

**Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert**

---

**Querschnittstudie zur Ermittlung der Häufigkeit von  
Störungen der primären Hämostase im Vergleich zu  
plasmatischen Gerinnungsstörungen bei einer unselektierten  
Patientenpopulation der Notaufnahme des  
Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Lübeck**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von  
Sonja Forchheim  
geboren in Gießen

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Wagner

2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Alexandar Katalinic

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2010

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.06.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

gewidmet meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
<b>1. Einleitung und Fragestellung</b>	<b>8</b>
1.1. Grundlagen	8
1.1.1. Primäre Hämostase	8
1.1.2. Plasmatische Gerinnung	9
1.2. Hämorrhagische Diathesen	11
1.3. Routinediagnostik der Laborparameter	12
1.4. Ziele dieser Arbeit	17
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1. Studiendesign	19
2.2. Rekrutierungskriterien	19
2.3. Statistische Auswertung	20
2.4. Klinische Laboruntersuchungen und Geräte	21
2.4.1. Probengewinnung	21
2.4.2. Platelet Function Analyzer (PFA®-100)	21
2.4.2.1. Funktionsprinzip	22
2.4.2.2. Testdurchführung	22
2.4.2.3. Auswertung und Fehlerquellen	23
2.4.3. Bestimmung der plasmatischen Gerinnungsparameter	24
2.4.3.1. Thrombozytenzahl und Hämatokrit	24
2.4.3.2. Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen	24
2.4.3.2.1. Thromboplastinzeit	24
2.4.3.2.2. Fibrinogen	25
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1. Referenzwerte	26
3.2. Demographische Daten	27
3.2.1. Studienpopulation	27
3.2.2. Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation	28

3.3. Patientenkollektiv mit nicht auswertbaren Daten	28
3.3.1. Fehlerhafte Verschlusszeiten	29
3.3.2. Ausschlusskriterium niedriger Hämatokrit und niedrige Thrombozytenzahl	30
3.4. Parameter der primärenHämostase	30
3.4.1. Thrombozytenzahl und Hämatokrit	30
3.4.2. PFA®-100-Verschlusszeiten	31
3.4.2.1. KOL/ADP-Verschlusszeiten	31
3.4.2.2. KOL/EPI-Verschlusszeiten	32
3.5. Plasmatische Gerinnungsparameter	34
3.5.1. Thromboplastinzeit (PT, Quick-Wert)	34
3.5.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	34
3.5.3. Fibrinogen	35
3.6. Häufigkeiten von primären Hämostase- und plasmatischen Gerinnungs- parametern im Vergleich	35
3.7. Einfluss von Medikamenten auf die Gerinnungsparameter	37
3.7.1. Phenprocoumon (z.B. Marcumar®)	37
3.7.2. Heparin	38
3.7.3. Azetylsalizylsäure	39
3.7.4. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und andere Analgetika	40
3.7.5. Clopidogrel	40
3.8. Blutungsanamnese	41
3.8.1. Blutungsanamnese und Gerinnungsparameter	42
3.8.2. Blutungs- und Medikamentenanamnese deuten auf pathologische Gerinnungsparameter hin	43
<b>4. Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1. Primäre Gerinnungsstörungen sind häufig	44
4.2. Plasmatische Gerinnungsstörungen treten seltener auf	45
4.3. Unterschiedliche Dosierungen von ASS	46
4.4. Beeinflussung der pathologischen Gerinnungsparameter durch die aktuelle Medikation	47
4.5. ASS-Resistenz und Thrombozytenfunktion	49
4.6. Häufigkeiten der Einnahme von ASS und Phenprocoumon	51

4.7. Aussage der Blutungsanamnese über pathologische Gerinnungsparameter	51
4.8. Das Screenen von primären Hämostaseparametern	53
4.9. Schlussfolgerung	56
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
Literaturverzeichnis	59
Danksagung	70
Lebenslauf	71
Publikationen	72

