Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastographie/-metrie

Diagnostic potential and limitations of thrombelastography/-metry

Thomas Lang* und Mario von Depka

Schwerpunktpraxis für kardiovaskuläre
Risikostratifizierung (am Werlhof-Institut), Hannover,
Germany

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den klassischen Gerinnungsparametern ermöglicht die Thrombelastographie/-metrie auch eine Beurteilung der Gerinnselfestigkeit und -stabilität. Durch die Verwendung von standardisierten Testansätzen ist in der Thrombelastometrie zudem sowohl eine Abschätzung des plasmatischen als auch des thrombozytären Anteils der Gerinnselfestigkeit möglich mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen. Aufgrund der komplexen funktionellen Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrinogen (sowie des Einflusses von weiteren funktionellen Faktoren wie Faktor XIII, Dysfibrinogenämie u.ä.) ist eine Abschätzung der Gerinnselfestigkeit anhand der Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration im Einzelfall nicht möglich. Ebenso wenig kann mittels der D-Dimer-Analyse in der perioperativen Situation eine Hyperfibrinolyse abgeleitet werden.

Nicht erfassen hingegen kann die Thrombelastographie/-metrie Störungen der primären Hämostase (z.B. von-Willebrand-Syndrom) und den Effekt von Thrombozytenaggregationshemmern (Ausnahme: „Thrombozytenmapping“). Demnach ist die Bedeutung der Thrombelastometrie/-grafie im präoperativen bzw. im „internistischen“ Bereich derzeit als eher untergeordnet zu betrachten.

Die Indikationen der Thrombelastometrie liegen in der Diagnostik der Hyperfibrinolyse und der Abklärung von unklaren intra- und postoperativen Blutungen. Zudem erlaubt die Thrombelastometrie ein gutes Monitoring einer Fibrinogensubstitution.

Mit der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) steht ein System zur Verfügung welches auch als „Bedside-

System“ die Erstellung von validen thrombelastometrischen Kurven erlaubt.

Schlüsselwörter: Clotfestigkeit; Fibrinogen; Hyperfibrinolyse; Rotationsthrombelastometrie; Thrombozyten.

Abstract

Thrombelastography/-metry provides information about clot firmness and stability. The use of standardized tests, such as FibTEM, allows estimation of platelet and plas-matic component of clot strength. This may lead to therapeutic consequences. However, estimation of clot strength by platelet count and fibrinogen determination according to Clauss is not feasible. This may be explained by the dynamic interaction of platelets and fibrinogen. Dysfibrinogenemia and factor XIII may also modify clot strength. Diagnosis of hyperfibrinolysis in the perioperative setting is impossible by the use of the D-dimer test. Thrombelastography/-metry is considered the “gold standard” of diagnosis of hyperfibrinolysis. Disorders in primary hemostasis, such as von Willebrand disease, and drug effects (ASS or clopidogrel) may not be detected by thrombelastography/-metry (with the exception of platelet mapping). Indications for thrombelastography/-metry are unexplained intra- and post-operative bleeding disorders. Thrombelastography/-metry may be useful in monitoring of fibrinogen substitution. Thrombelastometry (ROTEM®) allows generation of valid and reproducible thrombelastometric curves even under clinical conditions.

Keywords: clot strength; fibrinogen; hyperfibrinolysis; thrombelastography/-metry; thrombocytes.

Im Gegensatz zur „internistischen“ Hämostaseologie, bei der meist distinkte Störungen der Hämostase (Faktoren-mangel angeboren/erworben, Antikoagulantien) vorliegen, ist bei Blutungskomplikationen im perioperativen Bereich meist mit komplexen Gerinnungsstörungen (Verlust und/oder Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, Fremd-oberflächen, Medikamente) zu rechnen, welche zudem einer schnellen zeitlichen Dynamik unterliegen [1–3]. Es überrascht daher nicht, dass die therapeutischen, vor

*Korrespondenz: Dr. med. Thomas Lang, Schwerpunktpraxis für kardiovaskuläre Risikostratifizierung (am Werlhof-Institut), Karl-Wiechert-Allee 1a, D-60625 Hannover, Germany
Tel.: +49 511 79 001 79
Fax: +49 511 79 001 80
E-mail: tl@werlhof-institut.de

Abbildung 1 A) Messprinzip der Rotationsthembelastometrie (ROTEM); B) Parameter von ROTEM.

allen Dingen aber diagnostischen Erfahrungen der klassischen „internistischen“ Hämophilie nur sehr bedingt auf die Blutungsproblematik des perioperativen Bereichs übertragbar sind.

