

## IAKH-Workshop „Perioperatives Management der Gerinnungsstörung“

Workshop 3<sup>\*,1</sup>

A. Weiss und T. Frietsch

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

Im Workshop 3 wurden die Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung sowie die Blutungszeit vorgestellt:

- HEPTEST<sup>®</sup> der Firma Haemachem, Inc, St. Louis, USA, durch Ute Kappes
- Surgicutt<sup>®</sup> der Firma ITC, Edison, USA, durch Dr. Andreas Weiss.

HEPTEST<sup>®</sup>

## Messprinzip

Das Prinzip des HEPTESTS<sup>®</sup> basiert auf der Erfassung der Antithrombin-III-Hemmwirkung von exogenem Heparin, niedermolekularem Heparin oder ähnlichen Substanzen. Das Ausmaß der Hemmwirkung ist proportional zur Heparinkonzentration. Dies wird indirekt durch die Verlängerung der Plasma-Rekalzifizierungszeit bestimmt. Unfraktioniertes Heparin hemmt in gleichem Ausmaß die Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität. Niedermolekulare Heparine haben eine 1,5-4fach stärkere Anti-Xa-Wirkung im Vergleich zu ihrer Anti-IIa-Wirkung.

Die Wirkung niedermolekularer Heparine wird mit der aPTT nur unzureichend erfasst.

Im Falle niedriger (prophylaktischer) Konzentrationen von niedermolekularem Heparin misst der HEPTEST<sup>®</sup> hauptsächlich die Anti-Xa-Wirkung, während im Falle hoher (therapeutischer) Wirkspiegel die Anti-Xa- und die Anti-IIa-Aktivitäten zusammen gemessen werden [1].

Eine Mischung von 0,1 mL Citrat-Vollblut oder Citrat-Plasma und 0,1 mL HEPTEST<sup>®</sup> (boviner Faktor Xa) wird bei 37°C 120 Sekunden inkubiert. Durch Zusatz von 0,1 mL RECALMIX<sup>®</sup> (optimale Konzentrationen von NaCl und Cephalin aus Kaninchenhirnextrakt sowie Faktor V und

\* Rechte vorbehalten

<sup>1</sup> Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindung mit den Firmen, deren Produkte in dem Artikel genannt sind, oder einer anderen Firma, die ein Konkurrenzprodukt herstellt, bestehen. Die Präsentation des Themas erfolgt aus den im Workshop vermittelten Informationen und frei zugänglicher Literatur, ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral. ▶