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-5'-Diphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Azetylsalizylsäure
BCS	Behring Coagulation System®
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPI	Epinephrin, Adrenalbitartrat
F	Faktor
GP	Glykoprotein
Hkt	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
KI	Konfidenzintervall
KOL	Kollagen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PFA	Platelet-Function-Analyzer®
PT	Thromboplastinzeit (= Quick-Wert)
SD	Standardabweichung
TF	Tissue factor
vWF	von Willebrand Faktor
vWS	von Willebrand Syndrom
VZ	Verschlusszeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# **1. Einleitung und Fragestellung**

Die Gründe für Blutungskomplikationen während eines Krankenhausaufenthaltes sind vielgestaltig. Die Hämostase stellt mit den Komponenten der Koagulation, der primären Hämostase mit Thrombozytenadhäsion und –aggregation und der plasmatischen Gerinnung, sowie den inhibitorischen Prozessen der Gerinnungshemmung und der Fibrinolyse wichtige Regulations- und Reaktionsmechanismen zur Verfügung. Doch wie häufig liegen Störungen in diesen komplexen Vorgängen vor? Diese Arbeit soll die Häufigkeiten sowohl primärer Hämostase- als auch plasmatischer Gerinnungsstörungen ermitteln.

## **1.1. Grundlagen**

Im folgenden sollen die primäre Hämostase und die plasmatische Gerinnung kurz dargestellt werden.

### **1.1.1 Primäre Hämostase**

Für die Blutstillung nach der Verletzung eines Blutgefäßes ist neben der mechanischen Komponente, der reflektorischen Kontraktion des Gefäßes, die schnelle Bildung eines Blutgerinnsels entscheidend. Das Endothel spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der hämostatischen Balance und ist gleichzeitig der zentrale Ausgangspunkt für die Initiierung und Regulierung der Hämostase.

In den Endothelzellen werden Substanzen gebildet und freigesetzt, die aktivierend auf die Plättchenadhäsion wirken sowie vasomotorische Reaktionen wie Vasokonstriktion und Vasodilatation regulieren. Eine wichtige Rolle nimmt das Endothel auch bei der endogenen Aktivierung der Gerinnung ein. Durch die Vasokonstriktion der glatten Gefäßwandmuskeln wird das Blutgefäß nach Verletzung zunächst verschlossen. Die weiteren Schritte der primären Abdichtung bestehen in der Adhäsion von Thrombozyten, der Thrombozytenaggregation und der Stabilisierung des Plättchenthrombus durch die Bildung eines Fibrinnetzes (*Hawiger, 1995*).

Die im Blut zirkulierenden Thrombozyten werden durch den Endothelkontakt mit verletzten Blutgefäßen und durch Gerinnungsfaktoren aktiviert (*Hawiger, 1994*). Der an



der Oberfläche der aktivierten Thrombozyten exprimierte Integrin-Glykoprotein-Rezeptor GP IIb/IIIa reagiert mit mehreren Liganden und vermittelt insbesondere über den von-Willebrand-Faktor (vWF) sowohl die Adhäsion an der verletzten Gefäßstelle als auch die Vernetzung der Thrombozyten über Fibrinbrücken (*de Groot und Sixma, 1990; Hawiger, 1994*).

