

Point-of-Care Gerinnungsmanagement mittels ROTEM®-Analyse

Michael Gregor ((Autorenzeile))

In den letzten Jahren hat sich in vielen Kliniken die Thromboelastometrie (ROTEM®) zur zeit- und patientennahen Gerinnungsdiagnostik etabliert. Die Gerinnungstherapie hat sich durch Einführung von ROTEM® und der Implementierung entsprechender Behandlungsalgorithmen vom "Giesskannenprinzip" hin zu einer raschen und zielgerichteten Therapie entwickelt. Dieser Artikel soll einen Überblick über die Messmethode und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geben.

Einleitung

Die klassischen Standardgerinnungstests, Quick-Test bzw. International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) eignen sich für die präoperative Abklärung von gewissen Gerinnungsstörungen (z.B. Hämophilie) und zur Überwachung einer Therapie mit oralen oder intravenösen Antikoagulanzen. Für diese Indikationen wurden die Tests auch entwickelt. Für die perioperative Überwachung und Diagnostik von Gerinnungsstörungen sind sie jedoch wenig geeignet [1].

Ausserdem sind die Standardgerinnungstest durch den Transport in das Zentrallabor und die dort notwendigen Bearbeitungsschritte wie Zentrifugieren zeitaufwendig. Die Ergebnisse liegen meist erst nach 30 bis 60 Minuten vor [2]. Dadurch entsteht eine Beobachtungslücke und die Therapie kann sich verzögern. Klassische Gerinnungstests liefern zudem keine Informationen über die Gerinnungsdynamik und die Stabilität des Gerinnsels (engl. clot). Die primäre Hämostase, die Fibrinpolymerisierung und die Plättchen-Fibrin-Interaktion werden nicht erfasst. Schliesslich kann eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse nicht zuverlässig diagnostiziert werden.

Fallbeispiel

Eine 44-jährige Patientin wurde als Fussgängerin im Stadtgebiet von einem Lastwagen überrollt. Am Unfallort war die Patientin noch ansprechbar, jedoch kreislaufinstabil. Nach notärztlicher Versorgung wurde sie bodengebunden in den Schockraum des örtlichen Universitätsspitals eingeliefert. Bei der Übergabe im Schockraum war kein Blutdruck mehr messbar, der GCS betrug 3 Punkte. Es erfolgte die umgehende Intubation und die Anlage einer invasiven arteriellen Blutdruckmessung über die rechte Arterie radialis. Der erste invasiv gemessene Blutdruck betrug 40/20 mmHg bei einer Herzfrequenz von 120/Minute. Folgende Laborparameter wurden initial gemessen: Hb: 54 g/l, pH: 6.8, BE:-22 mmol/l, Lactat: 15 mmol/l, Quick 32% (INR: 2.1), Fibrinogen 0.7 g/l, aPTT >180 sec., Thrombozyten 39000/ μ l.

Die chirurgische und radiologische Diagnostik ergab folgende Diagnosen:

- Schädelhirntrauma
- instabile mehrfragmentäre Beckenfraktur mit hypovolämem Schock
- Frakturen der Dornfortsätze LWK3-5 sowie der Querfortsätze rechts LWK 3-4 und Deckplatteneinbruch LWK5
- grosse Ablederung Unterschenkel links bis distaler Oberschenkel und Risswunde Fussrücken mit zum Teil frei liegenden Strecksehnen links
- hypodense Läsionen der Milz sowie diffuse in erster Linie postkontusionelle Hypodensität des linken Leberlappens
- Rupturen der A. iliaca interna beidseits

Unter massiver Volumengabe, Einlage eines aortalen Ballons zur Blutstillung und Beckenkompression stabilisierte sich die Kreislaufsituation. Die innerhalb weniger Minuten nach Eintreffen im Schockraum patientennah durchgeführte ROTEM[®]-Analyse zeigte eine fulminante Hyperfibrinolyse mit kompletter Auflösung des Gerinnsels innerhalb von 10 Minuten als Ausdruck der Verletzungsschwere (Abb.1). Weiterhin zeigte das ROTEM[®] einen massiven Gerinnungsfaktorenmangel und ein nicht messbares funktionelles Fibrinogen.