Betrachtet man die Gerinnung vom analytischen Standpunkt aus, so kann man vier wesentliche Phasen unterscheiden.¹

- „Primäre“ Hämostase (Thrombozyten, von-Willebrand-Faktor, vaskuläre Komponente)
- Phase der Thrombingeneration (Gerinnungskaskade)
- Phase der Gerinnselbildung
- Phase der Lyse

In der klassischen Gerinnungsanalytik wird hier lediglich die Phase der Thrombingeneration erfasst. Bekanntlich erfolgt heute meist die Messung im Plasma, wodurch der Einfluss der Thrombozyten auf die Gerinnung ausgeschaltet wird. Die Phase der „Primären“ Hämostase und vor allen Dingen das Gerinnungsprodukt – das Gerinnsel – wird über Quick und aPTT nicht erfasst. Gerade aber das Gerinnsel und dessen Stabilität führen zu einem suffizienten Verschluss des Gefäßes und damit zum Sistieren der Blutung.

Prinzip der Thrombelastographie/-metrie

Im Gegensatz zur klassischen Gerinnungsanalytik kann durch die Thrombelastographie/-metrie auch die Gerinnselqualität bzw. -stabilität erfasst werden. Hierbei handelt es sich ursprünglich um ein sehr altes Verfahren – 1948 bereits von H. Hartert publiziert [4]. Damit ist die Thrombelastographie älter als die aPTT. Die klassische Thrombelastographie konnte aufgrund technischer Probleme kaum Eingang in den klinischen Alltag finden [4]. Seit Mitte der 1990er-Jahre steht jedoch die Rotationsthembelastometrie (ROTEM) zur Verfügung, welche die Erstellung von validen und reproduzierbaren Kurven auch unter

Routinebedingungen erlaubt [5]. Aus namensrechtlichen Gründen wurde der Begriff der „Rotationsthembelastografie“ durch den Begriff der „Rotationsthembelastometrie“ ersetzt. Wenn bezüglich des technischen Prinzips zwischen Rotationsthembelastometrie und Thrombelastographie zwar deutliche Unterschiede bestehen, so werden dennoch bei beiden Verfahren völlig identische Kurven abgebildet.

Das Prinzip der Rotationsthembelastometrie (Abbildung 1A) besteht darin, dass in einem Cup die Probe durch einen Aktivator zur Gerinnung gebracht wird. Gleichzeitig taucht in das Cup ein Stempel ein, welcher – über eine Feder angetrieben – um knapp fünf Grad alternierend um die Längsachse rotiert. Bilden sich zwischen der Wand des Cups und dem Stempel Fibrinfäden aus, so wird die Bewegung des Stempels entsprechend der Festigkeit des Gerinnsels gehemmt und als „thrombelastometrische Kurve“ über die Zeit aufgezeichnet [6]. Hierbei entspricht die Höhe der Amplitude der Festigkeit des Gerinnsels – je höher die Amplitude ist, desto fester ist das Gerinnsel. Daher kann durch dieses Messverfahren nicht nur die „Gerinnungszeit“ sondern auch die Gerinnselqualität (in Form der Festigkeit) sowie die Gerinnselstabilität erfasst werden [7, 8].

In der Literatur ist eine Vielzahl an thrombelastometrischen Parametern beschrieben, aber nur wenige haben Bedeutung für den klinischen Alltag (Abbildung 1B) [9]. Die Coagulation Time (CT) entspricht der Gerinnungszeit und ist definiert als die Zeitspanne zwischen Zugabe des Aktivators und Beginn der Gerinnselbildung. Die Clot Formation Time (CFT) ist die Zeitspanne zwischen Beginn der Gerinnselbildung und Erreichen einer Amplitude von 20 mm. Die Maximum Clot Firmness (MCF) entspricht der maximalen Gerinnselstabilität bzw. der maximalen Amplitude der thrombelastometrischen Kurve. Zur Bestimmung des Lyse-Index (LI) wird die Amplitude 60 Minuten nach Beginn der Gerinnselbildung mit jener der MCF verglichen. Ein LI von 50% bedeutet, dass die Amplitude im Vergleich zur MCF um 50% abgenommen hat. Ein LI60 <85% entspricht definitionsgemäß einer Hyperfibrinolyse.

¹Es ist bei der Interpretation jedes Gerinnungstests zu beachten, dass der analytische Ablauf nicht dem tatsächlichen physiologischen Ablauf entspricht.

