

## Redaktion

M. Jöhr, Luzern  
C. Werner, München  
B. Zwissler, München

## Allgemeinanästhesie

A. Calatzis<sup>1</sup> · M. Heesen<sup>2</sup> · M. Spannagl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Klinikum der Universität München

<sup>2</sup>Abteilung Anästhesie, Academic Medical Center, Universität von Amsterdam

# Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie und Intensivmedizin

## Zusammenfassung

In den letzten Jahren kommen bei der Versorgung operativer und intensivmedizinischer Patienten vermehrt Point-of-care-Analyseverfahren („point of care testing“, POCT) zum Einsatz. Die hämostaseologischen Methoden umfassen einfach zu handhabende Tests zur Beurteilung der plasmatischen Gerinnung, Thrombozytenfunktions-tests sowie komplexere, viskoelastische Analyseverfahren. Der entscheidende Vorteil der POC-Analyse ist die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse mit der Möglichkeit einer zielgerichteten therapeutischen Intervention. Nutzen und Risiken der POC-Verfahren werden entscheidend von der Dringlichkeit der Analyse, der Reaktionszeit des Labors, den verfügbaren personellen und logistischen Ressourcen sowie von dem zu erwartenden Spektrum der Gerinnungsveränderungen geprägt. Ein häufig vernachlässigter Aspekt bei der POC-Analyse ist die Qualitätssicherung. Hier werden Kontrollmaterialien auf der Basis von Plasma oder synthetisch hergestellte Lösungen eingesetzt. Trotz oftmals höherer Kosten sehen wir den Einsatz der POC-Analyse durch den Zeitvorteil und die bessere Prozessqualität (z. B. zielgerichtetes Hämostasemanagement statt einer konsekutiven Applikation verschiedener therapeutischer Optionen) in vielen Fällen als sinnvoll an.

## Schlüsselwörter

Point-of-care-Analyse · Patientennahe Analytik · Hämostaseanalytik · Gerinnungsmanagement

**S**törungen der Hämostase, die sich als Blutungen oder Thromboembolien manifestieren, sind von erheblicher Bedeutung bei operativen und intensivmedizinischen Patienten [15, 28]. Sie können auf Veränderungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion oder des Fibrinolyse-Systems beruhen. Die Ursachen und Wechselwirkungsmechanismen von Hämostasestörungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Effekte von Komorbidität und Medikation:
  - Leberfunktionsstörung,
  - Störungen der Blutbildung,
  - Nierenfunktionsstörung,
  - Antikoagulation,
  - Plättchenhemmung.
- ▶ Effekte der aktuellen klinischen Situation/Intervention:
  - Verlustkoagulopathie/Verbrauchs-koagulopathie,
  - operatives Trauma,
  - Infusionslösungen und Anästhetika,
  - sonstige gerinnungswirksame Medikamente.
- ▶ Resultierende Hämostasestörungen:
  - Alterationen der plasmatischen Gerinnung,
  - Thrombozytenfunktionsstörung
  - Hyperfibrinolyse

Im Rahmen der klinischen Versorgung von Patienten mit Hämostasestörungen haben in den vergangenen Jahren zahlreiche diagnostische und therapeutische Neuerungen Einzug gehalten. Das Mo-

onitoring der Heparin-gabe bei Operationen unter Herz-Lungen-Maschine wird in den meisten Zentren bettseitig durchgeführt. Darüber hinaus sind im anästhesiologisch-intensivmedizinischen Bereich weitere Point-of-Care- (POC)-Verfahren zur Analyse des Hämostase-Systems im Einsatz, die z. T. neue, diagnostische Möglichkeiten bieten.

Der vorliegende Übersichtsartikel beschreibt die derzeit gängigen bettseitigen Analysemethoden mit ihren jeweiligen klinischen Anwendungen. Dabei wird neben einer Beschreibung der Methoden v. a. auf die Limitationen des jeweiligen Analyseverfahrens aus labormedizinischer Sicht eingegangen.

## Definition des „point-of-care-testing“

In der Laboratoriumsmedizin bezeichnet das „point of care testing“ (POCT) Verfahren, die patientennahe, außerhalb der klassischen Laborumgebung (auf Station bzw. im Operationssaal) durchgeführt werden. Synonym werden die Begriffe „near-patient testing“ (patientennahe Analytik), „bedside-testing“

© Springer-Verlag 2003

Dr. M. Spannagl

Hämostaseologie und Transfusionsmedizin,  
Klinikum der Universität München –  
Standort Innenstadt, Ziemssenstraße 1,  
80336 München,  
E-Mail: mispannagl@t-online.de

A. Calatzis · M. Heesen · M. Spannagl

## Point-of-care testing of hemostatic alterations in anaesthesia and intensive care

### Abstract

In recent years point-of-care testing (POCT) has seen wider applications in the clinical management of surgical and critically ill patients. The available methods for haemostasis analysis include simple-to-handle tests for the assessment of plasmatic coagulation, platelet function tests and the more complex visco-elastic assays. The main advantage of POCT is the fast availability of the results allowing a targeted management of haemostasis disorders. The benefits and risks of POCT depend on the urgency of the analysis, the turn-around time of the laboratory tests, the availability of motivated staff at the point-of-care and the expected haemostatic alterations. An underestimated aspect of POCT is the importance of established quality management procedures. For this purpose control materials based on plasma or artificial fluids are being applied. In spite of often higher costs we appraise the use of POC analysis in many settings as justified because of the gain of time and the overall better process quality, i.e. targeted haemostasis therapy instead of consecutive application of different therapeutic options.

### Keywords

Point-of-care testing · Patient-near analysis · Haemostasis testing · Coagulation management

## Allgemeinanästhesie

und „alternative site testing“ (bezeichnet die Durchführung der Analytik an anderen Orten als im Labor) verwendet.

Die Besonderheiten der POC-Analyse sind:

- ▶ keine Probenvorbereitung (unbehandeltes Vollblut),
- ▶ keine stabile Probe (Blutzellen!),
- ▶ keine/kaum Reagenzienvorbereitung,
- ▶ geringer Probendurchsatz,
- ▶ relativ einfache Instrumente.

Ein wesentlicher Unterschied zu den klassischen Labormethoden ist die Durchführung der POC-Analysen durch Personal ohne umfassende Ausbildung und Erfahrung in Labortätigkeiten. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wird eine geringe (bis keine) Probenvorbereitung und somit meist die Verwendung der nichtzentrifugierten Blutprobe erforderlich. Ebenfalls minimiert wird der notwendige manuelle Umgang mit Reagenzien.