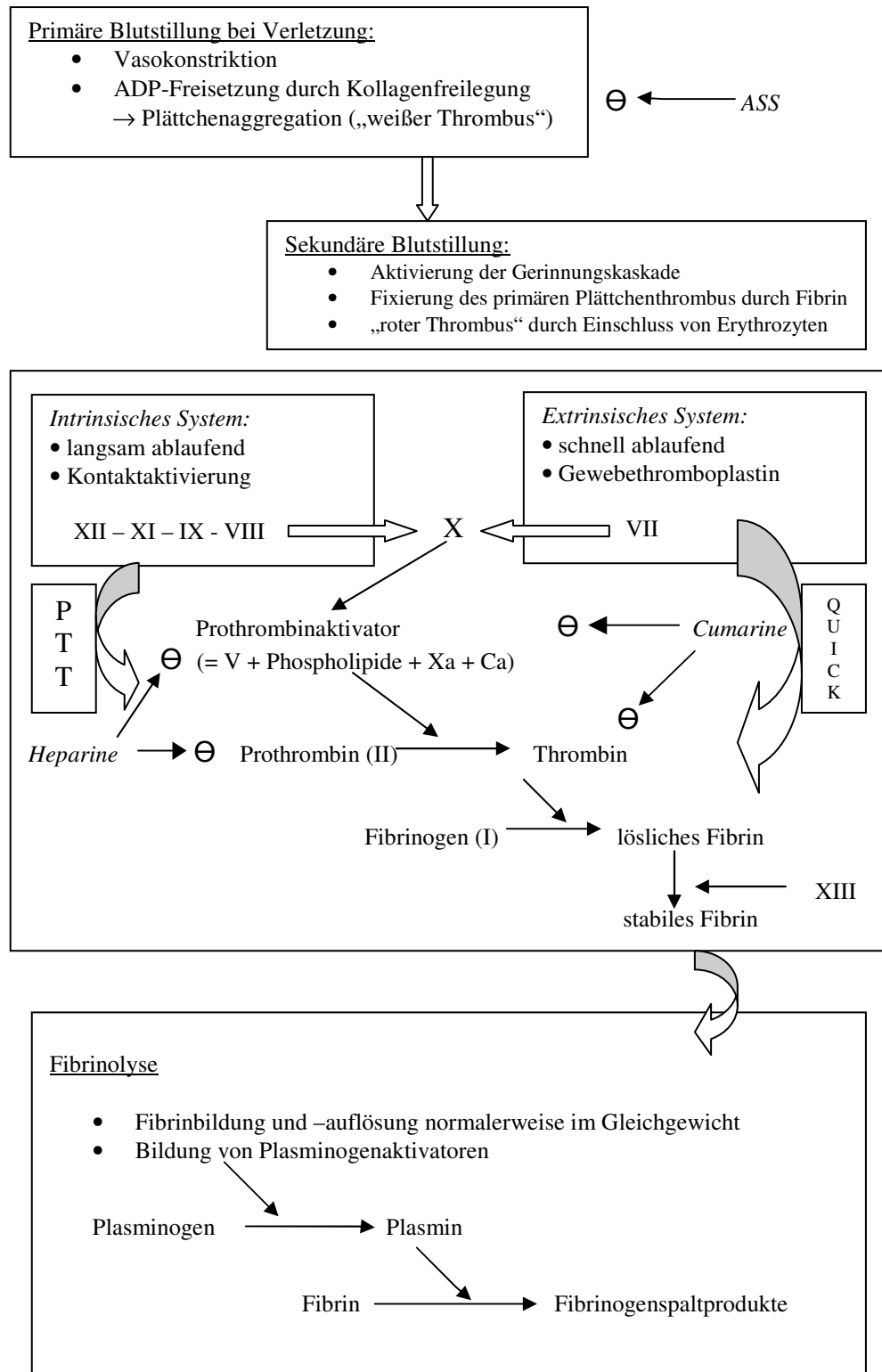
Die Fließgeschwindigkeit des Blutes, welche physiologisch an der Gefäßwand geringer ist als in der Mitte des Lumen, führt zu einer geringen Scherkraft. Durch Verletzung des Endothels erhöht sich die Scherrate (Quotient aus Scherkraft und Viskosität des Blutes). Bei hohen Scherraten wird der vWF für die Adhäsion der Thrombozyten benötigt (*Weiss et al., 1978*). Ist die Scherkraft dagegen gering wird die Anhaftung und subendotheliale Aktivierung der Thrombozyten überwiegend über den GP Ia/IIa-Komplex und GP IV vermittelt. Nach Vasokonstriktion, Adhäsion, Formwandel und Freisetzungsreaktion lagern sich in einem weiteren Schritt an die zunächst einlagige Thrombozytenschicht weitere Blutplättchen an. Diese werden untereinander mit dem stabilisierenden Fibrinogen, welches an den GP IIb/IIIa-Rezeptoren angreift, vernetzt (*Weiss et al., 1978; Hawiger, 1994; Hawiger, 1995*). Durch das entstehende Aggregat wird die verletzte Gefäßwand verschlossen, wobei zunächst ein instabiles Blutgerinnsel entsteht. Dieses wird dann durch die Sekundärhämostase, den Teil der plasmatischen Gerinnung, stabilisiert.

