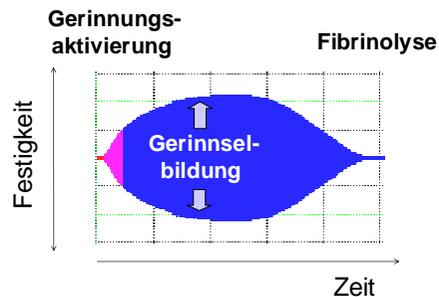


Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM[®]-Analyse



¹ Abteilung für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Klinikum der Universität München

² Klinik für Anästhesiologie
Krankenhaus Merheim
Lehrstuhl für Anästhesiologie II der Universität
Witten/Herdecke

Dr. med. Andreas Calatzis, PD Dr. med. Michael Spannagl

Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Klinikum der Universität München
Ziemssen Str. 1, 80336 München

Dr. med. Matthias Vorweg

Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim
Klinik für Anästhesiologie
Lehrstuhl für Anästhesiologie II der Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Strasse 200, 51109 Köln

Das ROTEM[®]-System ist eine Weiterentwicklung der Thromboelastographie nach Professor Hellmut Hartert. Andreas Calatzis hat gemeinsam mit dem Physiker Pablo Fritzsche das ROTEM[®]-System entwickelt. Michael Spannagl ist Internist und Angiologe und beschäftigt sich seit vielen Jahren mit akuten und chronischen Hämostasestörungen. Matthias Vorweg hat die ROTEM[®]-Analyse vor mehr als 6 Jahren in der Anästhesie des Klinikums Merheim eingeführt und seitdem mit Erfolg bei vielen akuten Blutungssituationen eingesetzt. Das Klinikum Merheim war eines der ersten Zentren, die das Konzept der ROTEM[®]-gestützten Differentialdiagnose und gezielte Therapie von Blutungen in die Routine umgesetzt haben.

Hersteller:

Pentapharm GmbH, München

Vertrieb und Service:

Matel Medizintechnik GmbH
Stahlgruberring 12
81829 München
Tel und Fax: 089-45 46 30-81
info@matelgmbh.de

ROTEM[®] ist ein eingetragenes Warenzeichen der
Pentapharm AG, Basel.

Einleitung

Dieser Leitfaden soll Interessenten am ROTEM®-System sowie neuen Anwendern einen Einblick in dessen Grundlagen sowie der Durchführung und Interpretation der Analyse geben. Die Behandlung der akuten Blutung stellt eine komplexe Herausforderung dar. Wenig von dem, was in diesem Bereich gemacht wird, genügt den harten Kriterien der Evidence Based Medicine. Die Empfehlungen auf den nächsten Seiten basieren auf den Erfahrungswerten der Autoren bzw. auf dem Austausch mit Zentren, die das ROTEM® -System klinisch einsetzen. Prospektiv validiert sind sie jedoch nicht. Insofern bitten wir die Leser die Empfehlungen kritisch zu hinterfragen und bei der Behandlung der akuten Blutungen immer alle drei Säulen der Beurteilung anzuwenden: die Klinik, die Vorgeschichte der Patienten sowie die Laborwerte.

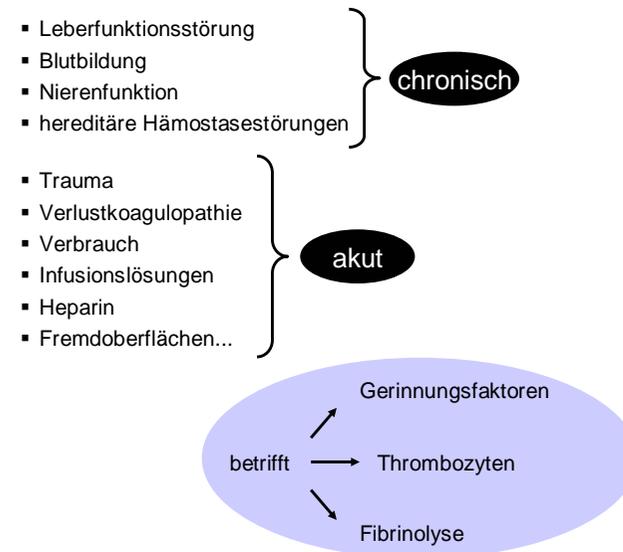
Ursachen von Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen können mehrere Ursachen haben. Wir unterscheiden hier eher chronische Prozesse (Komorbiditäten, vor allem in den für die Hämostase wichtigen Organsystemen Leber – Niere – Knochenmark), hereditäre Erkrankungen, sowie akute Veränderungen durch Trauma, Hämodilution und die ärztliche Behandlung. Die resultierenden Veränderungen betreffen die Gerinnungsfaktoren, die Thrombozyten und das Fibrinolyse-System.

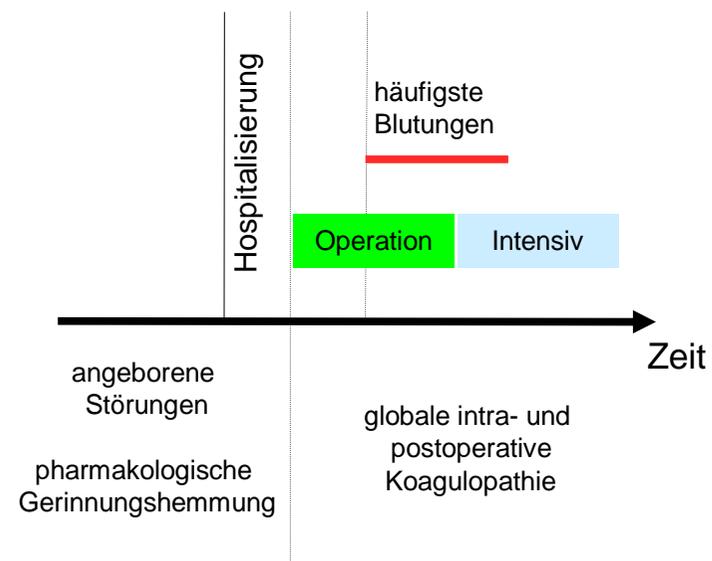
Die häufigsten Blutungen im klinischen Alltag finden wir während und nach operativen Eingriffen oder Traumen, d.h. in Situationen, in denen zu der Disposition des Patienten das Trauma und sekundäre Veränderungen (z.B. durch Hämodilution) hinzukommen. Während solchen komplexen Hämostasestörungen ist die Aussagekraft der Routine-Parameter TPZ, aPTT und Thrombozytenzahl eher schwach. Dies führt zu dem Interesse an Labormethoden, die die Hämostase während diesen komplexen Prozessen besser abbilden.

- A. Calatzis, W. Schramm, M. Spannagl. Management of Bleeding in Surgery and Intensive Care. I. Scharrer / W. Schramm (Ed.), 31 st Hemophilia Symposium Hamburg 2000, Springer Verlag Berlin Heidelberg 2002.
- A. Calatzis, M. Heesen, M. Spannagl. Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie u. Intensivmedizin. Anästhesist 3, 2003: 229-237.