Ein großer Vorteil der POC-Analytik ist die schnelle Verfügbarkeit von Parametern zur Steuerung der Hämostasetherapie. Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft medizinische Laboratoriumsdiagnostik [6] beträgt eine akzeptable Reaktionszeit für den Quick-Wert, für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und für ein kleines Blutbild in Notfallsituationen weniger als 30 min, ein Wert, der in der Praxis meist deutlich überschritten wird.

Inhaltlich lassen sich die verfügbaren Methoden nach den folgenden Kriterien einteilen:

- ▶ Analyse der plasmatischen Gerinnung:
  - „activated clotting time“ (ACT; verschiedene Hersteller),
  - Heparinmanagementsystem (Protamintitration; Medtronic, Düsseldorf),
  - POC-Systeme für die Thromboplastinzeit/aPTT/ECT (verschiedene Hersteller).
- ▶ Analyse der Thrombozytenfunktion:
  - PFA-100® (Dade-Behring, Marburg),
  - „rapid platelet function analysis“ (RPFA; Accumetrics, San Diego, USA),
  - Hemostatus® (PACT; Medtronic, Düsseldorf).

▶ Kombinierte Erfassung der plasmatischen Gerinnung, Thrombozytenfunktion und Fibrinolyse (viskoelastische Methoden):

- Thrombelastographie (TEG; Haemoscope, Skokie, USA),
- Rotationsthrombelastographie (ROTEG®) (Pentapharm, München), Sonoclot® (Sienco, Wheat Ridge, USA)

Hinsichtlich der Durchführung kann man „echte“ POC-Methoden von „POC-tauglichen“ Methoden unterscheiden:

- ▶ „echte“ POC-Methoden:
  - „activated clotting time“ (ACT),
  - Heparinmanagementsystem (Protamintitration),
  - POC-Systeme für die Thromboplastinzeit/aPTT/ECT,
  - „rapid platelet function analysis“ (RPFA),
  - Hemostatus® (PACT).
- ▶ POC-taugliche Methoden (mit zunehmendem Komplexitätsgrad):
  - PFA-100®
  - Rotationsthrombelastographie (ROTEG®), Sonoclot®
  - Thrombelastographie (TEG)

Echte POC-Methoden sind von der Einfachheit der Durchführung her mit einer Blutgasanalyse vergleichbar. Dagegen erfordern POC-taugliche Methoden mehr Aufwand und Geschick vom Untersucher und dementsprechend mehr Training und Motivation. Um eine 24-stündige Verfügbarkeit zu gewährleisten, ist ein größerer logistischer und personeller Aufwand notwendig als bei echten POC-Methoden.

## Verfahren zur Erfassung der plasmatischen Gerinnung

### Activated clotting time

Die „activated clotting time“ (ACT) wurde 1966 von Hattersley eingeführt [27]. Eine frisch abgenommene Blutprobe wird in ein mit einem Kontaktphasenaktivator vorgefülltes Röhrchen (z. B. Kaolin oder Celit) eingeführt (Tabelle 1). Es kommt zu einer Aktivierung des Faktors XII und somit zur Gerinnung der Probe über das intrinsische System (Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II). Das Prinzip der Kontaktaktivierung kommt ebenfalls bei der aPTT zum Einsatz. Unterschiede

Tabelle 1

**Durchführung gängiger POC-Methoden**

	ACT-Systeme, HMS	Teststreifen-Systeme (CoaguCheck®, Rapidpoint® Coag)	RPFA (Accumetrics)	PFA-100®	Viskoelastische Verfahren (TEG, ROTEG®, Sonoclot®)
Vorbereitung der Messzelle	Keine	Vorwärmung der Messzelle bei Raumtemperatur			Keine
Einsetzen der Messzelle	Einsetzen des Teststreifens/Messzelle in das Messgerät				
Einsetzen der Blutprobe	Einspritzen/Pipettierung der Blutprobe	Aufsetzen eines Bluttropfens auf die Probenaufnahme <sup>a</sup>	Aufstecken des verschlossenen Blut- röhrchens auf die Messzelle	Einpipetieren der Blutprobe in die Messzelle <sup>b</sup>	
Reagenzienhandling	Kein Reagenzienhandling				Zugabe von 1–3 Reagenzien <sup>b</sup>
Kontrollmaterial	Keine oder plasmabasierte Kontrollen		Artifizielle Kontrollflüssigkeit	Keine Kontrolle verfügbar	Plasmabasierte Kontrollen

<sup>a</sup> Bei den meisten Systemen ist nur der Einsatz von frisch abgenommenen Vollblut möglich.

<sup>b</sup> Automatische Pipettierung mit einer elektronischen Pipette am ROTEG®-System.

zwischen der „activated clotting time“ (ACT) und der aPTT sind die größere Menge des Aktivators der Kontaktphase in der ACT, die fehlende Inkubation der Probe (aPTT: 2–5 min Inkubation des Zitratplasmas mit dem Kontaktphasenaktivator vor der Rekalzifizierung) und die Analyse von Vollblut (aPTT: Zitratplasma). Des Weiteren werden bei der ACT keine Phospholipide extern zugeführt. Die natürlichen Oberflächen der Blutzellen (v. a. der Thrombozyten) dienen hier als Matrix zur Anlagerung der Gerinnungsfaktoren. Die ACT wird zur Steuerung des Heparinmanagements im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation, bei der Hämodialyse und bei weiteren Verfahren mit extrakorporaler Zirkulation eingesetzt. In diesen Einsatzgebieten der ACT kann auf eine breite Erfahrungsbasis zurückgegriffen werden.

Jedoch sind auch die Grenzen der ACT bekannt: Die Standardisierung der verschiedenen kommerziell erhältlichen Systeme ist nicht optimal [59]. Die Sensitivität im unteren Bereich ist gering (bis zu 0,7 U unfractioniertes Heparin/ ml können mit einer normalen ACT einhergehen) [51], und die Korrelation mit dem Heparinspiegel ist schlecht [45]. Die Empfindlichkeit gegenüber niedermolekularen Heparinen ist gering [29]. Des Weiteren ist die ACT nur bedingt für das Monitoring von Hirudin und anderen direkten Thrombininhibitoren geeignet [24].