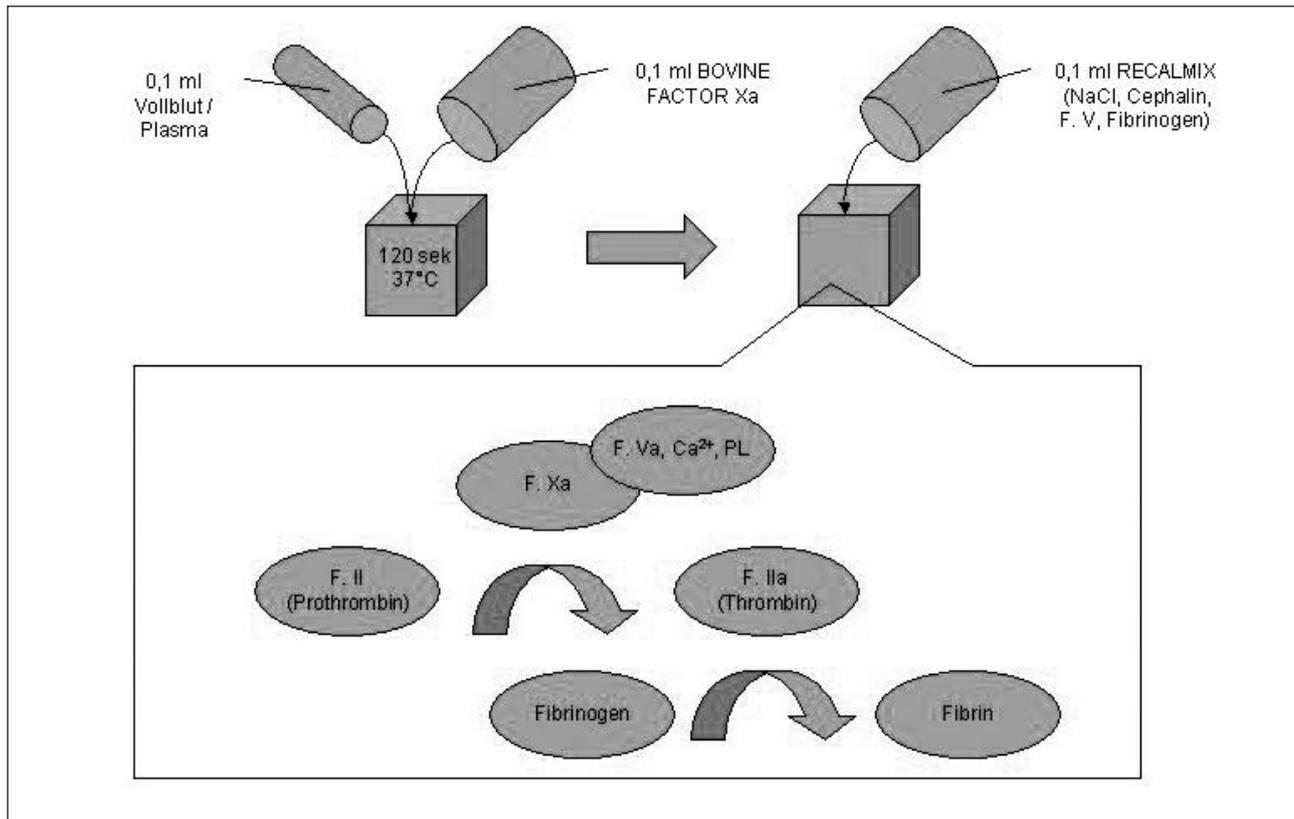


Abb. 1: HEPTEST<sup>®</sup>: Durchführung und Reaktionen.

► Fibrinogen) wird die Gerinnungsreaktion gestartet. Die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels wird gemessen. Die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität kann auch mit chromogenen Substraten erfolgen. Proportional zur Anti-Xa-Aktivität bildet sich bei dieser Methode eine chromophore Substanz, die photometrisch gemessen werden kann. Die chromogene Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung ist die weitverbreitetste und gegenwärtig vom College of American Pathologists empfohlene Methode [2].

### Indikationen

Eine Laboruntersuchung zur Überwachung der Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen in gewichtsadaptierter Dosierung ist generell nicht erforderlich. Bei Adipositas oder Niereninsuffizienz sollte jedoch eine Überwachung der Therapie erwogen werden [3]. Mit der Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung kann der Erfolg einer therapeutischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin gemessen werden. Gerade Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie erhalten, profitieren oftmals von den Vorteilen eines Regionalanästhesieverfahrens. Die niedrige Inzidenz von Blutungskomplikationen erlaubt jedoch nur eine sehr ungenaue Risikoabschätzung. Ein Abweichen von den DGAI-Leitlinien zur Thromboembolieprophylaxe bei Regionalanästhesien ist immer eine Einzelfallentscheidung, die eine sorgfältige individuelle Nutzen-/Risiko-Abschätzung voraussetzt. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung findet keinen Eingang in die aktuellen Leitlinien. Die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität kann bei therapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen oder Einnahme von Fondaparinux und einer Kreatininclearance <30 ml/min von zusätzlichem Nutzen sein [4].

### Benötigtes Material

Es werden 100 µl Citrat-Vollblut oder Citrat-Plasma benötigt.

### Mögliche Fehler

- niedrige Faktor-II-Aktivität
- Fibrinogen < 50 mg/dL
- erhöhte Fibrin(ogen)-Spaltprodukte
- AT III < 25%.

### Validierung

Im Vergleich zu spezifischen Anti-Xa-Messungen mit chromogenen Substraten zeigt der HEPTEST® eine eindeutige Korrelation [5,6].

### Kosten

Die Reagenz-Kosten des HEPTEST® liegen bei 1,33 € pro Test. Die indirekten Kosten liegen höher, zumal das Reagenz nur einen Tag haltbar ist.

### Logistik

Der HEPTEST® kann automatisiert oder manuell auch ohne Labor in wenigen Minuten beliebig oft durchgeführt werden. Er kann an jedem herkömmlichen Koagulometer, d.h. in jedem Labor problemlos durchgeführt werden.