Der APTEM-Test deutet mit einem stabilen Gerinnsel und mit einer maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) von 19 mm neben dem Fibrinogenmangel auch auf einen Thrombozytenmangel hin. Es erfolgte die sofortige Gabe von 2 g Tranexamsäure (Cyklokapron[®], Pfizer, New York, USA) als intravenöser Bolus zur Therapie der Hyperfibrinolyse. Eine Substitution von Gerinnungsfaktoren ohne gleichzeitige antifibrinolytische Therapie ist in dieser Situation weitgehend sinnlos, da die Hyperfibrinolyse und die damit verbundene Blutungsneigung weiterhin bestehen bleibt. Tranexamsäure hemmt die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin und verhindert so die Spaltung von Fibrin. Zur Gerinnungssubstitution wurden initial 6 g Fibrinogen (Haemocomplettan[®], CSL Behring, Marburg, Deutschland) und 1200 I.E. Prothrombinkomplex (Prothrombex[®], Baxter, Deerfield, USA) verabreicht.

Die unmittelbar danach zur Therapieerfolgskontrolle durchgeführte ROTEM[®]-Analyse ergab folgenden Befund (Abb. 2). Die Hyperfibrinolyse war nicht mehr nachweisbar. Das FIBTEM konnte mit einer MCF von 13 mm als ausreichend bezeichnet werden. Im EXTEM und INTEM war die MCF mit 40 bzw. 39 mm weiterhin als unzureichend zu bezeichnen und Ausdruck eines weiterhin bestehenden Thrombozytenmangels. Die deutlich verlängerte Clotting Time (CT) im INTEM deutete auf einen Gerinnungsfaktorenmangel im intrinsischen System hin. Die initiale Gerinnungstherapie konnte jedoch als suffizient bezeichnet werden. Es erfolgte eine diagnostische Laparotomie und die Gefäßblutungen wurden durch ein angiologisches Coiling versorgt.

Insgesamt wurden der Patientin während der initialen Diagnostik und Therapie 12 Erythrozytenkonzentrate, 13 g Fibrinogen, 1000 Einheiten Haemate[®] (CSL Behring, Marburg, Deutschland), 1800 Einheiten Prothrombinkomplex, 1 Thrombozytenkonzentrat und 5 g Kalziumchlorid verabreicht. Zur Volumensubstitution erhielt sie insgesamt 9000 ml Ringerlaktat und 1000 ml Hydroxyethylstärke 6 % (HES 130/0,4). Die Patientin konnte nach 15 Tagen auf die Normalstation und nach 105 Tagen nach Hause entlassen werden.

Messprinzip ROTEM®

Die Methode wurde ursprünglich 1941 von Hartert entwickelt [3]. Heute werden automatisierte Systeme verwendet. Dabei wird Zitratblut mit Hilfe einer elektronischen Pipette in eine Messküvette gegeben. Nach Zugabe eines entsprechenden Aktivators sowie Pufferung und Rekalzifizierung erfolgt die Aktivierung der Blutgerinnung. Die Küvette wird in einen Stempel getaucht, welcher im Winkel von 4,75 Grad nach links und rechts rotiert. Bilden sich in der Küvette Fibrinfäden, so wird der Rotationswiderstand des Stempels erhöht (Abb.3). Diese Widerstandsänderung wird als Kurve auf dem Bildschirm in Echtzeit dargestellt. Es besteht die Möglichkeit, auf vier Kanälen zeitgleich zu messen, und es stehen fünf spezifische Testansätze (EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM, APTTEM) zur Verfügung [4, 5].

Das **EXTEM** erlaubt eine Aussage über die Aktivität des extrinsischen Gerinnungssystems (Gerinnungsfaktoren VII, X, V, II, XIII, Fibrinogen, Thrombozyten und Fibrinolyse). Der **INTEM**-Ansatz erfasst die Aktivität des intrinsischen Systems (Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII, V, X, II, XIII, Fibrinogen, Thrombozyten und Fibrinolyse) durch Zugabe von Ellagsäure. Im **FIBTEM** erfolgt die Darstellung des isolierten Fibrinclots. Das FIBTEM ist eigentlich eine EXTEM-Messung, bei der die Thrombozyten durch Cytochalasin D blockiert werden. Im Vergleich zur EXTEM-Messung lässt sich so schnell zwischen einem Fibrinogenmangel oder Fibrinogenpolymerisationsstörung und einem Thrombozytenmangel differenzieren. Das FIBTEM misst im Gegensatz zur Laborfibrinogenbestimmung nach Clauss das funktionelle/polymerisierbare Fibrinogen.