> Hämostaseveränderungen: Ursachen



> Trauma + Koagulopathie als Ursache der Blutung



Gezielte Behandlung von Blutungen

In der akuten Blutungssituation stehen dem behandelnden Arzt eine Vielzahl unterschiedlicher therapeutischer Optionen zur Verfügung. Die Problematik ist dabei, das richtige Präparat für den richtigen Zeitpunkt auszuwählen und zu erkennen, wie viel bzw. wie oft die jeweilige Option angewendet werden soll. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Regel nur die richtige Therapie die Blutung stoppen wird. Es wird dem Patienten wenig nützen, wenn er FFP transfundiert bekommt, während er auf Grund einer Thrombozytopenie oder Hyperfibrinolyse blutet. Dies klingt zwar banal, dennoch wird im klinischen Alltag häufig „blind“ therapiert. D.h. es werden unterschiedliche Präparate und Blutprodukte appliziert, bis die Blutung steht. Wenn die Blutungsursache nicht die naheliegendste ist, werden somit unnötige Präparate verabreicht. Dadurch entstehen Kosten und der Patient wird potentiellen oder tatsächlichen Nebenwirkungen ohne therapeutischen Nutzen ausgesetzt.

TEG / ROTEM® – Historisches

Die Thrombelastographie wurde während des zweiten Weltkriegs von Professor Hartert in Heidelberg entwickelt. Nach einer recht breiten Verwendung in den 50er und 60er Jahren geriet das Verfahren in den 70er Jahren zunehmend in Vergessenheit. In den 80er Jahren kam es zu einer Renaissance der TEG in den USA durch den Einsatz in der Anästhesie zum Management akuter Blutungen. Das ROTEM®-System ist eine Weiterentwicklung der Thrombelastographie und wurde 1995-1997 in München entwickelt. Das Gerät hat 4 Messkanäle für parallele Bestimmungen, einen angeschlossenen Computer zur automatischen Auswertung sowie eine elektronische Pipette zur interaktiven Testdurchführung.

Hinweis: Der 1948 von Hartert geprägte Begriff „TEG“ wurde 1993 von einem amerikanischen Unternehmen in den USA als Marke angemeldet. Um eine globale Einheitlichkeit der Namensgebung zu gewährleisten, hat der Hersteller des ROTEM®-Systems (Pentapharm GmbH, München) in 2003 das Gerät von „ROTEG“ in „ROTEM“ und die Tests entsprechend von „EXTEG“ in „EXTEM“, „INTEG“ in „INTEM“ etc. umbenannt. „TEM“ steht dabei für „Thromboelastometrie“ (analog zum Begriff „Thromboelastographie“), also für die Aufzeichnung der Gerinnselfestigkeit.

> Blutung: therapeutische Optionen

- DDAVP (Minirin®)
- Antifibrinolytika
- Protamin
 - bei Heparin-Exposition
- lokale / chirurgische Maßnahmen
- Blutprodukte
 - Thrombozyten
 - FFP
 - Fibrinogen
 - PPSB
 - FVIII / FIX / FXIII
- Rekombinante Faktoren
 - rVIIa
 - FVIII, FIX

? was , wieviel

? wann , wie lange

in der Regel wird nur die richtige Therapie die Blutung beenden



ROTEM®-System

- 4 Kanäle für parallele Bestimmungen
- elektronische Pipettierung erleichtert die Benutzung außerhalb etablierter Laboratorien

Detektionsmethode des ROTEM®-Systems

Im ROTEM®-System wird die Probe in eine Küvette pipettiert. Ein zylindrischer Stempel taucht ein. Zwischen Stempel und Küvette verbleibt ein Spalt von 1 mm, der durch das Blut bzw. das Gerinnsel überbrückt wird. Der Stempel wird mittels einer Feder abwechselnd nach rechts und links gedreht. Solange das Blut flüssig ist, ist diese Bewegung ungehindert. Sobald das Blut gerinnt, hemmt das Gerinnsel die Drehung des Stempels und zwar zunehmend mit ansteigender Gerinnselfestigkeit. Die Drehung des Stempels ist somit umgekehrt proportional zur Gerinnselfestigkeit. Sie wird optisch aufgezeichnet. Ein an das Messgerät angeschlossener Computer berechnet die ROTEM®-Kurve sowie deren Parameter.

Im Gegenteil hierzu wird bei der TEG nach Hartert die Küvette gedreht. Der Stempel ist frei hängend an einem dünnen Draht aufgehängt und dreht sich erst, wenn sich ein Gerinnsel bildet. Wegen dieser freien Aufhängung des Stempels ist die TEG nach Hartert recht stoßempfindlich.

Durch das rein mechanische Messprinzip, können Blut oder Plasma gleichermaßen analysiert werden. Für den Point-of-Care-Einsatz ist dies günstig, da eine Zentrifugation der Probe entfällt.

Die Parameter der ROTEM® -Analyse

Aus historischen Gründen wird die Kurve zweiseitig aufgezeichnet und in mm bemaßt.

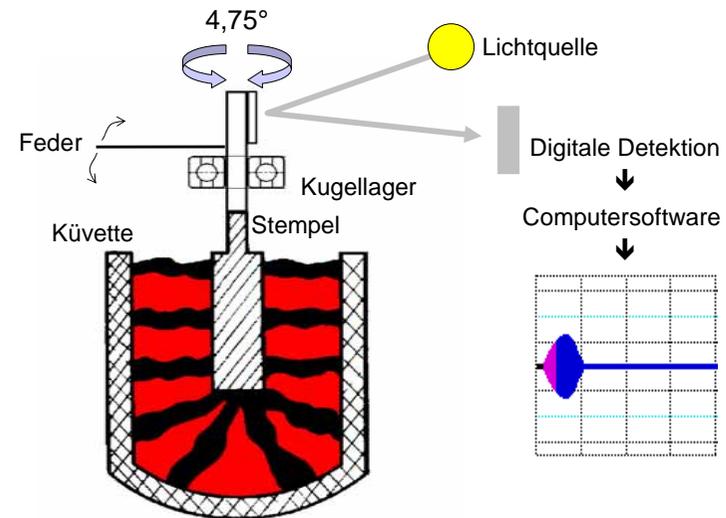
CT (Clotting Time = Gerinnungszeit): Zeit von Beginn der Messung bis die Gerinnung einsetzt → **Gerinnungsaktivierung, Thrombinbildung, Beginn der Gerinnselepolymerisation**

CFT (Clot Formation Time = Gerinnselbildungszeit): Zeit ab dem Beginn der Gerinnung bis eine Gerinnselfestigkeit von 20 mm erreicht → **Fibrinpolymerisation, Verfestigung des Gerinnsels durch Thrombozyten und FXIII**