Wurde früher zur Messung natives Vollblut verwendet, so erfolgt heute die Messung in Citratblut [4]. Zudem ist eine Reihe von standardisierten und zertifizierten Testansätzen verfügbar [10, 11]. In den „Standard-Ansätzen“ wird das Citratblut entweder extrinsisch (EXTEM) oder intrinsisch (INTEM) aktiviert. Die Festigkeit des Gerinnsels wird hierbei in erster Linie durch Thrombozyten, Faktor XIII und vor allen Dingen Fibrinogen beeinflusst. Bei einer verminderten Festigkeit des Gerinnsels ist es daher von therapeutischen Interesse, ob diese auf die Thrombozyten oder aber auf plasmatische Faktoren zurückzuführen ist. Bei dem FibTEM-Ansatz wird der Einfluss der Thrombozyten auf die Gerinnselfestigkeit pharmakologisch gehemmt und damit der plasmatische Anteil (bestehend aus Fibrinogen und Faktor XIII) der Gerinnselfestigkeit erfasst [12]. Über einen Vergleich der Gerinnselfestigkeit des Standard-Ansatzes (EXTEM, INTEM) und dem des FibTEMs kann schließlich die thrombozytäre Komponente der Gerinnselfestigkeit abgeschätzt werden (Abbildung 2) [13].

Können Thrombozytenzahl und Fibrinogen die Thrombelastographie/-metrie ersetzen?

Aus labormedizinischer Sicht drängt sich nun die Frage auf, inwieweit die Gerinnselfestigkeit nicht auch durch die Thrombozytenzahl und die Fibrinogenkonzentration abgeschätzt werden kann. Um diese Frage zu beantworten, wurden 1076 Proben aus einem nicht selektierten chirurgischen Kollektiv analysiert, bei denen eine Thrombelastometrie durchgeführt wurde und gleichzeitig eine Bestimmung der klassischen Gerinnungsparameter sowie der Thrombozytenzahl erfolgte. Die Verwendung eines unselektierten Probenkollektives mag vom wissenschaftlichen Standpunkt aus kritisch bewertet werden, reflektiert aber am ehesten den klinischen Alltag.

Wenn für klinische Fragestellung die Beurteilung der Clotfestigkeit mittels der MCF (in mm) üblich und als ausreichend erachtet werden darf, so ist im Rahmen von

wissenschaftlichen Fragestellungen die Verwendung der Maximum Clot Elasticity (MCE) vorzuziehen [13]. Es handelt sich um eine dimensionslose Zahl, welche sich nach folgender Formel errechnet: $MCE = (MCF \times 100) / (100 - MCF)$. Bei den modernen thrombelastografischen/-metrischen Systemen wird der MCE-Wert automatisch ausgegeben. Die physikalische Erklärung ist im Hook'schen Gesetz zu suchen. Dieses besagt, dass die Kraft, um eine Feder immer weiter zu dehnen, überproportional zunimmt. Folgendes Beispiel mag das verdeutlichen: Ein Anstieg der MCF von 20 auf 25 mm würde einer Zunahme des MCE-Wertes von 25 auf 33 entsprechen. Daraus ergibt sich eine Differenz der Kraftzunahme von 8. Steigt hingegen die MCF von 65 auf 70 mm, so entspricht das einem MCE-Wert von 186 bzw. von 233 und entspricht damit einer Kraftzunahme von 47. Daher wurde für die Auswertung der Daten die Gerinnselfestigkeit in MCE angegeben.

Korreliert man die Gesamtgerinnselfestigkeit (MCE des EXTEM) mit der Thrombozytenzahl, so errechnet sich lediglich eine sehr moderate Korrelation (Abbildung 3A). Etwas besser, aber ähnlich ist die Korrelation zwischen Fibrinogen und Gesamtgerinnselfestigkeit (Abbildung 3A). Betrachtet man die Diagramme im Detail, so fallen allerdings eine Reihe von Proben auf, welche vergleichsweise weit streuen.

Interessanter hingegen ist die Korrelation zwischen Fibrinogen und FibTEM. Da hier der Einfluss der Thrombozyten eliminiert wird, sollte eine gute Korrelation zu erwarten sein. Tatsächlich zeigt sich eine ausgezeichnete Korrelation zwischen diesen beiden Parametern (Abbildung 3C). Betrachtet man hingegen jene Subgruppe von Proben, welche eine deutlich verminderte Gerinnselfestigkeit im FibTEM zeigen ($MCF < 9$ mm, $MCE < 10$), so ist hier die Korrelation deutlich schlechter (Abbildung 3D). Vom klinischen Standpunkt aus ist jedoch bemerkenswert, dass ca. 40% dieser Proben zwar einen normalen Fibrinogenwert (> 150 mg/dL), jedoch eine deutlich verminderte Festigkeit im FibTEM zeigten.