### **1.1.2 Plasmatische Gerinnung**

Die meisten plasmatischen Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung sind proteolytische Enzyme, die zunächst in inaktiver Form im Plasma vorliegen und bei Bedarf in einer kaskadenartig ablaufenden Kette von Reaktionen nacheinander aktiviert werden.

Es wird ein endogenes von einem exogenen System unterschieden. Vom endogenen oder auch intrinsischen System der Gerinnung spricht man, wenn Kontaktfaktoren wie Phospholipide aus verletzten Gefäß- und Bindegewebezellen oder negativ geladenen Fremdoberflächen wie z.B. Kollagen oder aktivierten Thrombozyten den Gerinnungsprozess auslösen. Wird dieser durch Gewebethromboplastin (Tissue Factor, TF) ausgelöst, welches durch Verletzung von außen freigesetzt wird, so spricht man

vom exogenen oder auch extrinsischen System. In der Bildung von Faktor F Xa vereinigen sich endo- und exogener Weg und führen in der folgenden gemeinsamen Endstrecke zur Bildung von Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt (Abb. 1).



**Abb. 1** Vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade (nach S. Adler in Verbindung mit der Reihe Klinik und Praxisleitfaden, Urban & Fischer Verlag).

Mit dem letzten Schritt der plasmatischen Gerinnung, der Bildung des Fibringerinnsels über die Teilvergänge Fibrinpeptid-Abspaltung, Fibrinpolymerisation und Fibrinstabilisierung, endet der komplexe Vorgang der Blutgerinnung. Das entstandene Blutgerinnsel besteht dann aus einem engmaschigen Fibrinnetz mit eingelagerten korpuskulären Blutbestandteilen, vorwiegend Erythrozyten, wodurch sich der Terminus roter Thrombus ableitet.

## **1.2. Hämorrhagische Diathesen**

Primäre Hämostasestörungen, Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen einschließlich des von Willebrand Syndroms (vWS) sind häufige und wichtige Hämostasestörungen (*Rodeghiero et al., 1987, Journeycake und Buchanan, 2003*). Eine verminderte Thrombozytenzahl stellt dabei die häufigste Ursache dar (65-80 %) (*Strasser, 2007*). Die Thrombozytopenie aufgrund verminderter Bildung ist insgesamt selten und macht bei Kindern 5 %, bei Erwachsenen 10 % der Thrombozytopenien aus (*Najean und Lecompte, 1995*). Zu einer vermehrten Thrombozytenzerstörung kommt es im Rahmen einer Immunthrombozytopenie oder auch durch den vermehrten Verbrauch bei disseminierter intravasaler Gerinnung, Schock, Sepsis oder Operationen.

Die häufigste angeborene hämorrhagische Diathese ist das vWS, dem ein Mangel oder funktioneller Defekt des vWF mit einer daraus resultierenden Störung vor allem der primären Hämostase aber auch der plasmatischen Gerinnung zugrunde liegt. Je nach Erbgang und Störung des vWF im Plasma und den Thrombozyten werden die Typen I-III dieser Erkrankung unterschieden. Das vWS Typ I ist mit über 70 % am häufigsten (*Nichols und Ginsburg, 1997*). In Europa hat das vWS eine Prävalenz von 1 %, weltweit unabhängig von Geschlecht (autosomal-rezessiver Erbgang) und ethnischen Gruppen etwa 2-3 % (*Rodeghiero et al., 1987; Werner et al., 1993; Journeycake und Buchanan, 2003*).