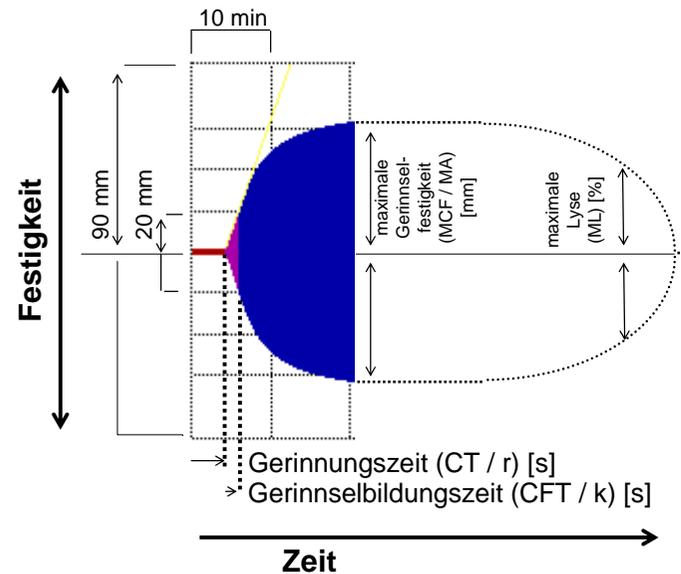
MCF (Maximum Clot Firmness = Gerinnselfestigkeit): Maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels → **Zunehmende Verfestigung des Gerinnsels durch das polymerisierte Fibrin, Thrombozyten sowie durch den FXIII**

ML (Maximum Lysis = Maximale Lyse): Ausprägung der Gerinnsellyse in % von MCF → **Stabilität des Gerinnsels wenn ML < 15% innerhalb 1 h**

> ROTEM® Detektionsmethode



> Parameter und Skalierung



ROTEM®-Tests

Früher wurde „das Thrombelastogramm“ aus frisch abgenommenem Blut ohne den Zusatz von Zitrat und ohne jegliche Aktivatoren durchgeführt. Die Messungen waren dadurch sehr zeitaufwändig (45-60 Minuten) und recht unspezifisch.

Am ROTEM® werden in der Regel aktivierte Bestimmungen durchgeführt. Wie bei der Analyse der Gerinnung im Labor, werden der Probe dabei unterschiedliche Aktivatoren oder Inhibitoren zugegeben, um verschiedene Prozesse der Hämostase abzubilden. Für die Analyse wird in der Regel Zitratblut eingesetzt.

Im EXTEM wird die Gerinnung mittels einer geringen Menge Gewebsthromboplastin (Tissue Factor) aktiviert. Dies führt typischerweise innerhalb von 70 Sekunden zum Beginn der Gerinnungsbildung. Somit kann innerhalb von 10 Minuten die Gerinnungsbildung beurteilt werden.

Im INTEM wird die Gerinnung über die Kontaktphase aktiviert (wie in der aPTT und ACT). Das INTEM ist damit empfindlich auf Faktorenmängel im intrinsischen System (z.B. FVIII) und gegenüber der Anwesenheit von Heparin in der Probe.

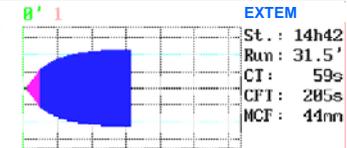
Im FIBTEM wird die Gerinnung wie im EXTEM aktiviert. Durch die Zugabe von Cytochalasin D werden die Thrombozyten blockiert. Das entstehende Gerinnsel ist somit nur von der Fibrinbildung und -polymerisation abhängig.

Im APTEM wird die Gerinnung ebenfalls wie im EXTEM aktiviert. Durch die Zugabe von Aprotinin im Reagenz werden fibrinolytische Prozesse jedoch in vitro blockiert. Der Vergleich von EXTEM und APTEM erlaubt eine schnellere Detektion der Fibrinolyse. Zudem erlaubt das APTEM abzuschätzen, ob eine alleinige Aprotinin-Gabe die Gerinnung normalisiert oder ob zusätzlich weitere Schritte unternommen werden müssen (z.B. Fibrinogengabe).

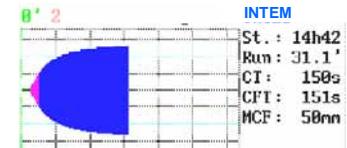
Im HEPTEM wird die Gerinnung wie im INTEM aktiviert. Die Zugabe von Heparinase im Reagenz baut evtl. in der Probe vorhandenes Heparin ab und erlaubt somit die ROTEM®-Analyse beim voll heparinisierten Patienten.

> ROTEM-Tests

EXTEM: Aktivierung der Gerinnung durch Thromboplastin (Tissue Factor). Erfassung der Faktoren: VII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse



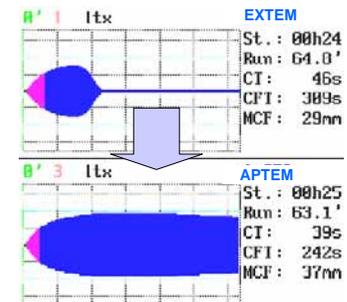
INTEM: Aktivierung der Gerinnung über die Kontaktphase. Erfassung der Faktoren: XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, Thrombozyten, Fibrinolyse



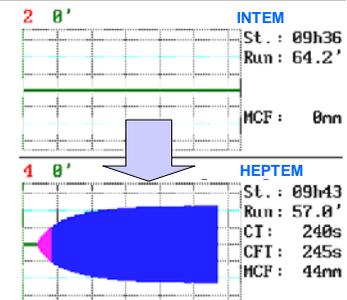
FIBTEM: Aktivierung wie im EXTEM unter Zusatz von Cytochalasin, einer Thrombozyten-blockierenden Substanz. Mit dem FIBTEM können Fibrinogenspiegel und Fibrinpolymerisation funktionell beurteilt werden.



APTEM: Aktivierung wie im EXTEM unter Zusatz von des Fibrinolyse-Inhibitors Aprotinin. Im Vergleich zum EXTEM kann eine massive Hyperfibrinolyse nach ca. 10 Minuten erkannt werden.



HEPTEM: Aktivierung wie im INTEM unter Zusatz von Heparinase. Heparinase baut Heparin ab. Im Vergleich zum INTEM kann eine heparinbedingte Gerinnungsstörung erkannt werden.



Erwartungswerte

Auf der rechten Seite finden Sie typische Erwartungswerte, die bei der Analyse von gesunden Patienten ohne Gerinnungsstörung gefunden werden. Je nach untersuchtem Kollektiv können diese Werte etwas variieren (insbesondere findet man bei Einschluss gesunder jüngerer Personen zum Teil etwas niedrigere MCF-Werte). Es empfiehlt sich deshalb bei der Einführung der ROTEM®-Analyse einige unauffällige Patienten zu analysieren, um entsprechende „lokale“ Referenzbereiche zu etablieren.

Interpretation HEPTEM / APTEM / FIBTEM

Bei dem HEPTEM und APTEM ist neben den Ergebnissen der jeweiligen Messung der Vergleich mit dem INTEM bzw. EXTEM richtungsweisend. Eine Verkürzung der Gerinnungszeit im HEPTEM gegenüber dem INTEM zeigt einen Heparineffekt an. Eine bessere Gerinnelbildung (kürzere CFT, größere MCF) im APTEM als im EXTEM zeigt eine Fibrinolyse an.

Eine erniedrigte MCF im FIBTEM zeigt einen erniedrigten Fibrinogenspiegel und / oder eine Polymerisationshemmung an. Diskrepanzen zwischen dem FIBTEM und der Fibrinogenbestimmung im Labor sind durchaus zu erwarten. Eine Störung der Gerinnelpolymerisation wirkt sich auf die ROTEM®-Analyse viel stärker aus als auf die Fibrinogenbestimmung im Labor.