Korreliert man den errechneten thrombozytären Anteil der Gerinnselfestigkeit ($MCE_{\text{thrombozytär}} = MCE_{\text{EXTEM}} - MCE_{\text{Fib-TEM}}$) mit der Thrombozytenzahl, so zeigt sich zunächst ein durchaus akzeptabler Korrelationskoeffizient von $r = 0,73$. Betrachtet man hingegen jene Proben mit einer deutlich verminderten Gerinnselfestigkeit ($MCF < 40$ mm, $MCE < 66$), so besteht hier zwischen der Thrombozytenzahl und der Plättchenkomponente der Gerinnselfestigkeit nur eine moderate Korrelation (Abbildung 4).

Vom pathophysiologischen bzw. analytischen Standpunkt aus überraschen diese Ergebnisse nicht. Im FibTEM wird die Festigkeit des Fibringerinnsels gemessen. Dieser selbst wird zwar vornehmlich durch Fibrinogen beeinflusst, insgesamt spielen jedoch einer Reihe von zusätzlichen Faktoren eine Rolle. Hier sind in erster Linie der Faktor XIII oder Polymerisationsstörungen zu erwäh-

Abbildung 2 Rationale von FibTEM.

Abbildung 3 A) Korrelation Fibrinogen nach Clauss vs. MCE_{EXTM} ($n=1076$); B) Korrelation Thrombozytenzahl vs. MCE_{EXTM} ($n=1076$); C) Korrelation Fibrinogen nach Clauss vs. MCE_{FibTEM} ($n=1076$); D) Subgruppenanalyse: (Proben mit $MCE_{FibTEM} < 10$) Korrelation Fibrinogen nach Clauss vs. MCE_{FibTEM} ($n=150$).

Abbildung 4 Korrelation der Clotfestigkeit der Plättchenkomponente in MCE ($MCE_{thrombozytär} = MCE_{EXTM} - MCE_{FibTEM}$) vs. Thrombozytenzahl (Proben mit $MCE_{EXTM} < 66$, $n=172$).

nen. Polymerisationsstörungen treten bekanntlich bei Dysfibrinogenämien auf, können aber vor allem auch durch die Gabe von Hydroxyethylstärke verursacht sein. In einer kürzlich erschienenen Arbeit konnte De Lorenzo et al. [14] in einem Ex-vivo-Versuch eine Verminderung der Gerinnselfestigkeit im FibTEM zeigen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass HES-Lösungen bei der turbidimetrischen Messung des Fibrinogens eher

höhere Fibrinogenwerte bewirken [13, 15]. Zudem gehen (auch wenn die Fibrinogenmessung nach Clauss als funktioneller Test gilt) funktionelle Aspekte der Fibrinbildung bei den modernen turbidimetrischen Verfahren nur sehr bedingt ein. Eine ähnliche Betrachtungsweise ergibt sich zur Korrelation zwischen Thrombozytenzahlen und thrombozytären Anteil der Gerinnselfestigkeit. Hier lässt die Thrombozytenzahl keinerlei Rückschlüsse auf deren funktionelle Eigenschaften zu. Gerade aber im Rahmen von ausgedehnten chirurgischen Eingriffen bzw. bei Thrombozytenkonzentraten muss immer auch mit funktionellen Störungen der Thrombozyten gerechnet werden [16, 17]. Zudem zeigten eigene Untersuchungen (unveröffentlicht), dass der Effekt der Thrombozyten auf die Clotfestigkeit durch Fibrinogen beeinflusst wird. Dies ist pathophysiologisch gut erklärbar, da der Einbau der Thrombozyten in das Gerinnsel über den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor und Fibrinogen erfolgt. Bei einem partiellen oder völligen Mangel an Fibrinogen können daher die Thrombozyten – auch bei einer ausreichend hohen Anzahl – nicht in das Gerinnsel eingebaut werden. Daher beeinflusst Fibrinogen nicht nur die Festigkeit des Fibringerinnsels, sondern auch die thrombozytäre Komponente der Gerinnselfestigkeit.

Zusammenfassend kann man sagen, dass aufgrund der retrospektiven Datenanalyse sowie der pathophyso-

logischen Rationale eine Abschätzung der Gerinnselfestigkeit mittels Fibrinogen und Thrombozytenzahl, besonders unter pathologischen Bedingungen als äußerst fragwürdig erscheint.

