

# Moderne Gerinnungsdiagnostik: wie hilft sie uns?

PD Dr. Wolfgang Korte

IKCH, Kantonsspital St. Gallen

wolfgang.korte@ikch.ch

- **Überblick**
- ROTEM – Grundlagen und Anwendung
- Multiplate – Grundlagen und Anwendung




**ROtationsThrombElastoMetric**


**MULTIPLE PLATElet function analyzer**

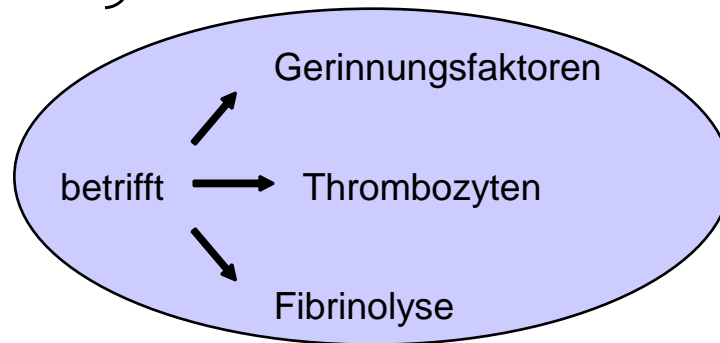
# Ursachen von Gerinnungsstörungen

- Ursachen
  - Medikamente
  - chronische Prozesse
    - vor allem in für Hämostase wichtigen Organsystemen
      - Leber
      - Knochenmark
      - Niere
  - hereditäre Erkrankungen
  - akute Veränderungen
    - Trauma, Hämodilution
- häufigste Blutungen im klinischen Alltag
  - während und nach operativen Eingriffen
  - nach Traumata

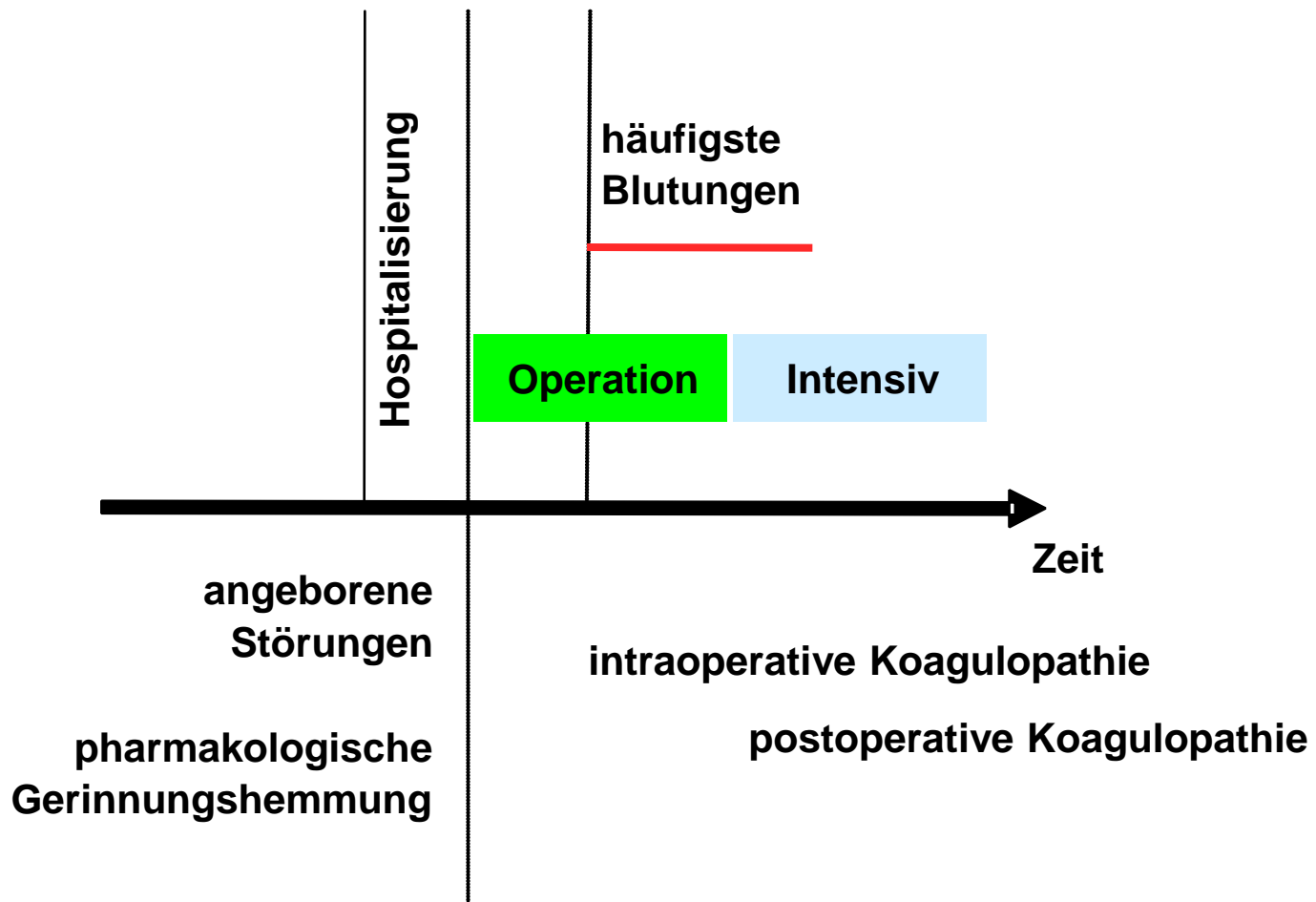
# Ursachen von Gerinnungsstörungen

- Leberfunktionsstörung
  - Blutbildung
  - Nierenfunktion
  - hereditäre Hämostasesstörungen
- 
- chronisch

- Trauma
  - Verlustkoagulopathie
  - Verbrauch
  - Infusionslösungen
  - Heparin etc.
  - Fremdoberflächen...
- 
- akut



# Zeitlicher Ablauf bei perioperativen Gerinnungsstörungen



# Therapeutische Optionen bei Gerinnungsstörungen

- chirurgische Massnahmen
- DDAVP
- Thrombozytengabe
- FFP
- Fibrinogen
- F. XIII
- F. VIII / von Willebrand
- PPSB
- rF. VIIa
- Aprotinin
- Tranexamsäure
- Protamin
- raPC
- AT

# Therapeutische Optionen bei Gerinnungsstörungen

- was geben ?
- evt. Wiederholung ?
- evt. Änderung des therapeutischen Konzepts ?
  
- Empfehlungen Fachgesellschaften / Institutionen: Orientierung an Globaltests (PT / aPTT)

# Optionen bei Gerinnungsstörungen in Akutsituationen

- Empfehlungen Fachgesellschaften / Institutionen: Orientierung an Globaltests (PT / aPTT)
- **Problem I:** turn around Zeit Globaltests selbst bei maximaler Performance (Transport, Labor) mindestens 40 Minuten
- **Problem II:** Globaltests keine guten Prädiktoren des Bedarfs an Gerinnungsfaktoren (Chowhudry, BJH, 2004,125,69)

# Optionen bei Gerinnungsstörungen in Akutsituationen

- **Möglichkeit I:** Verwendung von Tests mit kurzer turn around time zur Optimierung der zeitlichen Abläufe und Therapie
- **Möglichkeit II:** Entwicklung von neuen Verfahren die eine frühzeitige (z.B. präoperative) Risikobewertung zulassen (z.B. Thromb Haemost, 2005, 94, 211)

- Überblick
- **ROTEM – Grundlagen und Anwendung**
- Multiplate – Grundlagen und Anwendung

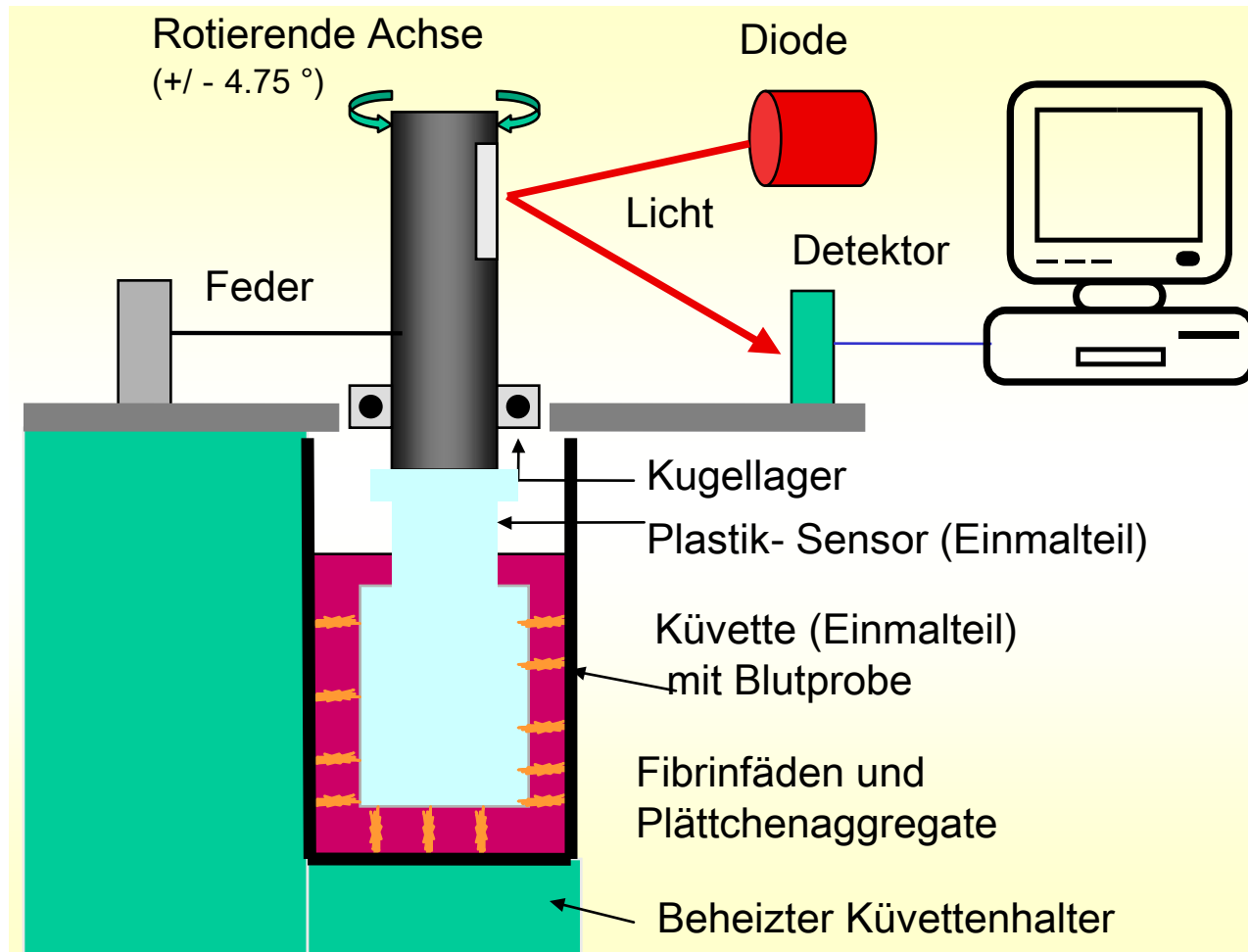
# ROtations-Thromb-Elasto-Metrie (ROTEM)



