

# Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden

Klaus Görlinger<sup>1</sup>, Csilla Jambor<sup>2</sup>, Daniel Dirkmann<sup>1</sup>, Fabian Dusse<sup>1</sup>, Alexander Hanke<sup>1</sup>, Michael Adamzik<sup>1</sup>, Matthias Hartmann<sup>1</sup>, Sebastian Philipp<sup>3</sup>, Artur-Aron Weber<sup>4</sup>, Niels Rahe-Meyer<sup>5</sup>

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Immer mehr Patienten werden heutzutage mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. Dabei ist eine suffiziente Blockade der Thrombozytenaggregation einerseits von entscheidender Bedeutung für die Effektivität einer Herzinfarkt- oder Schlaganfallprophylaxe, insbesondere bei Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents. Andererseits kann diese Medikation aber auch perioperativ zu einem wesentlich erhöhten Blutungsrisiko führen. Für beide Situationen ist eine Kontrolle der Effektivität der Therapie bzw. eine Beurteilung der Beeinträchtigung des Hämostasesystems von entscheidender Bedeutung.

**Methodik:** Mit dem Platelet Function Analyzer (PFA-100<sup>®</sup>), dem Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>) und der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>) stehen zurzeit leicht zu bedienende und verlässliche Point-of-Care-(POC-)taugliche Geräte zur Verfügung, die jedoch unterschiedliche Aspekte der Thrombozytenfunktion untersuchen und auch unter-

schiedliche Limitationen aufweisen. Daher hängt die Auswahl des richtigen Testsystems von der jeweiligen Fragestellung ab.

**Ergebnisse:** Der PFA-100<sup>®</sup> ermöglicht einen sensitiven Nachweis eines Von-Willebrand-Syndroms. Der Multiplate<sup>®</sup>-Analyser eignet sich zur Kontrolle der Effektivität einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, wie z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten. Die ROTEM<sup>®</sup>-Analyse ermöglicht eine ganzheitliche Beurteilung des Hämostasesystems und erfasst dabei insbesondere eine Hyperfibrinolyse, Heparineffekte und die Fibrinogen-Thrombozyten-Interaktion.

**Schlussfolgerung:** Aufgrund ihrer einfachen Handhabbarkeit sind die beschriebenen POC-Geräte sowohl für den Einsatz im Operationssaal oder auf der Intensivstation als auch im Herzkatheterlabor oder in der kardiologischen Praxis geeignet. Sie ermöglichen dort eine schnelle Erfassung der Thrombozytenfunktion und eine individuell gesteuerte Therapie.

## Platelet Function Analysis with Point-of-Care Methods

### Abstract

**Background:** More and more patients are treated with antiplatelet drugs today. In this context a sufficient inhibition of platelet aggregation, on the one hand, is of essential importance to the efficiency of prophylaxis of myocardial and cerebral infarction and to avoiding thrombosis of drug-eluting stents. On the other hand, this medication can result in an increased risk of perioperative bleeding. In both situations control of the efficiency of therapy or rather the assessment of the impairment of hemostasis is of vital importance.

**Methods:** Platelet function analyzer (PFA-100<sup>®</sup>), multiple platelet function analyzer (Multiplate<sup>®</sup>), and rotational thrombelastometry (ROTEM<sup>®</sup>) are reliable and easy to use point-of-care (POC) devices. Since these three analyzers monitor different aspects of platelet function and have different limitations, the

selection of the right test system depends on the right question.

**Results:** PFA-100<sup>®</sup> enables a sensitive detection of von Willebrand's syndrome. Multiplate<sup>®</sup> is apt to control efficiency of platelet inhibitor with acetylsalicylic acid, clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. ROTEM<sup>®</sup> analysis offers the opportunity to assess hemostasis as a holistic system. Thereby, ROTEM<sup>®</sup> analysis particularly detects hyperfibrinolysis, heparin effects, and fibrinogen-platelet interaction.

**Conclusion:** Due to their easy handling the described POC devices are applicable to perioperative coagulation management as well as during and after coronary intervention or to monitoring of platelet function in cardiologic practice. They enable a quick assessment of platelet function and an individually guided therapy.

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen,

<sup>2</sup>Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main,

<sup>3</sup>Westdeutsches Herzzentrum Essen, Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen,

<sup>4</sup>Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen,

<sup>5</sup>Zentrum Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover.

### Schlüsselwörter:

Thrombozytenfunktionsanalyse · Impedanzaggregometrie · Thrombelastometrie · Kardiologie · Herzchirurgie

Herz 2008;33:297-305

DOI 10.1007/s00059-008-3130-4

### Key Words:

Platelet function analysis · Impedance aggregometry · Thrombelastometry · Cardiology · Cardiac surgery

### Einleitung

Immer mehr Patienten werden prophylaktisch oder therapeutisch mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. Dazu kommen noch die Patienten, die als Selbstmedikation Pharmaka mit einem thrombozytenaggregationshemmenden Effekt einnehmen. Dazu gehören die große Gruppe der rezeptfrei erhältlichen Acetylsalicylsäure-(ASS-)haltigen Arzneimittel und eine ganze Reihe von Phytopharmaka, welche Ginkgo, Ginseng oder Knoblauchextrakte enthalten [35, 38]. Diese Medikation kann perioperativ zu erheblichen unerwarteten Blutungen führen, insbesondere dann, wenn dies durch zusätzliche Faktoren begünstigt wird. Dazu zählen in erster Linie ein angeborenes oder erworbenes Von-Willebrand-Syndrom, thrombozytäre und plasmatische Gerinnungsstörungen im Rahmen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie angeborene oder erworbene Gerinnungsfaktormangelzustände (Fibrinogen, Faktor XIII etc.) [27, 34, 53]. Im kardiologischen Krankengut sollte insbesondere die hohe Inzidenz eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose bedacht werden [60]. Um diese Patienten mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko rechtzeitig zu identifizieren, hat sich die standardisierte Blutungs- und Medikamentenanamnese, ggf. ergänzt durch weitere spezifische Tests, als aussagekräftigstes Instrument erwiesen [35, 48].