Diagnostik der Hyperfibrinolyse

Von entscheidender klinischer Bedeutung ist eine valide Diagnostik der Hyperfibrinolyse. Diese kann nicht nur die Ursache von schwerwiegenden Blutungen sein, sondern ist auch durch eine Therapie mittels Antifibrinolytika leicht zu beherrschen [18, 19]. Die Gabe von Frischplasma (FFP), Faktorenkonzentraten oder rekombinatem Faktor VIIa wird bei einer bestehenden Hyperfibrinolyse zwangsläufig frustan verlaufen. Andererseits ist eine unreflektierte, generelle Gabe von Antifibrinolytika nicht nur ökonomisch fragwürdig, sondern kürzlich auch aus medizinischer Sicht kritisch hinterfragt worden [20].

Gerade aber die Diagnostik der Hyperfibrinolyse ist mit der klassischen Gerinnungsanalytik äußerst problematisch. Sieht man von der Bestimmung von Antiplasmin und Plasminogen einmal ab – Parameter, welche in der Regel unter Routinebedingungen nicht zur Verfügung stehen –, so wird im klinischen Alltag ein erhöhter D-Dimer-Wert oft mit einer Hyperfibrinolyse assoziiert.

In diesem Zusammenhang überprüften wir den prädiktiven Wert des D-Dimers zur Diagnostik der Hyperfibrinolyse anhand einer retrospektiven Analyse von 3099 Proben, bei denen sowohl eine Thrombelastometrie als auch eine D-Dimer-Bestimmung durchgeführt wurde. Hierbei wurden erneut nicht selektionierte Proben eines chirurgischen Kollektivs ausgewertet. Für D-Dimer wird ein Cut-off-Wert von 200 µg/L angegeben. Insgesamt zeigten 2288 Proben erhöhte D-Dimere, allerdings konnte davon bei nur 48 Proben in der Thrombelastometrie tatsächlich eine Hyperfibrinolyse (LI <85%) nachgewie-

sen werden (Abbildung 5). Ein erhöhter D-Dimer-Wert entspricht daher einem „predictive value“ von 2,1% (!) bezüglich einer Hyperfibrinolyse, wobei auch sehr hohe D-Dimer-Werte NICHT zwingend mit einer Hyperfibrinolyse assoziiert sind. Überraschenderweise konnte bei 12 Proben in der Thrombelastometrie eine Hyperfibrinolyse nachgewiesen werden, ohne dass eine D-Dimer-Erhöhung vorlag.

Grundsätzlich ist die Thrombelastographie/-metrie als „Gold-Standard“ für die Diagnostik der Hyperfibrinolyse anzusehen. Eine Ausnahme stellt lediglich die isolierte Fibrinogenolyse dar, welche allerdings unabhängig von Plasminogen oder Urokinase abläuft [21]. Als Ursache kommen hierbei Leukozytenenzyme in Frage. Insgesamt ist diese Form der Fibrinogenolyse eher eine Rarität. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass im perioperativen Bereich eine Diagnostik der Hyperfibrinolyse mittels D-Dimer-Wert nicht möglich ist.

Grenzen der Thrombelastographie/-metrie

Wenn durch die Thrombelastographie/-metrie die Gerinnselfestigkeit und vor allen Dingen – Stabilität erfasst werden kann, so wird durch die Thrombelastometrie bei Weitem nicht die gesamte Gerinnungsphysiologie abgebildet.

So kann vor allen Dingen die sogenannte „primäre“ Hämostase durch dieses System nicht abgebildet werden. Demnach kann auch nicht die antiaggregatorische Wirkung von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel erfasst werden. Eine Ausnahme stellt das „Thrombozytenmapping“ dar, bei dem über einen aktivierten Faktor XIII die Thrombingeneration umgangen wird und so eine gezielte Aktivierung der Thrombozyten mittels Arachidonsäure möglich ist. Dieser Test ist allerdings als äußerst unphysiologisch anzusehen und zudem kostenintensiv. Die Verwendung von der Vollblutaggregometrie (z.B. Multiplate®) ist nicht nur zeitsparend, sondern auch wesentlich kostengünstiger. Ebenfalls kann die von Willebrand-Erkrankung mittels der Thrombelastometrie nicht diagnostiziert werden. Ähnliches gilt für die Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen. Eine Ausnahme ist hier lediglich ein schwerer (homozygoter) Morbus Glanzmann. Hier fehlen die GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf den Thrombozyten oder sind defekt. In diesem Fall zeigt sich in der Thrombelastometrie eine für normale Thrombozytenzahlen und Fibrinogenwerte vergleichsweise geringe Gerinnselfestigkeit. Ähnliches gilt für die GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, welche bei einer Überdosierung u.U. zu einer Verminderung der Gerinnselfestigkeit führen können. Eine Therapieüberwachung der GPIIb/IIIa-Antagonisten ist allerdings mit der Thrombelastographie/-metrie aufgrund der geringen Sensitivität nicht möglich. Daher kann und soll die Thrombelastometrie Methoden wie die Born-Aggregometrie oder Vollblutaggregometrie nicht ersetzen.