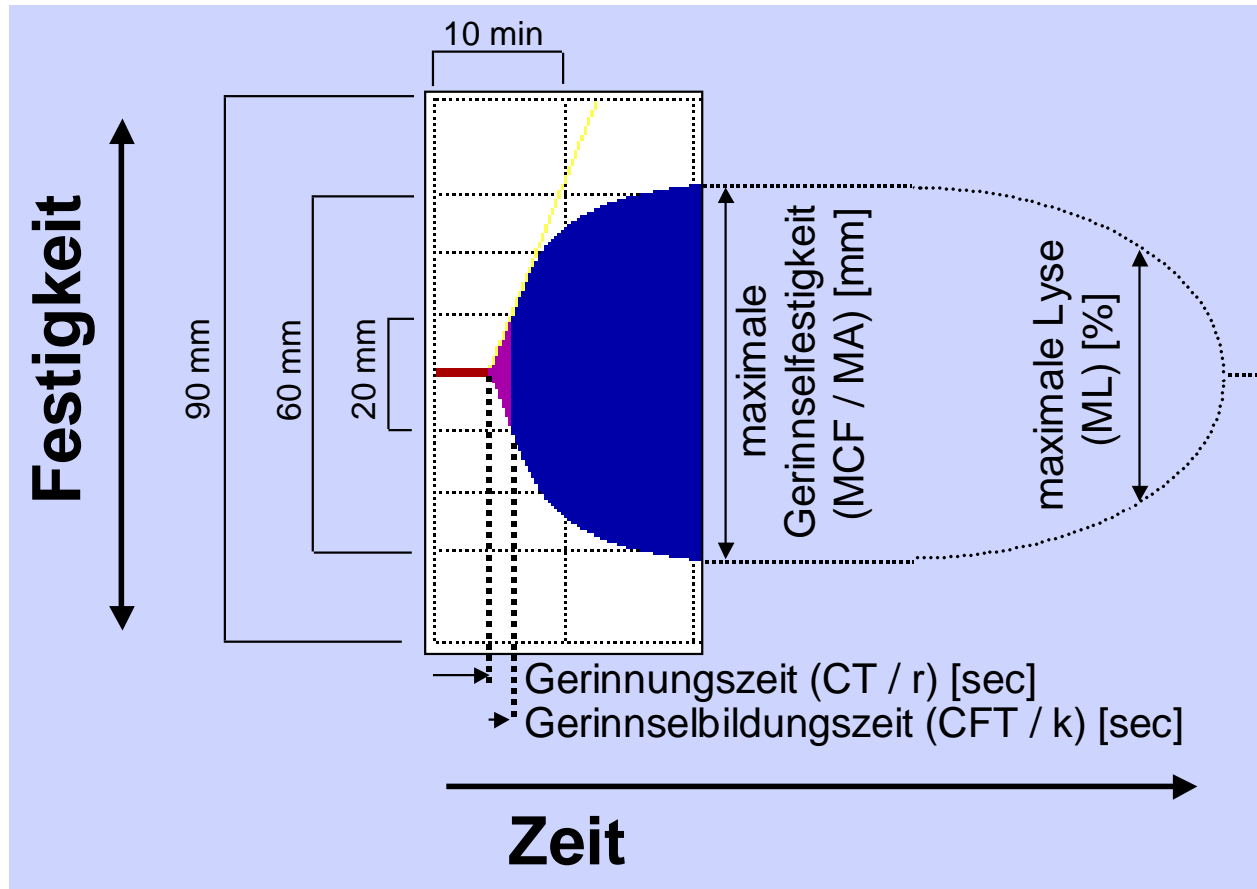
# TEG / ROTEM Historisches

- Thrombelastographie
  - entwickelt durch Hartert, Heidelberg, während WWII
  - relative Vorbereitung 50er/60er Jahre
  - "Vergessen" 70er Jahre
  - Renaissance 80er Jahre USA
- ROTEM-System
  - Weiterentwicklung der Thrombelastographie
  - 1995-1997 in München entwickelt
  - verschiedene Messkanäle für parallele Bestimmungen
  - automatische Auswertung
  - elektronische Pipette (interaktive Testdurchführung)
  - "single shot" Reagenzien

# ROTEM Messprinzip



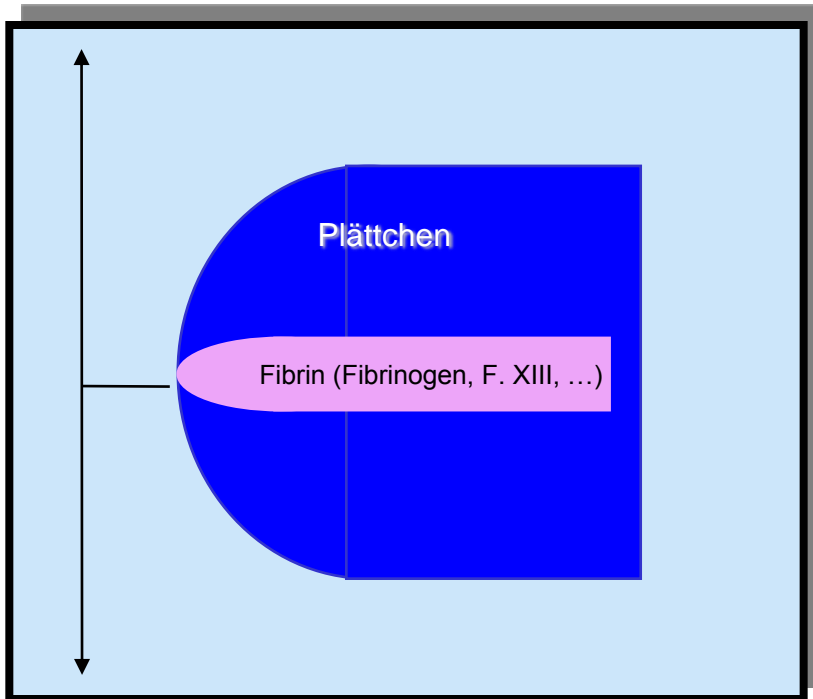
# Parameter des ROTEM



# Parameter der ROTEM - Analyse

- **CT** (Coagulation Time = Gerinnungszeit)
  - Zeit von Beginn der Messung bis die Gerinnung einsetzt
- **CFT** (Clot Formation Time = Gerinnselformierungszeit)
  - Zeit ab dem Beginn der Gerinnung bis eine Gerinnselfestigkeit von 20 mm erreicht
- **MCF** (Maximum Clot Firmness = Gerinnselfestigkeit)
  - maximale mechanische Ausprägung des Gerinnselfs
- **ML** (Maximum Lysis = Maximale Lyse)
  - Stabilität des Gerinnselfs gegenüber fibrinolytischer Aktivität

# Bedeutung der Gerinnselfestigkeit (MCF, maximal clot firmness)



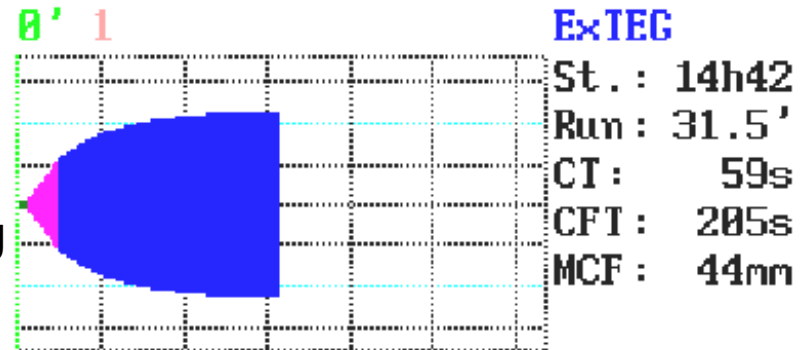
- Drückt die Stärke und Belastungsfähigkeit eines Gerinnsels aus = Qualität
- Wird im perioperativen setting u.a. bestimmt durch
  - Thrombozytenzahl,
  - Fibrinogenkonzentration
  - F. XIII Aktivität
  - Ausmass an kolloidaler Transfusion

# ROTEM-Tests

## EXTEM

Aktivierung der Gerinnung im TEM durch Tissue Factor

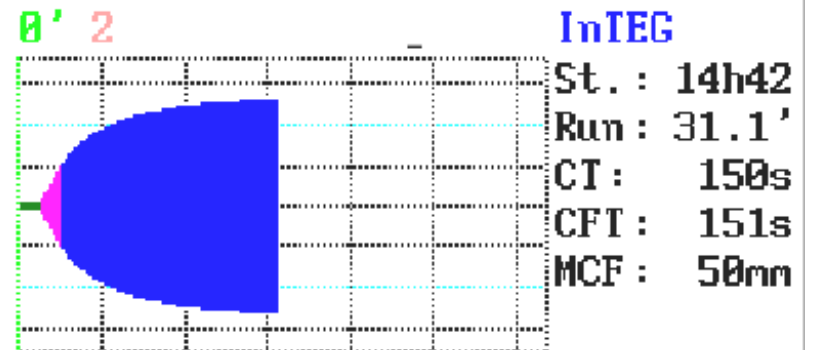
- schnelle Erfassung der Gerinnungselbildung
- Erfassung der Faktoren VII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse



## INTEM

Aktivierung der Gerinnung im TEM durch die Kontaktphase

- Erfassung der Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse

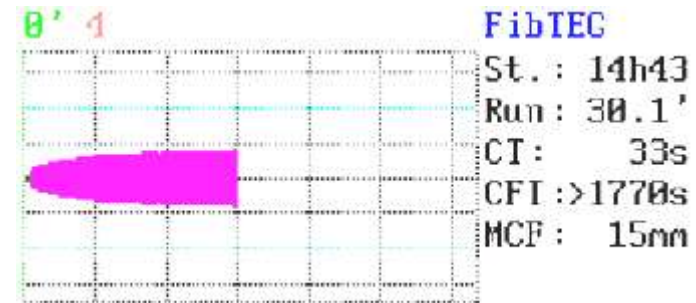


# ROTEM-Tests

## FIBTEM

Aktivierung wie EXTEM  
+ Blockade der Thrombozyten

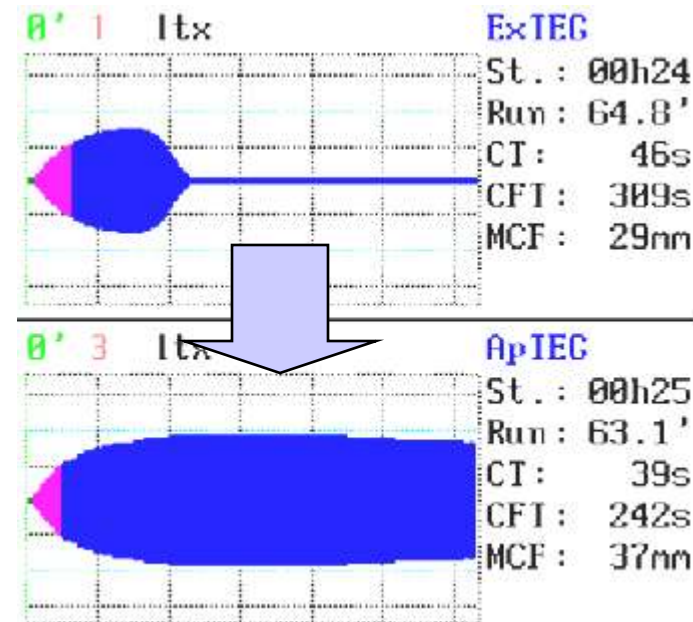
→ Erfassung der Qualität des Fibringerinnsels,  
im wesentlichen abhängig von Fibrinogen-  
Konzentration und F. XIII



## APTEM

Aktivierung wie EXTEM  
+ Blockade der Fibrinolyse

→ Erfassung einer (Hyper-)Fibrinolyse durch  
Darstellung des hemmbaren fibrinolytischen  
Anteils in vitro