Auf der anderen Seite ist eine suffiziente Blockade der Thrombozytenadhäsion und -aggregation von entscheidender Bedeutung für die Effektivität einer primären oder sekundären Herzinfarkt- oder Schlaganfallprophylaxe. Dies trifft in besonderem Maße auf Patienten nach koronarer Stentimplantation, insbesondere Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents, zu [2, 10, 22, 41]. Die Notwendigkeit der Thrombozytenaggregationshemmung bei Stentpatienten führt dazu, dass sie zunehmend auch unter einer Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS plus Clopidogrel, ggf. auch noch in Kombination mit einem Glykoprotein-[GP]-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten) operiert werden müssen. Dies ist besonders häufig in der Herzchirurgie nach missglückter oder insuffizienter koronarer Stentimplantation der Fall und dann in der Regel mit einem deutlich erhöhten perioperativen Blutverlust verbunden [39]. Diese Problematik ist nicht nur von ökonomischem Interesse, sondern auch medizinisch relevant, da die Mortalität kardiochirurgischer Patienten nahezu linear mit der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate korreliert [32]. Aber auch die Transfusion anderer Blutprodukte, wie Thrombozytenkonzentrate und Frischplasma, ist mit erheblichen Risiken für den Patienten behaftet [33, 40]. Dabei stellt die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkon-

zentraten das derzeit häufigste transfusionsassoziierte Infektionsrisiko dar, während die Transfusion von Frischplasma mit dem Risiko eines TRALI („transfusion-related acute lung injury“) und TACO („transfusion-associated cardiocirculatory overload“) behaftet ist. TRALI stellt derzeit die häufigste transfusionsassoziierte Todesursache dar [54].

Die allgemeine Problematik – suffiziente Blockade der Thrombozytenaggregation bei kardiologischen und neurologischen Patienten einerseits und signifikant erhöhtes Blutungsrisiko insbesondere bei kardiochirurgischen und neurochirurgischen Patienten andererseits – bringt den behandelnden Arzt insbesondere in Notfallsituationen in die Zwickmühle zwischen Scylla und Charybdis: Risiko des Stentverschlusses versus Blutung [2, 39]. Gerade in diesen Situationen, aber auch zur Kontrolle der Effektivität einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern können Point-of-Care-(POC-)Methoden zur Erfassung der Thrombozytenfunktion eine wesentliche Entscheidungshilfe für den Kardiologen und Anästhesisten sein. Sie unterscheiden sich von den ansonsten eher technisch aufwendigen Methoden der Thrombozytenfunktionsanalytik dadurch, dass sie mit geringem technischen Aufwand bedside-mäßig im Operationsaal oder auch in der kardiologischen Praxis mit einer Vollblutprobe durchgeführt werden können [3, 21]. Basierend auf diesen POC-Methoden, haben wir Algorithmen zum perioperativen Gerinnungsmanagement in der Viszeral- und Transplantationschirurgie, Traumatologie und kardiovaskulären Chirurgie entwickelt [16, 17].

### Point-of-Care-Methoden zur Messung der Thrombozytenfunktion

Als POC-taugliche Methoden stehen die drei folgenden Geräte zur Verfügung:

- Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100®, Dade-Behring, Marburg),
- Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate®, Dynabyte GmbH, München),
- Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®, Pentapharm GmbH, München).

Diese Analysatoren haben die folgenden Eigenschaften gemeinsam, welche sie für den POC-Einsatz geeignet erscheinen lassen:

- Verwendung einer antikoagulierten Vollblutprobe (keine Zentrifugation oder Probenvorbereitung erforderlich),
- Verwendung von Einmalküvetten (keine Vorbereitung oder Reinigung erforderlich),
- einfache Benutzung (Verwendung einer elektronischen, computergesteuerten Pipette und automatisierte Auswertung der Messergebnisse bei ROTEM® und Multiplate®).

Da diese drei Analytoren unterschiedliche Aspekte der Thrombozytenfunktion untersuchen und unterschiedliche Limitationen aufweisen, hängt die Auswahl des geeigneten Testsystems von der richtigen Fragestellung ab [21]:

- Zu welchem Zeitpunkt und in welchem Zusammenhang soll die Untersuchung durchgeführt werden?
- Welche Art von Thrombozytenfunktionsstörung soll nachgewiesen oder ausgeschlossen werden?
- Welche Funktion bzw. welches Rezeptorsystem soll untersucht werden?
- Welche Therapie soll überwacht werden?

### Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100®)

**Probenmaterial und Messmethode.** Beim PFA-100® handelt es sich um einen Thrombozytenfunktionsanalysator zur Charakterisierung der primären Hämostase. Die Untersuchung sollte in einem Zeitraum von 0,5–2 h nach der Probenentnahme erfolgen. Bei dieser Untersuchungsmethode wird Citratblut unter hohem Scherstress untersucht, um die Flussbedingungen im arteriellen Stromgebiet zu simulieren. Dazu wird eine kleine Blutmenge in einer Einmalküvette durch eine Kapillare gepresst. Die Thrombozytenadhäsion und -aggregation wird an einer Kollagenmembran initiiert, welche als zusätzlichen Aktivator entweder Adrenalin (= Epinephrin, PFA-EPI) oder Adenosindiphosphat (PFA-ADP) enthält. Als Endpunkt der Untersuchung wird die Zeit bestimmt, die benötigt wird, um das Loch in der Kollagenmembran zu verschließen. Diese Zeit wird Verschlusszeit genannt [12, 42].

**Mess- und Referenzbereich.** Der Messbereich beträgt 40–300 s. Der Referenzbereich liegt für die PFA-EPI-Küvette bei 80–160 s und für die PFA-ADP-Küvette bei 60–120 s [12, 42]. Doppelbestimmungen weisen einen Variationskoeffizienten von 7,1% für den PFA-EPI-Test und von 5,7% für den PFA-ADP-Test auf [37, 63]. Die Verschlusszeit ist bei Patienten mit der Blutgruppe 0 länger als bei Patienten mit anderen Blutgruppen. Außerdem ist die Verschlusszeit von Blutproben, die am Abend entnommen werden, signifikant länger als bei morgendlichen Blutabnahmen [37, 63].

