

ROTEM/TEG® als Bedside-Gerinnungs-Monitoring: Pro*

ROTEM/TEG® as a point-of-care coagulation monitoring device: pro

H. Schöchl

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Unfallkrankenhaus der AUVA, Salzburg (Vorstand: Dr. E. Funtan)

► **Zusammenfassung:** Die erfolgreiche Behandlung von Koagulopathien erfordert eine rasche Gerinnungsanalytik. Die klassischen Gerinnungsbefunde des Zentrallabors, Prothrombinzeit (PZ) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sind zum einen zeitaufwendige Prozesse, zum anderen sind die Ergebnisse wenig prädiktiv, was die Vorhersagekraft von Blutungsneigungen und Transfusionsbedarf betrifft.

Im Gegensatz dazu stellt die Thrombelastometrie/graphie ein „point of care“-taugliches Analyseverfahren dar, das nicht nur die Initiierung der Gerinnung, sondern auch die Gerinnselbildungsgeschwindigkeit und den Clot als Gerinnungsprodukt erfasst. Für die Erkennung einer Hyperfibrinolyse stellt die Thrombelastographie/metrie den Goldstandard dar. Die Erfassung dieser Parameter erfolgt als graphische Darstellung.

► **Schlüsselwörter:** Thrombelastometrie – Point-of-Care Gerinnungsmonitoring – Gerinnung – Hyperfibrinolyse.

► **Summary:** Rapid monitoring of coagulation is essential for the treatment of patients with coagulopathy to be successful.

The common coagulation parameters, prothrombin time and activated partial thromboplastin time are time-consuming processes and these measurements are hardly predictive of a bleeding tendency and transfusion requirements.

In contrast, thrombelastometry/graphy is a promising point-of-care monitoring device which not only shows the initiation of coagulation, but also the speed of clot formation and maximum clot firmness. Thrombelastometry/graphy is considered the gold standard to detect hyperfibrinolysis. All these measurements are recorded as a graphic representation of clot formation and subsequent lysis.

► **Keywords:** Thrombelastometry – Point-of-Care Coagulation Monitoring – Haemostasis – Hyperfibrinolysis.

Einleitung

Schwere Gerinnungsstörungen bedürfen einer zeitnahen Diagnostik und Therapie. Neben der klinischen Blutungsneigung werden eine Reihe von Labortests zur Erfassung von Koagulopathien herangezogen. Die Aufgabe eines Zentrallabors ist demnach die rasche analytische Detektion einer Koagulopathie.

Peri- und postoperative Gerinnungsstörungen haben vielfältige Ursachen, die mit klassischen Gerinnungstests oft nicht eindeutig erfasst werden können.

Bei schweren Blutungen gehen Verlust und Dilution zumeist Hand in Hand. Kolloidale Volumenersatzmittel

interagieren mit der Fibrinpolymerisation und verschlechtern damit die Qualität des Gerinnsels. Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren an großen Wundoberflächen spielt ebenfalls eine Rolle. Bei schweren Traumen, Lebertransplantationen und im Rahmen herzchirurgischer, urologischer und gynäkologischer Eingriffe können Hyperfibrinolyse ein entstandenes Blutgerinnsel wieder auflösen und damit eine erhebliche Blutungsneigung bedingen. Aber auch Einflussgrößen wie Azidose und Hypothermie aggravieren bestehende Koagulopathien.

Zur raschen und effektiven Therapie einer Gerinnungsstörung ist eine zeitnahe und ursachenfokussierte Abbildung der Gerinnungsstörung unabdingbar. Gruppentests, wie die Prothrombinzeit (PZ), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sowie die selten durchgeführte Thrombinzeit (TZ), werden neben der Fibrinogenbestimmung, der Thrombozytenzählung und der D-Dimerkonzentration vom Zentrallabor bestimmt.

Schwächen von Standardgerinnungstests

Standardgerinnungstests zeigen eine Reihe von Schwächen. Der Transport und die Aufbereitung der Blutproben, das Zentrifugieren und die folgende Analytik sind zeitintensive Prozesse. Auch bei guter Logistik sind im Schnitt 30–40 Minuten zu veranschlagen, bis Resultate vorliegen. Die Zeitverzögerungen bis zum Eintreffen der Analysedaten sind somit erheblich. In Akutsituationen ist eine schnelle Diagnostik unabdingbar; genau hier liegen die Stärken eines Point-of-Care Monitorings (POC).