### Point-of-care-Systeme zur Erfassung der Thromboplastinzeit

Point-of-care-Systeme zur Erfassung der Thromboplastinzeit (TPZ; Synonyme „prothrombin time“, Quick-Wert; Tabelle 1) sind seit 1991 verfügbar [38]. In Deutschland ist das System CoaguCheck® S/Pro (Roche Diagnostics, Mannheim) am weitesten verbreitet. Die Systeme wurden ursprünglich für das Patientenselbstmanagement im Rahmen der oralen Antikoagulation mit Cumarinen entwickelt. Durch die Möglichkeit der Selbstkontrolle können die Patienten ihren therapeutischen INR-Bereich („international normalized ratio“) zuverlässiger einhalten [13, 54, 65]. Die INR ist eine normierte Umrechnung der TPZ, die zu einer besseren Vergleichbarkeit von Werten führt, die mit unterschiedlichen Reagenzien oder Messgeräten ermittelt wurden [3, 57]. In der Literatur ist eine gute Übereinstimmung der POC-Verfahren mit den Laboranalysen gezeigt worden [4]. In dieser Arbeit wurden für die POC-TPZ und POC-PTT etwa 3-mal so hohe Kosten berechnet wie für vergleichbare Laboranalysen. Dieser Kostenvorteil wird den Autoren zufolge durch die Aufwendungen für die Proben Transporte zum Labor wieder aufgehoben. Ob durch die POC-Analyse tatsächlich Transportkosten gespart werden, hängt von den Bedingungen in der jeweiligen Klinik ab. Die Lo-

gistik für den allgemeinen Proben transport in das Labor wird weiterhin gebraucht, solange nicht alle Parameter im POC-Bereich verfügbar sind.

### Point-of-care-aktivierte partielle Thromboplastinzeit

In der Literatur wird teilweise eine gute Übereinstimmung der POC-aktivierten partiellen-Thromboplastinzeit- (POC-aPTT-)Bestimmung zur Laborbestimmung berichtet [4], z. T. jedoch werden auch erhebliche Diskrepanzen [20, 40] beschrieben. Ein Abgleich des verwendeten POC-Systems mit der aPTT-Methode des Zentrallabors wird deshalb empfohlen. Einige POC-Systeme sind nur für die TPZ ausgelegt und können keine aPTT-Bestimmung durchführen (z. B. CoaguCheck® S).

### Heparinmanagementsystem

Das Heparinmanagementsystem (HMS, Medtronic, Düsseldorf) ist eine Weiterentwicklung der ACT. Es basiert auf dem Prinzip der Protamintitration und wird zur Konzentrationsbestimmung des Heparins eingesetzt. Das frisch abgenommene Blut wird in 6 mit unterschiedlichen Mengen an Protamin vorgefüllte Kammern pipettiert. Je nach Konzentration ist das basische Protein Protamin in der Lage das in der Probe vorhandene Heparin durch Bildung eines inaktiven

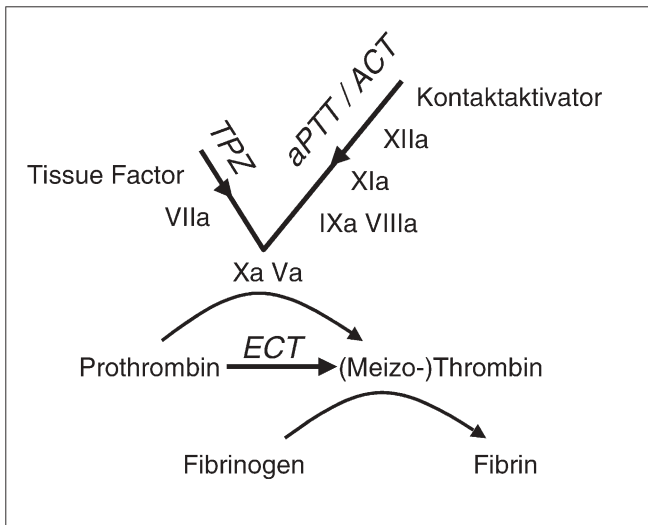


Abb. 1 ▲ Gegenüberstellung des Messprinzips der aPTT, ACT, TPZ und der Ecarin Clotting Time (ECT). Bei der TPZ, aPTT and ACT kommt es jeweils über mehrere Stufen zur Gerinnungsaktivierung. Bei der ECT hingegen aktiviert das Schlangengift Ecarin Prothrombin zu Meizothrombin, einer Zwischenstufe in der physiologischen Thrombinaktivierung. Durch die direkte Prothrombin-Aktivierung ist die ECT viel spezifischer in der Erfassung von direkten Thrombininhibitoren als die ACT, aPTT oder TPZ

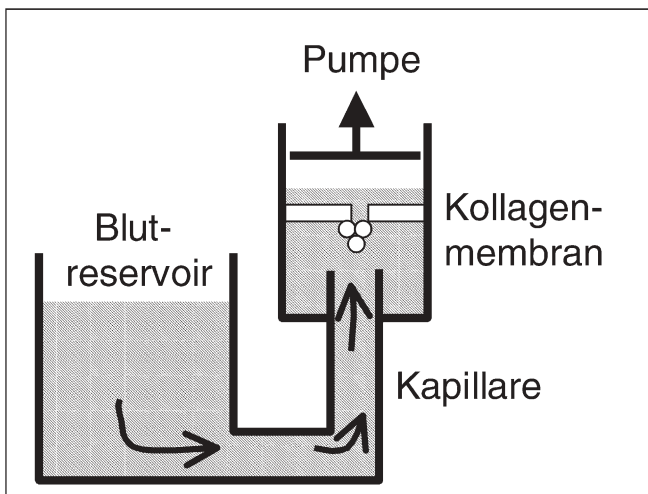


Abb. 2 ▲ Messprinzip der PFA-100®-Analyse. Zitratblut wird durch ein kleines Loch in einer Kollagenmembran gesogen. Die Thrombozyten haften dem Kollagen an und bringen den Blutfluss zum Erliegen. Die CT (Closure Time = Verschlusszeit) ist ein Maß für die Thrombozytenfunktion und ist z. B. bei ASS-Einnahme verlängert

Komplexes zu neutralisieren. In den 6 Kammern erfolgt dabei parallel die ACT-Bestimmung. Aus den Ergebnissen wird die Heparinkonzentration durch das Instrument berechnet. Testkits für unterschiedliche Konzentrationsbereiche sind verfügbar. Instrument und Test sind kostenaufwendiger als die ACT. In der Literatur ist eine bessere Korrelation des HMS (im Vergleich zur ACT) zum Heparinspiegel beschrieben [2, 51]. In einer aktuellen Arbeit wurde eine redu-

zierte Gerinnungsaktivierung während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bei Heparineinstellung mit dem HMS (im Vergleich zur ACT) ermittelt [42].

### Ecarin Clotting Time

Die „ecarin clotting time“ (ECT) ist ein spezifischer Test für das Monitoring von Hirudin und anderen direkten Thrombininhibitoren (Argatroban, Melagatran). Die ECT wurde 1995 von Nowak u.

Bucha vorgestellt (Abb. 1) [53]. Durch die direkte Aktivierung des Prothrombins sowie eine sehr geringe Heparinempfindlichkeit ist die ECT sehr spezifisch für die Erfassung des direkten Thrombinantagonisten Hirudin (und anderer direkter Thrombininhibitoren). Die ECT weist im Gegenteil zur aPTT eine weitgehend lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zum Hirudin auf [24]. Oberhalb des therapeutischen Bereiches steigt die aPTT nur sehr langsam an. Hierdurch können Überdosierungen übersehen werden. Diese Tatsache ist problematisch, da noch kein pharmakologisches Antidot zu Hirudin existiert. Es ist nur ein Instrument für die POC-ECT verfügbar (Rapidpoint® Coag, Bayer, Fernwald).