**Indikationen.** Der PFA-100® ist sehr sensitiv bezüglich eines Von-Willebrand-Syndroms. Diese Patienten zeigen eine auf > 200 s verlängerte Verschlusszeit im PFA-EPI-Test, während der PFA-ADP-Test weniger empfindlich ist. Die Verschlusszeit wird nicht durch das Vorliegen einer Hämophilie oder eines Fibrinogenmangels beeinflusst. Eine Thrombozytopenie ergibt – in Abhän-

gigkeit von der Thrombozytenzahl – eine normale oder verlängerte Verschlusszeit. Die Einnahme von ASS bewirkt eine Verlängerung der Verschlusszeit im PFA-EPI-Test, während der PFA-ADP-Test nicht beeinflusst wird. Im Vergleich zur Blutungszeit besitzt der PFA-EPI-Test eine höhere Sensitivität in Bezug auf ASS-Effekte. Darüber hinaus bewirkt die Gabe von Desamino-delta-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom oder ASS-Einnahme eine Verkürzung der Verschlusszeit im PFA-EPI-Test. Daher kann der PFA-100® ebenfalls zum Nachweis der DDAVP-Wirksamkeit und damit auch zum Monitoring für eine DDAVP-Therapie genutzt werden [35].

**Limitationen.** Eine Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl < 100/nl und eine Anämie mit einem Hämatokrit < 35% gehen mit einer Verlängerung der Verschlusszeit einher. Auf der anderen Seite kann die im Rahmen eines operativen Eingriffs vorkommende Thrombozytenaktivierung die Entstehung von Thrombozytenaggregaten bewirken, was wiederum mit einer Verkürzung der Verschlusszeit einhergehen kann. Daher können PFA-100®-Ergebnisse intra- und postoperativ nicht leicht interpretiert werden. Der prädiktive Wert des PFA-100® für den postoperativen Blutverlust in der Herzchirurgie ist gering. Allerdings kann eine postoperative Verkürzung der Verschlusszeit zur Identifikation von Patienten mit einer Hyperreaktivität der Thrombozyten hilfreich sein. Dies ist mit einem erhöhten Risiko für myokardiale Ischämien verbunden [7, 11, 26, 37].

Der Nachweis einer „ASS-Resistenz“ mit dem PFA-100® muss mit großer Vorsicht interpretiert werden. Im Gegensatz zur Born-Aggregometrie, mit der bei 5,5% der Patienten eine ASS-Resistenz nachgewiesen werden kann, welche dann mit einer mehr als dreifachen Erhöhung des Risikos für Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall in den folgenden 2 Jahren für kardiovaskuläre Risikopatienten unter ASS-Therapie verbunden ist, ist eine ASS-Resistenz im PFA-100® – mit einer Inzidenz von 9,5% im selben Patientengut – nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert [23, 24]. Die In-vitro-ASS-Resistenz (PFA-EPI: Verschlusszeit < 200 s) korreliert bei diesen Patienten mit einer erhöhten Konzentration des Von-Willebrand-Faktors im Plasma [8].

Aufgrund der sehr hohen Sensitivität des PFA-100® für die Effekte von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban, läuft die Verschlusszeit schon bei niedrigen Dosierungen durch. Im Gegensatz dazu zeigt die Impedanzaggregometrie (Multiplate®) eine dosisabhängige Korrelation zwischen der AUC

(„area under the curve“) und der Blutkonzentration von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten im gesamten therapeutischen Bereich [46].

Während der PFA-100<sup>®</sup> sehr sensitiv für ein Von-Willebrand-Syndrom und für ASS-Effekte ist, können Clopidogreleffekte nicht sicher nachgewiesen werden [14, 43]. Diese Einschränkung gewinnt angesichts der zunehmenden Zahl von Patienten mit einer dualen ASS-Clopidogrel-Therapie nach koronarer Stentimplantation stark an Bedeutung [10]. Auch in diesem Kontext ist die Impedanzaggregometrie (Multiplate<sup>®</sup>) dem PFA-100<sup>®</sup> deutlich überlegen [5, 46].

**Schlussfolgerung.** Der PFA-100<sup>®</sup> eignet sich für ein präoperatives Screening bezüglich thrombozytärer Hämostasedefekte bei Patienten mit einer positiven Blutungsanamnese. Er ist sensitiv in Bezug auf ASS-Effekte und andere Störungen der primären Hämostase. Da jedoch eine Verlängerung der Verschlusszeit nicht grundsätzlich mit einer klinisch relevanten Blutungsneigung assoziiert ist, stellt der PFA-100<sup>®</sup> nur dann eine gute Screeningmethode dar, wenn ein Defekt der primären Hämostase bei dem Patienten klinisch vermutet wird. Dies trifft bei Patienten mit einer positiven Blutungsanamnese, einer Hypothyreose oder einer hochgradigen Aortenklappenstenose zu [13, 60]. Daher sollte der Test nicht als allgemeines unselektioniertes Screeningverfahren ohne klinisches Korrelat benutzt werden [25, 31, 35, 48, 52]. Außerdem müssen die Einschränkungen bezüglich des Drugmonitorings für Clopidogrel und GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>)

**Probenmaterial und Messmethode.** Der Multiplate<sup>®</sup>-Analyzer ist ein neuer POC-Thrombozytenfunktionsanalysator, der auf dem Messprinzip der Vollblut-Impedanzaggregometrie basiert. Die von Cardinal und Flower entwickelte Impedanzaggregometrie wird seit den 80er Jahren zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion im Vollblut eingesetzt. Die Multiplate<sup>®</sup>-Analyse wird in einer Einmalküvette mit einem Doppelsensor und einem PTFE-(Polytetrafluorethylen-)beschichteten Magnetrührer durchgeführt. Kommt es auf den silberbeschichteten Multiplate<sup>®</sup>-Sensordrähten zur Thrombozytenadhäsion und -aggregation, erhöht dies die Impedanz zwischen den Drähten, welche kontinuierlich registriert wird. Die Veränderung der Impedanz wird in willkürlichen „Aggregation Units“ (AU) angegeben. Im Rahmen der Multiplate<sup>®</sup>-Analyse werden drei Para-

meter berechnet: Aggregation (in AU), Velocity (in AU/min) und AUC (in AU × min). Von diesen Multiplate<sup>®</sup>-Parametern hat die AUC die höchste diagnostische Power [6, 59].