Die plasmatischen Gerinnungsstörungen sind insgesamt seltener und machen etwa 20-30 % der Blutungsursachen aus (*Strasser, 2007*). Angeborener Faktorenmangel ist meist durch das Fehlen oder die verminderte Aktivität einzelner Faktoren bedingt. Diese

haben eine Prävalenz von 1:500.000 bis 1: 2.000.000. Von einer klassischen Hämophilie A (85 %) oder B (15 %) ist in Deutschland etwa einer von 5000 Männern betroffen (*Journeyake und Buchanan, 2003*).

An dieser Stelle sollen die medikamentös bedingten Störungen erwähnt werden. Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (z.B. Marcumar®), welches die Vitamin K-abhängige Synthese von Gerinnungsfaktoren kompetitiv hemmt, hat klinisch zur Prävention von thromboembolischen Prozessen einen hohen Stellenwert. Die Pharmakotherapie mit Thrombozytenaktivierungs- und -aggregationsinhibitoren (z.B. Azetylsalizylsäure, ASS) ist nach kardiovaskulären Ereignissen in der Klinik nicht mehr wegzudenken (*Sandercock et al., 2003; Tran und Anand, 2004; Patrono et al., 2005*). ASS führt zu einer irreversiblen Azetylierung und somit zur Inaktivierung des Enzyms Cyclooxygenase (COX-1) und bewirkt eine Hemmung des Prostaglandinstoffwechsels und damit der Thromboxanbildung (*Smith und Willis, 1971; Roth und Siok, 1978; Majerus, 1983; Gawaz, 1999*). Als Alternative wird bei ASS-Unverträglichkeit oder auch zusätzlich zur ASS-Therapie Ticlopidin oder Clopidogrel, welche die ADP-abhängige Aktivierung der Thrombozyten hemmen, eingesetzt (*Mehta et al., 2001*). Stärkste Thrombozytenaggregationshemmung kann durch den GP IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab oder Tirofiban erreicht werden (*Gabriel und Oliveira, 2006*).

### **1.3. Routinediagnostik der Laborparameter**

Zum Aufdecken von möglichen Gerinnungsstörungen und einem damit verbundenen erhöhten Blutungsrisiko werden die gerinnungsanalytischen Globalparameter wie Thromboplastinzeit (PT, Quick-Wert), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Fibrinogen bestimmt. Durch diese routinemäßig in der Aufnahmestation eines Krankenhauses bestimmten Parameter werden vor allem Störungen in der plasmatischen Gerinnung erfasst. So ermöglicht der Quick-Wert eine Einschätzung des extrinsischen (exogenen) Teils der Gerinnungskaskade. Mit der aPTT erhält der Untersucher Aussagen über den intrinsischen (endogenen) Gerinnungsablauf (Abb. 1). Beide Testverfahren sind sinnvoll, um die Einnahme oraler Antikoagulantien zu überwachen, eignen sich jedoch wenig als Screeningmethode der primären Hämostase.

Entscheidend für den Blutstillungsprozess *in vivo* ist die Aktivierung der Thrombozyten. Die diagnostischen Tests arbeiten hauptsächlich mit plättchenfreiem Plasma, was die Bedingungen *in-vivo* nicht widerspiegelt. Die Thrombozytenzahl wird zwar bei dem zur Aufnahmeroutine gehörenden Blutbild automatisch erfasst, Thrombozytenfunktionsstörungen werden dagegen durch die üblichen Labortests nicht erkannt. Sofern kein eindeutiger anamnestischer Hinweis besteht, entgehen dem Untersucher Störungen der primären Hämostase trotz einer Vielzahl von Untersuchungsmöglichkeiten des Gerinnungsprozesses.

Diagnostische Möglichkeiten zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion bieten z.B. die Aggregometrie, die Thromboelastographie, die Bestimmung von plättchenspezifischen Eicosanoid-Metaboliten und die Durchflusszytometrie (*Rinder, 1998; Schambeck, 2002; Rand et al., 2003*). Zu den aggregometrischen Verfahren zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion zählen unter anderem das turbidimetrische Verfahren nach Born (1962) und die Vollblutaggregometrie (*Born, 1962; Cardinal und Flower, 1980; Gawaz, 1999*). Die meisten für die Thrombozytenfunktion zur Verfügung stehenden Tests sind zeitaufwendig und größtenteils spezialisierten Laboratorien vorbehalten.