Abbildung 5 Korrelation zwischen D-Dimer (cut off <200 µg/L) und Lyse-Index (cut off >85%). Nicht randomisierte chirurgische Proben (n=3099; D-Dimer pos.: 2288 Proben; D-Dimer pos. + LI <85: 48 Proben).

Grundsätzlich entspricht der CT-Wert der Thrombelastometrie – abhängig von dem verwendeten Aktivator dem Quick-Wert bzw. der aPTT der klassischen Gerinnungsanalytik. Allerdings ist die Korrelation zwischen klassischer Gerinnung und dem CT-Wert ebenfalls nur sehr begrenzt. Neben unterschiedlichen Einheiten (Quick in %, CT in s) spielen auch unterschiedliche Aktivatoren bzw. deren Konzentrationen eine Rolle. Zudem erfolgt in der Thrombelastometrie die Messung im unverdünnten Citratblut, die Messung der klassischen Gerinnungsparameter erfolgt hingegen im verdünnten Plasma. Abgesehen von den Schwierigkeiten der Standardisierung im Bereich der klassischen Gerinnungsteste ist der CT-Wert bezüglich der klassischen Gerinnungsanalytik kaum oder nicht standardisiert. Die Thrombelastographie/-metrie kann (und soll) Quick und aPTT nicht ersetzen. Beispielsweise kann derzeit eine orale Antikoagulation im therapeutischen Bereich mittels CT-Wert weder erfasst, noch überwacht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die klassischen „internistischen Probleme“ die Thrombelastographie derzeit nur eine sehr bedingte Bedeutung haben kann, da in diesem Patientenkollektiv Störungen der Gerinnselfestigkeit bzw. -stabilität von meist untergeordneter Bedeutung sind. Pathologien der klassischen „internistischen Hämostase“ wie das Monitoring von antikoagulatorischen Substanzen oder das von Willebrand Syndrom können durch die Thrombelastographie/-metrie hingegen nicht erfasst werden.

Indikationen der Thrombelastographie/-metrie

Das Ziel der Thrombelastographie/-metrie ist die Beurteilung der Gerinnselfestigkeit und -stabilität. Störungen der Gerinnselfestigkeit bzw. der -stabilität treten meist im perioperativen Bereich auf. Daher ist die Thrombelastographie/-metrie zur Zeit eine Domäne des chirurgischen Bereichs.

Nach heutigem Stand des Wissens können folgende Indikationen zur Durchführung einer thrombelastographischen/-metrischen Messung abgeleitet werden:

- Unklare intra- und postoperative Blutungen
- Verdacht einer Hyperfibrinolyse
- Indikationsstellung und Monitoring einer Fibrinogensubstitution
- Thrombozytopenie

Mittels der Thrombelastometrie kann man zwar den Effekt der Thrombozytopenie auf die Gerinnselfestigkeit erfassen, nicht erfasst wird die Auswirkung der Thrombozytopenie auf die „primäre Hämostase“. In diesem Zusammenhang ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Beurteilung der „primären Hämostase“ des intra- und postoperativen Bereiches, besonders aber im Rahmen eines Polytraumas sich generell einer Beurteilung entzieht. Die Ursache liegt – neben der aufwendigen Dia-

gnostik – darin, dass die meisten Tests der primären Hämostase (z.B. PFA-100, Born-Aggregometrie) aufgrund der meist begleitenden Thrombozytopenie keine validen Ergebnisse liefern [22].

Daher kann im Rahmen einer Thrombozytopenie lediglich ein Teilaspekt der Störung der Hämostase erfasst werden. Ein unauffälliges Thrombelastogramm kann daher letztlich weder eine „chirurgische“ Blutung beweisen, noch eine hämostaseologische Blutung ausschließen.

Thrombelastographie/-metrie: POCT oder Zentrallabor?