Als Probenmaterial wird bei der Multiplate<sup>®</sup>-Analyse antikoaguliertes Vollblut verwendet. Dadurch entfallen zeitaufwendige Prozesse zur Probenvorbereitung, wie die Zentrifugation und das Einstellen der Probe auf eine bestimmte Thrombozytenzahl, wie es für die Born-Aggregometrie erforderlich ist. Als Antikoagulanzen können Heparin und Hirudin verwendet werden [29, 50]. Unter Verwendung von Hirudin sind die Multiplate<sup>®</sup>-Ergebnisse am besten reproduzierbar [29]. Die Analyse sollte innerhalb von 0,5–2 h durchgeführt werden [29]. Um angeborene oder (durch Medikamente) erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen nachweisen und differenzieren zu können, steht eine Reihe spezifischer Testreagenzien zur Verfügung, die auf bestimmte thrombozytäre Rezeptoren oder Signaltransduktionswege einwirken. Dabei können die folgenden Tests benutzt werden:

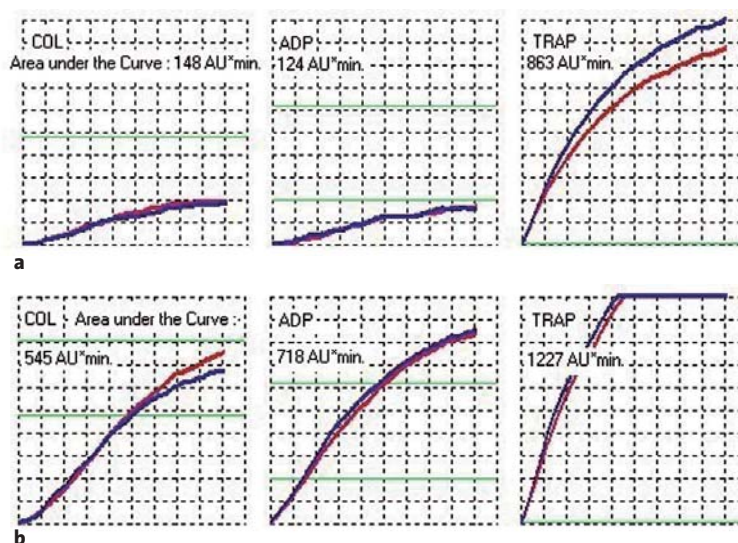
- COLtest<sup>®</sup>: Kollagen aktiviert den thrombozytären GP-Ia/IIa-Rezeptor, was zu einer endogenen Freisetzung von Arachidonsäure und damit zur Bildung von Thromboxan (TX) A<sub>2</sub> und Thrombozytenaktivierung führt.
- ASPItest<sup>®</sup>: Arachidonsäure ist das Substrat der Cyclooxygenase (COX) und wird im Thrombozyten in TXA<sub>2</sub> umgewandelt. TXA<sub>2</sub> wiederum ist ein potenter Thrombozytenaktivator. Die COX wird irreversibel durch ASS und reversibel durch verschiedene nichtsteroidale Antiphlogistika blockiert.
- ADPtest<sup>®</sup>: ADP stimuliert die Thrombozyten über ADP-Rezeptoren. Einer der wichtigsten ADP-Rezeptoren, der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, wird durch Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin blockiert.
- ADPtest<sup>®</sup> HS: Der Zusatz des endogenen Thrombozytenaggregationshemmers Prostaglandin (PG) E<sub>1</sub> zum Testsystem erhöht die Sensitivität des ADPtest<sup>®</sup> HS bezüglich der Effekte von Clopidogrel und verwandter Pharmaka im Vergleich zum ADPtest<sup>®</sup>.
- TRAPtest<sup>®</sup>: TRAP-6 („thrombin receptor-activating peptide 6“) stimuliert die thrombozytären Thrombinrezeptoren PAR1 und PAR4. Thrombin ist der potenteste Thrombozytenaktivator. Sein Effekt wird nicht durch ASS oder Clopidogrel blockiert. Daher erlaubt der TRAPtest<sup>®</sup> auch den Nachweis des Effekts von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in Blutproben von Patienten, die mit ASS und Clopidogrel behandelt werden.
- RISTOtest<sup>®</sup>: ristocetininduzierte Thrombozytenaggregation.



**Mess- und Referenzbereich.** Der Referenzbereich ist vom verwendeten Antikoagulans und Stimulans abhängig. Im Gegensatz zum PFA-100® weisen die Ergebnisse der Multiplate®-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit der Blutgruppe 0 und anderen Blutgruppen auf. Auch während des Tagesverlaufs zeigen sich keine signifikanten Veränderungen [55].

**Indikationen.** Die Multiplate®-Analyse weist eine hohe Sensitivität bezüglich der Effekte von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS, Clopidogrel und GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban) auf (s. Abbildungen 1 und 2). Dies trifft auch für die neueren direkten ADP-Rezeptoren-Blocker zu [4, 5, 28, 46]. Die Multiplate®-Analyse kann ebenso zur Überwachung des Effekts von DDAVP auf die durch COX-1-Hemmer induzierte Thrombozytenaggregationshemmung genutzt werden [30]. Im Gegensatz zum PFA-100® zeigt die Multiplate®-Analyse allerdings auch noch eine dosisabhängige Korrelation zwischen der AUC und der Blutkonzentration von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten im gesamten therapeutischen Bereich [47]. Während bis dato noch keine einfache und verlässliche Methode zur In-vitro-Untersuchung der Thrombozytenfunktion zur Verfügung stand, scheint die Multiplate®-Analyse ein hilfreiches Verfahren für diese Fragestellung zu sein [61, 62]. Darüber hinaus konnten Rahe-Meyer et al. nachweisen, dass die Multiplate®-Analyse einen prädiktiven Wert bezüglich des Transfusionsbedarfs während und nach chirurgischen Eingriffen besitzt [50]. Poston et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Thrombelastographie und die Vollblutaggregometrie nicht nur prädiktiv bezüglich des Blutverlusts, sondern auch bezüglich thromboembolischer Komplikationen nach „off-pump“ aortokoronaren Bypassoperationen (OPCAB) sind [49]. Daher postulieren Poston et al., dass die Steuerung der perioperativen Thrombozytenfunktion durch die Thrombelastographie und Vollblutaggregometrie zu einer Minimierung des Verschlussrisikos unter gleichzeitiger Vermeidung eines erhöhten Blutverlusts führen kann.