Ein klassischer Test für die Erfassung einer Störung der primären Hämostase, bei der neben der Thrombozytenfunktion auch andere Einflussgrößen mit eingehen, ist die kapilläre „*in-vivo*-Blutungszeit“. Seit der erstmaligen Beschreibung von Duke (1910) wurden viele weitere Methoden zur Bestimmung der *in-vivo*-Blutungszeit entwickelt. Die Methode nach Ivy modifiziert nach Mielke et al. (1969) galt bisher als Standardmethode der Wahl. Nach Anlegen einer Stauung von 40 mmHg am Oberarm wird mit einem entsprechenden Gerät („*Template*“) ein Schnitt von 1 mm Tiefe und 9 mm Länge gesetzt. Das aus dieser Wunde hervortretende Blut wird bis zum Blutungsstillstand alle 30 Sekunden (s) mit einem Filterpapier abgetupft (*Mielke et al., 1969; Mielke, 1984*). Weitere Modifikationen unterscheiden sich durch Verwendung anderer Geräte zur Durchführung der Hautinzision („*Simplate I*“, „*Simplate II*“). Die Blutungszeit umfasst bei allen Methoden die Zeitspanne, in der es nach der Hautinzision zum Blutungsstillstand kommt (*Gawaz, 1999*). Bei der subaqualen Blutungszeit nach Marx wird die Fingerbeere oder das Ohrläppchen nach der Inzision bis zum Abreißen des Blutfadens in ein Wasserbad von 37°C getaucht (*Witt und Patscheke, 1997*).

Die Blutungszeit ist vor allem von der vorhandenen Anzahl und Funktion der Blutplättchen sowie vom Hämatokrit (Hkt) abhängig. Bei Thrombozytopathien und Thrombozytopenien  $<100/\text{nl}$  ist mit einer verlängerten Blutungszeit zu rechnen (*Hellem et al., 1961; Harker und Slichter, 1972*). Die kapilläre in-vivo-Blutungszeit ist am ehesten geeignet, um das vWS sowie die Einnahme von aggregationsinhibierenden Medikamenten wie z.B. ASS zu erkennen (*Rodgers und Levin, 1990*). Die Blutungszeit ist durch Kapillarschäden und Heparin beeinflussbar. Bei weiblichen Patienten zeigt sich eine Tendenz zu verlängerten Blutungszeiten, mit zunehmendem Alter nimmt sie eher ab (*Triplett, 2000*). Eine normale Blutungszeit schließt einen Thrombozytenfunktionsdefekt nicht aus (*Thommen et al., 1988*).

Der prädiktive Wert der Blutungszeit ist gering, das Verfahren zeitaufwendig, vom Untersucher abhängig und schlecht standardisierbar. Aus diesen Gründen wird die in-vivo-Blutungszeit im Allgemeinen eher selten bestimmt und dient v.a. vor größeren Operationen oder Organpunktionen als Screeningtest, um mögliche Blutungsrisiken zu erkennen und Blutungskomplikationen vermeiden zu können. Im Gegensatz zu der hypothetisch hohen Sensitivität dieses Testverfahrens, zeigt sich im klinischen Alltag aufgrund der fehlenden Standardisierbarkeit eine geringe Effektivität (*Gewirtz et al., 1996*). Jedem Untersucher, der die Blutungszeit anfordert oder durchführt, sollten die Grenzen dieser Untersuchungsmethode bewusst sein (*Lind, 1991*).