Einordnung der ROTEM®-Ergebnisse

Die untere Tabelle zeigt eine orientierende Einordnung der ROTEM®-Ergebnisse basierend auf unseren klinischen Erfahrungen.

Je nach Situation und evtl. Komorbiditäten des Patienten wird man andere Zielbereiche für die MCF bzw. CFT anstreben. Ein im klinischen Einsatz bewährter Transfusionstrigger ist die Einhaltung einer MCF von mindestens 40 mm und einer CFT von maximal 300 s im Rahmen operativer Eingriffe. Bei anhaltender Blutungssituation wird man eine weitgehende Normalisierung der ROTEM®-Analyse anstreben.

Eine Hyperfibrinolyse (Auflösung des Gerinnsels in vitro) ist immer pathologisch und kann mit Aprotinin oder Tranexamsäure behandelt werden. Sie kann jedoch auch selbst limitierend sein, was man mit einer wiederholten Bestimmung ohne vorherige Therapie kontrollieren kann.

> Erwartungswerte unauffälliger Patienten

	CT	CFT	MCF	ML
	Gerinnungszeit <i>Clotting time</i> [s]	Gerinnelbildungszeit <i>Clot Formation Time</i> [s]	Gerinnel-festigkeit <i>Maximum Clot Firmness</i> [mm]	Maximale Lyse <i>Maximum Lysis</i> [% der MCF]
EXTEM	35-80	35-160	53-72	< 15
INTEM	100-240	35-110	53-72	< 15
HEPTEM	100-240	35-110	53-72	< 15
	<i>Eine deutlich kürzere CT im HEPTEM im Vergleich zum INTEM zeigt einen Heparin-Effekt an</i>			
APTEM	35-80	35-160	53-72	< 15
	<i>Eine bessere Gerinnelbildung (kürzere CFT, höhere MCF) im APTEM im Vergleich zum EXTEM zeigt eine Hyperfibrinolyse an.</i>			
FIBTEM			8-20	
	<i>MCF < 8 mm → verminderter Fibrinogenspiegel oder Polymerisationshemmung. Therapie: Fibrinogengabe (oder größere Menge von FFP). MCF > 20 mm → erhöhter Fibrinogenspiegel. Dies kann zu einer normwertigen Gerinnelbildung im EXTEM oder INTEM führen trotz Thrombopenie.</i>			

> Ergebnisse INTEM/EXTEM – Klinische Interpretation

MCF

- MCF > 72 mm: erhöhte Hämostase-Reserve
- MCF 53-72 mm: Normalwert
- MCF 46-52 mm: in der Regel intakte Hämostase bei reduzierter Reserve
- MCF 45-40 mm: Blutungsrisiko
- MCF 39-30 mm: hohes Blutungsrisiko
- MCF < 30 mm: in der Regel keine effektive Hämostase

CFT

- CFT 35-160 sec: Normalwert
- CFT 160-220 sec: in der Regel intakte Hämostase bei reduzierter Reserve
- CFT 220-300 sec: Blutungsrisiko
- CFT 300-400 sec: hohes Blutungsrisiko
- CFT > 400 sec: in der Regel keine effektive Hämostase

Fibrinolyse

- Auflösung des Gerinnsels innerhalb von 20 Minuten (fulminante Lyse):
normalerweise akute Blutung
- Auflösung des Gerinnsels innerhalb von 20-40 Minuten:
hohes Blutungsrisiko
- Auflösung des Gerinnsels nach mehr als 40 Minuten:
häufig klinisch unauffällig, kann sich zur fulminanten Lyse steigern

Beurteilung der ROTEM®-Analyse

Die ROTEM®-Analyse erfasst den gesamten Prozess der Vollblutgerinnung, von der Bildung der ersten Fibrinfäden, über die maximale Ausprägung des Gerinnsels bis zu seiner Auflösung.

Die Beurteilung der ROTEM® Analyse erfolgt entlang der Zeitachse (von links nach rechts): Eine *gestörte Gerinnungsaktivierung* zeigt sich durch die verlängerte Gerinnungszeit. Ursächlich kommt hier ein Faktorenmangel oder ein Heparineffekt in Frage. Der Vergleich des INTEM und HEPTEMs erlaubt eine spezifische Detektion eines Heparineffekts.

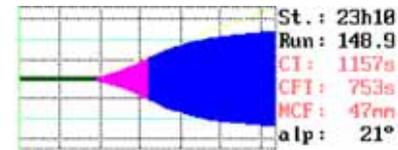
Eine *abnormale Gerinnungsbildung* zeigt sich durch eine verlängerte Gerinnungsbildungszeit (CFT) und / oder eine verminderte Gerinnungsfestigkeit (MCF). Die CFT wird dabei stärker durch eine Gerinnungspolymerisationsstörung beeinflusst, als die MCF. Eine verlängerte CFT bei normwertiger MCF spricht somit für eine Polymerisationsstörung, eine verminderte MCF bei normaler CFT hingegen eher für einen Mangel von gerinnbarem Substrat (Fibrinogen und / oder Thrombozyten).

Eine *Fibrinolyse* wird festgestellt durch die Auflösung des Gerinnsels (ML > 15%) oder durch die Detektion einer besseren Gerinnungsbildung (kürzere CFT, höhere MCF) im APTEM im Vergleich zum EXTEM. Mehrere Zentren nutzen bei massiver Blutung bereits eine Verkürzung der CT im APTEM im Vergleich zum EXTEM als Trigger für eine Aprotinin-Gabe.

Limitationen

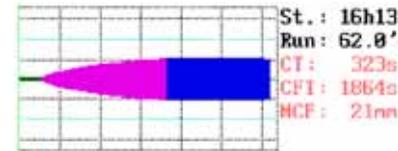
Bei der Interpretation der ROTEM®-Analyse ist es wichtig, die Grenzen des Verfahrens zu kennen und zu berücksichtigen. Das ROTEM® ist nicht sensitiv für die Wirkung der Plättchenhemmer Aspirin, Clopidogrel sowie Reopro (nur in supratherapeutischen Dosen). Ebenfalls wird die Wirkung des von Willebrand-Faktors nicht erfasst. Eine normwertige ROTEM®-Analyse schließt außerdem die Antikoagulantien Orgaran, Pentasaccharid, niedermolekulares Heparin sowie die Einnahme oraler Antikoagulantien (Markumar) nicht aus. Zur Abklärung dieser Faktoren müssen andere diagnostische Tests eingesetzt werden.

> ROTEM: Detektion und Therapie



Gerinnungsaktivierung

- Protamin, FFP oder PPSB
- Differenzierung mittels HEPTEM



Gerinnungsbildung

- Gabe von Thrombozyten und / oder Fibrinogen / FFP
- Differenzierung mittels FIBTEM



Fibrinolyse

- Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure
- Schnellere Erkennung mittels APTEM – EXTEM

Limitationen

Plättchenhemmer:

- keine Detektion von Aspirin®
- keine Detektion von Clopidogrel/Plavix®
- keine Detektion des von Willebrand Syndroms
- Geringe Sensitivität für Reopro®

Antikoagulantien:

- Geringe Sensitivität für niedermolekulares Heparin, Orgaran und Pentasaccharid
- geringe Sensitivität für orale Antikoagulantien (Markumar®)

Konsequenz:

1. Bei Bedarf andere Methoden in Kombination einsetzen
2. Limitationen bei der Interpretation bedenken!

Durchführung der ROTEM®-Analyse

Wie bei allen diagnostischen Tests ist eine korrekte Präanalytik und Analytik Voraussetzung für aussagekräftige Ergebnisse.