**Limitationen.** Es existieren nur wenige Daten zur Sensitivität des Multiplate® bezüglich eines Von-Willebrand-Syndroms. Die Ergebnisse der Multiplate®-Analyse korrelieren signifikant mit der Thrombozytenzahl und spiegeln die Interaktion von Thrombozyten mit Leukozyten und Erythrozyten wider. Dies erklärt die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Vollblutaggregometrie und denen der Thrombozytenfunktionsanalysatoren, welche plättchenreiches Plasma als Probenmaterial verwenden [55].



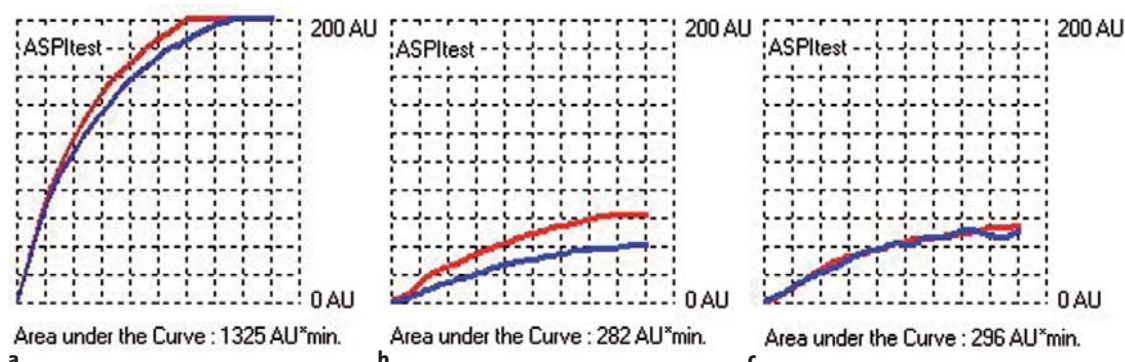
**Abbildungen 1a und 1b.** a) Multiplate®-Analyse bei einem ASS- und Clopidogrel-Responder ( $AUC_{COL} < 300 \text{ AU} \times \text{min}$ ;  $AUC_{ADP} < 500 \text{ AU} \times \text{min}$ ). b) Multiplate®-Analyse bei einem ASS- und Clopidogrel-Nonresponder ( $AUC_{COL} > 300 \text{ AU} \times \text{min}$ ;  $AUC_{ADP} > 500 \text{ AU} \times \text{min}$ ).

**Figures 1a and 1b.** a) Multiplate® analysis in an ASS and clopidogrel responder ( $AUC_{COL} < 300 \text{ AU} \times \text{min}$ ;  $AUC_{ADP} < 500 \text{ AU} \times \text{min}$ ). b) Multiplate® analysis in an ASS and clopidogrel nonresponder ( $AUC_{COL} > 300 \text{ AU} \times \text{min}$ ;  $AUC_{ADP} > 500 \text{ AU} \times \text{min}$ ).

**Schlussfolgerung.** Zusätzlich zu seiner hohen Sensitivität bezüglich der Effekte von Thrombozytenaggregationshemmern – inklusive ASS, Clopidogrel und GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten – weist der Multiplate®-Analyser, insbesondere in Kombination mit der Thrombelastometrie (ROTEM®), eine Prädiktivität sowohl für Blutungskomplikationen als auch für thromboembolische Ereignisse auf. Dies ermöglicht eine Titration der perioperativen Thrombozytenfunktion mit dem Ziel der Minimierung des Blutungs- und Thrombosersikos [19, 21]. Daher scheint der kombinierte Einsatz der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) und der Impedanzaggregometrie (Multiplate®) für das POC-Gerinnungsmanagement bei kardiovaskulären Eingriffen optimal zu sein [17]. Dementsprechend haben wir einen Algorithmus zum ROTEM®- und Multiplate®-basierten POC-Gerinnungsmanagement bei kardiovaskulären Eingriffen entwickelt und publiziert [20, 21]. Die in diesem Algorithmus verwendeten Therapietrigger entsprechen den klinischen Erfahrungen der drei beteiligten Kliniken (Universitätskliniken Essen und Frankfurt/Main sowie Medizinische Hochschule Hannover) und basieren außerdem auf den Ergebnissen der Multiplate®-Studie von Rahe-Meyer et al. [50].

### Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®)

**Blutproben und Messmethode.** Bei der ROTEM®-Analyse wird Citratblut für die Untersuchung einge-



**Abbildungen 2a bis 2c.** Multiplate®-Analyse bei einem 40 Jahre alten Mann nach TIPS-Anlage (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) bei Budd-Chiari-Syndrom und Pfortaderthrombose. a) Nach Einstellung auf 100 mg ASS oral keine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung. b) Nach Zugabe von 2 mg ASS in den Testansatz suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung. c) Nach Gabe von 500 mg ASS i.v. ebenfalls suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung.

**Figures 2a to 2c.** Multiplate® analysis in a 40-year-old man after TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) implantation due to Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. a) Insufficient inhibition of platelet aggregation after oral medication with 100 mg acetylsalicylic acid. b) Sufficient inhibition of platelet aggregation after addition of 2 mg acetylsalicylic acid into the Multiplate® assay. c) Also sufficient inhibition of platelet aggregation after intravenous administration of 500 mg acetylsalicylic acid.

setzt. Sie erlaubt die Beurteilung des Hämostasesystems als ganzheitlichen dynamischen Prozess, der neben Gerinnungszeiten auch die mechanische und zeitliche Stabilität des Gerinnsels erfasst. Die Messmethode der Thrombelastometrie ist verwandt mit der der Thrombelastographie, die erstmals 1948 von Hartert beschrieben wurde. Allerdings gibt es auch einige messtechnische Unterschiede. Im Gegensatz zur klassischen Thrombelastographie (TEG®, Haemoscope) wird bei der Thrombelastometrie nicht der Cup, sondern der Pin bewegt, welcher durch ein Präzisionskugellager stabilisiert wird. Dadurch werden erschütterungsbedingte Artefakte vermieden, was den mobilen Einsatz des Geräts erlaubt [3, 15, 36]. Das ROTEM®-System verfügt über vier unabhängige Messkanäle, was die zeitgleiche Durchführung von vier verschiedenen Tests ermöglicht. Die Verwendung einer elektronischen, computergesteuerten Pipette und die automatisierte Auswertung der Messergebnisse erleichtern den Gebrauch des Geräts wesentlich.