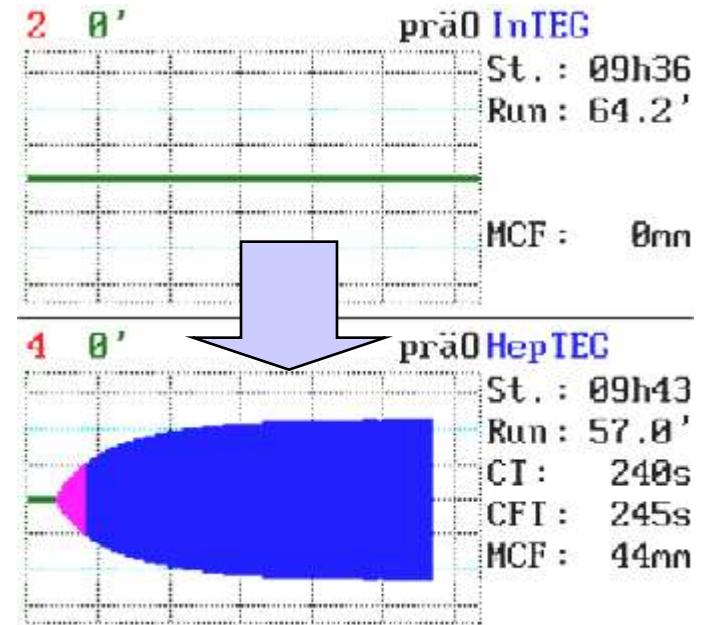


# ROTEM-Tests

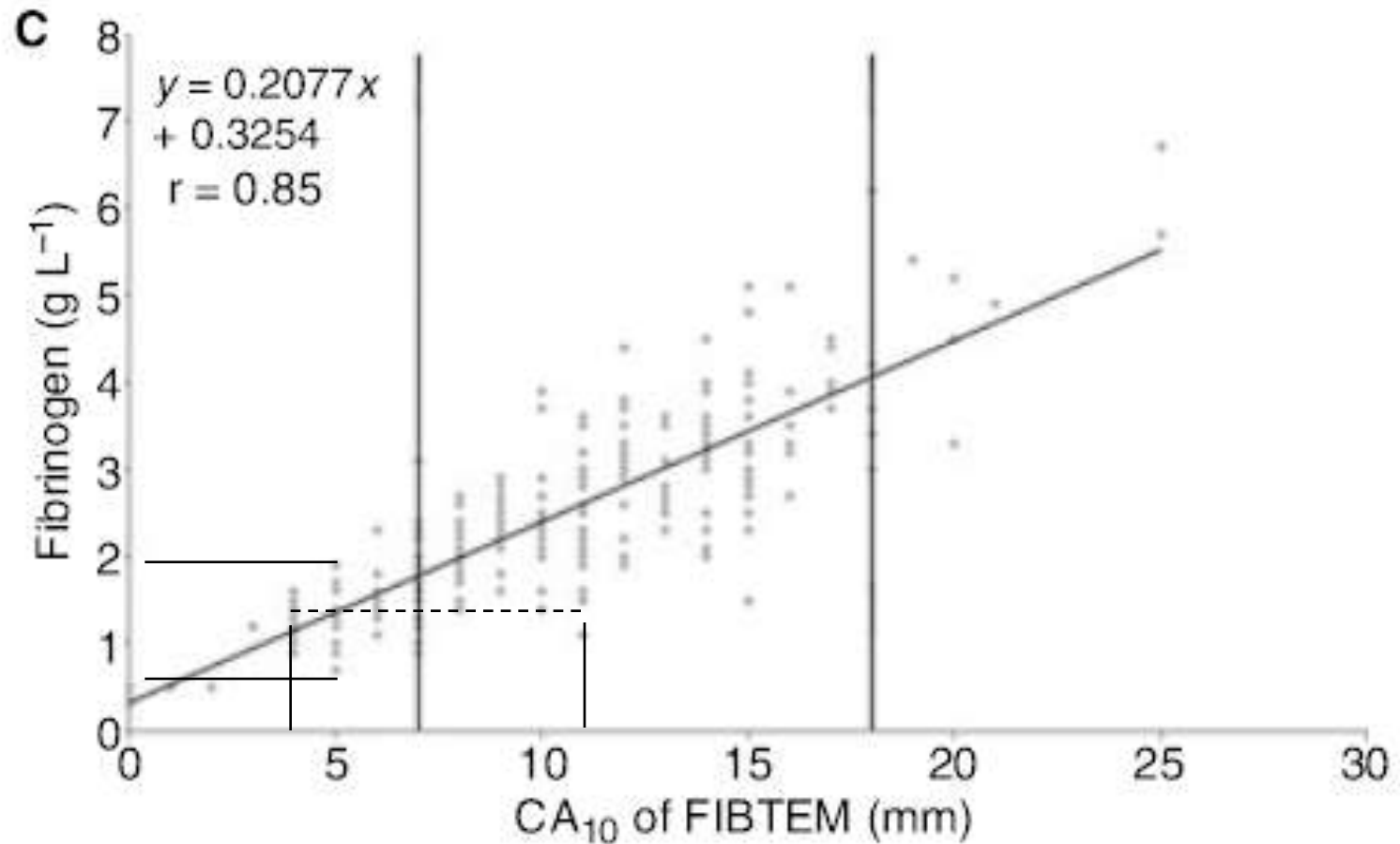
## HEPTEM

Aktivierung wie INTEM  
+Blockade des Heparins

- Erfassung einer Heparinwirkung durch Darstellung des hemmbaren Anteils in vitro
- ermöglicht ROTEM-Analyse während der EKZ



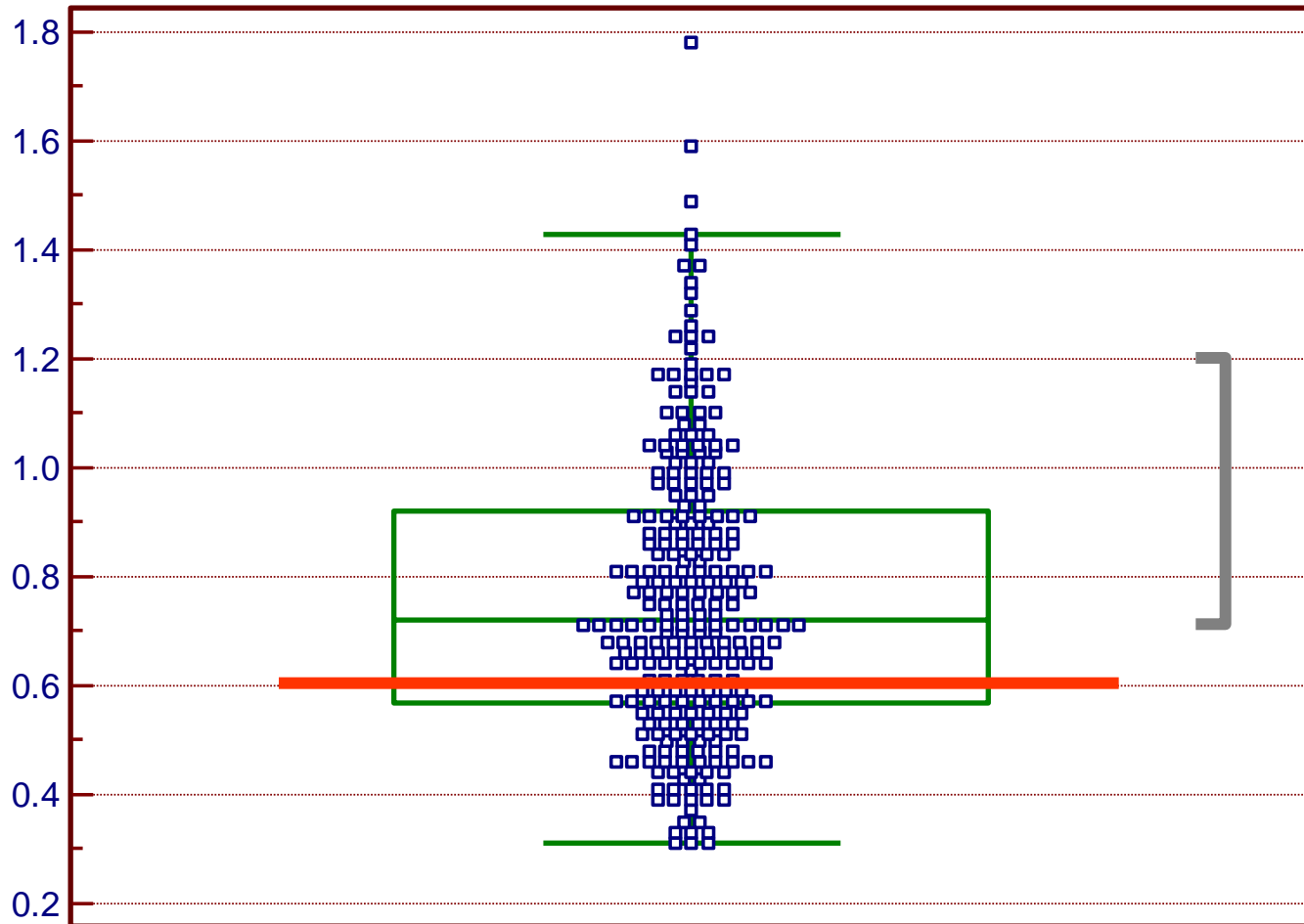
# Fibtem vs. Clauss bei Traumapatienten



# Multivariatanalyse zur MCF Extem auf chirurgischer Intensivstation, (n = 213)

Independent variables	Coefficient	Std.Error	t	P
(Constant)	36.7924			
ASA	0.01362	0.6383	0.0213	0.9830
BMI	0.05895	0.08048	0.733	0.4647
duration	-0.00002209	0.003647	-0.00606	0.9952
fibrinogen	2.3449	0.3097	7.571	<0.0001
plts	0.04184	0.004818	8.685	<0.0001
F. XIII	7.8858	2.0472	3.852	0.0002
crystaloids	0.00001363	0.000518	0.0263	0.9790
colloids	-0.001284	0.0006139	-2.091	0.0378

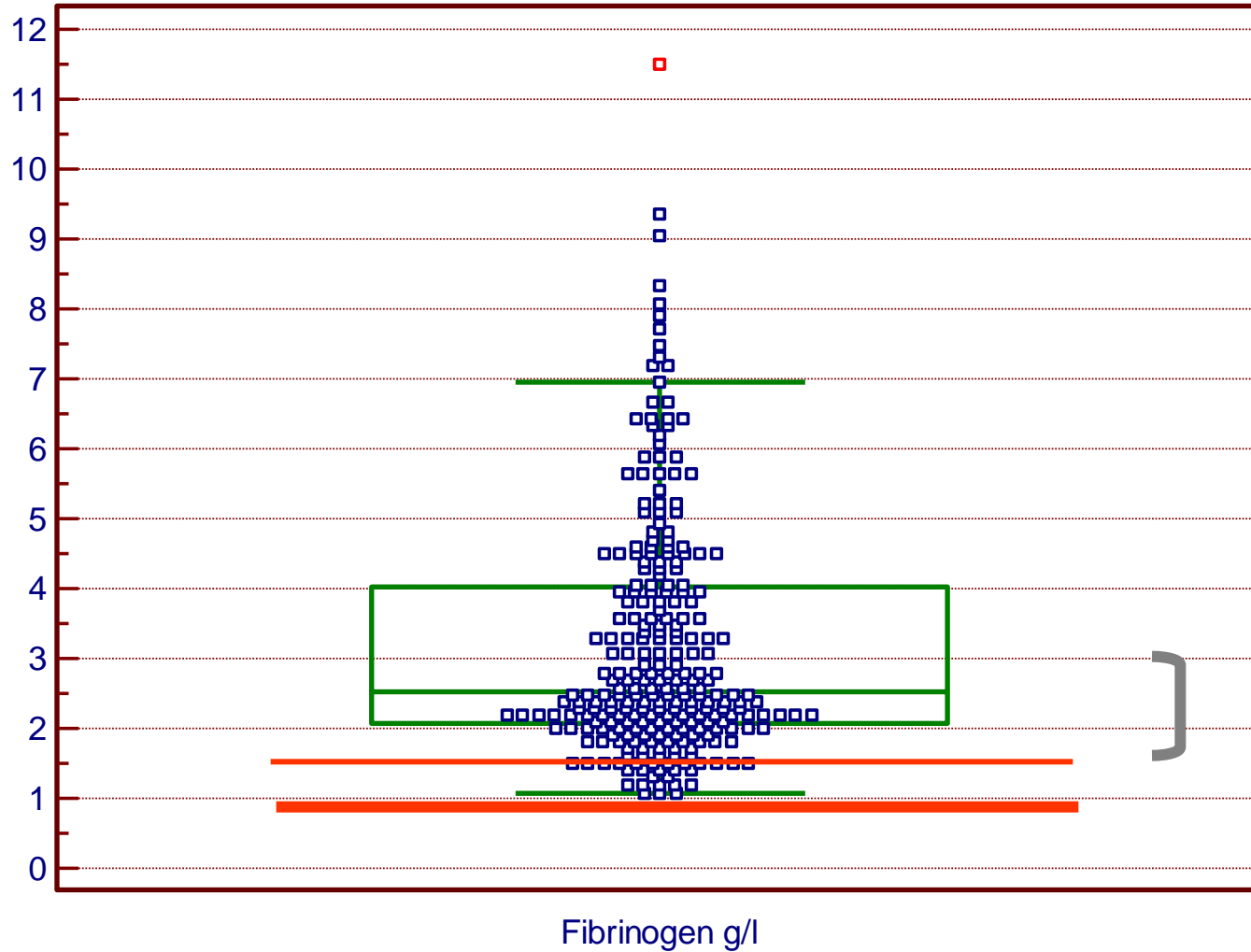
# CHIPS KSSG F. XIII, n = 270



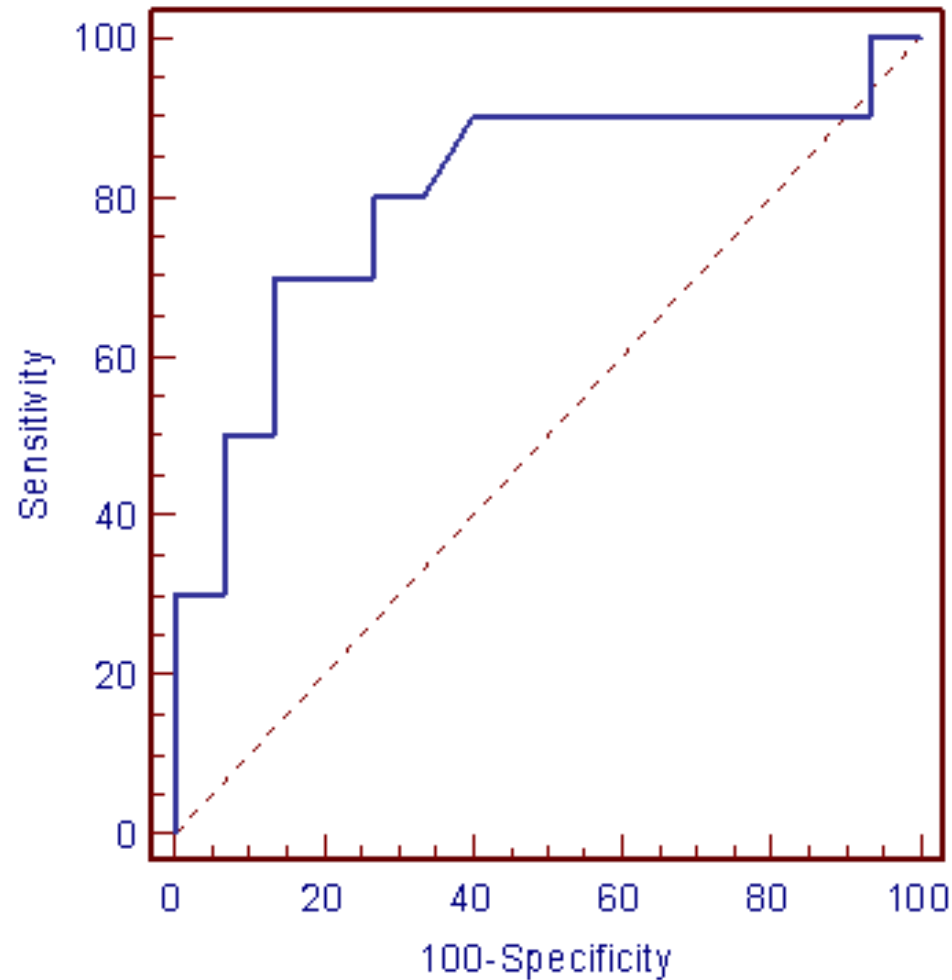
F. XIII activity (%)

unpublished

# CHIPS KSSG Fibrinogen, n = 270



# F. XII Bestimmung auf Rotem (?) St. Galler Assay - Prototyp



# Beurteilung der ROTEM-Analyse

erfolgt zeitabhängig (dynamische Parameter)