### Verfahren zur Erfassung der Thrombozytenfunktion

#### PFA-100®

Das PFA-100® System (Dade-Behring, Marburg) ist ein spezifisches Verfahren zur Thrombozytenfunktionsanalyse [48]. Zitratblut wird kontinuierlich durch eine Kapillare und ein kleines Loch in einer Kollagenmembran gesogen (Abb. 2). Die Thrombozyten haften der Kollagenmembran an und verschließen das Loch; hierdurch sistiert der Blutfluss. Messergebnis ist die Verschlusszeit („closure time“, CT). Das System erfasst die Thrombozytenfunktion unter High-shear-stress-Bedingungen (hohe Schubspannung). Es hat eine hohe Sensitivität für ASS (Acetylsalicylsäure) [33] und das Von-Willebrand-Syndrom [21]. Bei Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionshemmung ist diese Methode somit zur Detektion eines Von-Willebrand-Syndroms oder einer ASS-Einnahme gut geeignet. Ebenfalls kann bei Vorliegen eines Von-Willebrand-Syndroms die therapeutische Wirkung von DDAVP getestet werden [19]. Ein Einsatz während und nach invasiven Eingriffen ist dagegen nicht empfehlenswert [44, 67]. Durch die perioperative Thrombozytenaktivierung scheinen Thrombozytenaggregate zu entstehen, die häufig zu sog. Durchflussfehlern führen. Hierdurch kann die Messung gestört werden. Für valide Ergebnisse sind ein Hämokrit von mindestens 35% und mindestens 100.000 Thrombozyten/ $\mu$ l notwendig. Der PFA-100 wird aufgrund seiner

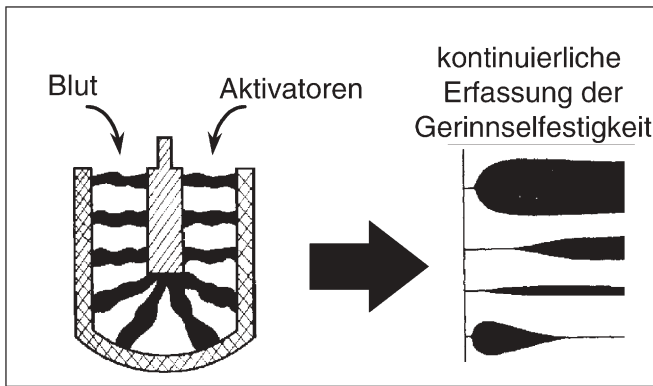


Abb. 3 ▲ Messprinzip der TEG: Im Messsystem wird aus 0,3 ml Zitrat- oder Vollblut die Gerinnselfestigkeit kontinuierlich aufgezeichnet. Der Beginn der Gerinnung, die Gerinnselfestigkeit und die Gerinnselfestigkeit oder Fibrinolyse werden bestimmt

Hauptindikation für präoperatives Screening bzw. zur elektiven Abklärung einer Blutungsneigung v. a. im Labor eingesetzt.

### Hemostatus®

Der Hemostatus® ist ein Thrombozytenfunktionstest auf der Basis des HMS (Medtronic, Düsseldorf). In diesem Test wird die Thrombozytenaktivierung über eine Beschleunigung der ACT detektiert. Deswegen wird das Verfahren auch als PACT („platelet-activated clotting time“) bezeichnet. Anfängliche positive Ergebnisse [16] haben sich nicht bestätigt [12, 18, 37]. In verschiedenen Studien hat sich u. a. eine geringe Sensitivität für ASS [12] sowie eine schlechte Prädiktivität in Bezug auf postoperative Blutungen nach Herzoperationen [18, 37] gezeigt.

### Rapid platelet function analyzer

Der „rapid platelet function analyzer“ (RPFA; Accumetrics, San Diego, USA) ist ein spezifisches Testsystem zur Erfassung der Thrombozytenfunktionshemmung durch Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten [62] (z. B. Abciximab, Tirofiban). Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor dient an der Thrombozytenoberfläche als Bindestelle für Fibrinogen und Fibrin und ist deshalb an der Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung beteiligt. Bei der RPFA-Messmethode wird die Blockade dieser Rezeptoren durch den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten über die Aggregation fibrinogenbeschichteter Latexpartikel nachgewiesen. Sind die Rezeptoren blo-

ckiert, ist die Aggregation der Partikel mit den Thrombozyten weniger stark ausgeprägt. Die Thrombozytenblockade muss im Vergleich zu einem Ausgangswert (vor Medikamentengabe) bestimmt werden. Clopidogrel, Ticlopidin oder ASS können mit dem aktuell verfügbaren Test nicht überwacht werden. Bei dem RPFA handelt es sich um eine einfach durchzuführende, vollautomatische POC-Methode (Tabelle 1). Eine signifikante Korrelation des RPFA-Messergebnisses mit dem Ausmaß der Thrombozytenblockade (Anteil der blockierten Fibrinogenrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche) [61] bzw. mit dem Patientenoutcome ist gezeigt worden [64]. Patienten mit einer Thrombozytenblockade von unter 95% zeigten signifikant häufiger ein Auftreten von Tod, Reinfarkt oder dringender Revascularisation [64]. Allerdings haben einige Studien auf dem RPFA deutlich höhere Blockaderaten ermittelt als andere Verfahren zur Thrombozytenfunktionsanalyse (Aggregation, Durchflusszytometrie) [25, 52]. Es stehen noch Studien aus, die die Kosteneffektivität dieses Verfahrens oder die Verbesserung des Patientenoutcomes zeigen.

### Blutungszeit

Die Blutungszeit als das einzige „In-vivo-Verfahren“ der Hämostaseanalytik kann bei Durchführung durch den Geübten Hinweise auf thrombozytäre Störungen geben. Allerdings ist die Präzision des Verfahrens problematisch, und die Unterschiede der Ergebnisse zwischen einzelnen Untersuchern sind sehr hoch. Der Stellenwert von Ergebnissen,

die durch Personen ermittelt werden, die mit dem Verfahren keine Erfahrung haben (z. B. PJ-Studenten), ist sehr gering. Ebenfalls können die Werte bei zentralisierten Patienten verändert sein.