ROTEM®-Tests werden durch Rekalzifizierung gestartet und durch die Zugabe von Aktivatoren des extrinsischen oder intrinsischen Gerinnungssystems beschleunigt. Zur Aktivierung des extrinsischen Systems im ExTEM®, FibTEM®- und ApTEM®-Test wird Thromboplastin (Gewebefaktor aus Kaninchenhirn) verwendet. Das FibTEM®-Reagens enthält zusätzlich Cytochalasin D, um die Thrombozytenaggregation zu blockieren [36]. Das ApTEM®-Reagens enthält Aprotinin zur Hemmung einer Hyperfibrinolyse. Alle extrinsisch aktivierten Tests enthalten einen Heparininhilator, welcher in der

Lage ist, den Effekt von Heparin bis zu einer Konzentration von 6 IE/ml zu eliminieren. Im InTEM®-Test wird die Gerinnung durch partielles Thromboplastin (Phospholipide plus Ellagsäure) aktiviert. Der HepTEM®-Test entspricht einem InTEM®-Test mit dem Zusatz von Heparinase, um einen Heparineffekt zu eliminieren [36].

**ROTEM®-Parameter.** Im Gegensatz zu konventionellen Gerinnungstests erfasst die ROTEM®-Analyse nicht nur Gerinnungszeiten („coagulation time“ [CT] in s), sondern auch die Dynamik der Gerinnelbildung („clot formation time“ [CFT] in s), die mechanische Gerinnelstabilität (Amplitude nach 5, 10 oder 15 min [A5, A10, A15] in mm; „maximum clot firmness“ [MCF] in mm) inklusive Stabilität über die Zeit („maximum lysis“ [ML] in %; „clot lysis index“ [CLI] in %) [56]. Durch die Benutzung aktivierter Tests können die ROTEM®-Ergebnisse 10–15 min nach Beginn der Messung interpretiert werden. Die Gerinnselfestigkeit erreicht ihr Maximum allerdings erst nach 20–30 min. Um eine späte Hyperfibrinolyse zu erfassen, müssen die Messungen über 60 min erfolgen [16].

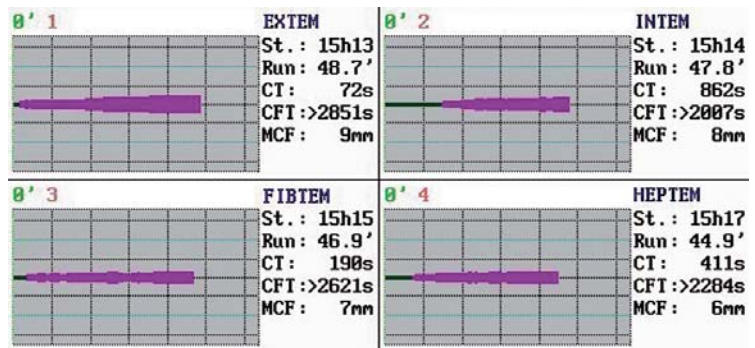
**Indikationen.** Die ROTEM®-Analyse ermöglicht eine verlässliche Erfassung einer Hyperfibrinolyse, eines Fibrinogenmangels, von Fibrinpolymerisationsstörungen, eines ausgeprägten Mangels an enzymatischen Gerinnungsfaktoren, von Heparineffekten, einer Thrombozytopenie sowie von schweren Thrombozytopathien (s. Abbildungen 3 und 4) [15, 21, 58]. Durch den Vergleich der Gerinnselfestigkeit (A10

oder MCF) im ExTEM<sup>®</sup> und FibTEM<sup>®</sup> kann zwischen einem Fibrinogenmangel bzw. einer Fibrinpolymerisationsstörung einerseits und einer Thrombozytopenie bzw. einer Thrombozytenfunktionsstörung andererseits differenziert werden [36]. Sowohl Heparineffekte als auch eine Überdosierung von Protamin können durch den Vergleich der CT im InTEM<sup>®</sup> und HepTEM<sup>®</sup> nachgewiesen oder ausgeschlossen werden [16, 45]. Cho et al. zeigten in ihrer Studie, dass Resteffekte von Heparin sensitiver mit dem TEG<sup>®</sup>/Heparinase-TEG<sup>®</sup>-System im Vergleich zur ACT/Heparinase-ACT („activated clotting time“) nachgewiesen werden können [9]. Darüber hinaus ermöglicht die Verwendung von Heparinase die Überwachung der Hämostase sogar bei voll mit Heparin antikoagulierten Patienten während des kardiopulmonalen Bypass in der Herzchirurgie [26, 36].

**Limitationen.** Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, müssen allerdings die folgenden Limitationen des ROTEM<sup>®</sup>-Systems berücksichtigt werden [16, 36]:

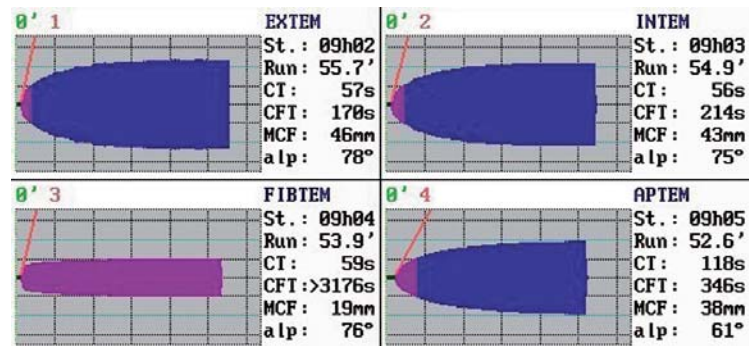
- die fehlende Sensitivität für ein Von-Willebrand-Syndrom,
- die geringe Sensitivität für die Effekte von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel), da diese Effekte durch die massive Thrombingeneration im ROTEM<sup>®</sup>-Testsystem durchbrochen werden.
- GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten oder eine milde Thrombasthenie Glanzmann führen nicht grundsätzlich zu einer verminderten Gerinnselfestigkeit (MCF) in der ROTEM<sup>®</sup>-Analyse.
- Es besteht nur eine geringe Korrelation zwischen der CT im ExTEM<sup>®</sup> und dem Quick-Wert bzw. der INR (International Normalized Ratio). Daher eignet sich die ROTEM<sup>®</sup>-Analyse nicht zur Überwachung einer Therapie mit oralen Antikoagulantien.