Da das ROTEM®-System direkt mit Zitratblut arbeitet, fällt die Vorbereitung der Probe weg. „Korrekte Abnahme der Probe“ bedeutet: Vollständige Füllung des Abnahmeröhrchens (um das richtige Zitrat-Blut Verhältnis zu gewährleisten), bei Abnahme aus Kathetern die Sicherstellung, dass keine Kontamination mit Heparin oder anderen Antikoagulantien stattfindet, sowie die Vermeidung von Hämolyse bei der Abnahme (keine zu lange Stauung, Verwendung einer ausreichend grosslumigen Abnahmenadel). Als Zeitraum zwischen Abnahme und Messung haben sich 0-2 Stunden (bei Bedarf bis zu 4 Stunden) bewährt. Die Analyse von Proben, die mit einer Rohrpost transportiert wurden, ist in der Regel möglich. Sicherheitshalber sollte dies überprüft werden (Probe teilen und mit und ohne zweimaligen Transport analysieren).

Die durchzuführenden Schritte für eine ROTEM®-Analyse sind rechts dargestellt. Diese sind auch für Personal ohne Laborerfahrung in der Regel ohne Probleme durchführbar. Eine gewisse Eingewöhnungszeit und Motivation sind jedoch wichtig.

Neben der korrekten Durchführung der Analyse ist – wie bei jedem Labortest – die Plausibilitätskontrolle der Analyse wichtig. Messungen mit irregulären Formen (steiler Anstieg oder Abfall der Gerinnsel festigkeit, verrauschte Kurven, Beginn der Gerinnselbildung nach weniger als 20 Sekunden) sollten sicherheitshalber kontrolliert werden.

Beim Pipettieren der Flüssigkeiten ist optisch zu kontrollieren, ob tatsächlich Flüssigkeit angesaugt wurde. Eine typische Fehlerquelle ist, dass die Pipettenspitze versehentlich nicht in die Flüssigkeit gehalten wird.

Die regelmäßige Analyse der Kontrollmaterialien ermöglicht die Überprüfung der korrekten Funktion des Instrumentes und der Reagenzien.

> Testdurchführung



1. Stempel aufsetzen



2. Küvette einsetzen und festdrücken



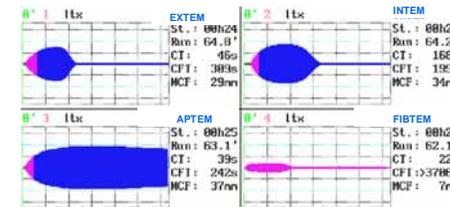
3. Test anwählen



8. Verwerfen von Stempel und Küvette

```
ROTEM: Heparinarme modifizierter EDTA mit Citratblut
-->Bereitstellung! Drück den PIPETTIER - ENTER Taste
-->Stempel auf oder kurz drücken ?
Spritze IM (w/ EDTA): Lösung befüllen --> ENTER
Spritze WEISS Kanrette befüllen --> ENTER
WEISS Spritze IM (w/ EDTA) (schwarz) befüllen --> ENTER
Spritze WEISS Kanrette befüllen --> ENTER
WEISS Spritze IM Citratblut Probe befüllen --> ENTER
Spritze WEISS Kanrette befüllen --> ENTER
Spritze auf dem Boden der Kanrette befüllen --> ENTER (Wischen)
Spritze WEISS Kanrette befüllen --> ENTER
```

4. Schritte werden am Bildschirm angezeigt



7. Anzeige der Kurven und Parameter am Bildschirm



5. Pipettieren des Blutes und der Reagenzien



6. Nach dem Mischen der Probe: Küvettenhalter in Messposition bringen

Interpretation der ROTEM®-Analyse: Beispiele

Auf den nächsten drei Doppelseiten sind jeweils drei typische Konstellationen am ROTEM® gezeigt. Die Abbildungen sind exakt so wie am Bildschirm des ROTEM®-Systems dargestellt. Zu jeder Messung sehen Sie den entsprechenden Testnamen oberhalb der Parameter. Es handelt sich jeweils um 1-4 Messungen von einer Probe. Die Messungen sind auf der rechten Seite bewusst nicht kommentiert. Das soll Ihnen ermöglichen sich auf Wunsch die Interpretation und Therapie selbst zu überlegen.

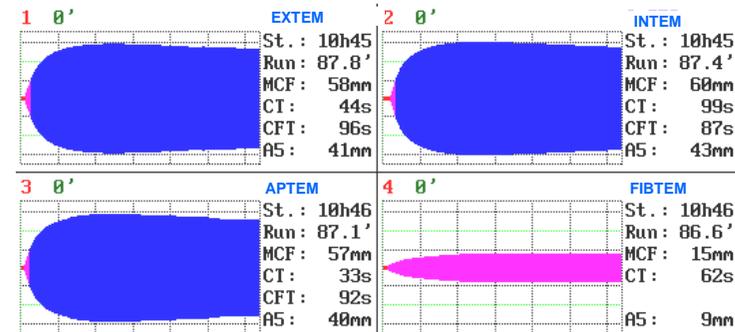
Konstellation 1: Normwertige Gerinnung am ROTEM®. EXTEM und INTEM zeigen eine normwertige Gerinnungsaktivierung (CT normwertig), normwertige Gerinnselfestigkeit (CFT und MCF normwertig) sowie ein stabiles Gerinnsel (keine Auflösung des Gerinnsels, bzw. keine bessere Gerinnselfestigkeit im APTEM im Vergleich zum EXTEM). Das FIBTEM zeigt ein normwertiges Fibringerinnsel an.

Sollte der Patient klinisch bluten, sind folgende Ursachen in Erwägung zu ziehen: Chirurgische Blutungsursache, Markumar-Therapie (geringe Sensitivität des EXTEM), Aspirin, Clopidogrel, von Willebrand-Jürgens-Syndrom (zu diesen Medikamenten bzw. Krankheitsbildern hat das ROTEM® eine geringe Sensitivität) sowie größere Fehler (Probenvertauschung).

Konstellation 2: Stark verlängerte Gerinnselfestigungszeit (CFT), stark verminderte Gerinnselfestigkeit (MCF) im EXTEM und INTEM zeigen eine stark verminderte Hämostase-Kapazität an. Die Nulllinie im FIBTEM zeigt einen stark verminderten Fibrinogenspiegel und / oder eine Störung der Fibrinpolymerisation an. Die Therapie der ersten Wahl wäre eine hochdosierte Fibrinogengabe (2-6 g) oder bei gleichzeitigem Volumenbedarf eine größere Menge FFP (5-15 Einheiten). Bei massiven Blutungen würde man erwägen gleichzeitig auch Thrombozyten zu transfundieren.