- *gestörte Gerinnungsaktivierung*: verlängerte Gerinnungszeit (CT)
  - mögliche Ursachen: Faktorenmangel, Heparineffekt
  - Vergleich INTEM / HEPTM erlaubt Detektion eines Heparineffekt
- *abnormale Gerinnselformung*: verlängerte Gerinnselformungszeit (CFT) und / oder eine verminderte Gerinnselfestigkeit (MCF)
  - normale MCF Fibtem bei reduzierter MCF Extem: Thrombozyten-Mangel ?
  - reduzierte MCF Fibtem bei reduzierter MCF Extem: Faktor Mangel ?
- *(Hyper-)Fibrinolyse* bei übermässiger Auflösung des Gerinnselfs (Definition: ML > 15%)
  - evt. auch Verkürzung der CT im APTEM im Vergleich zum EXTEM bei Vorliegen einer typischen Situation

# Probleme

ROTEM methodenbedingt nicht sensitiv für

- Thrombopathien  
(incl. Aspirin, Clopidogrel, Abciximab etc.)
- von Willebrand
- NMHs, Danaparoid, Fondaparinux, Coumarine

ROTEM ist ein Globaltest:  
kann auch ein Vorteil sein

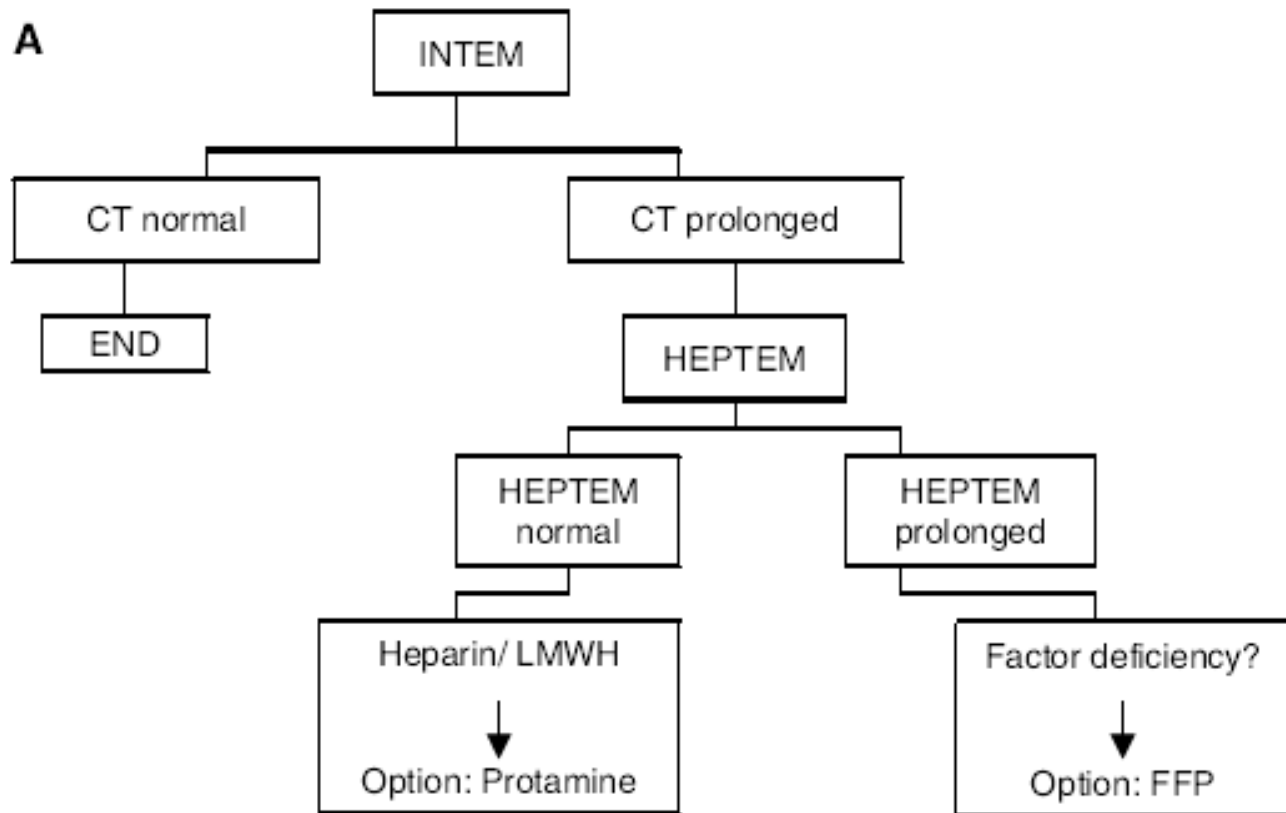
# Schwächen

- die ROTEM - Analyse erlaubt (bisher ?) keine Einzelfaktoranalysen
- das "Bild" des ROTEM entspricht nicht zwangsläufig dem klinischen Bild (wie bei aller Laboranalytik)
- POCTs sind schlechter standardisiert als die zentralisierte Diagnostik

# Stärken

- ROTEM- Analyse erlaubt rasch eine für die Differentialtherapie notwendige und ausreichende Differentialdiagnostik von Gerinnungsstörungen
- die "turn around time" des ROTEM erlaubt einen raschen Therapieentscheid beim blutenden Patient
- Potential zur Minimierung des Einsatzes von Blutprodukten

# Algorithmus zu postoperativem Prozedere bei Blutung nach Kardiochirurgie



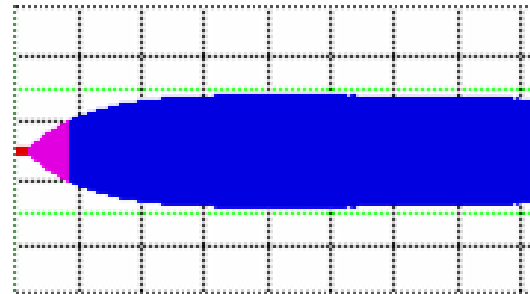
# Fallbeispiele

## EXTEM

## INTEM

1 Ø

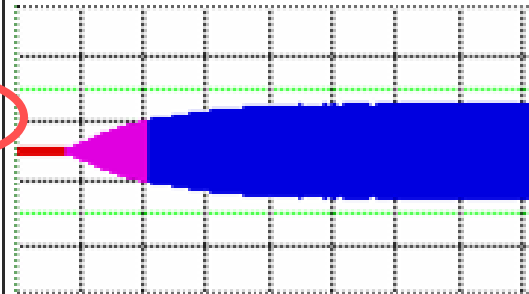
ExTEG



St. : 21h06  
Run : 93.7'  
MCF : 36mm  
CT : 89s  
CFT : 405s  
A5 : 16mm

2 Ø

InTEG



St. : 21h06  
Run : 93.7'  
MCF : 31mm  
CT : 435s  
CFT : 779s  
A5 : 9mm

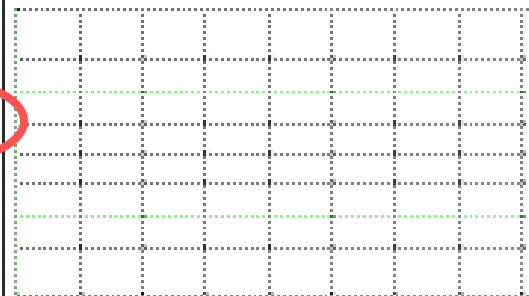
3 Ø

FibTEG



St. : 21h08  
Run : 93.7'  
MCF : 9mm  
CT : 127s  
A5 : 5mm

4 Ø



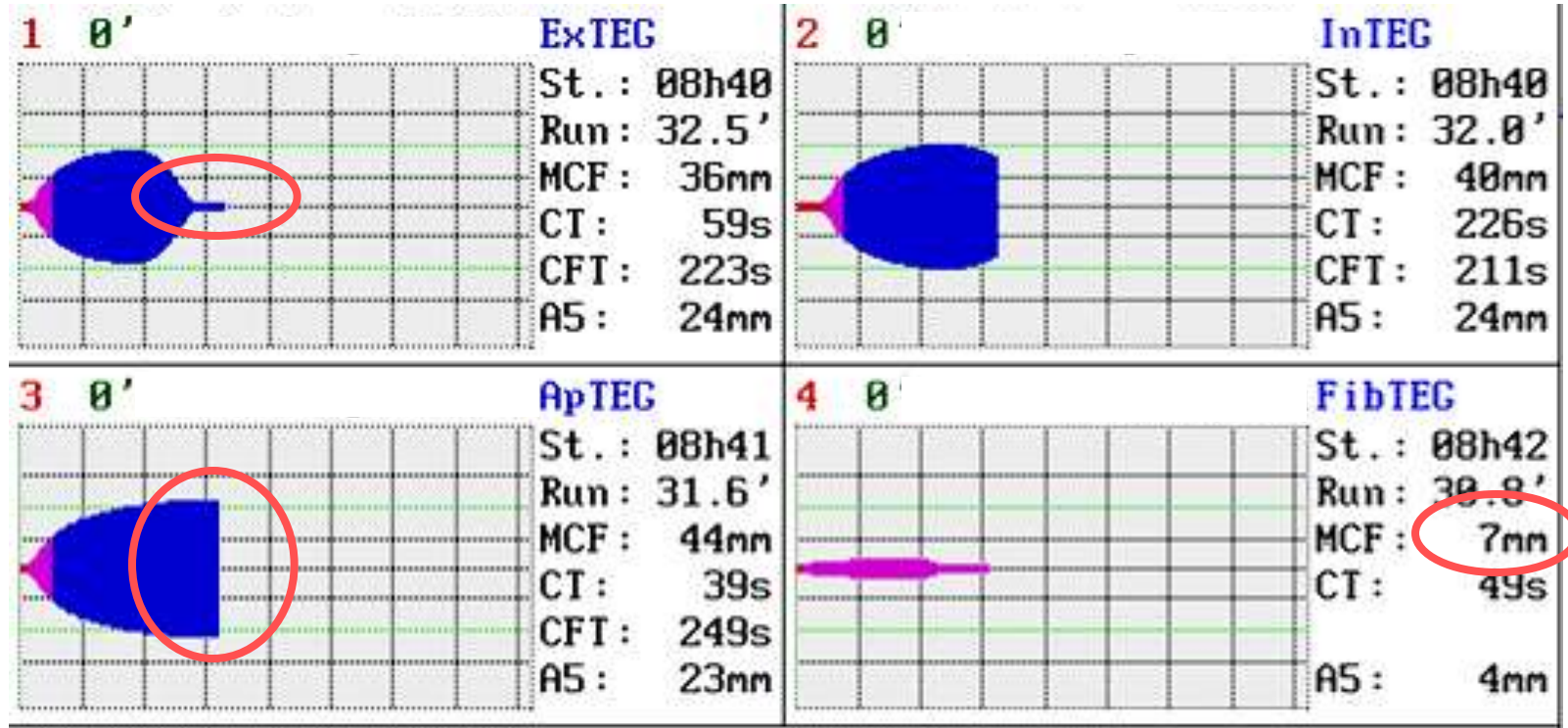
## FIBTEM

Interpretation ?