**Schlussfolgerung.** Verglichen mit dem PFA-100<sup>®</sup> und den konventionellen Gerinnungstests inklusive der ACT ist die Thrombelastographie/-metrie bezüglich der Prädiktivität eines intra- und postoperativen Blutverlusts bei herzchirurgischen Eingriffen überlegen [7, 51]. Neuere Studien konnten nachweisen, dass ein TEG<sup>®</sup>/ROTEM<sup>®</sup>-basiertes POC-Gerinnungsmanagement eine Reduktion des Transfusionsbedarfs und der damit verbundenen Kosten in der Herz- und Leberchirurgie ermöglicht [1, 17–19, 56, 57]. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine Beeinträchtigung der primären Hämostase aufgrund eines Von-Willebrand-Syndroms oder aufgrund des Effekts von Thrombozytenaggregationshemmern mit der ROTEM<sup>®</sup>-Analyse nicht erfasst wird.



**Abbildung 3.** ROTEM<sup>®</sup>-Analyse bei einem Patienten mit Petechien und Schleimhautblutungen bei normaler Thrombozytenzahl (260/nl): MCF<sub>EX</sub> = 9 mm ↓↓↓ und MCF<sub>FIB</sub> = 7 mm → ausgeprägte Thrombozytopenie. Konventionelle Gerinnungstests: Fibrinogen 1,9 g/l; Quick 72%; PTT 32,7 s; TZ > 60 s; AT 115%; D-Dimere > 6 400 µg/l.

**Figure 3.** ROTEM<sup>®</sup> analysis in a patient with petechiae and mucosal bleeding at normal platelet count (260/nl): MCF<sub>EX</sub> = 9 mm ↓↓↓ and MCF<sub>FIB</sub> = 7 mm → severe thrombocytopenia. Conventional coagulation tests: fibrinogen 1.9 g/l; PT 72%; PTT 32.7 s; TT > 60 s; AT 115%; D-dimers > 6,400 µg/l.



**Abbildung 4.** ROTEM<sup>®</sup>-Analyse bei einem Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie (22/nl) ohne spontane Blutungsneigung: MCF<sub>EX</sub> = 46 mm und MCF<sub>FIB</sub> = 19 mm ↑ → Kompensation der Thrombozytopenie durch eine erhöhte Fibrinogenkonzentration. Konventionelle Gerinnungstests: Fibrinogen 4,2 g/l; Quick 76%; PTT 29,8 s; AT 48%.

**Figure 4.** ROTEM<sup>®</sup> analysis in a patient with severe thrombocytopenia (22/nl) without spontaneous bleeding tendency: MCF<sub>EX</sub> = 46 mm and MCF<sub>FIB</sub> = 19 mm ↑ → compensation of the thrombocytopenia by an elevated fibrinogen concentration. Conventional coagulation tests: fibrinogen 4.2 g/l; PT 76%; PTT 29.8 s; AT 48%.

Über das Blutungsmanagement hinaus scheint die Thrombelastographie/-metrie außerdem hilfreich zu sein, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für postoperative thromboembolische Ereignisse und Myokardinfarkte zu identifizieren [44]. Mahmud et al. konnten in einer kürzlich publizierten Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Fibrinogenspiegel im Plasma von Patienten mit perkutaner Koronarintervention und der Effektivität einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Eptifibatid nachweisen [41]. Auch dieser Zusammenhang legt eine Überwachung dieser Therapie mittels ROTEM<sup>®</sup> und Multiplate<sup>®</sup> nahe.



**Autorenerklärung:** Die Autoren Klaus Görlinger, Csilla Jambor und Niels Rahe-Meyer weisen darauf hin, dass sie mehrere bezahlte wissenschaftliche Vorträge für die folgenden Firmen gehalten haben: CSL Behring GmbH, Pentapharm GmbH, Laboratory Instruments. Die Autoren Daniel Dirkmann und Alexander Hanke weisen darauf hin, dass sie bezahlte wissenschaftliche Vorträge für die Firmen CSL Behring GmbH und Pentapharm GmbH gehalten haben. Die Darstellung des Inhalts dieser Veröffentlichung wurde dadurch nicht beeinflusst.