Konstellation 3: Hyperfibrinolyse (Auflösung des Gerinnsels im EXTEM, INTEM und FIBTEM) bei gleichzeitig grenzwertig akzeptabler MCF (MCF = 43 mm im APTEM). Guter Fibrinclot im FIBTEM. Therapie wäre Aprotinin (z.B. 1 Mio KIE Bolus) oder Tranexamsäure. Bei persistierender Blutung Thrombozytengabe (zur Verbesserung der Gerinnselfestigung).

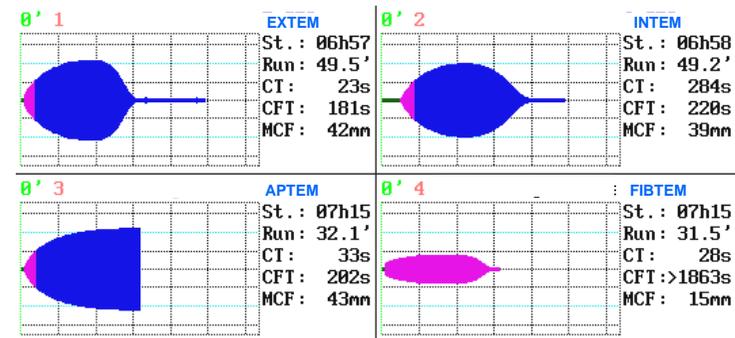
Konstellationen am ROTEM: 1



Konstellationen am ROTEM: 2



Konstellationen am ROTEM: 3

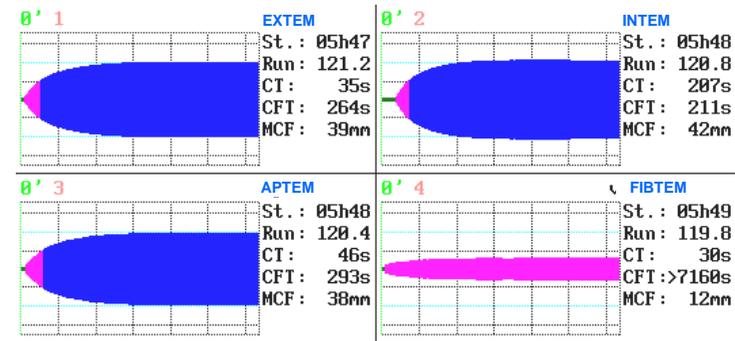


Konstellation 4: Grenzwertig akzeptable Gerinnselfestigkeit im INTEM und EXTEM. Kein Nachweis einer Hyperfibrinolyse. Normwertiges Fibringerinnsel im FIBTEM. Bei dieser Konstellation kann bereits eine klinische Blutungsneigung bestehen; dies ist aber nicht in jedem Fall zwingend. Therapie der ersten Wahl zur Verbesserung der Gerinnselfestigkeit wäre die Thrombozytengabe. Der Patient hat auf jeden Fall nur eine geringe Hämostase-Reserve bei weiterer Hämodilution. Je nach Situation (weiterer chirurgischer Blutverlust zu erwarten oder nicht) kann eine Korrektur der Gerinnung auch ohne akute Blutung erwogen werden.

Konstellation 5: Knapp abnormale / noch normwertige Gerinnselfestigkeit im EXTEM und INTEM (je nach untersuchtem Normalkollektiv). Die relativ hohe Gerinnselfestigkeit im FIBTEM (MCF = 22 mm) kann zu einer normwertigen Vollblutgerinnung auch bei vorliegender Thrombopenie führen. Man würde deshalb in dieser Situation ein Blutbild anfordern (um die Thrombozytenzahl direkt zu beurteilen), sowie die Gerinnung bei weiterer Hämodilution im Verlauf kontrollieren. Patienten mit hohen Fibrinogenspiegeln tolerieren in der Regel eine Thrombopenie besser als Patienten mit normwertigen oder erniedrigten Fibrinogen-Spiegeln. Dennoch ist es in diesen Situationen sinnvoll das Blutbild im Auge zu behalten.

Konstellation 6: Kombinierte Hämostasestörung: Wir sehen eine Hyperfibrinolyse (Auflösung des Gerinnsels im EXTEM und INTEM), eine verlängerte CT im INTEM (Heparineffekt), eine stark verminderte Gerinnselfestigkeit im APTEM (zeigt eine über die Fibrinolyse hinausgehende Störung der Gerinnselfestigkeit an) sowie eine Nulllinie im FIBTEM (erniedrigtes Fibrinogen und / oder Polymerisationsstörung). Diese Konstellation ist mit klinisch unauffälliger Hämostase kaum vereinbar und erfordert eine schnelle kombinierte Behandlung: Aprotinin oder Tranexamsäure zur Behandlung der Hyperfibrinolyse, Fibrinogen oder FFP (größere Menge) zur Verbesserung der Gerinnselfestigkeit. Bei einer so schlechten Gerinnselfestigkeit empfiehlt sich ebenfalls die gleichzeitige Thrombozytengabe (man könnte aber auch zuerst Fibrinogen oder FFP geben und dann die Gerinnselfestigkeit kontrollieren).

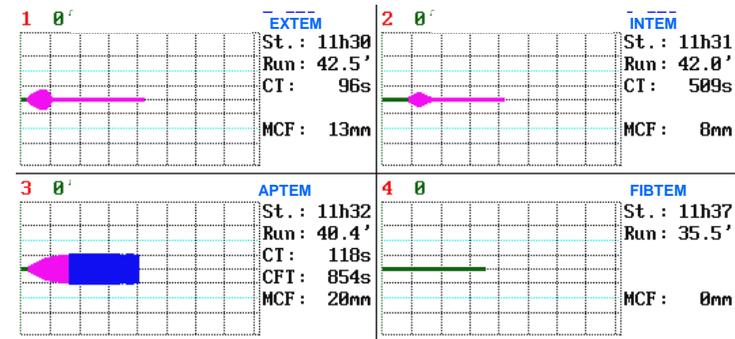
Konstellationen am ROTEM: 4



Konstellationen am ROTEM: 5



Konstellationen am ROTEM: 6



Konstellation 7: Heparinnachweis (stark verlängerte CT im INTEM), Korrektur im HEPTEM. In dieser Situation kann entweder zugewartet werden (kurze Halbwertszeit des Heparins) oder das Heparin wird mit Protamin neutralisiert (bei Blutung). Wie am HEPTEM ersichtlich ist die Gerinnselfestigkeit vermindert, aber noch in einem akzeptablen Bereich. Man würde deshalb in der Regel zunächst das Heparin neutralisieren und untersuchen, inwiefern dies die Blutungssituation beendet und erst in einem zweiten Schritt die Gerinnselfestigkeit durch die Gabe von FFP, Fibrinogen oder Thrombozyten steigern.

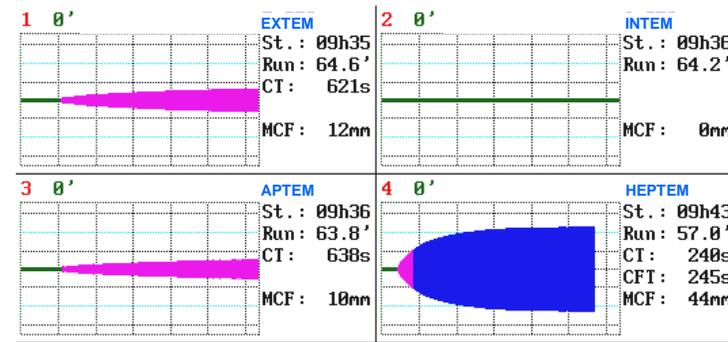
Hinweis: Das EXTEM-Reagenz wurde zwischenzeitlich modifiziert. Daraus resultiert nur noch eine geringe Heparinempfindlichkeit des EXTEM, FIBTEM und APTEM.