Die Prädiktivität von Standardtests zur Vorhersage von Blutungen ist schlecht [1]. Das Auftreten von mikrovaskulären Blutungen bei Verlängerung der Standardtests auf das 1,5 – 1,8fache ist unzureichend validiert [2]. Es besteht auch keine Korrelation zwischen Transfusionsbedarf und pathologischen Tests [3].

Mäßiggradig abnorme Testergebnisse gehen nicht zwangsläufig mit einer Blutungsneigung einher. Adäquate Gerinnung benötigt keine hundertprozentige Aktivität aller Gerinnungsfaktoren. Die Tests überbewerten auch Defizienzen im oberen Teil der Gerinnungskaskade. Eine mäßige Verminderung der Aktivität mehrerer Gerinnungsfaktoren kann zu deutlich pathologischen Werten der Gruppentests führen [1].

PZ und aPTT wurden primär nicht zur Vorhersage von Blutungen, sondern zur Steuerung einer Therapie mit Antikoagulantien entwickelt. Kitchens formulierte dies kürzlich in einem Essay folgendermaßen: „aPTT has evolved from “why does a patient bleed“ to “will this patient bleed”“ [4]. Diese Frage kann die aPTT allerdings nicht beantworten [4].

* Rechte vorbehalten

► Nach heutiger Vorstellung spielen sich wesentliche Gerinnungsschritte auf zellulären Oberflächen, insbesondere auf Thrombozyten, aber auch auf Monozyten ab [5]. Gerade diese zellulären Elemente werden jedoch durch den Zentrifugationsvorgang eliminiert und müssen im Testverfahren durch die Zugabe von Phospholipiden simuliert werden. Die primäre Hämostase wird durch die Gruppentests überhaupt nicht abgebildet, spielt aber bei Gerinnungsstörungen eine wesentliche Rolle [6]. Die Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrinogen, eine wesentliche Komponente der Gerinnselqualität, wird durch Standardtests ebenfalls nicht erfasst. Desgleichen werden FXIII-Mangelzustände durch die Gruppentests nicht detektiert.

Wird die Fibrinogenbestimmung photometrisch gemessen, können bei vorheriger Applikation von größeren Mengen an Kolloiden falsch hohe Werte bestimmt werden [7]. Auch der negative Einfluss von Kolloiden auf die Fibrinpolymerisation wird durch die Fibrinogenmessung nicht erfasst. Hypothermie und Azidose, welche als additive Größen eine Koagulopathie verstärken können, werden ebenfalls nicht abgebildet.

Die Hyperfibrinolyse ist ein völlig unterschätztes, weil auch unterdiagnostiziertes Problem. Dies gilt besonders für schwere Traumen. Im eigenen Kollektiv liegt die Rate an Hyperfibrinolyse bei massiven Polytraumen mit ISS Werten > 30 bei etwa 15% [8]. Bei Lebertransplantationen kommt es sogar bei bis zu 60% der Patienten zu einer Hyperfibrinolyse, wenn kein Antifibrinolytikum verabreicht wird [9]. Dies sind Patienten, die schwerste Gerinnungsstörungen zeigen können, ohne dass die Ursache durch Standardtests erklärbar ist. So ist nach einer Untersuchung von Lang der positiv prädiktive Wert der D-Dimere bezüglich einer Hyperfibrinolyse bei chirurgischen Patienten lediglich 1,8% [10].

Messprinzip von ROTEM

Bei der Rotationsthorbelastometrie wird ein Stempel in eine mit Vollblut gefüllte Küvette eingetaucht. Der Stempel rotiert, angetrieben durch eine Feder, um $4,75^\circ$ um seine Längsachse. Bilden sich Fibrinfäden zwischen der Wand der Küvette und dem Stempel wird die Rotation eingeschränkt. Diese verminderte Bewegung kann aufgezeichnet und graphisch dargestellt werden (Abb. 1).

Durch unterschiedliche Aktivatoren können sowohl der intrinsische als auch der extrinsische Aktivierungsweg des Gerinnungssystems nachgestellt werden. Außerdem ist es möglich, durch die Zugabe von Cytochalacin D, die Plättchenfunktion zu blockieren, so dass in diesem Testansatz (FIBTEM) ausschließlich die Festigkeit des Fibringerinnsels detektiert wird [11].