### Kombinierte Erfassung der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion und der Fibrinolyse (viskoelastische Methoden)

Die sog. viskoelastischen Methoden erfassen die Hämostase kontinuierlich über die Detektion der Gerinnselfestigkeit (TEG/ROTEG®) oder über die Resonanzfrequenz (Sonoclot®). Diese Methoden gehen auf Hartert zurück, der 1948 die TEG vorgestellt hat [26]. Die Gerinnselfestigkeit ist ein funktioneller Parameter, der die Beurteilung der Gerinnungsaktivierung, Gerinnselfestigkeit und Fibrinolyse ermöglicht. Seit den 80er-Jahren werden viskoelastische Methoden zunehmend im POC-Bereich für die Diagnose und Behandlung komplexer Hämostasestörungen eingesetzt.

### Thrombelastographie

Bei der Thrombelastographie (TEG, Haemoscope, Skokie, USA) wird Vollblut oder Zitratblut mit oder ohne Zusatz von Aktivator in das Messsystem eingesetzt (Tabelle 1). Die Gerinnselfestigkeit wird kontinuierlich aufgezeichnet [26, 58]. Hierdurch werden die Gerinnungszeit, die Dynamik der Gerinnselfestigkeit, die maximale Gerinnselfestigkeit sowie die Gerinnselfestigkeit bzw. Gerinnselfibrinolyse im Ganzen erfasst (Abb. 3). Ursprünglich wurde die TEG meist ohne die Zugabe von Aktivator durchgeführt (analog der Vollblutgerinnungszeit). Die Messungen waren entsprechend zeitaufwendig und unspezifisch. Bei der Verwendung aktivierter thrombelastographischer Analysen wird die Messung erheblich beschleunigt. Innerhalb von 10 min kann eine weit gehende Erfassung der Gerinnungsstatus erfolgen [9, 66].

Ein besonderer Vorteil der TEG ist die direkte Erfassung einer Hyperfibrinolyse [58, 66], die durch keinen anderen konventionellen Gerinnungstest detektiert werden kann. Eine Erhöhung des D-Dimers ist zwar ebenfalls Ausdruck einer verstärkten Fibrinolyse, allerdings ist das Messergebnis sehr unspezifisch. Operative Patienten weisen

Tabelle 2

## Gegenüberstellung der jeweiligen Vorteile von Labor- und POC-Analyse

Laboranalyse	Point-of-Care-Analyse
Meist geringere Kosten	Meist deutlich schnellere Verfügbarkeit der Ergebnisse
Qualifiziertes Personal, Analytik erfolgt im Rahmen etablierter Qualitätsmanagementsysteme	Ermöglicht z. T. erst die zielgerichtete Behandlung mit Blutprodukten, Antikoagulanzen und Antifibrinolytika
Standardisierung und Übereinstimmung des Notfallparameters mit den Routinemethoden eher gewährleistet	Kenntnis von Klinik, Präanalytik und Analytik in einer Hand
Größere Auswahl an Parametern verfügbar (Antithrombin, D-Dimer, Fibrinogen)	Analyse einer „jungen“ Probe (Bei der Analyse im Labor ist die Probe mehrere Stunden alt.)

meist erhöhte D-Dimer-Werte auf [1, 5, 35, 46] (durch normale Gerinnungs- und Wundheilungsreaktionen bzw. durch thrombotische Prozesse), ohne dass eine generalisierte Hyperfibrinolyse vorliegt. Mit der TEG wird eine Fibrinolyse hingegen direkt durch die abnehmende Gerinnselfestigkeit erfasst.

Der funktionelle Parameter Gerinnselfestigkeit wies bei akuten Hämostasestörungen in mehreren Studien eine bessere Prädiktivität auf als die TPZ, die aPTT und die Thrombozytenzahl [14, 18, 39]. Effekte von ASS [56] sowie auch das Von-Willebrand-Syndrom können mit Hilfe der Thrombelastographie nicht erfasst werden. Die Untersuchung muss in diesen Fällen durch andere Verfahren ergänzt werden.

### Rotationsthrombelastographie

Die Rotationsthrombelastographie (ROTEG®; Pentapharm, München) ist eine Weiterentwicklung der TEG [9]. In der konventionellen TEG ist das Messsystem frei an einem Torsionsdraht aufgehängt [26]. Hierdurch resultiert eine hohe Stoßempfindlichkeit und die Notwendigkeit das Gerät horizontal zu justieren [10]. Im ROTEG®-System wird das Messsystem hingegen durch ein Kugellager mechanisch stabil geführt [9]. Hierdurch wird Stoßempfindlichkeit minimiert. Das System hat 4 Messkanäle für parallele Bestimmungen. Durch die Integration einer elektronischen Pipette wurde die Anwendung der Methode für Personal ohne Laborerfahrung vereinfacht (Tabelle 1). Die Korrelation zur konventionellen TEG ist sehr gut. In

aktuellen Studien wurde die ROTEG®-Analyse zur Beurteilung der Wirkung der Hämodilution auf die Fibrinbildung und -polymerisation [36], zur Erfassung der Wirkung der Transfusion autologer Blutprodukte [43] sowie zur Therapiesteuerung bei Hämostasestörungen [41, 66] eingesetzt.

### Sonoclot®

Das Sonoclot®-System (Sienco, Wheat Ridge, USA) misst die Gerinnung über eine kontinuierliche Erfassung der Resonanzfrequenz des Gerinnsels [30]. Die Resonanzfrequenz hängt im hohen Maße von der Gerinnselfestigkeit ab; TEG und Sonoclot® sind somit eng verwandt und werden weitgehend analog eingesetzt. Das Sonoclot®-Verfahren hat dabei jedoch nicht die Verbreitung der TEG erreicht.

### Vorteile und Probleme der Point-of-care-Analyse

Seitens der Labormediziner wird – oft berechtigt – die geringe Standardisierung und Qualitätskontrolle von patientennah durchgeführten Analysen kritisiert [6]. Dem können die z. T. sehr langen Responsezeiten der Laboranalysen entgegengehalten werden, da hierdurch eine zielgerichtete Hämotherapie bei Blutungskomplikationen erschwert wird. Ein Problem ist sicherlich die Durchführung und Freigabe von Analysen im POC-Bereich durch Personal, das nicht adäquat qualifiziert ist. Allerdings ist zu bedenken, dass die Ausbildung des Personals in Notfalllaboratorien ebenfalls

von Labor zu Labor qualitative Unterschiede aufweist. Die Analysen im Labor und im POC-Bereich haben jeweils Vor- und Nachteile (Tabelle 2). Entscheidend für die Wahl des Verfahrens sind meist die Dringlichkeit der Analyse, die potentielle therapeutische Konsequenz, die Responsezeit des Notfalllabors sowie die Erfahrung der behandelnden Ärzte mit dem jeweiligen POC-Verfahren. Hämostaseologische POC-Verfahren werden in der Klinik v. a. im perioperativen Bereich, in der Intensivmedizin sowie in der Hämodialyse eingesetzt.