Eine wesentliche Fragestellung im Zuge einer Implementierung der Thrombelastometrie ist der Standort. Grundsätzlich gibt es hier zwei Modelle und derzeit keinen Konsens.

Von Seiten der analytischen Bearbeitung und dem Qualitätsmanagement bietet sich zunächst das Labor als Aufstellungsort an. Eine Befundübertragung der Kurven ist online und als „Real Time“ machbar. Der Chirurg oder Anästhesist „sieht so die Kurve im OP wachsen“. Daneben bedeutet das auch eine Arbeitsentlastung des Notfallpersonals im OP oder im Schockraum. Zusätzlich besteht eine optimale „Auslastung“ des thrombelastometrischen Systems. Der wesentliche Nachteil dieses Laborstandortes besteht allerdings darin, dass der Probentransport meist mit einem erheblichen Zeitverlust verbunden ist. Die Verwendung einer Rohrpost kann im Einzelfall eine Lösung darstellen, allerdings ist nicht jede Rohrpost für den Probentransport geeignet und muss daher sorgfältig im Einzelfall evaluiert werden. Gerade aber die Zeitkomponente ist im akuten Blutungsnotfall ein entscheidender und kritischer Faktor für das Überleben des Patienten. Darin liegt auch ein wesentlicher und vor allen Dingen klinisch entscheidender Vorteil der Thrombelastometrie gegenüber den klassischen Gerinnungsanalysen. Diese sind bestenfalls 30 Minuten nach Entnahme der Probe verfügbar, wohingegen die Thrombelastometrie als POCT-System bereits nach 10 Minuten die ersten diagnostischen Schlüsse zulässt [23]. Es ist daher nicht überraschend, dass unter dem Aspekt des Zeitgewinns der Aufstellungsort der Thrombelastometrie meist als POCT-System erfolgt. Die Nachteile des erhöhten Arbeitsaufwandes werden dabei bewusst in Kauf genommen. Dennoch handelt es sich bei der Thrombelastometrie um ein analytisches System, welches eine gewisse Kenntnis in der Analytik und im Umgang erfordert. In diesem Sinne ist die Thrombelastometrie nicht als reines POCT-System (pers. Anmerkung M. Spannagel), sondern als „POCT-taugliches System“ zu bezeichnen. Die Einführung von vorgefertigten Reagenzien für die Einzelanalyse sollte die Anwendung des ROTEM-Systems zudem entscheidend vereinfachen.

Perioperatives Gerinnungsmanagement und Evidenz basierte Medizin (EBM)

Unabhängig von der analytischen Problematik der klassischen Gerinnungsparameter und der Thrombelastographie/-metrie ist die entscheidende Frage, welcher der messbaren Parameter klinisch relevant ist. Und schließlich soll die Gerinnungstherapie – nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen – möglichst „Evidenz basiert“ sein.

Gerade im Polytraumabereich, aber auch im Bereich der akuten perioperativen Blutung im perioperativen Bereich ist eine „Evidenz basierte“ Medizin, wie sie beispielsweise aus dem Bereich des Fettstoffwechsels bekannt ist, kaum möglich. Die Ursache liegt zunächst einmal in dem sehr begrenzten Patientenkollektiv und vor allen Dingen in der Heterogenität der Gerinnungsstörungen. So führen chirurgisch oder traumatisch bedingte Blutungen zwangsläufig zu einer entsprechenden Koagulopathie, wobei auch hier der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt. Die zweite wesentliche Ursache liegt in der bisher nicht standardisierten perioperativen Gerinnungstherapie. Damit ist es schwierig, allgemeingültige kontrollierte Studien durchzuführen.

Das soll keinesfalls zu einer Ablehnung der Evidenz basierten Medizin führen. Wenn Daten aus kontrollierten randomisierten Studien vorliegen, sollten diese unbedingt beachtet werden. Die Existenz von entsprechenden Studien darf allerdings nicht unbedingte Voraussetzung für eine medizinische Therapie sein. Gerade bei seltenen Erkrankungen oder kombinierten Störungen (meist in Studien ausgeschlossen) werden aufgrund der niedrigen Fallzahlen selten verlässliche Daten zur Verfügung stehen.