# Fallbeispiele

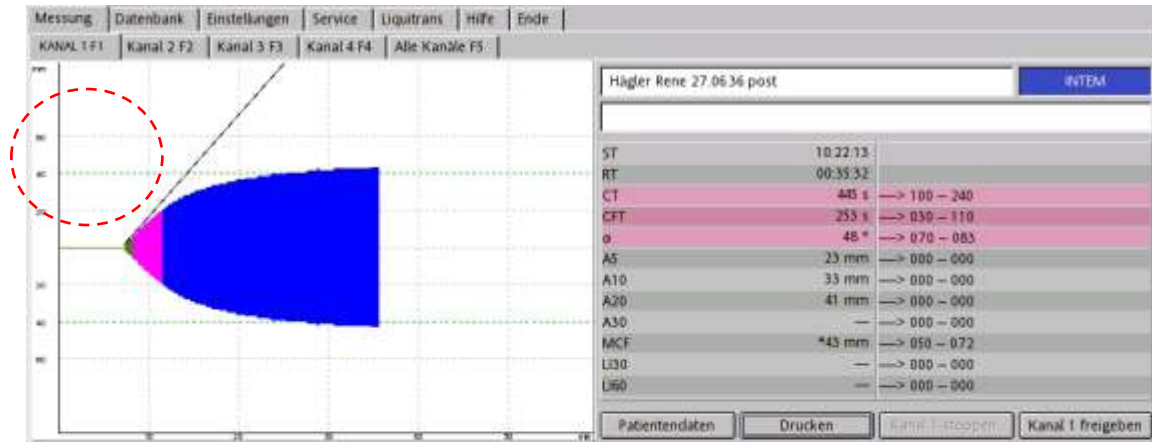
## EXTEM

## INTEM

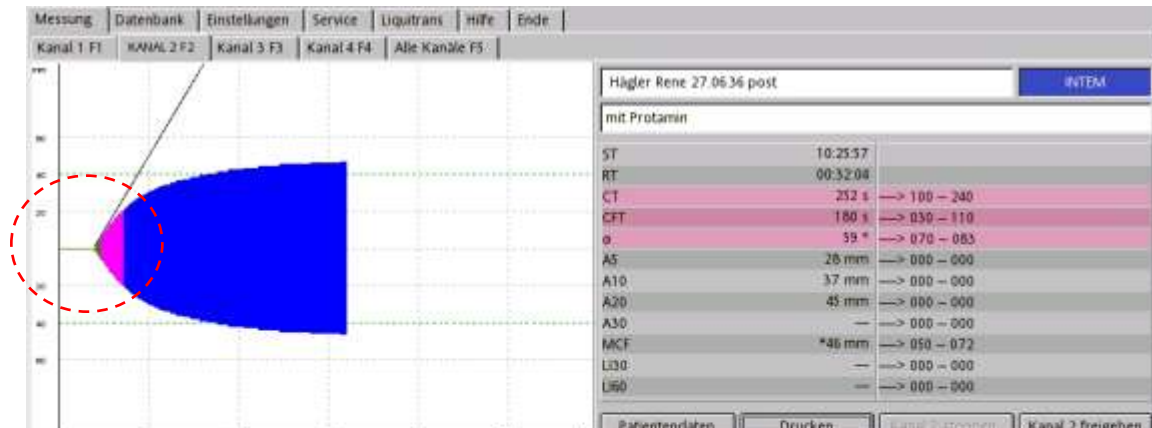


Interpretation ?

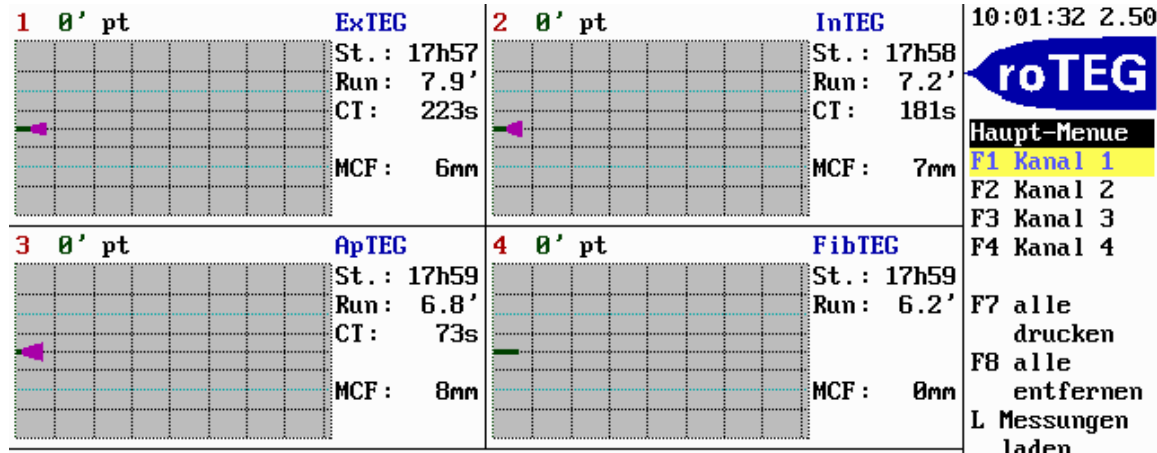
**CT-Verlängerung  
post-bypass**



**Korrektur durch  
Protamin**



# Polytrauma (1)



## Motor cycle accident:

Severe brain and skull trauma

Different fractures

Ruptures of renal artery, spleen and intestine

TEMs at admission at 17.57 h

Severe coagulopathy with

-Massive hyperfibrinolysis (suspected from partly correction of EXTEG by APTEG). → Aprotinin infusion

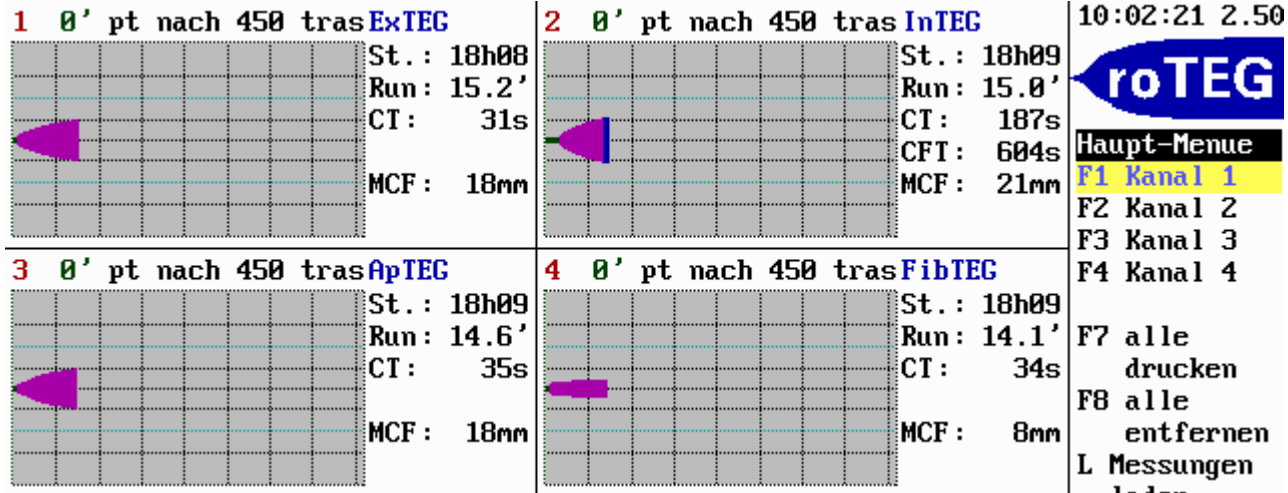
-Severe fibrin deficiency, MCF= 0 in FIBTEG

→ Infusion of FFP and fibrinogen concentrate

- Disturbed platelet function: CFT in INTEG > 350 s (reaction not completed)

→ Infusion of platelet concentrates

# Polytrauma (2)

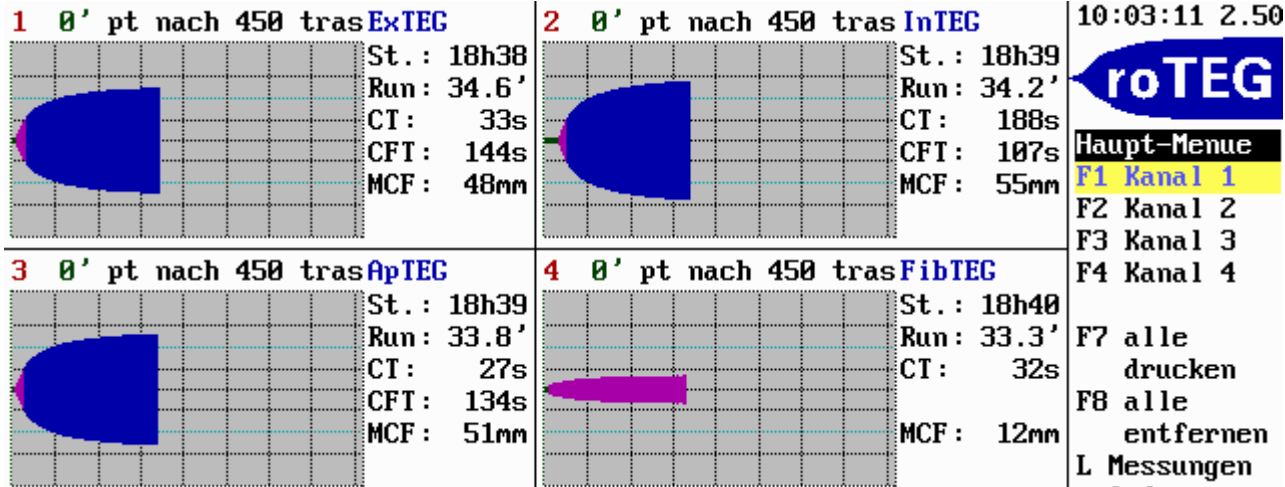


18. 08 h

11 minutes later: **Ex vivo** monitoring indicates still bad haemostasis situation but confirms that **coagulopathy seems partly responsive to therapy**

Still poor coagulation pattern in INTEG (CFT very pathological) → **Additional platelets are given**

# Polytrauma (3)



18. 38 h

41 minutes later::

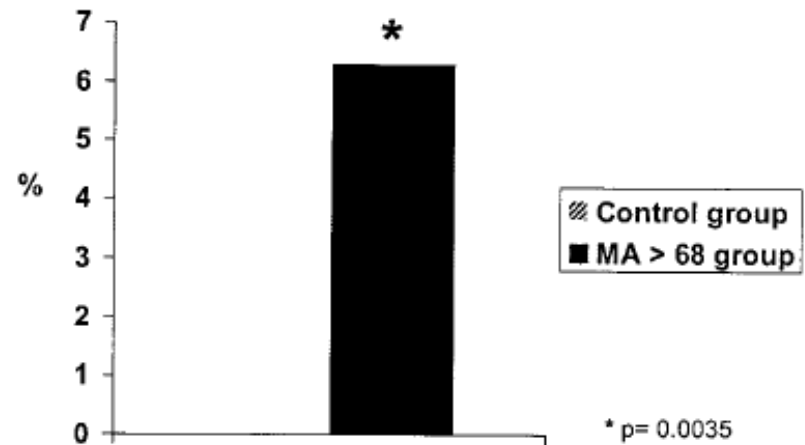
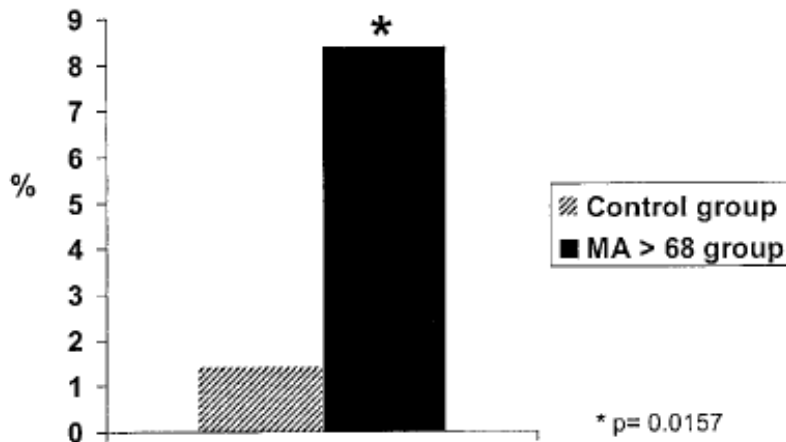
Complete normalisation of haemostasis **ex vivo**