### Einflüsse auf die Responsezeit der Laboranalysen

Viele Laborverfahren sind vergleichbar schnell wie die entsprechenden POC-Verfahren. Zeitverzögerungen entstehen durch den Probentransport, die Erfassung der Probe im Labor, die Zentrifugation und die Ergebnisfreigabe und -übermittlung. Auch für die anfordernde Stelle entsteht durch die Beschriftung der Probe, das Ausfüllen der Anforderung, die Veranlassung des Probentransportes sowie die Entgegennahme der Analyseergebnisse ein merklicher Aufwand.

### Einführung von Point-of-care-Methoden

Es ist empfehlenswert mindestens einen Mitarbeiter mit der Einführung der Methode, der Schulung der anderen Mitarbeiter, der Qualitätskontrolle und der Kommunikation mit dem Anbieter zu betrauen. Eine Alternative dazu ist die Betreuung der POC-Analytik durch das Labor. In diesem Fall kann das Know-how des Labors in der Analytik und in der Qualitätssicherung genutzt werden. Voraussetzung ist allerdings eine effiziente Kooperation zwischen den jeweiligen Abteilungen.

Point-of-care-Methoden sollten stufenweise eingeführt werden. Die Eignung des jeweiligen Systems für den Einsatz in der speziellen klinischen Umgebung sollte evaluiert, Reproduzierbarkeit und Plausibilität zumindest orientierend überprüft sowie die Verfahren zur Qualitätskontrolle etabliert werden. Häufig werden zunächst einzelne Kollegen klinische Erfahrung mit dem Verfahren sammeln, bevor es zu einem breiten Einsatz der Methode kommt.

Die Eignung eines Verfahrens als POC-Methode ergibt sich nicht nur aus der Einfachheit der Durchführung. Das Probenmaterial aus dem Operationssaal oder der Intensivstation kann sich erheblich von anderen Proben unterscheiden. Hierbei können Hämodilution, Effekte des operativen Traumas sowie Medikamente eine Rolle spielen.

Einige POC-Verfahren bieten die Möglichkeit der Anbindung an das Klinik- oder Labor-EDV-System. Eine solche Anbindung erscheint jedoch nur sinnvoll, wenn das POC-Verfahren Werte liefert, die direkt mit der Labormethode vergleichbar sind. Ansonsten ist die Gefahr von Fehlinterpretationen bezüglich der Wirkung therapeutischer Maßnahmen oder des klinischen Verlaufs relativ groß [20]. In der Praxis hat es sich bewährt Werte, die von verschiedenen Geräten ermittelt wurden, in den Befundmitteilungen getrennt auszugeben.

### Risiken beim Einsatz von Point-of-care-Methoden

Die Risiken beim Einsatz von POC-Methoden unterscheiden sich nicht prinzipiell von dem allgemeinen Risiko beim unkritischen Umgang mit Laborwerten. In der Regel ist jedoch die Wahrscheinlichkeit eines falschen Ergebnisses bei der POC-Analyse größer als bei einer Laboranalyse [68]. Die Standardisierung und Qualitätskontrolle im Labor ist wesentlich weiter entwickelt als im POC-Bereich. Daher sind die Plausibilitätskontrolle und die Einbeziehung des klinischen Bildes um so wichtiger. Fehlerquellen sind eine falsche Präanalytik (z. B. Abnahmefehler), eine falsche Testdurchführung, nichtbemerkte Defekte der verwendeten Geräte sowie abgelaufene oder falsch gelagerte Reagenzien.

### Qualitätskontrolle von Point-of-care-Methoden

Im klinischen Labor werden nach Vorgabe des jeweiligen Programms zur Qualitätskontrolle regelmäßig interne und externe Kontrollen durchgeführt. Bei der internen Kontrolle wird Probenmaterial mit spezifizierten Messergebnissen gemessen und die korrekte Ermittlung des Messwertes überprüft. Durch regelmäßig analysierte Kontrollmaterialien werden neben der Richtigkeit und Präzision der Bestimmung sys-

tematische Abweichungen („drift“) der Messwerte detektiert. In der externen Kontrolle untersucht das Labor zugesandte Probenmaterialien und liefert die Ergebnisse an ein externes Institut, das die Richtigkeit der Ergebnisse überprüft und Zertifikate ausstellt (Ringversuch). Diese Maßnahmen sind bei hämostaseologischen POC-Methoden nur eingeschränkt bzw. nicht anwendbar, da Vollblut nur über eine kurze Zeitspanne stabil ist. Die Lyophilisation (Gefriertrocknung) der Probe führt größtenteils zur Lyse der Blutzellen. Andere Verfahren zur Stabilisierung von Blut oder blutähnlichen Flüssigkeiten (wie bei Kontrollen für die Hämatologie angewendet) scheitern an der mangelnden Stabilität der Gerinnungsproteine und Thrombozyten in wässriger Lösung. Verfügbare Kontrollmaterialien bestehen deshalb meist aus lyophilisiertem Plasma. Diese Kontrollen sind bei Instrumenten zur Erfassung der plasmatischen Gerinnung und den viskoelastischen Verfahren verwendbar. Für andere Systeme (z. B. PFA-100®) ist überhaupt kein Kontrollmaterial verfügbar; hier bleibt nur eine Plausibilitätskontrolle durch Messungen von Patienten und Normalpersonen.

Ähnliche Probleme gibt es bei der Kalibration der POC-Methoden. Im Labor wird die Kalibration der einzelnen Parameter durch die Messung lyophilisierter Plasmen mit bekannten Ergebnissen („Kalibratoren“) ermittelt. Für die POCT ist dieser Prozess nicht durchführbar. Seitens der Hersteller wird deshalb eine stabile Kalibration der Chargen angestrebt. Für die jeweilige Charge werden dabei Umrechnungsfaktoren festgelegt, mit denen auf allen Instrumenten die ermittelte Gerinnungszeit in das Messergebnis (z. B. INR) umgerechnet wird.

Die „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RilibÄK) [8] legen verbindliche Anforderungen für die Qualitätskontrolle vieler Laborparameter fest. Sie beinhalten allerdings für die Durchführung von Gerinnungsparametern *aus dem Vollblut* derzeit keine bindenden Vorschriften. Es ist dennoch wichtig regelmäßig interne Kontrollen durchzuführen (in der Regel mit den Kontrollmaterialien des Herstellers) und die Ergebnisse zu dokumentieren. So-

weit durchführbar, wird auch die Teilnahme an Ringversuchen empfohlen. Bei POC-Methoden, zu denen analoge Verfahren im Labor verfügbar sind (aPTT, TPZ) kann die externe Kontrolle indirekt durch die vergleichende Untersuchung auf dem POC-System und im Labor (das der externen Qualitätskontrolle unterliegt) erfolgen [6].