Die **HEPTEM**-Messung entspricht einer INTEM-Messung, mit dem Unterschied, dass im Heptemreagenz Heparinase enthalten ist. In der Blutprobe eventuell vorhandenes Heparin wird durch Heparinase gebunden. Ein Vergleich zwischen INTEM und HEPTEM lässt Rückschlüsse auf einen Heparineffekt (z.B.: Herz- und Gefäßchirurgie) zu und erlaubt die Differenzierung zwischen Heparineffekt oder Faktorenmangel [6]. Im APTTEM wird in vitro eine eventuell bestehende Hyperfibrinolyse durch Aprotinin antagonisiert. Somit lässt sich beurteilen, wie aktiv die Gerinnung ohne eine eventuell bestehende Hyperfibrinolyse ist.

Zur Detektion einer Hyperfibrinolyse ist die ROTEM®-Messung der Goldstandard. Insbesondere die Spezifität ist sehr gut, während die Sensitivität eher schlecht ist. Deshalb können nur schwere systemische Hyperfibrinolyse erfasst werden. Die Hyperfibrinolyse ist ein komplexer pathophysiologischer Zustand, der insbesondere bei Traumapatienten häufig unterschätzt und unterdiagnostiziert ist [7]. Durch die Echtzeitdarstellung der ROTEM®-Messung ist es möglich schon nach zirka fünf Minuten erste Messergebnisse zu erhalten. Das Gerät ist so konzipiert, dass auch Personal ohne vorherige Laborausbildung die Durchführung der Messung schnell erlernen kann.

Messparameter der ROTEM®-Analyse

Nachfolgend aufgeführte Messparameter können abgeleitet und interpretiert werden (Abb. 4). Die CT (Clotting Time=Gerinnungszeit) ist die Zeit vom Start der Messung bis zum Einsetzen der Gerinnung und ist abhängig von Gerinnungsfaktoren (Thrombinbildung), Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenzahl. Die CFT (Clot Formation Time oder Gerinnselfestigungszeit) entspricht der Zeit, bis ein Gerinnselfestigkeit von 20 mm erreicht ist. Die CFT ist abhängig von Fibrinogenpolymerisation und Verfestigung des Gerinnsels. Die MCF (Maximum Clot Firmness oder Gerinnselfestigkeit) spiegelt die zunehmende Verfestigung des Gerinnsels durch Fibrinogen, Thrombozyten und Faktor XIII wieder. Die ML (Maximum Lysis) gibt den Grad der Gerinnselfestigkeit in Prozent der MCF an und sollte unter 15% innerhalb von einer Stunde liegen. Es besteht eine schlechte Korrelation zwischen den klassischen Gerinnungstests (Quick und aPTT) und der Clotting Time im EXTEM und INTEM. Die Korrelation zwischen Fibrinogen und der MCF im FIBTEM und EXTEM und die Korrelation von Plättchenzahl zur MCF im EXTEM ist jedoch sehr gut. Die ROTEM®-Normwerte sind in Abbildung 5 dargestellt.

Qualitätskontrollen

Regelmässige Wartung und Qualitätskontrollen der Geräte sind wichtig, werden aber ausserhalb des Labors häufig nicht konsequent durchgeführt. Dies kann die Genauigkeit der Messungen beeinflussen oder zu Artefakten führen.

Um diese Probleme zu vermeiden, wurden alle ROTEM[®]-Anwender an unserer Klinik intensiv geschult, sie besuchen zudem regelmässig Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Blutgerinnung. Die Geräte werden regelmässig gewartet und Qualitätskontrollen in den vom Hersteller empfohlenen Intervallen durchgeführt.

Vorteile

Durch die ROTEM[®]-Messung erhält man deutlich schneller Informationen über die aktuelle Situation der plasmatischen Gerinnung. Insbesondere in kritischen Situationen können so schnell Störungen der Blutgerinnung diagnostiziert und entsprechend therapiert werden. Eine zeitnahe Verlaufs- und Erfolgskontrolle ist somit möglich. Durch die graphische Darstellung wird der Gerinnungsprozess eindrücklich veranschaulicht und ist nachvollziehbarer. Im Gegensatz zur Laboranalyse im zentrifugierten Plasma wird die Gerinnung durch die Messung im Vollblut mit allen zellulären Bestandteilen funktionell besser abgebildet. Eine schwere Hyperfibrinolyse kann nur in der ROTEM[®]-Analyse zuverlässig diagnostiziert werden. Allerdings bedeutet das Fehlen von Zeichen einer Hyperfibrinolyse nicht, dass keine Fibrinolyse (z.B. lokale Fibrinolyse) im Patienten vorliegt. Durch die Implementierung eines ROTEM[®]-basierten Behandlungsalgorithmus können zudem Kosten eingespart und die Behandlung vom Giesskannenprinzip hin zu einer zielgerichteten Therapie optimiert werden. Insbesondere bei herzchirurgischen Eingriffen konnte diese Aussage durch Untersuchungen bestätigt werden [8, 9, 10, 11]. Durch diese schnelle, zielgerichtete Therapie ist es möglich, zusammen mit chirurgischer Blutstillung eine intakte Hämostase herzustellen, die Transfusion von allogenen Blutprodukten zu reduzieren und damit sogar das Outcome der Patienten zu verbessern [12].