# Thrombelastographie-Anwendungen perioperativ in anderer Indikation als Blutungsneigung

## Thromboelastography Maximum Amplitude Predicts Postoperative Thrombotic Complications Including Myocardial Infarction

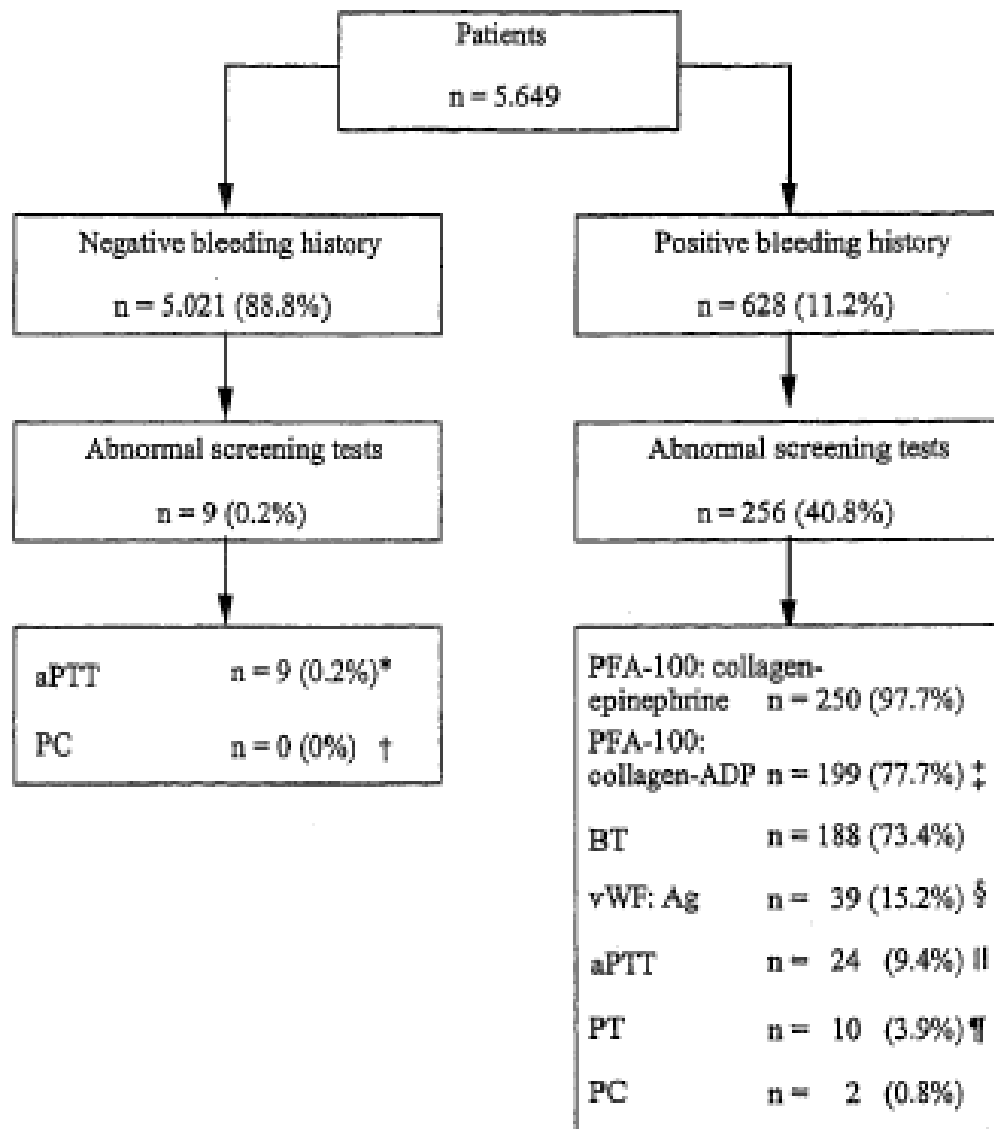
Douglas J. McCrath, MD, Elisabetta Cerboni, Robert J. Frumento, MS, MPH, Andrew L. Hirsh, BS, and Elliott Bennett-Guerrero, MD

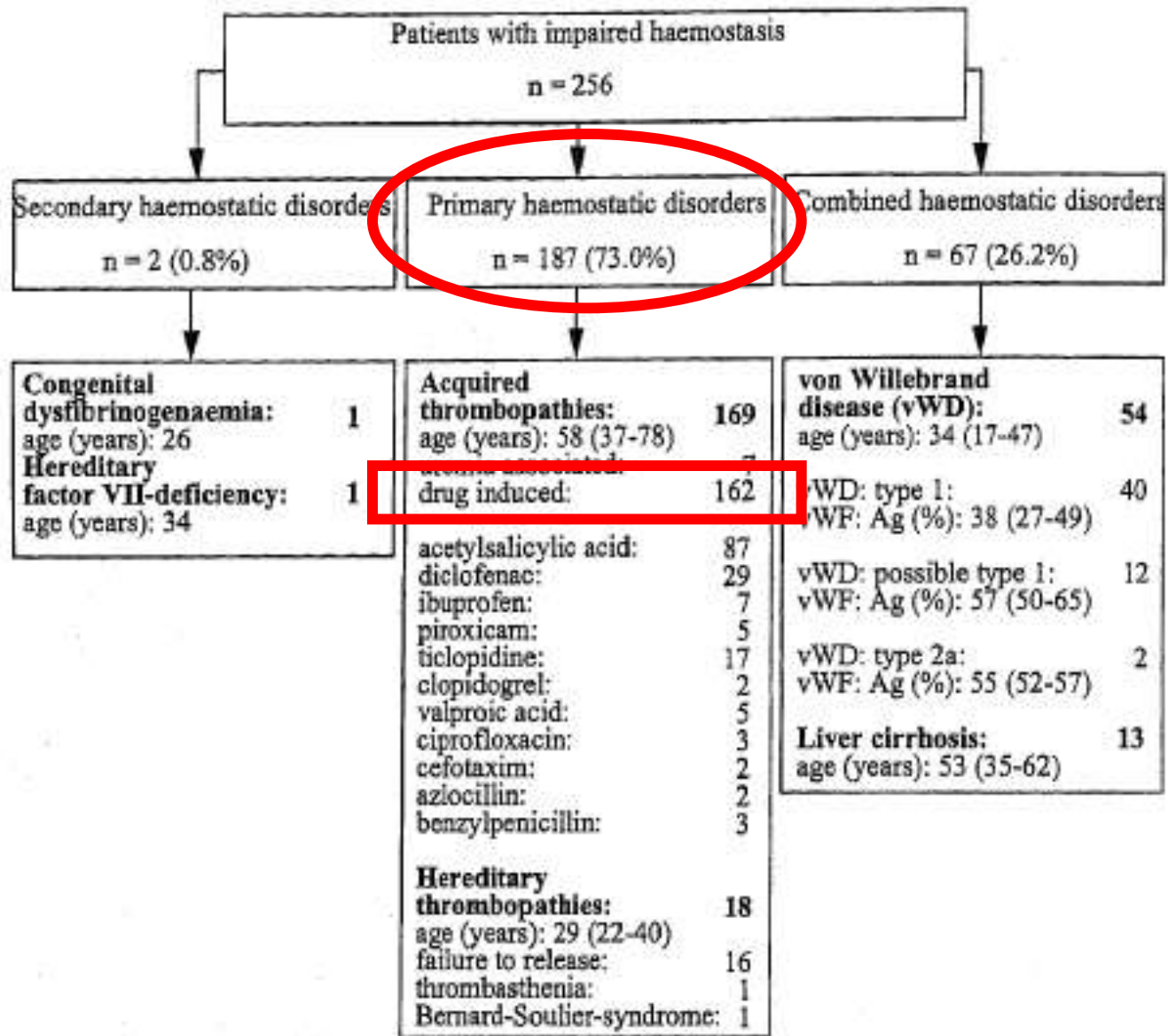
Department of Anesthesiology, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, New York



- Überblick
- ROTEM – Grundlagen und Anwendung
- **Multiplate – Grundlagen und Anwendung**

PREOPERATIVE IDENTIFICATION OF IMPAIRED HEMOSTASIS



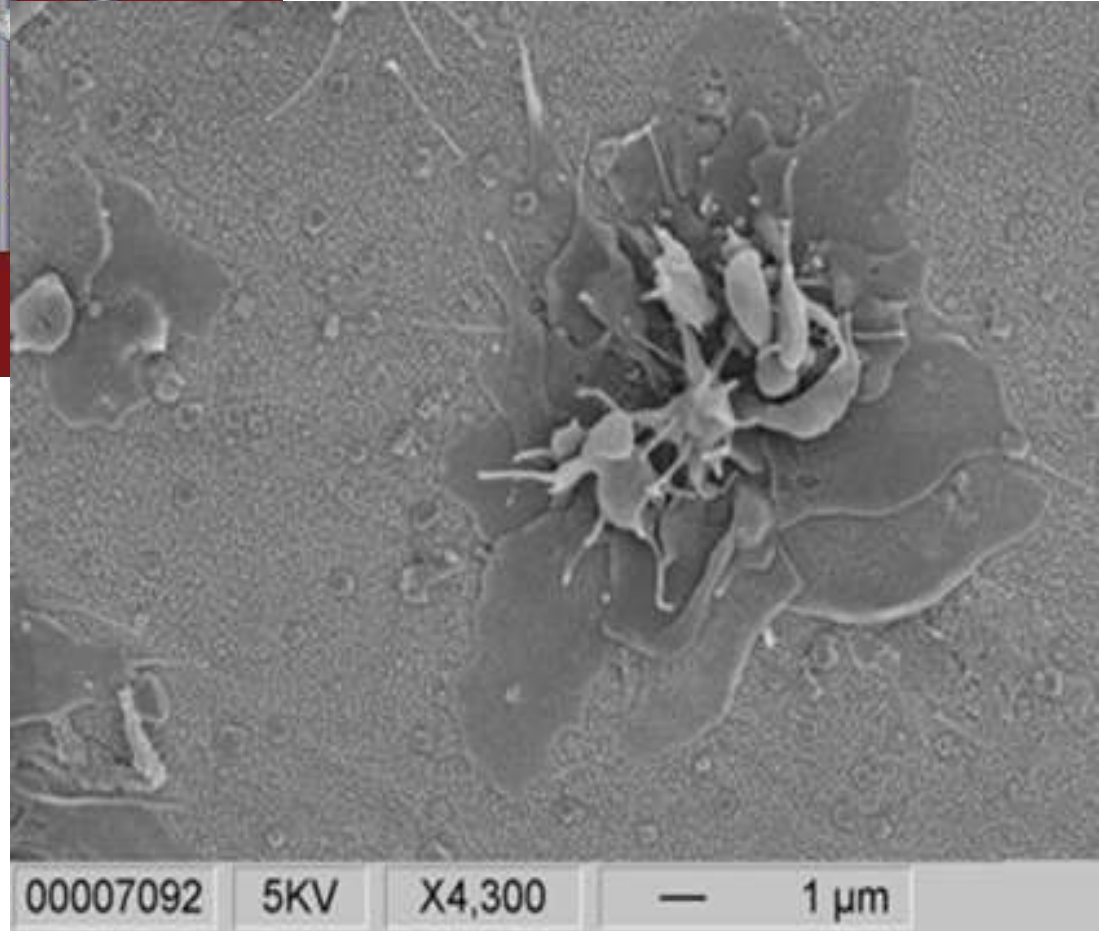
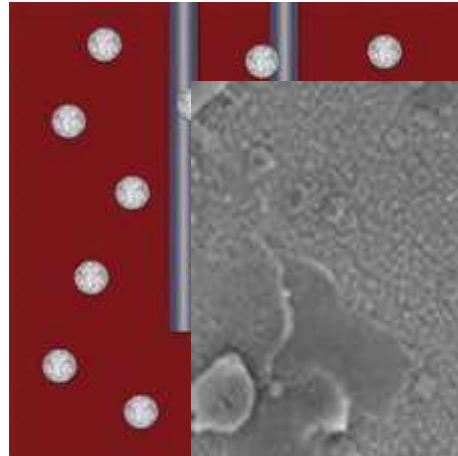
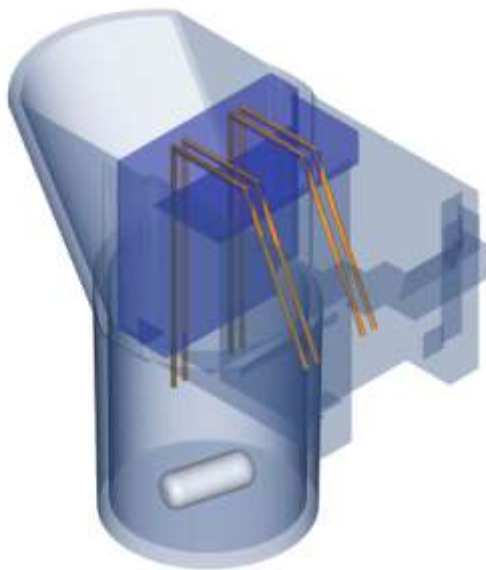


# Multiplate ("MULTIple PLATElet function analyzer")

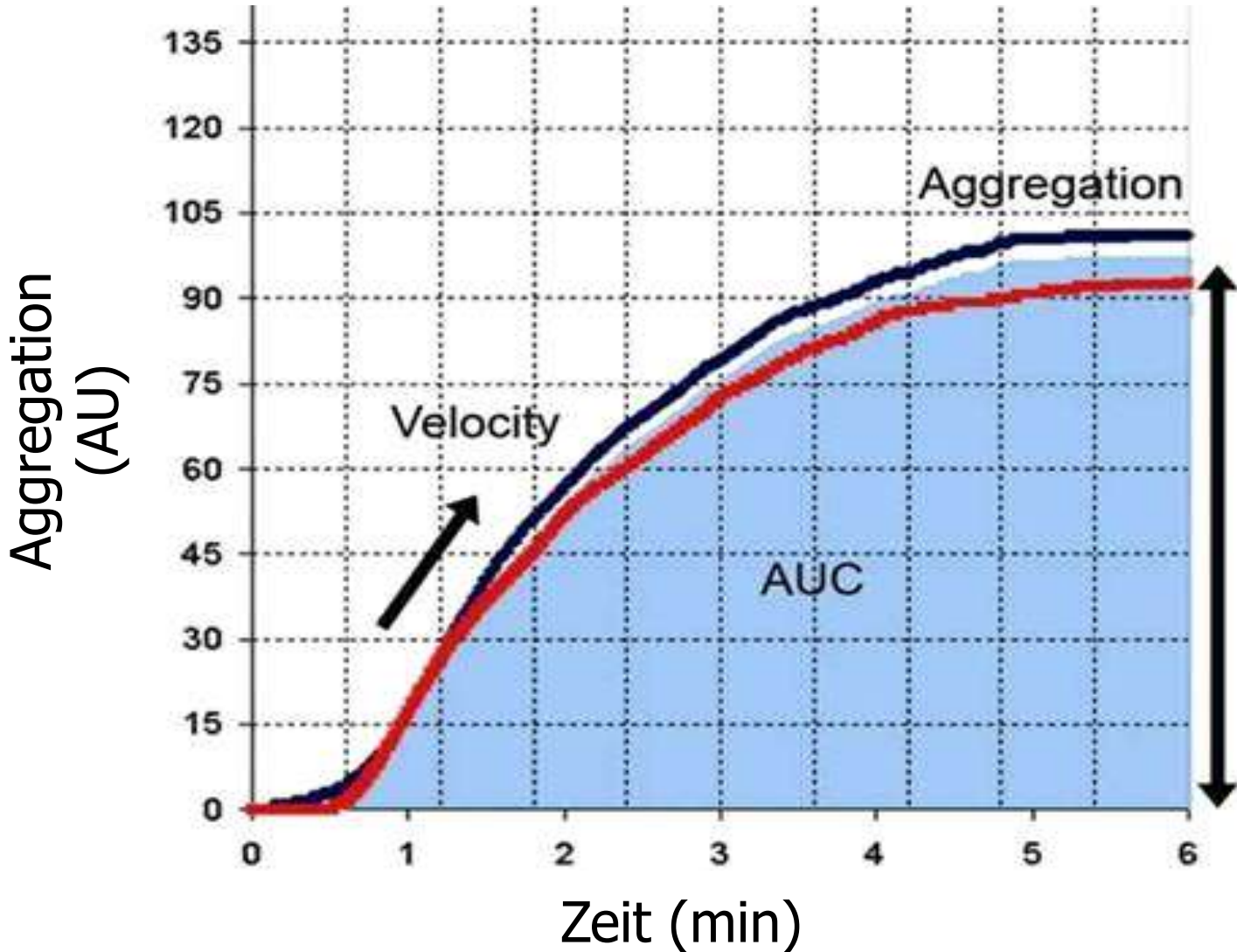
- Vollblut-Impedanzaggregometrie
- erlaubt kurze Verarbeitungszeit