ROTEM als POC-Monitoring ist eine Domäne der Notfall- und Akutbehandlung. Neben fehlenden Transportzeiten bedürfen die Vollblutproben keiner Vorbereitung. Auch die Analysezeiten sind vergleichsweise kurz. Bereits nach 10 – 15 Minuten kann ein Trend anhand der Gerinnungszeiten (CT und CFT) abgelesen werden. Dadurch können zeitnahe Therapieentscheidungen getroffen werden. Die Gerätehandhabung ist durch die Verwendung einer computerge-

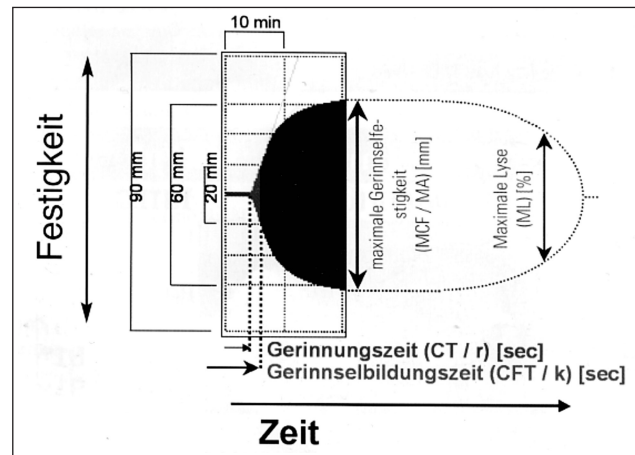


Abb. 1: Thrombelastometrisches Bild der Gerinnselbildung und -Lyse.

steuerten Automatikpipette einfach und auch für „nicht Labormediziner“ rasch erlernbar.

Welche Messgrößen gehen in die ROTEM-Diagnostik ein? Die sog. Coagulation Time (CT) beschreibt die Initiierung der Gerinnung und damit die Thrombinbildungsphase. Sie wird im Wesentlichen durch die Aktivität der Gerinnungsproteasen bestimmt. Sie entspricht damit näherungsweise der PZ oder der aPTT, je nach verwendetem Aktivator. Eine verminderte Aktivität von Gerinnungsfaktoren, aber auch die Anwesenheit von Gerinnungsinhibitoren, wie Heparin oder Fibrin(ogen)-Spaltprodukte, kann ebenfalls zu einer Verlängerung der CT führen.

Das Gerinnselprodukt, die Maximum Clot Firmness (MCF), beschreibt die mechanische Stabilität des Gerinnsels. Sie wird durch die Thrombozytenzahl und -funktion, die Interaktion von Thrombozyten und Fibrinogen sowie dem FXIII, der für die Quervernetzung des Fibrins sorgt, bestimmt. Als Hyperfibrinolyse wird definitionsgemäß eine Reduktion der MCF um $> 15\%$ innerhalb von einer Stunde bezeichnet [11].

Mit Hilfe dieser Tests können eine Reihe von Gerinnungsstörungen rasch detektiert werden. Eine Verlängerung der CT (Normalwert im EXTEM 40 - 80 sec) kann schon nach wenigen Minuten erfasst werden. Durch zeitgleiches Ansetzen eines EXTEM oder INTEM mit dem FIBTEM und Vergleich der jeweiligen MCF-Werte lässt sich rasch zwischen thrombozytären und plasmatischen Ursachen einer Verminderung der Gerinnselstabilität differenzieren. Außerdem kann auch die Interaktion von Kolloiden mit der Fibrinpolymerisation dargestellt werden. Die Dilution von Probandenblut mit Kolloiden, insbesondere HÄS-Lösungen, verursachte erhebliche thrombelastometrisch nachweisbare Fibrinpolymerisationsstörungen [12,13].

Kaufmann et al. konnten an 69 Traumapatienten zeigen, dass nur der ISS und die Thrombelastographie bei Aufnahme, eine Prädiktivität hinsichtlich des Verbrauchs von Blutprodukten zeigten. PZ und aPTT waren dazu nicht im Stande [14].

Eine Hyperfibrinolyse als Ursache einer diffusen Blutung ist eine Blickdiagnose, die auch ohne besondere thromb- ►

▶ elastographische/metrische Vorkenntnisse rasch gestellt werden kann. Hierfür gibt es aus dem Zentrallabor keine adäquaten Alternativen [11].