Konstellation 8: Fehlmessung. Zu diesem Fehler kommt es wenn der Stempel nicht ausreichend weit auf die Achse aufgesetzt wurde oder die Küvette nicht ausreichend tief in den Küvettenhalter eingesetzt wurde. Hierdurch kommt es zu einem Berühren von Stempel und Küvette, sobald die Küvette in die Messposition gebracht wird. Die Messung sollte beendet und neu gestartet werden.

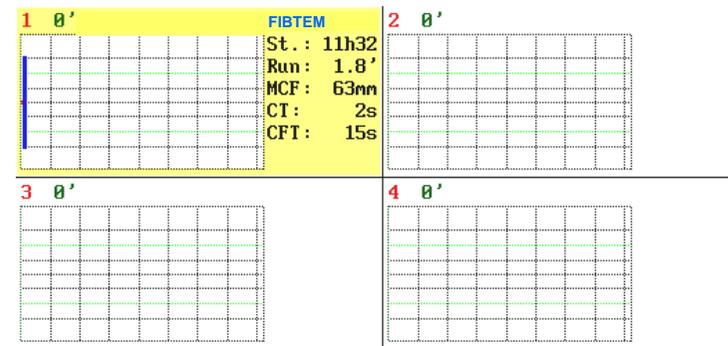
Konstellation 9: Fehlmessung. Nach Erreichen der MCF kommt es mit zeitlicher Latenz zu einem weiteren Anstieg der Gerinnselfestigkeit. Dies kommt durch Trocknung der Probe zustande. Dies führt zu einer falsch-hohen MCF. Man sollte in diesem Fall kontrollieren inwiefern der Küvettenhalter an seiner Oberseite verschmutzt ist, bzw. den entsprechenden Bereich an der Unterseite des Gerätes reinigen. Man sollte hierzu ein feuchtes Tuch verwenden und (am Gerät) keinesfalls Sprays verwenden, da es hierdurch zu Beschädigungen des Kugellagers kommen kann. Sollten keine Verschmutzungen vorliegen, kann der Küvettenhalter beschädigt sein und ausgetauscht werden müssen.

Hinweis: Laborwerte stellen immer nur einen Aspekt der Therapieentscheidung dar. Man wird die Situation (Blutung ja - nein / Plausibilität des Befundes), Anamnese, Komorbiditäten sowie den erwarteten (chirurgischen) Verlauf mit berücksichtigen. Ergänzende Labortests sind je nach Situation hinzuzuziehen (TPZ, Antithrombin, D-Dimer, Thrombozytenfunktionstests, Blutbild).

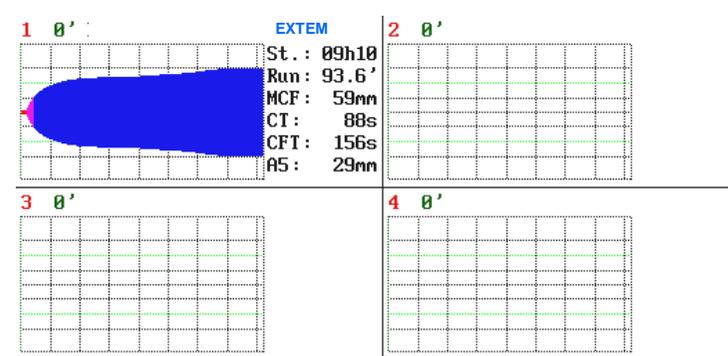
Konstellationen am ROTEM: 7



Konstellationen am ROTEM: 8



Konstellationen am ROTEM: 9



Fallbeispiele:

Auf den folgenden zwei Doppelseiten werden klinische Fälle mit den entsprechenden ROTEM®-Analysen aufgezeigt.

Fallbeispiel 1:

Der rechts abgebildete Verlauf der Vollblutgerinnung während einer Polytrauma-Versorgung zeigt drei typische Gerinnungszustände.

Der erste Messzeitpunkt zeigt eine Hyperfibrinolyse im EXTEM und INTEM. Im APTEM kommt es durch die Zugabe von Aprotinin im Reagenz zu keiner Lyse.

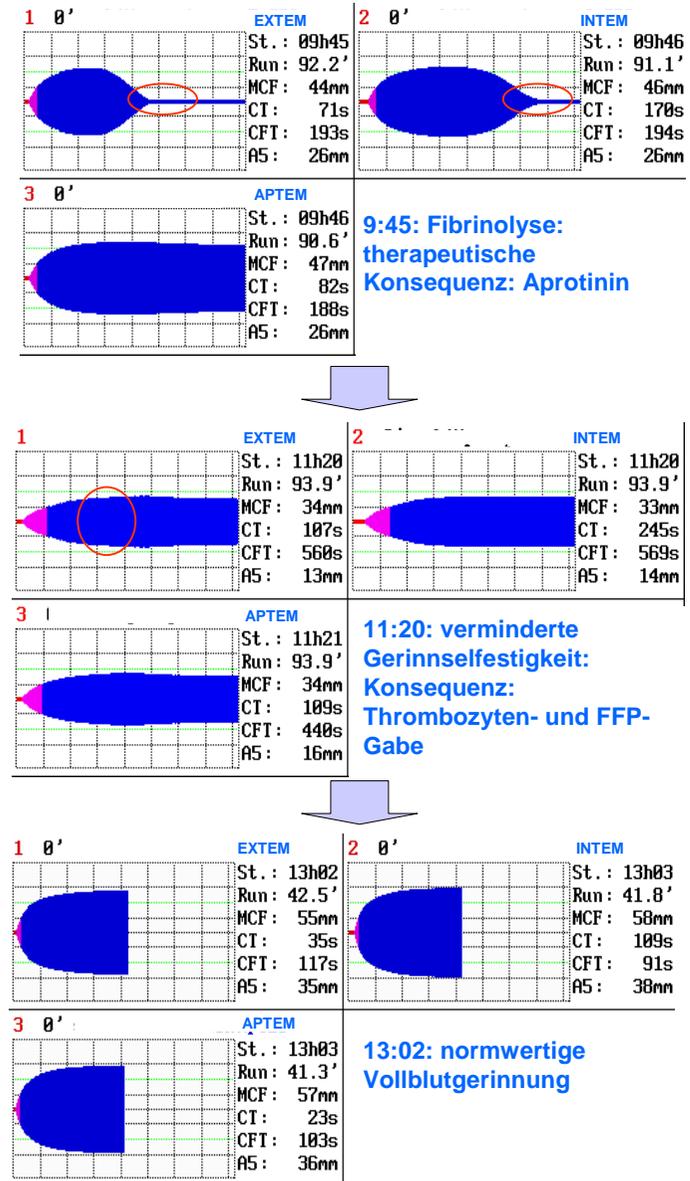
Im APTEM sehen wir eine zwar abnormale, aber noch akzeptable Gerinnselfestigkeit.

