalten jenseits des Zeitraumes von 50 Stunden fehlen. Unsere Daten bestätigen ebenfalls eine allgemein erhöhte Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, die sich aber weit über einen Zeitraum von 50 Stunden fortsetzt. Erst ab 80 Stunden Unterstützung waren deutliche Anstiege der D-Dimere zu verzeichnen. Der Abfall der D-Dimer-Konzentration nach dem Systemwechsel könnte sowohl durch die erneute Hämodilution des neuen Systems als auch durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Synthese und Elimination dieser Fibrinolyseprodukte erklärt werden. Berücksichtigt man diese Normalisierung, so treten bei Einsatz eines zweiten Systems ebenfalls nach ca. 100 bis 120 Stunden Unterstützung wiederum deutlich hohe D-Dimer-Konzentrationen auf, deren Maximalwerte dem des primären Systems ähnlich sind. Da sowohl der Mittelwert als auch der Median der Unterstützungsdauer bei 171 bzw. 208 Stunden lag, sind die ermittelten Daten von Zeiten > 300 Stunden unter Vorbehalt zu sehen. Für die Trendanalyse standen dann nur noch Verlaufsdaten von zwei Patienten zur Verfügung.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zeigt sich neben den schon beschriebenen Zusammenhängen auch in anderer Weise.

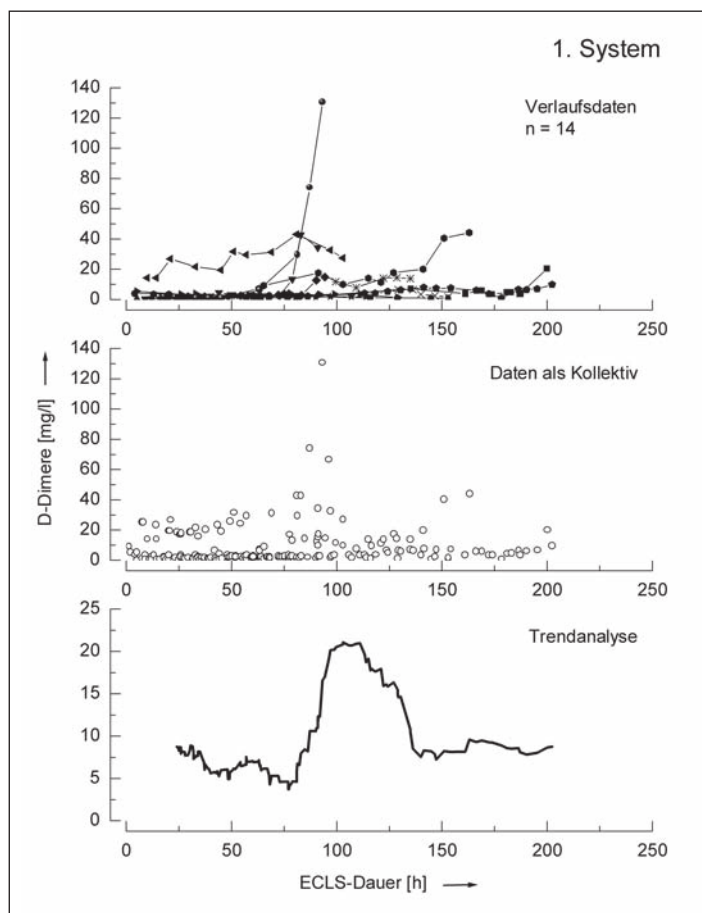


Abb. 1: Verlaufsdaten und Trendanalyse bei Verwendung des ersten Systems bei 14 Patienten