## SURGICUTT®

### Messprinzip

Die Blutungszeit ist ein In-vivo-Globaltest zur Erkennung einer pathologischen primären Hämostase. Mittels eines standardisierten Testverfahrens wird die Zeit bis zur klinisch feststellbaren Blutstillung nach einer definierten Hautinzision bestimmt. Eine Aussage über den zu Grunde liegenden Mechanismus einer verlängerten Blutungszeit kann jedoch nicht getroffen werden.

Am Oberarm wird mit einer Blutdruckmanschette ein Druck von 40 mm Hg eingestellt. Nach Hautdesinfektion wird an der Volarseite des Unterarms mit Hilfe des Surgicutt Kits® (Abb. 2) eine standardisierte Hautinzision (Tiefe 1,0 mm, Länge 5,0 mm) vorgenommen. Anschließend wird alle 30 Sekunden mit einem Filterpapier das Wundblut vom Wundrand her aufgenommen und die Zeit bis zum Sistieren der Blutung gemessen. Eine Blutungszeit > 5 Minuten gilt als pathologischer Wert und sollte zu einer weiteren Abklärung wie Plättchenfunktionsanalyse und vWF-Antigen sowie Risto-Cofaktor veranlassen.

### Indikationen

Die Blutungszeit ist verlängert bei Thrombozytopenien und -pathien. Auch das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom führt zu einer verlängerten Blutungszeit. Ebenso kann die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, mit denen eine zunehmende Zahl kardialer Hochrisikopatienten vorbehandelt ist, an einer verlängerten Blutungszeit erkannt werden. Zu diesen Medikamenten zählen: ►



Abb. 2: Das Surgicutt® Kit. Oben die Schneidevorrichtung und unten das Filterpapier zum Abtupfen.

- ▶ • COX-1-Inhibitoren (Acetylsalicylsäure) → geringere Thromboxan A<sub>2</sub>-Spiegel am TP-Rezeptor
- Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel) → geringere ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten = Fibrinogenrezeptorantagonisten (Abciximab) → Hemmung der Endstufe der primären Hämostase.

Des Weiteren ist die Blutungszeit auch bei einer hochdosierten Heparintherapie verlängert, weil diese zu einer verzögerten Fibrinbildung führt.

Die Kombination mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer oder von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien wirkt additiv.

#### Benötigtes Material

Man benötigt zur Bestimmung der Blutungszeit beispielsweise das Surgicutt® Kit (Abb. 2).

#### Mögliche Fehler

Prinzipiell ist die Blutungszeit ein wichtiges Verfahren zur Erkennung von Thrombozytopenien und Thrombozytopathien, besonders als präoperativer Suchtest [7]. Allerdings ist sie selbst bei standardisierter Durchführung mit einer hohen Fehlerbreite behaftet, wobei häufig zu lange Zeiten gemessen werden, was dann besonders präoperativ zu zeitraubenden Kontrolluntersuchungen führt [7].

#### Validierung

Die Blutungszeit ist kein valider Messparameter bei Einnahme von NSAIDs und ASS [8].

#### Kosten

50 Stück Surgicutt-Lanzetten kosten € 134,00; 50 Stück Filterpapier € 12,50.

#### Literatur

1. Bara L, Mardiguian J, Samama M. In vitro effect on Heptest of low molecular weight heparin fractions and preparations with various anti-IIa and anti-Xa activities. *Thromb Res* 1990;15:585-92.
2. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:799-807.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188-203.
4. Krombach JW, Dagtekin O, Kampe S. Regional anesthesia and anticoagulation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:427-33.
5. Bara L, Combe-Tamzali S, Conard J, Horellou MH, Samama M. Laboratory monitoring of a low molecular weight heparin (enoxaparin) with a new clotting test (Heptest). *Haemostasis* 1987;17:127-133.
6. Ireland HA, Boisclair MD, Lane DA, Thompson E, Curtis JR. Hemodialysis and heparin. Alternative methods of measuring heparin and of detecting activation of coagulation. *Clin Nephrol* 1991;35:26-33.
7. Greiling H, Gressner AM. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 1995.
8. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-197.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Weiss

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Mannheim

Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3

68167 Mannheim

Deutschland

E-Mail [andreas.weiss@anaes.ma.uni-heidelberg.de](mailto:andreas.weiss@anaes.ma.uni-heidelberg.de) ■