Die therapeutische Konsequenz war hier die Gabe von Aprotinin.

Der zweite Messzeitpunkt zeigt den therapeutischen Erfolg der Aprotinin-Gabe (keine Lyse mehr nachweisbar). Wir sehen jedoch eine stark verminderte Gerinnselfestigkeit (MCF) sowie eine stark verlängerte Gerinnselbildungszeit (CFT), die Indikation zur Thrombozyten- und FFP-Gabe waren.

Der dritte Messzeitpunkt zeigt eine normwertige Vollblutgerinnung zum OP-Ende dar.

> ROTEM-Analyse bei einer Polytrauma-Versorgung



Fallbeispiel 2:

Das zweite Fallbeispiel zeigt die Therapiekontrolle mittels des ROTEM®-Systems in einer Situation, bei der initial auf der Basis des Routinelabors therapiert wurde.

Wir bedanken uns für die Aufzeichnung und Überlassung des Fallbeispiels bei OA Dr. Georg Pfanner, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch (georg.pfanner@lkhf.at).

Zur Situation: Ein Patient wird polytraumatisiert im Krankenhaus eingeliefert. Der Patient wurde bereits deutlich diluiert (4 l). Das initiale Labor zeigt eine Verminderung der TPZ (Faktorenmangel), ein niedriges Fibrinogen, niedriges Antithrombin und 101.000 Thrombozyten / µl.

Auf der Basis dieser Werte wird Fibrinogen, PPSB und Antithrombin verabreicht. Aufgrund eines stark erhöhten D-Dimer-Wertes stellt sich die Frage nach einer antifibrinolytischen Therapie.

Bei persistierender Blutungssituation erfolgt eine Kontrolle am ROTEM®. Die Ergebnisse zeigen eine stark abnormale Gerinnselbildung (Gerinnselfestigkeit erniedrigt, Gerinnselbildungszeit verlängert). Die Therapie war also nicht ausreichend. Trotz einer initial akzeptablen Thrombozytenzahl zeigt sich keine ausreichende Vollblutgerinnung.

Nach Therapie mit Fibrinogen, Thrombozyten sowie PPSB zeigt sich klinisch eine deutliche Verbesserung der Gerinnungssituation und am ROTEM® eine normalisierte Vollblutgerinnung.

Ausgangssituation:

Polytrauma → GCS 3, V.a. Thorax-Trauma, Beckenfraktur

Extreme Blutung aus Nase, Mund, multiplen RQW am Hals

Infusionstherapie: HES 1000 ml, Kristalloid 3500 ml

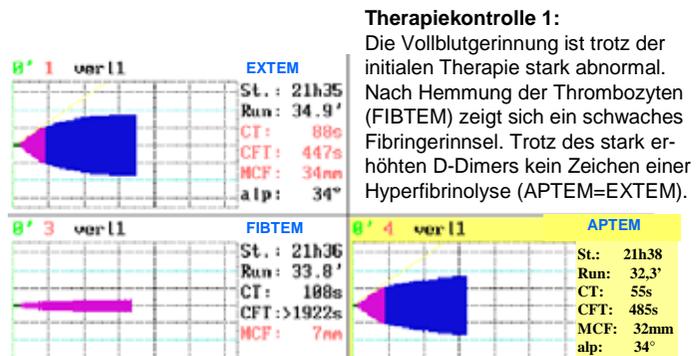
Laborwerte im Krankenhaus (65 min nach Ankunft):

TPZ 40 %, PTT 55,8 sec, Fibrinogen 0,87 g/l, AT 49%, D-Dimer 39,7, Thrombozyten 101.000/µl

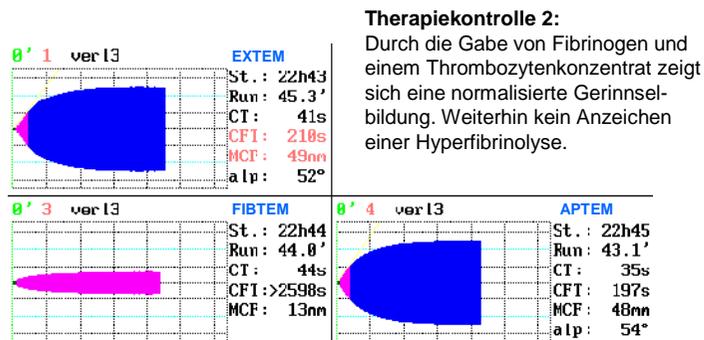
Beurteilung: Fibrinogen erniedrigt, Faktorenkonzentration niedrig, Antithrombin erniedrigt (gleichsinnig mit der TPZ), Thrombozytenzahl noch ausreichend. Verdacht auf Hyperfibrinolyse (sehr hohes D-Dimer).

Initiale Therapie: 3 g Fibrinogen (Haemocomplettan), 4000 Einheiten PPSB, 3000 Einheiten Antithrombin

Therapie ausreichend? Anti-Fibrinolyse erforderlich ?



3 g Fibrinogen, 1 Thrombozytenkonzentrat, 2000 IE PPSB



→ OP → minimale Blutung
→ Wundversorgung und Tamponade der HNO-Verletzungen erfolgreich

Differentialdiagnose und Therapie: Algorithmen

Auf der rechten Seite ist der differentialdiagnostische und therapeutische Algorithmus aus dem Klinikum Köln-Merheim aufgezeigt (Zitat: Vorweg M, Hartmann B, Knuttgen D, Jahn MC, Doehn M. Management of fulminant fibrinolysis during abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001 Dec;15(6):764-7).

Dieser Algorithmus zeigt auf, wie man ausgehend von EXTEM und INTEM als Suchtests die Gerinnungsaktivierung, Gerinnungselbildung und Fibrinolyse beurteilt. Wenn alle drei Bereiche normwertig sind, muss man an eine chirurgische Blutungsursache oder an die Limitationen des Systems denken (Aspirin, von Willebrand Faktor, Markumar?).

Die Kombination von EXTEM und APTEM erlaubt eine schnelle Detektion der fulminanten Fibrinolyse.

Die Ursache einer verminderten Gerinnungsfestigkeit kann durch die Durchführung eines FIBTEM differenziert werden.

Mittels des HEPTEM kann eine verlängerte Gerinnungszeit im INTEM differenziert werden.

Somit können viele Ursachen akuter Hämostasestörungen schnell erkannt und somit zielgerichtet behandelt werden.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Oberarzt Dr. Herbert Schöchel aus dem Unfallkrankenhaus Salzburg für die Überlassung der Bilder auf der Titelseite, sowie bei vielen ROTEM®-Anwendern für wertvolle Diskussionen in den letzten Jahren, die in das Know-How des Leitfadens mit eingeflossen sind.

Exemplarisch möchten wir nennen Professor Wolfgang Schobersberger, Dozentin Dr. Petra Innerhofer sowie Dr. Dietmar Fries aus Innsbruck, Dr. Herbert Schöchel aus Salzburg, Dr. Thomas Lang und Dr. Manfred Gütl aus dem Klinikum Graz, Professor Sibylle Kozek-Langenecker aus Wien und Dr. Klaus Görlinger aus Essen.