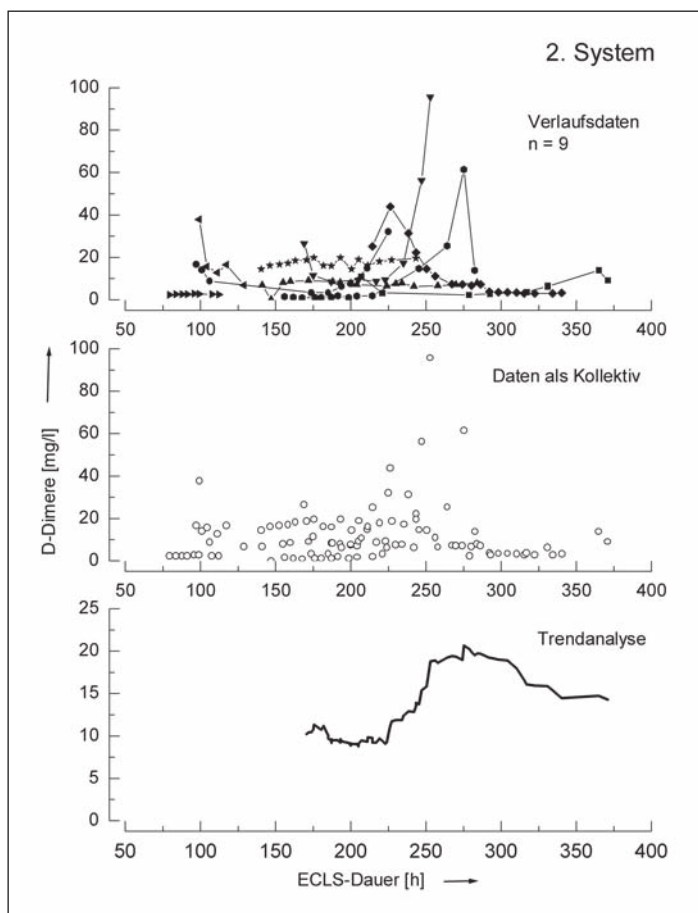


Abb. 2: Verlaufsdaten und Trendanalyse bei Verwendung des zweiten Systems bei 9 Patienten

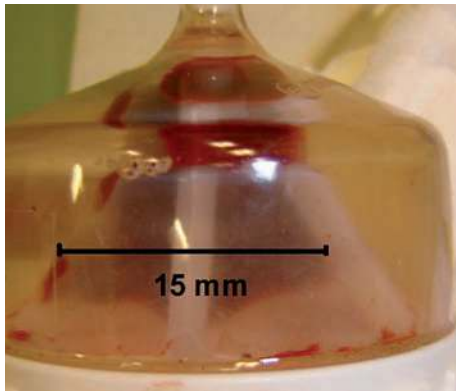


Abb. 3: Arterielle Bubble-Trap mit organisiertem Thrombus an der Ausflusssseite

Neben der Bewertung der Aktivierungsneigung durch einen immunologischen Test fand eine visuelle Überprüfung der Systeme statt. Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen zwei verschiedene Systemkomponenten, bei denen nach einem Systemwechsel und folgender Spülung und Inspektion Thromben zu erkennen waren. Die D-Dimer-Konzentration korrelierte in diesen Fällen mit der Thrombenmasse. Während des Betriebes war diese Thrombenmasse aber nicht bzw. nur minimal erkennbar. Auch wenn D-Dimere als Indikator für eine abgelaufene plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse dienen und somit zumindestens theoretisch relativ spät in der Kaskade ansetzen, haben sie gegenüber anderen Aktivierungsmarkern Vorteile. Andere Aktivierungsmarker wie Fibrinogenpeptid A oder Thrombin-Antithrombin-Komplexe haben nur kurze Halbwertszeiten im Plasma, sind gegenüber Abnahmefehlern empfindlich und durch aufwendige Aufbereitungsverfahren nicht routinemäßig verfügbar. Da D-Dimere als spezifische Fibrinolyseprodukte länger im Plasma nachweisbar und unempfindlich gegenüber Abnahmefehlern sind, stehen sie als Routineparameter zur Verfügung. Sie können deswegen für eine notwendige zeitnahe Bewertung der Thromboseeignung verwendet werden. Da die D-Dimere aber durch den gemeinsamen Nachweis von Fibrinbildung und -proteolyse schon den Abbau von bereits gebildeten Thromben beschreiben, ist eine Laufzeitbewertung von extrakorporalen Systemen notwendig, um die Thromboseeignung schon im Vorfeld zu minimieren.