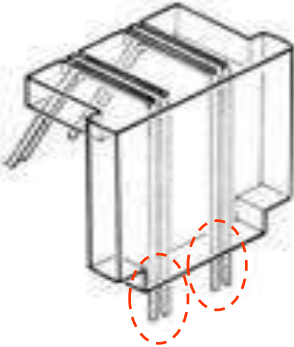
# Prinzip der Multiplate-Analyse



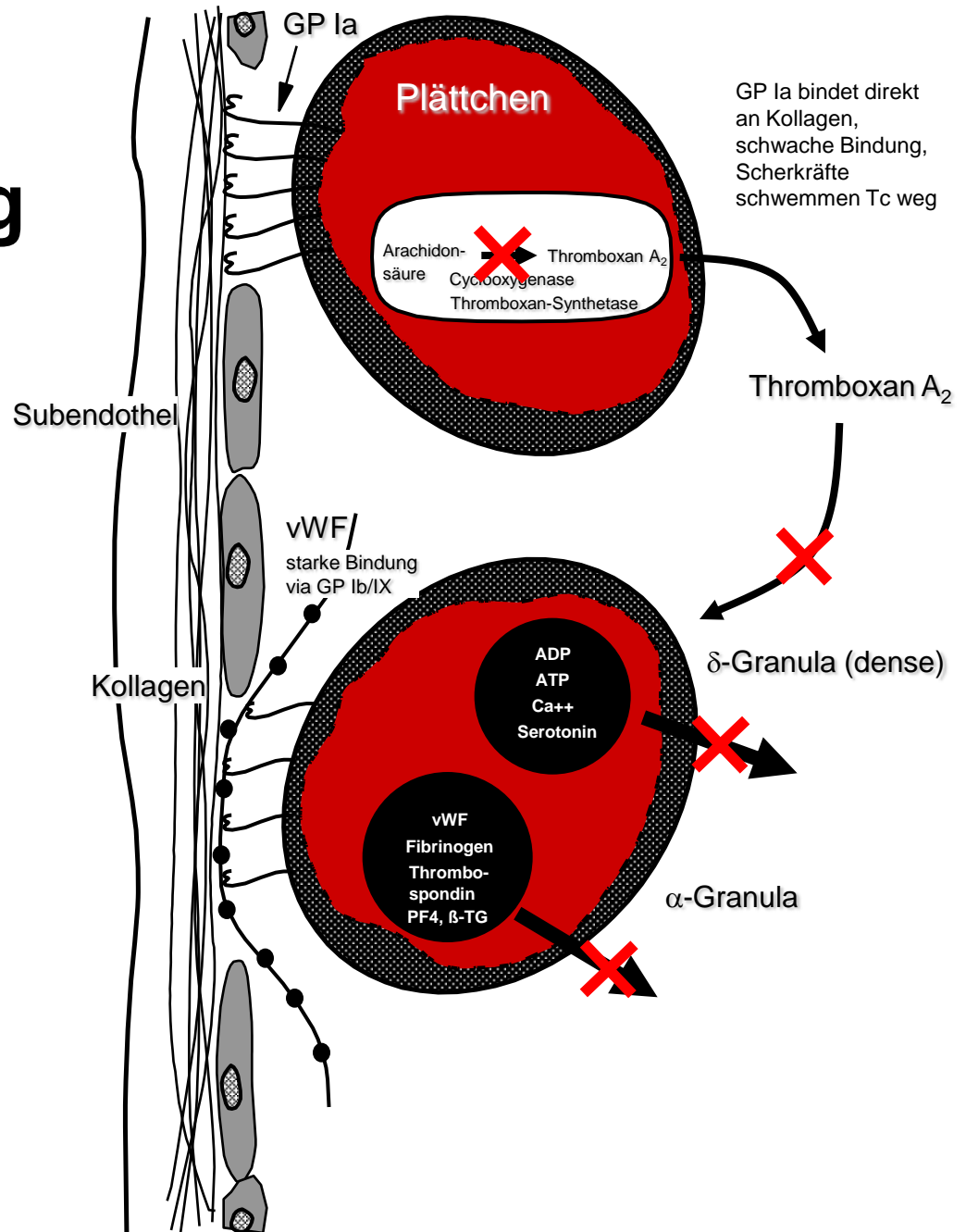
# Multiplate ("MULTIple PLATElet function analyzer")