Ein weiteres häufiges Argument gegen die Anwendung der Thrombelastometrie ist, dass dadurch generell der Verbrauch von Faktorenkonzentraten ansteigt. Zweifellos werden mit der Thrombelastometrie auch Gerinnungsstörungen erfasst, welche über die klassischen Gerinnungsparameter bisher dem Kliniker verborgen blieben. Konsequenterweise führt das auch zu einer Veränderung des Gerinnungsmanagements, dass jedoch andere Gerinnungssubstanzen (z.B. FFP, Thrombozytenkonzentrate) einsparen kann [24]. Paradoxe Weise existieren bezüglich des Effektes von FFP (welches aufgrund von ökonomischen Überlegungen gerne bei akuten Blutungen favorisiert wird) bei akuten Blutungen durchaus evidenz-basierte Daten, aber eben negative! Diese Studien zeigen, dass FFP zu keiner wesentlichen Verbesserung der Gerinnungssituation führt [25, 26]

In Ermangelung besserer therapeutischer Alternativen erscheint daher die Anwendung eines rational basierten therapeutischen Algorithmus unter Einbindung der vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten auch ohne valide klinische Daten gerechtfertigt. Das soll jedoch nicht von dem Versuch abhalten, einen standardisierten Algorithmus durch entsprechende klinische Daten und Studien zu untermauern.

Literatur

1. Barak M, Rudin M, Vofsi O, Droyan A, Katz Y. Fluid administration during abdominal surgery influences on coagulation in the postoperative period. *Curr Surg* 2004;61:459–62.
2. Boldt J, Huttner I, Suttner S, Kummle B, Piper SN, Berchtold G. Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery – is there a difference between elderly and younger patients? *Br J Anaesth* 2001;87:435–40.
3. Pape HC, Schmidt RE, Rice J, van Griensven M. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit Care Med* 2000;28:3441–8.
4. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschrift* 1948;26:577–83.
5. Calatzis An, Fritsche P, Kling M, et al. A new technique for fast and specific intraoperative coagulation monitoring. *Eur Surg Res* 1996;28 (Suppl. I):47–8.
6. Calatzis An, Fritsche P, Calatzis AI, et al. A comparison of the technical principle of the roTEG coagulation analyser and conventional thrombelastographic systems. *Ann Hematol* 1996;76 (Suppl.):P90.
7. Salooja N, Perry DJ. Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:327–37.
8. Srinivasa V, Gilbertson LI, Bhavani-Shankar K. Thromboelastography: where is it and where is it heading? *Int Anesthesiol Clin* 2001;39:35–49.
9. Chandler WL. The thromboelastography and the thromboelastograph technique. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 (Suppl 4):1–6.
10. Koster A, Kukucka M, Fischer T, Hetzer R, Kuppe H. Evaluation of post-cardiopulmonary bypass coagulation disorders by differential diagnosis with a multichannel modified thromboelastogram: a pilot investigation. *J Extra Corpor Technol* 2001;33:153–8.
11. Koster A, Despotis G, Gruendel M, Fischer M, Praus M, Kuppe H, et al. The plasma supplemented modified activated clotting time for monitoring of heparinization during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation. *Anesth Analg* 2002;95:26–30.
12. Lang T, Toller W, Gütl M, Mahla E, Metzler H, Rehak P. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2004;2:147–53.
13. Nielsen VG, Geary BT. Thoracic aorta occlusion-reperfusion decreases hemostasis as assessed by thromboelastography in rabbits. *Anesth Analg* 2000;91:517–21.
14. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl LB. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006;102:1194–200.
15. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:743–6.
16. Bick RL. Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 1976;3:59–82.
17. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 × 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 × 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91:3601–6.
18. Adam DJ, Haggart PC, Ludlam CA, Bradburg AW. Coagu-

- lopathy and hyperfibrinolysis in ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2004;18:572–7.
19. Kuepper F, Dargas G, Mueller-Chorus A, Kulka PM, Zenz M, Wiebalck A, et al. Fibrinolytic activity and bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and low-dose aprotinin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:147–53.
20. Mangano DT, Rieves RD, Weiss KD. Judging the safety of aprotinin. *N Engl J Med* 2006;355:2261–2.
21. Bos R, van Leuven CJ, Stolk J, Hiemstra PS, Rondan HK, Nieuwenhuizen W. An enzyme immunoassay for polymorphonuclear leucocyte-mediated fibrinogenolysis. *Eur J Clin Invest* 1997;27:148–56.
22. Favaloro EJ. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia* 2001;7:170–9.
23. Schoechl H. Coagulation management in major trauma. *Hämostaseologie* 2006;26:50–5.
24. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Olsberg N, Kirschke CG, Albes JM. -[Bedside thrombelastography: Cost reduction in cardiac surgery.]. *Anaesthesist* 2007.
25. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69–73.
26. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004;126:139–52.