### Allgemeine Probleme der Hämostaseanalytik

Im Vergleich zur Serumchemie oder Hämatologie bestehen in der Hämostaseanalytik große Probleme bei der Standardisierung und Richtigkeit der Verfahren [11, 34, 47, 49]. Wie Ringversuche regelmäßig zeigen, stimmen die Ergebnisse vieler hämostaseologischer Analyseverfahren – z. B. Von-Willebrand-Faktor [34], D-Dimer [47], Fibrinogen [11], Protein S [49] – zwischen verschiedenen Laboratorien oft nur mäßig überein. Seit mehr als 20 Jahren ist die schlechte Standardisierung der aPTT bekannt [32]. Mit der üblichen 1,5- bis 2,5fachen aPTT-Verlängerung werden in verschiedenen Kliniken, je nach verwendetem Reagenz und Analysegerät, bei Patienten erheblich differierende Heparinspiegel erzielt [7, 17]. Insofern sollten Diskrepanzen zwischen POC- und Laboranalyseergebnissen nicht allzu sehr überraschen. Man sollte sich dieser Tatsache bewusst sein und sie in den therapeutischen Überlegungen berücksichtigen. Der am besten standardisierte hämostaseologische Parameter ist die INR als Ergebnis der TPZ. Der mit einem POC-Verfahren ermittelte INR-Wert sollte mit dem Ergebnis der Laboranalyse weitgehend übereinstimmen. Ist dies nicht der Fall, muss auf beiden Seiten nach Fehlern gesucht werden.

### Wann lohnt sich die Point-of-care-Analyse?

Generell lohnt sich eine POC-Analyse dann, wenn sie eine bessere oder eine schnellere therapeutische Entscheidung als die Analyse im Notfalllabor zur Folge hat. Dies kann sich sowohl für den Patienten als auch für den Arzt vorteilhaft auswirken (z. B. geringerer Fremdblutverbrauch, kürzere Operationszeit, geringere Kosten).

Die Evidenzbasierung der Verfahren für das akute Hämostasemanage-

ment ist allgemein eingeschränkt. Auch zu den POC-Methoden existieren nur wenige Studiendaten mit klinischem [60, 63] oder ökonomischem [4] Endpunkt. Dies trifft allerdings im gleichen Maße auch auf die „etablierten“ Parameter TPZ, aPTT und Thrombozytenzahl zu [22, 23, 50, 55]. Einige Studien haben für die PFA-100®-Analyse als präoperativem Screeningparameter eine gute Sensitivität gezeigt (bei Verdacht auf eine Blutungsneigung: Von-Willebrand-Syndrom oder ASS-Einnahme) [21, 33]. Andere Studien wiederum konnten für die TEG einen guten prädiktiven Wert bezüglich der Beurteilung komplexer intra- und postoperativer Hämostasestörungen nachweisen [14, 18, 60, 63].

## Fazit für die Praxis

Bei Verfahren, die weitgehend mit den Labormethoden äquivalent sind (POC-TPZ, POC-aPTT), ist die Entscheidung für oder gegen die POC-Analyse einfach. Sie hängt unter der Voraussetzung vergleichbarer Qualität von der Responsezeit des Labors, der Dringlichkeit der Ergebnisse sowie logistischen und finanziellen Aspekten ab. Bei komplexeren, funktionellen Methoden, wie der TEG, hängen die Notwendigkeit und der Erfolg der Methode von der Häufigkeit der Gerinnungskomplikationen, der Responsezeit des Labors sowie der Verfügbarkeit motivierten Personals ab. Wir sehen den Einsatz der POC-Analyse (trotz oftmals höherer Kosten) durch den Zeitvorteil und die bessere Prozessqualität (z. B. zielgerichtetes Hämostasemanagement statt einer konsekutiven Applikation verschiedener therapeutischer Optionen) in vielen Fällen als sinnvoll an.

## Literatur

1. Bara L, Planes A, Samama MM (1999) Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol* 104:230–240
2. Beholz S, Grubitzsch H, Bergmann B, Wollert HG, Eckel L (1999) Hemostasis management by use of Hepcon/HMS: increased bleeding without increased need for blood transfusion. *Thorac Cardiovasc Surg* 47: 322–327
3. Besselaar AM van den (1985) Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis* 15:271–277
4. Boldt J, Walz G, Triem J, Suttner S, Kumle B (1998) Point-of-care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 24:1187–1193
5. Boldt J, Huttner I, Suttner S, Kumle B, Piper SN, Berchthold G (2001) Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery – is there a difference between elderly and younger patients? *Br J Anaesth* 87:435–440
6. Briedigkeit L, Muller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J (1999) Recommendations of the German Working Group on medical laboratory testing (AML) on the introduction and quality assurance of procedures for point-of-care testing (POCT) in hospitals. *Clin Chem Lab Med* 37:919–925
7. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J (1993) Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 119:104–109
8. Bundesärztekammer (2001) Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 42:2747–2759
9. Calatzis A, Haas S, Goedje O, Calatzis AI, Hipp R, Walenga JM (2000) Thrombelastographic coagulation monitoring during cardiovascular surgery with the ROTEG coagulation analyzer. In: Pifarée R (ed) *Management of bleeding in cardiovascular surgery*. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp 215–226
10. Chandler WL (1995) The thromboelastography and the thromboelastograph technique. *Semin Thromb Hemost* 21 [Suppl 4]:1–6
11. Chitolie A, Mackie IJ, Grant D, Hamilton JL, Machin SM (1994) Inaccuracy of the 'derived' fibrinogen measurement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 5:955–957
12. Coiffic A, Cazes E, Janvier G, Forestier F, Lanza F, Nurden A, Nurden P (1999) Inhibition of platelet aggregation by abciximab but not by aspirin can be detected by a new point-of-care test, the hemostatus. *Thromb Res* 95:83–91
13. Cromhecke ME, Levi M, Colly LP, Mol BJ de et al. (2000) Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 356:97–102
14. Davis CL, Chandler WL (1995) Thromboelastography for the prediction of bleeding after transplant renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 6:1250–1255
15. Despotis GJ, Goodnough LT (2000) Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 70 [Suppl 2]:S20–S32
16. Despotis GJ, Levine V, Filos KS, Santoro SA, Joist JH, Spitznagel E, Goodnough LT (1996) Evaluation of a new point-of-care test that measures PAF-mediated acceleration of coagulation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 85:1311–1323
17. Eby C (1997) Standardization of APTT reagents for heparin therapy monitoring: urgent or fading priority? *Clin Chem* 43:1105–1107
18. Erath MH, Nuttall GA, Klindworth JT et al. (1997) Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anesth Analg* 85:259–264
19. Favalaro EJ (2002) Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 9:407–415
20. Ferring M, Reber G, Moerloose P de, Merlani P, Diby M, Ricou B (2001) Point of care and central laboratory determinations of the aPTT are not interchangeable in surgical intensive care patients. *Can J Anaesth* 48:1155–1160
21. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D (1998) Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 15:1325–1331
22. Gelb AB, Roth RI, Levin J et al. (1996) Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 106:87–99
23. Gravlee GP, Arora S, Lavender SW et al. (1994) Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 58:216–221
24. Hafner G, Roser M, Nauck M (2002) Methods for the monitoring of direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 28:425–430
25. Harder S, Klinkhardt U, Graff J et al. (2001) In vitro dose response to different GPIIb/IIIa-antagonists: inter-laboratory comparison of various platelet function tests. *Thromb Res* 102:39–48
26. Hartert H (1948) Blutgerinnungstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 26:577–583
27. Hattersley PG (1966) Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 196:436–440
28. Heesen M, Kemkes-Matthes B, Deinsberger W, Boldt J, Matthes KJ (1999) Coagulation alterations in patients undergoing elective craniotomy. *Surg Neurol* 47:35–38
29. Henry TD, Satran D, Knox LL, Iacarella CL, Laxson DD, Antman EM (2001) Are activated clotting times helpful in the management of anticoagulation with subcutaneous low-molecular-weight heparin? *Am Heart J* 142:590–593