Abgesehen von den rein analytischen Ergebnissen der Untersuchungen, trägt die Thrombelastographie/metrie auch wesentlich zur Ausbildung der mit Gerinnungsstörungen konfrontierten ÄrztInnen bei. Gerinnung wird visuell dargestellt und in ihrer Komplexität besser verständlich. Interaktionen zwischen zellulären und plasmatischen Komponenten der Gerinnung werden sichtbar gemacht. Therapieschritte können in ihrer Konsequenz gut nachvollzogen werden.

Ob und in welcher Weise durch die Thromboelastographie/metrie das Outcome von Patienten verbessert werden kann, ist zur Zeit noch nicht durch kontrollierte Studien belegt [15]. Es liegen allerdings einige Arbeiten vor, die zeigten, dass nach Einführung der ROTEM-Diagnostik der Verbrauch von Blutprodukten gesenkt werden konnte. Eine zielgerichtete Gerinnungstherapie könnte Kosten reduzieren, aber auch das Patientenrisiko vermindern [16,17].

Selbstverständlich ist es auch mit Hilfe der Thromboelastographie/metrie nicht möglich, Gerinnungsprozesse wie sie in vivo ablaufen, vollständig nachzustellen. Thromboelastographische/metrische Methoden zeigen nur eine geringe Sensitivität für schwache Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS oder ADP-Rezeptorantagonisten. Die Detektion eines von-Willebrand-Syndroms ist nicht möglich. Faktor-XIII-Mangel, Vitamin K-Antagonisten, niedermolekulare Heparine und Heparinoide werden ebenfalls nur schlecht erfasst. Auch die vaskuläre Komponente der Gerinnung kann nicht dargestellt werden.

Conclusio

ROTEM stellt ein viel versprechendes POC-Monitoring zur Detektion von Gerinnungsstörungen dar, das seine Stärken vor allen Dingen aus der Analysegeschwindigkeit ableitet. Es ist ein Globalsystem zur Erfassung der Gerinnungsaktivierung, der Gerinnselbildungsgeschwindigkeit und des Gerinnungsprodukts. Die Thrombelastometrie/graphie stellt den Goldstandard zum Nachweis einer Hyperfibrinolyse dar. Durch verschiedene Testansätze können Ursachen der Gerinnungsstörungen differenziert werden. Damit kann die Gerinnungstherapie schnell und zielgerichtet erfolgen. Ob und in welchem Ausmaß auch Blutprodukte eingespart werden können und ob es auch tatsächlich gelingt, das Outcome der Patienten zu verbessern, muss noch durch kontrollierte Studien geklärt werden. Erste Ergebnisse sind jedenfalls ermutigend.

Literatur

- Dzik WH.** Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Curr Hematol Rep* 2004;3:324-330.
- Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Meinbach DM, et al.** Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987;67:365-368.
- Wilson RF, Dulchavsky SA, Soullier G, Beckman B.** Problems with 20 or more blood transfusions in 24 hours. *Am Surg* 1987;53:410-417.
- Kitchens CS.** To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost* 2005;3:2607-2611.
- Hoffman M, Monroe DM.** A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.
- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmuthler M, Pruss A, Pranav S, Abdulgabar S, Kiesewetter H, Lazta R.** A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195-204.
- Hippala ST.** Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coag Fibrinol* 1995;6:743-746.
- Schöchel H.** Coagulation management in major trauma. *Hämostaseologie* 2006;26(3 Suppl 1):52-55.
- Gorlinger K.** Coagulation management during liver transplantation. *Hämostaseologie* 2006;26(Suppl 1):64-76.
- Lang T, von Depka M.** Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. *Hämostaseologie* 2006;26(Suppl. 1):20-29.
- Luddington RJ.** Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
- Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al.** The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 2002;94:1280-1287.
- Niemi TT, Kuitunen AH.** Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:373-378.
- Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Sheila JD, Trask AL.** Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997;42:716-720
- Samama CM.** Thromboelastography: the next step. *Anesth Analg* 2001;92:563-564.
- Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W.** An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfusion* 2006;16:31-39.
- Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al.** Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2006;16:1538-1546.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Herbert Schöchel
Unfallkrankenhaus der AUVA
Dr.-Franz-Rehrl-Platz 5
5020 Salzburg
Österreich
E-Mail: herbert.schoechl@auva.at