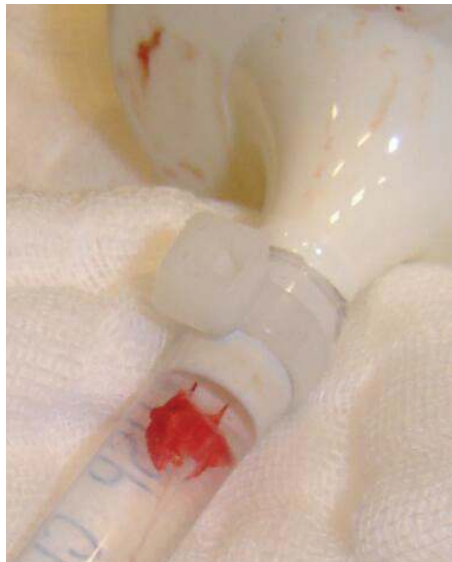


Abb. 4: Konnektor 1/4" mit flottierendem Thrombus nach Spülung

Aus diesen Ergebnissen ziehen wir folgende Schlüsse:

1. Extrakorporale Systeme führen zu einer chronisch latenten Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, die mit zunehmender Unterstützungsdauer eine steigende Tendenz zeigt.
2. Unsere Beobachtungen bestätigen frühere, auf Empirie gestützte Argumente zu zeitlich standardisierten Systemwechseln. Die Laufzeit eines ECLS-Systems in unserem Kollektiv fokussiert sich auf ca. 100 Stunden.
3. Auch nach einem notwendigen Systemwechsel haben sekundäre Systeme trotz einer massiv aktivierten plasmatischen Gerinnung eine zeitlich ähnliche Thromboseeignung.

#### LITERATUR

- [1] Arnold P, Jackson S, Wallis J, Smith J, Bolton D, Haynes S: Coagulation factor activity during neonatal extra-corporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2001; 27(8): 1395–1400
- [2] Bevan DH: Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol* 1999; 104(2): 208–219
- [3] Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E: Neurological complications after cardiac surgery: risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(1): 33–36

- [4] Hamrick SE, Gremmels DB, Keet CA, Leonard CH, Connell JK, Hawgood S et al: Neurodevelopmental outcome of infants supported with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): e671–675
- [5] Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT: D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1136–1147
- [6] Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA: Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 186–192
- [7] Lequier L, Chan A: Anticoagulation during extracorporeal life support. *Prog Pediatr Cardiol* 2005; 21(1): 81–85
- [8] Lowe GD: Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33(5-6): 455–457
- [9] Muntean W: Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 1999; 23(11): 979–983
- [10] Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR: Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004; 30(10): 1873–1881
- [11] Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, Kuttinig-Haim M, Maurer U, Reiterer F et al: Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr* 1996; 129(2): 264–268
- [12] Urlesberger B, Zobel G, Rodl S, Dacar D, Friehs I, Leschnik B, Muntean W: Activation of the clotting system: heparin-coated versus non-coated systems for extracorporeal circulation. *Int J Artif Organs* 1997; 20(12): 708–712
- [13] Webb AR, Mythen MG, Jacobson D, Mackie IJ: Maintaining blood flow in the extracorporeal circuit: haemostasis and anticoagulation. *Intensive Care Med* 1995; 21(1): 84–93
- [14] Zeger SL, Irizarry R, Peng RD: On time series analysis of public health and biomedical data. *Annu Rev Public Health* 2006; 27

Johannes Gehron BSc (Open) ECCP  
 Universitätsklinikum Gießen und  
 Marburg GmbH  
 Standort Gießen  
 Klinik für Herz-, Kinderherz- und  
 Gefäßchirurgie  
 Abt. Kardiotechnik  
 Rudolf-Buchheim-Str. 7  
 35385 Gießen  
 Johannes.Gehron@dgfkt.de