## Literatur

- Anderson L, Quasim I, Soutar R, et al. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16:31–9.
- Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145–50.
- Calatzis A, Heesen M, Spannagl M. Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostasestörungen in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2003;52:229–37.
- Calatzis A, Pape KW von, Reininger AJ, et al. Prevalence of aspirin non-response in out-patients and in-patients as determined by multiple electrode aggregometry. *Blood* 2006;108:abstract 879.
- Calatzis A, Theisen F, Reininger AJ, et al. Monitoring of clopidogrel using multiple electrode aggregometry. *Blood* 2006;108:abstract 883.
- Calatzis A, Witwer B, Krueger B. A new approach to platelet function analysis in whole blood – the Multiplate analyser. *Platelets* 2004;15:479–517.
- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, et al. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96:51–7.
- Chakroun T, Gerotziafas G, Robert F, et al. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100® closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *Br J Haematol* 2004;124:80–5.
- Cho KH, Woo S, Hur CH, et al. Comparative study of heparinase treated activated clotting time with heparinase treated thrombelastography for detecting residual heparin effects following cardiopulmonary bypass. *Korean J Anesthesiol* 1995;29:850–7.
- Eisenstein EL, Anstorn KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–68.
- Fattorutto M, Pradier O, Schmartz D, et al. Does the platelet function analyzer (PFA-100) predict blood loss after cardiopulmonary bypass? *Br J Anaesth*, 2003; 90: 692-3.
- Favaloro EJ, Facey D, Henniker A. Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. *Am J Hematol* 1999;62:165–74.
- Franchini M, Zugni C, Veneri D, et al. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica* 2004;89:1341–6.
- Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005;51:957–65.
- Görlinger K. ROTEM® – erweitertes perioperatives Gerinnungsmanagement. *J Anästh Intensivbeh* 2005;12:53–8.
- Görlinger K. Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostaseologie* 2006;26:Suppl 1:564–75.
- Görlinger K. Ist der Einsatz von Point-of-Care zur Gerinnungsdiagnostik effizient? *Interdisziplinäre Intensivmedizin Aktuell*, Bd 1. Nürnberg: MEPS – Medical Event & Publisher Services, 2008:249–66.
- Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. Impact of ROTEM®-based coagulation management on usage of blood components and cost saving in LTX. *Anesthesiology* 2007;107:abstract 2124.
- Görlinger K, Herold U, Jakob H, et al. ROTEM-based coagulation management in acute type A aortic dissection: medical and economical aspects. *J Anästh Intensivbeh* 2007;14:89–90.
- Görlinger K, Jambor C, Hanke A, et al. Thrombelastometry and impedance aggregometry based algorithm for coagulation management in cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2007;33:Suppl 2:S196.
- Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007;34:396–411.
- Grumann T, Diehl P, Bode C, et al. Ist die Stentthrombose die neue Achillesferse der interventionellen Kardiologie? *Hämostaseologie* 2007;27:344–50.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230–5.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
- Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, et al. The Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4:312–9.
- Hertfelder HJ, Bös M, Weber D, et al. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:426–40.
- Homocik M, Gessl A, Ferlitsch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3006–12.
- Ivandiç BT, Schlick P, Staritz P, et al. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y12 receptor. *Clin Chem* 2006;52:383–8.
- Jambor C, Weber C, Gerhardt K, et al. Point of care measuring of platelet aggregation with the novel impedance aggregometer Multiplate – the optimal preanalytical conditions required. *DAK* 2007; Hamburg, 5.–8. Mai 2007:PO 4.6.8.
- Kalb M, Scharbert G, Kress HG, et al. Monitoring of the reversing effect of desmopressin on cyclooxygenase-I-induced platelet inhibition. *Anesthesiology* 2005;103:abstract 394.
- Karger R, Donner-Banzhoff N, Müller HH, et al. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history – a systematic review and metaanalysis. *Platelets* 2007;18:249–60.
- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004;44:1453–62.
- Khan H, Belsler J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308–14.
- Korte W. Fibrinmonomer und Faktor XIII. Neues Konzept bei ungeklärter intraoperativer Blutungsneigung. *Hämostaseologie* 2006;26:Suppl 1:S30–5.



35. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen. Ein praktisches Konzept. *Hämostaseologie* 2007;27:177–84.
36. Lang T, Depka M von. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. *Hämostaseologie* 2006;23:Suppl 1:520–9.
37. Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, et al. A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 2000;84:794–9.
38. Lee A, Chui PT, Aun CS, et al. Incidence and risk of adverse perioperative events among surgical patients taking traditional Chinese herbal medicines. *Anesthesiology* 2006;105:454–61.
39. Levy JH, Tanaka KA. The anticoagulated patient: strategies for effective blood loss management. *Surgery* 2007;142:Suppl:571–7.
40. MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma* 2006;60:Suppl:546–50.
41. Mahmud E, Cavendish JJ, Tsimikas S, et al. Elevated plasma fibrinogen level predicts suboptimal response to therapy with both single- and double-bolus eptifibatid during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2163–71.
42. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, et al. PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:195–202.
43. Mani H, Linnemann B, Luxembourg B, et al. Response to aspirin and clopidogrel monitored with different platelet function methods. *Platelets* 2006;17:303–10.
44. McCrath DJ, Carboni E, Frumento RJ, et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100:1576–83.
45. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (ROTEM®): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005;95:310–6.
46. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Utility of whole blood impedance aggregometry for the assessment of clopidogrel action using the novel Multiplate® analyzer – comparison with two flow cytometric methods. *Thromb Res* 2007;4:249–58.
47. Niggemeier M. Diagnostik der Thrombozytenfunktion unter Zusatz der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban – Vergleich der „Point of Care“ Verfahren Thrombelastographie, Impedanzaggregometrie und „Platelet Function Analyser“ (PFA-100) bei verschiedenen Tirofiban-Konzentrationen. Dissertation, HHU Düsseldorf, 2004 (<http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=2944>).
48. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, et al. Präoperative Blutungsanamnese. Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin. *Anästhesist* 2007;56:604–11.
49. Poston R, Gu J, Manchio J, et al. Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:584–91.
50. Rahe-Meyer N, Gilde I, Calatzis A. Multiple electrode aggregometry is a predictive marker of transfusion requirements during open heart surgery. *Hämostaseologie* 2006;26:A78.abstract P352.
51. Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, et al. The value of rotational thrombelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:212–9.
52. Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M, et al. PFA-100 closure time in preoperative screening in 500 pediatric patients. *Thromb Haemost* 2007;98:243–7.
53. Rott H, Halimeh S, Kappert G, et al. Most unexpected bleeding complications during or after surgery in German patients occur due to acquired aspirin-related thrombocytopenia or von Willebrand's disease. 27th WFH World Congress of Hemophilia, Vancouver, May 21–25, 2006.
54. Sachs UJH, Bein G. Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI). Diagnose, Therapie und Prävention. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:774–81.
55. Seyfert UT, Haubelt H, Vogt A, et al. Variables influencing Multiplate whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets* 2007;18:199–206.
56. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312–9.
57. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of “bedside” thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052–7.
58. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, et al. Validation of rotational thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2006;4:411–6.
59. Toth O, Calatzis A, Penz S, et al. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96:781–8.
60. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343–9.
61. Weber AA, Adamzik M, Bachmann HS, et al. Methoden zur Messung der Acetylsalizylsäure- bzw. Clopidogrelresistenz. *Hämostaseologie* 2008;28:66–71.
62. Wittmann G, Romann A, Conell B, et al. Functional quality control of platelet concentrates using multiple electrode aggregometry. 50th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research, Basel, February 15–18, 2006:P363.
63. Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, et al. Evaluation of a platelet function analyser (PF-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly* 2002;132:443–8.

#### Korrespondenz- anschrift

Klaus Görlinger  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum  
Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Telefon (+49/201)  
723-84407, Fax -5949  
E-Mail: klaus@  
goerlinger.net