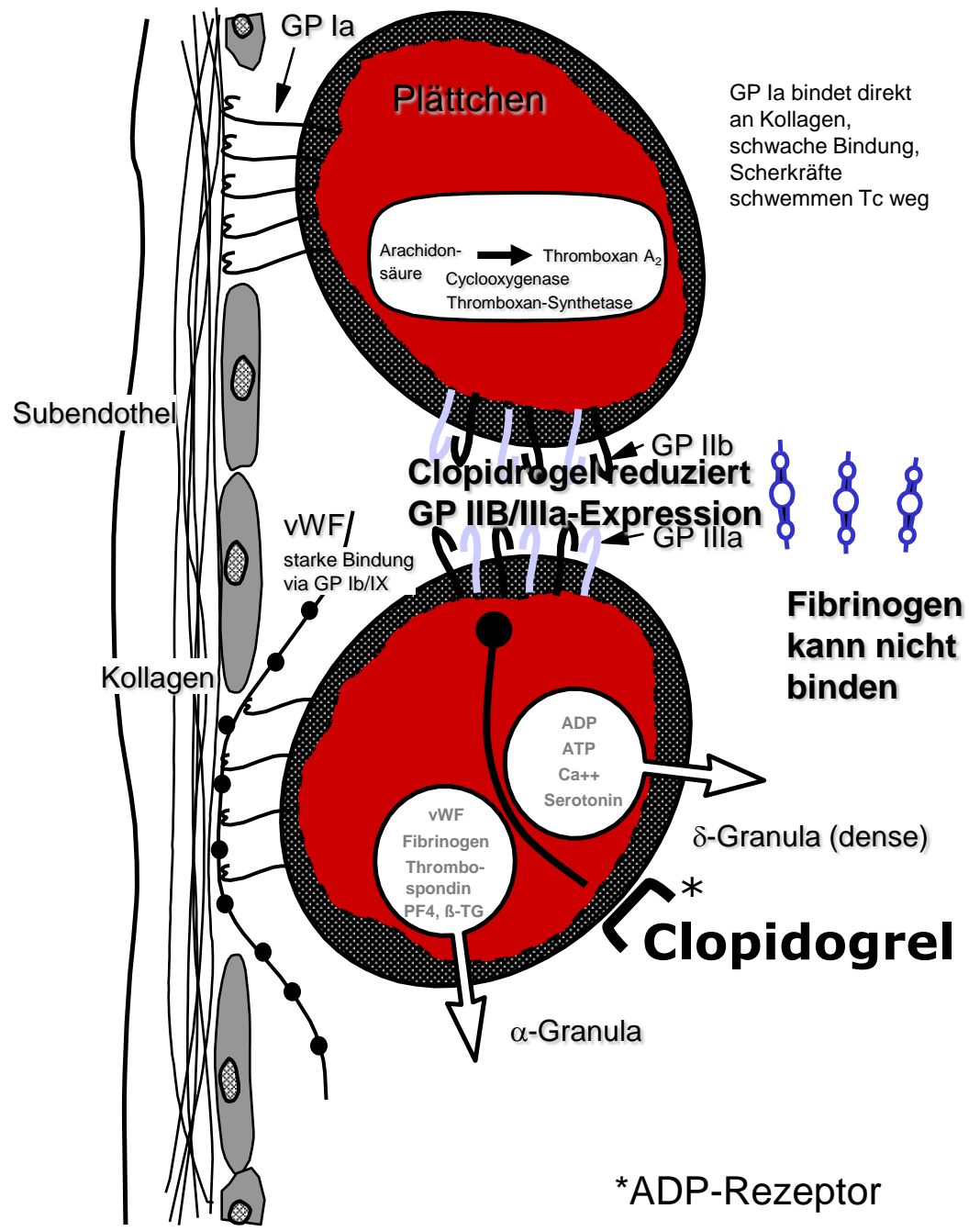
Sensor 1+2



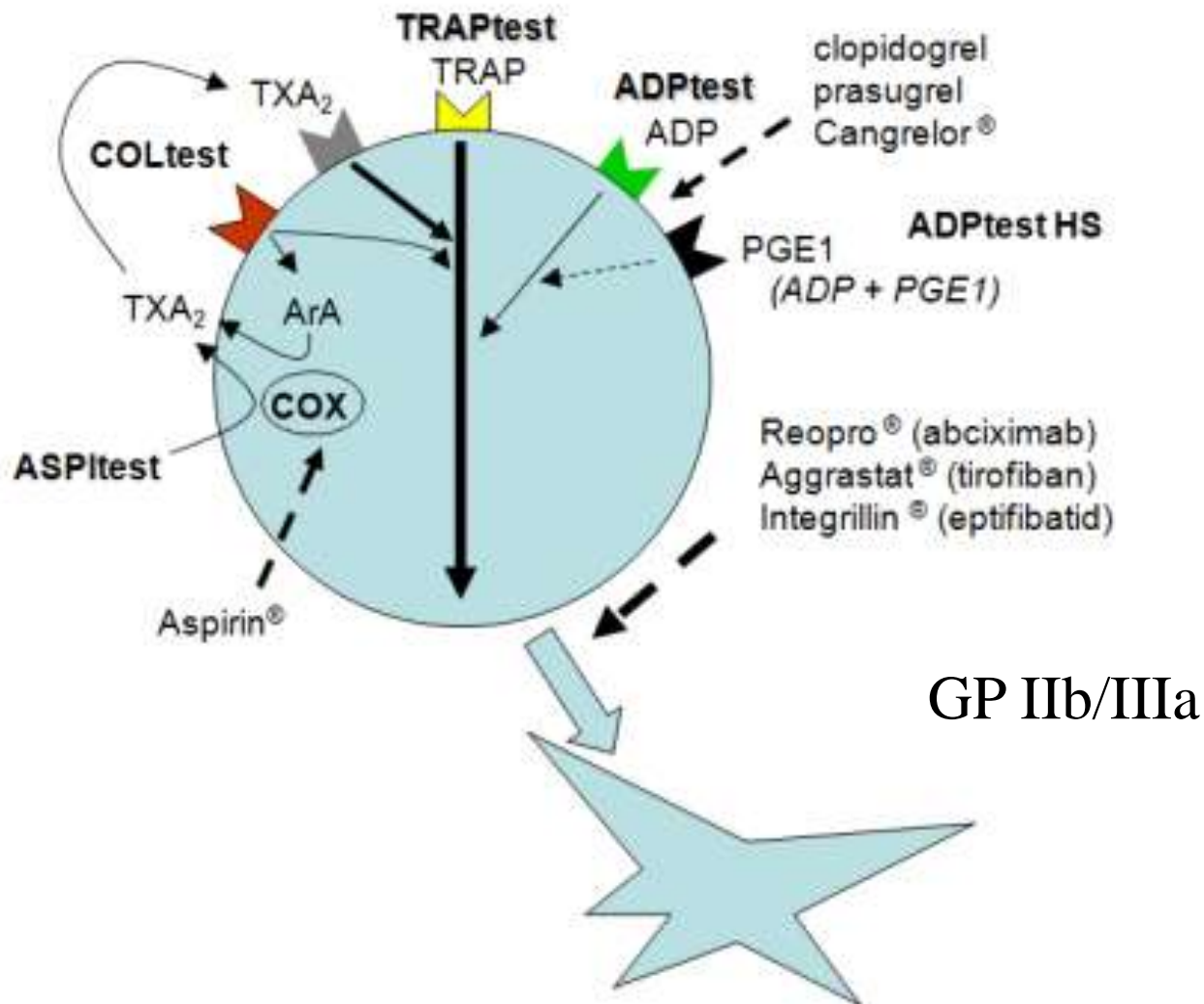
# Aspirin-Wirkung



# Clotidogrel-Wirkung



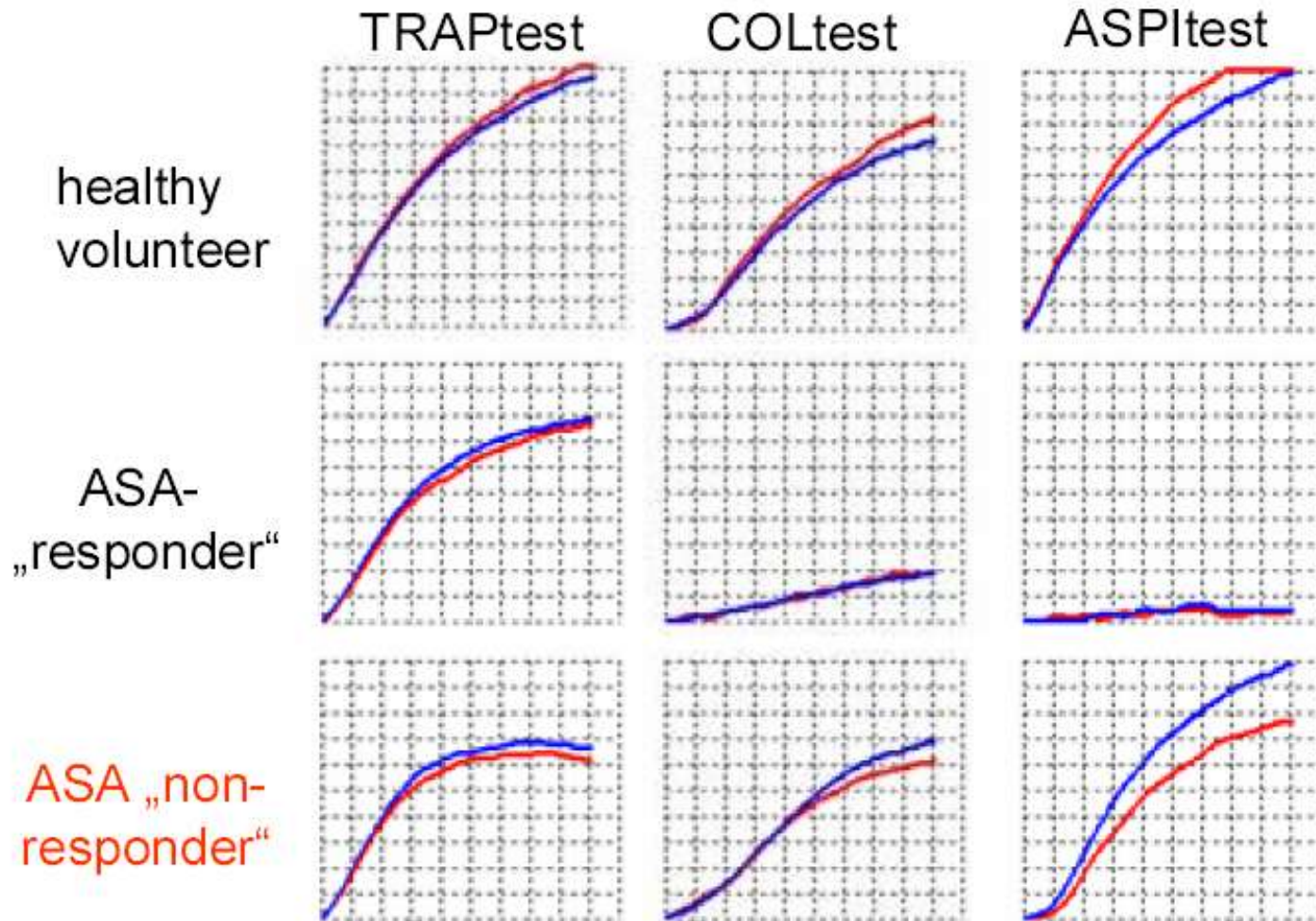
# Prinzip der Multiplate-Analyse



# Multiplate ("MULTIple PLATElet function analyzer")

- Vollblut-Impedanzaggregometrie
- fünf Kanäle für verschiedene Aktivatoren:
  - Arachidonsäure:
    - erlaubt Beurteilung physiologischer Aktivatoren
    - erlaubt Beurteilung des Einflusses von ASA
  - ADP:
    - erlaubt Beurteilung physiologischer Aktivatoren
    - erlaubt Beurteilung des Einflusses von Clopidogrel
  - Kollagen, TRAP:
    - erlaubt Beurteilung physiologischer Aktivatoren

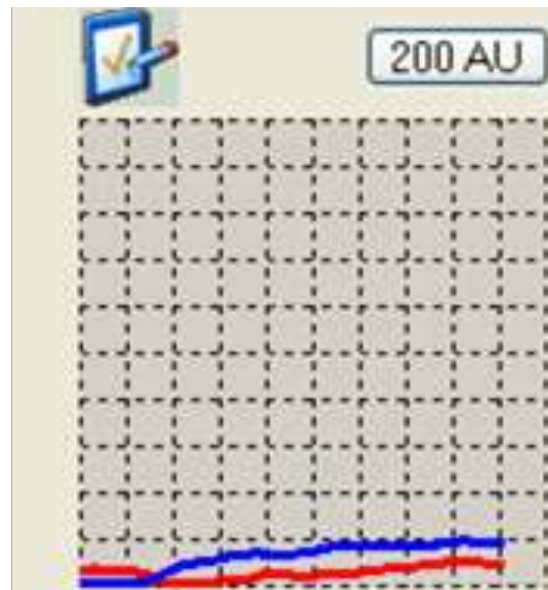
# Normal- und Behandlungsbefund unter ASS



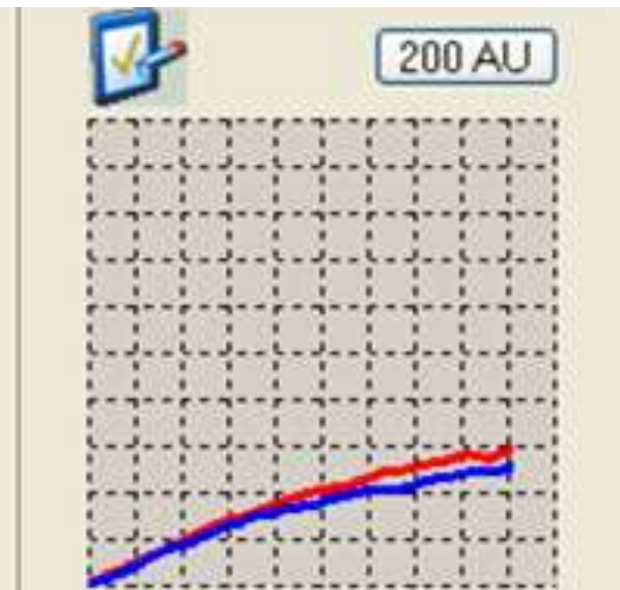
# Therapie mit ASS plus Clopidogrel

zunehmend relevante Fragestellung bei Hochrisiko-Patienten bzw. Patienten mit in-stent-Thrombose

**ASPItest**



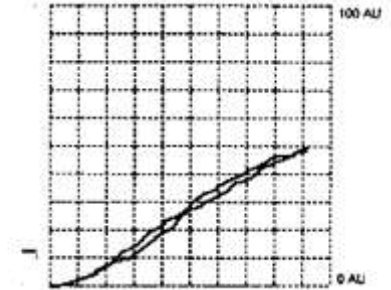
**ADPtest**



# Patientin mit 2x in-stent Thrombose

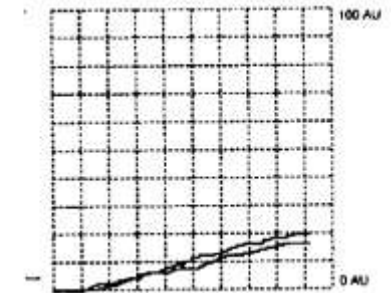
Clopidogrel 75 mg

**ADPtest (Citratblut), Version 1**  
07. Aug. 2007, 11:53:42  
**223 AU\*min.**  
RUO: 49.1 AU  
RUO: 5.9 AU/min.

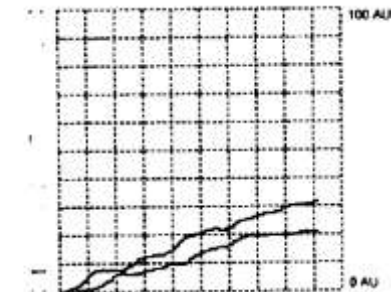


Clopidogrel 150 mg

**ADPtest (Citratblut), Version 1**  
08. Aug. 2007, 12:42:36  
**81 AU\*min.**  
RUO: 18.8 AU  
RUO: 2.8 AU/min.



**ADPtest (Citratblut), Version 1**  
09. Aug. 2007, 09:17:22  
**136 AU\*min.**  
RUO: 27.0 AU  
RUO: 4.3 AU/min.



Clopidogrel 150 mg

2007.08.13.2205

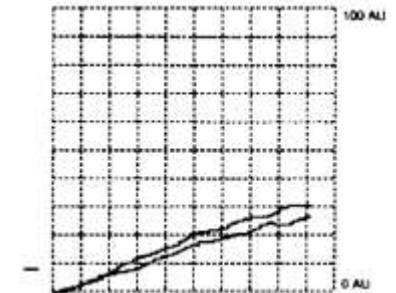
**ADPtest (Citratblut), Version 1**

13. Aug. 2007, 13:35:51

**141 AU\*min.**

RUO: 28.9 AU

RUO: 3.6 AU/min.



Clopidogrel 225 mg

2007.08.15.2082

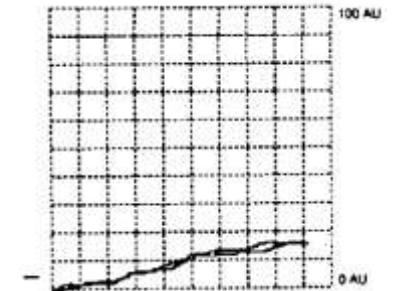
**ADPtest (Citratblut), Version 1**

15. Aug. 2007, 09:13:28

**83 AU\*min.**

RUO: 16.9 AU

RUO: 3.2 AU/min.



2007.08.30.2214, cc

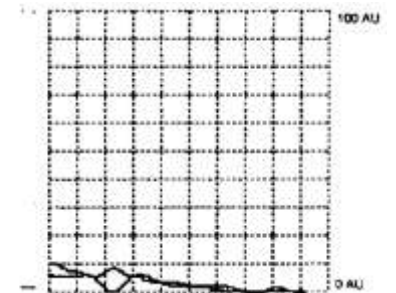
**ADPtest (Citratblut), Version 1**

30. Aug. 2007, 17:42:25

**31 AU\*min.**

RUO: 1.1 AU

RUO: 4.4 AU/min.



# Zusammenfassung

- "neuen" Vollblutmethoden: rasches (Therapie)monitoring
- wesentlicher Vorteil: beschleunigte Analytik mit kurzer turnaround Zeit
- wie jede Laboranalytik geben diese Analysen das ex vivo Bild wieder
- vor jedem Therapieentscheid: Klinik betrachten: Patientin/Patient, nicht Resultat therapieren

# Zusammenfassung Rotem

- ROTEM erlaubt in wenigen Minuten schnelle Differentialdiagnose erworbener Gerinnungsstörungen
  - Hyperfibrinolyse
  - Faktordefizit
  - Thrombopenie
- ROTEM nicht empfindlich für v Willebrand, Thrombopathien, Therapeutika ausser UFH
- Potential zur Minimierung des Einsatzes von Blutprodukten

# Zusammenfassung Multiplate

- Multiplate erlaubt in wenigen Minuten schnelle Differentialdiagnose eines Teils der Thrombozytopathien / Therapiemonitoring
  - Einfluss ASS
  - Einfluss Clopidogrel
- unterschiedliche Antikoagulantien (TI vs. Citrat) beeinflussen die Empfindlichkeit der Analytik
- scheint geeignet "non-responder" bzw. "fast metabolizers" zu erkennen und TDM zu betreiben, wenige prospektive Daten

# Haemostasis in Critical Care (HICC)

Arbeitsgruppe "Perioperative  
Hämostase" der GTH,  
20.2.2008, Wiesbaden/D

"HICC academy": HICC für  
Pflegepersonal, Laborpersonal  
und Interessierte, **16.4.2008**,  
St. Gallen, [www.hicc.ch](http://www.hicc.ch)

"HICC Herbstkonferenz":  
interdisziplinäres Symposium  
**12./13.9.2008**, St. Gallen,  
[www.hicc.ch](http://www.hicc.ch)