30. Hett DA, Walker D, Pilkington SN, Smith DC (1995) Sonoclot analysis. *Br J Anaesth* 75:771–776
31. Hicks JM, Haeckel R, Price CP, Lewandowski K, Wu AH (1999) Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta* 303:1–17
32. Hoffmann JJ, Meulendijk PN (1978) Comparison of reagents for determining the activated partial thromboplastin time. *Thromb Haemost* 30:640–645
33. Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, Stohlawetz P, Panzer S, Speiser W (2000) Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost* 83:316–321
34. Hubbard AR, Rigby P, Barrowcliffe TW (2001) Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost* 85:634–638
35. Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H (2000) Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 85:417–423
36. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J et al. (2002) The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 95:858–865
37. Isgro F, Rehn E, Kiessling AH, Kretz KU, Kilian W, Saggau W (2002) Platelet function test HemoSTATUS 2: tool or toy for an optimized management of hemostasis? *Perfusion* 17:27–31
38. Jennings I, Luddington RJ, Baglin T (1991) Evaluation of the Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 44:950–953
39. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL (1997) Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 42:716–720
40. Kemme MJ, Faaij RA, Schoemaker RC, Kluft C, Meijer P, Cohen AF, Burggraaf J (2001) Disagreement between bedside and laboratory activated partial thromboplastin time and international normalized ratio for various novel anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12:583–591
41. Koster A, Kukucka M, Fischer T, Hetzer R, Kuppe H (2001) Evaluation of post-cardiopulmonary bypass coagulation disorders by differential diagnosis with a multichannel modified thromboelastogram: a pilot investigation. *J Extra Corpor Technol* 33:153–158
42. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberzettl H, Kuebler WM, Hetzer R, Kuppe H (2002) Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology* 97:837–841
43. Koster A, Sanger S, Knorig FJ, Kuppe H, Hetzer R, Loebe M (2002) Autologous plasma and platelet sequestration at the beginning of cardiopulmonary bypass: a pilot investigation in five patients undergoing extended vascular surgery in deep hypothermia. *ASAIO J* 48:106–109
44. Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, Chammas C, Baron JF, Aiach M (2000) A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 84:794–799
45. Leyvi G, Shore-Lesserson L, Harrington D, Vela-Cantos F, Hossain S (2001) An investigation of a new activated clotting time, "MAX-ACT" in patients undergoing extracorporeal circulation. *Anesth Analg* 92:578–583
46. Lippi G, Veraldi GF, Fraccaroli M, Manzato F, Cordiano C, Guidi G (2001) Variation of plasma D-dimer following surgery: implications for prediction of postoperative venous thromboembolism. *Clin Exp Med* 1:161–164
47. Maat MP de, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C (2000) Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost* 26:625–630
48. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R et al. (1998) PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 24:195–202
49. Meijer P, Verbruggen HW, Weerd B de, Dool E J den, Oerle R van (2002) Effect of a common reference plasma on the inter-laboratory variation of the measurement of total and free protein S: a collaborative study of the Dutch Working Group on Haemostasis Laboratory Diagnosis. *Scand J Clin Lab Invest* 62:149–157
50. Munro J, Booth A, Nicholl J (1997) Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess* 1:pi-iv;1–62
51. Murray DJ, Brosnahan WJ, Pennell B, Kapalski D, Weiler JM, Olson J (1997) Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11:24–28
52. Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, Schomig A, Gawaz M (2001) Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatid in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 37:1323–1328
53. Nowak G, Bucha E (1996) Quantitative determination of hirudin in blood and body fluids. *Semin Thromb Hemost* 22:197–202
54. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group (2001) Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. *Am J Clin Pathol* 115:288–296
55. Oren A, Breumelhof R, Timmer R, Biesma DH, Hoekstra JB (1999) Abnormal clotting parameters before therapeutic ERCP: do they predict major bleeding? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11:1093–1097
56. Orlikowski CE, Payne AJ, Moodley J, Rocke DA (1992) Thrombelastography after aspirin ingestion in pregnant and non-pregnant subjects. *Br J Anaesth* 69:159–161
57. Riley RS, Rowe D, Fisher LM (2000) Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *J Clin Lab Anal* 14:101–114
58. Salooja N, Perry DJ (2001) Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12:327–337
59. Seay RE, Uden DL, Kriesmer PJ, Payne NR (1993) Predictive performance of three methods of activated clotting time measurement in neonatal ECMO patients. *ASAIO J* 39:39–42
60. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA (1999) Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 88: 312–319
61. Simon DI, Liu CB, Ganz P et al. (2001) A comparative study of light transmission aggregometry and automated bedside platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention and receiving abciximab, eptifibatid, or tirofiban. *Catheter Cardiovasc Interv* 52:425–432
62. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, Collier BS (1999) Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 99:620–625
63. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E (1995) Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9:168–173
64. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA et al. (2001) Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 103:2572–2578
65. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci P (2001) Near-patient testing devices to monitor oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 113:847–852
66. Vorweg M, Hartmann B, Knuttgen D, Jahn MC, Doehn M (2001) Management of fulminant fibrinolysis during abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:764–767
67. Wahba A, Sander S, Birnbaum DE (1998) Are invitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? *Thorac Cardiovasc Surg* 46:228–231
68. Yuoh C, Tarek Elghetany M, Petersen JR, Mohammad A, Okorodudu AO (2001) Accuracy and precision of point-of-care testing for glucose and prothrombin time at the critical care units. *Clin Chim Acta* 307:119–123