In unserer Klinik besteht die Möglichkeit, ROTEM[®]-Analysen per Rohrpostanlage in das Zentrallabor zu schicken. Die Messung kann online in Echtzeit am Behandlungsplatz verfolgt werden. Ferner existiert im Operationstrakt eine mobile Messeinheit, die an den Behandlungsplatz gebracht werden kann (Abb. 6). Somit kann die Gerinnungsdiagnostik in speziellen Situationen weiter beschleunigt werden. Der Vorteil der Analyse im Zentrallabor besteht darin, dass kein Personal des Behandlungsteams zur Durchführung der Messung gebunden wird. Allerdings wird die Messung durch die Transportzeit in das Labor und eventuell verzögerte Bearbeitung weniger zeitnah durchgeführt.

Limitationen

Die Limitationen der ROTEM[®]-Analyse liegen in der ungenügenden Erfassung der Wirkung von niedermolekularen Heparinen, oralen Antikoagulanzen (Marcoumar[®] oder Xarelto[®]) sowie Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin[®], Plavix[®] oder Effient[®]). Daneben werden auch Störungen der primären Hämostase, wie zum Beispiel das von-Willebrand-Syndrom, ungenügend erfasst. Die Scherkräfte im Gefässsystem können in der Messung nur ungenügend simuliert werden.

Diskussion

Die im Fallbeispiel beschriebene Patientin hatte alle Voraussetzungen für einen tödlichen Ausgang ihrer Verletzungen, die sogenannte letale Trias bestehend aus Hypothermie, Azidose und Koagulopathie [13]. Eine fulminante Hyperfibrinolyse beim Trauma geht mit einer massiven Mortalität einher und ist Ausdruck der Verletzungsschwere [14]. Beim Traumapatienten kann nach der derzeitigen Datenlage die frühe Gabe von Tranexamsäure auch ohne vorherige Diagnosestellung einer Hyperfibrinolyse im ROTEM[®] empfohlen werden. Das Nebenwirkungsspektrum von Tranexamsäure in den empfohlenen Dosierungen ist gering, der wahrscheinliche Nutzen gross [15]. Für eine erfolgreiche Therapie von Gerinnungsstörungen sind unbedingt auch die Rahmenbedingungen für eine funktionierende Hämostase zu beachten. Zu diesen Rahmenbedingungen gehören Normothermie, ein

ausgeglichener Säure-Basen Haushalt und Normokalziämie. Zu Vertiefung dieses Themas ist der Übersichtsartikel von H. Lier et al sehr zu empfehlen [16].

Die Implementierung der ROTEM®-Analyse in den klinischen Alltag hat unser Verständnis für die Gerinnungsprozesse und unser Gerinnungsmanagement nachhaltig beeinflusst. Eventuell bestehende Gerinnungsstörungen können schneller und zielgerichteter therapiert werden. Insbesondere in der Herzchirurgie konnte in unserer Klinik der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten, Plasmaprodukten und Thrombozytenkonzentraten gesenkt werden. Dies obwohl im selben Zeitraum eine Zunahme der Komorbidität bei den operierten Patienten zu verzeichnen war, diese häufiger unter perioperativer Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung standen und die operativen Eingriffe ausgedehnter und komplexer geworden sind [17].

Gleichzeitig hat aber auch der Verbrauch von Gerinnungsfaktorenkonzentraten wie Fibrinogen und Prothrombinkomplex zugenommen. Wir favorisieren heute ein auf die Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten basierendes Gerinnungskonzept, da mit der Gabe von FFP alleine kein suffizienter Anstieg von Gerinnungsfaktoren erzielt werden kann und sich die Hinweise mehren, das die Gabe von FFP zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität führen kann [18, 19, 20].

Zusammenfassend hoffen wir durch die schnellere und zielgerichtete Therapie mittels ROTEM®-Gerinnungsdiagnostik die unnötige Gabe von potentiell gefährlichen Fremdblutprodukten zu vermindern. Damit wollen wir die Morbidität und Mortalität der Patienten senken.

Literaturverzeichnis siehe Website

Kontakt

Michael Gregor

Dipl. Experte Anästhesiepflege NDS HF

Abteilung Anästhesiologie, Universitätsspital Basel

Michael.Gregor@usb.ch