Seit einiger Zeit steht mit dem Platelet Function Analyzer PFA®-100 ein Gerät im klinischen Gebrauch, welches bei einfacher Handhabung die komplexen Vorgänge der primären Hämostase in vitro simuliert. Dieses Testsystem ist eine Modifikation des Thrombostat 4000®, einem 1985 von Kratzer und Born eingeführten in-vitro-Test, der Thrombozytenadhäsion und -aggregation bei hohen Scherkräften simuliert und eine isolierte Beurteilung der nicht vaskulären primären Hämostase ex vivo zulässt (*Kratzer und Born, 1985*). Insgesamt war dieses Verfahren sehr arbeitsintensiv und kostspielig bei wiederverwendbaren Kapillaren und hat sich deshalb als Routinetestgerät nicht durchgesetzt (*Kundu et al., 1995; Mammen et al., 1995*).

Der PFA®-100 ist ein Nachfolgegerät, das eine Vereinfachung der Methode mit sich brachte. Unter anderem konnte durch die Integration der Kapillare und des Blutreservoirs in die Messzelle sowie der zusätzlichen Beschichtung der Membran mit

Epinephrin die Variabilität im Vergleich zum Thrombostat 4000® deutlich gesenkt werden. Bei diesem Testgerät handelt es sich um ein diagnostisches System, dessen Ergebnis sehr eng mit der Blutungszeit korreliert und deshalb auch als „in-vitro-Blutungszeit“ bezeichnet werden kann. Das Gerät simuliert die in-vivo Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter hohen Scherkräften in vitro und kann Störungen der primären Hämostase aufzeigen (*Kundu et al., 1995; Mammen et al., 1998*).

In der Messzelle dieses Gerätes werden die Verhältnisse simuliert, wie sie auch in einer verletzten Kapillare vorzufinden sind. Indem eine gepufferte Natriumzitat-Vollblutprobe durch eine mit Kollagen, welches das Subendothel ersetzt, und einem weiteren Aktivator (ADP oder Epinephrin) beschichtete Membran gesogen wird, reagieren die Thrombozyten in Anwesenheit der plasmatischen Komponenten, wie z.B. dem vWF oder GP IIb/IIIa unter Druck- und Scherkraftverhältnissen mit Adhäsion und Aggregation am Membrangitter (Abb. 2). Der Durchfluss durch die Membran wird so immer geringer und es kommt letztendlich zum Verschluss der Membranöffnung. Der durch diesen Vorgang verursachte Druckanstieg im System wird als Verschlusszeit registriert.

Die Sensitivität und Spezifität des Platelet Function Analyzer (PFA®-100) ist hoch und mit der zurzeit als Goldstandard eingesetzten Vollblutaggregometrie vergleichbar (*Mammen et al., 1998*). Im Erkennen des vWS und selteneren Thrombozytenfunktionsstörungen, wie z.B. der Glanzmann Thrombasthenie, ist die PFA-Verschlusszeit der Aggregometrie überlegen (*Fressinaud et al., 1997; Jilma, 2001*). In mehreren Studien wurde die Überlegenheit des Plättchenfunktionstests gegenüber der in-vivo-Blutungszeit bei der Diagnostik des vWS an Sensitivität und Spezifität gezeigt (*Fressinaud et al. 1997; Fressinaud et al., 1998; Favaloro et al., 1999; Fressinaud et al., 1999*). Die Spezifität der KOL/ADP-Messzelle übertrifft dabei die der KOL/EPI-Messzelle (*Cattaneo et al., 1999, Favaloro et al., 1999*). Weitere Untersuchungen belegen die hohe Sensitivität dieses Testsystems neben dem vWS auch für andere Thrombozytendysfunktionen (*Carcao et al., 1998; Francis et al., 1999, Wuillemin et al., 2002*).

Das Interesse wurde zunehmend auf medikamenteninduzierte Thrombozytenfunktionsstörungen gelenkt. Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von ASS, Heparin, Phenprocoumon und den in letzter Zeit immer häufiger eingesetzten ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel auf die Verschlusszeiten des PFA®-100 untersuchten (*Schambeck und Walter, 2002; Schambeck, 2002; Willemin et al., 2002*). Charakteristischerweise verlängert sich nach Einnahme von ASS die Verschlusszeit der KOL/EPI-Messzelle. Auf die KOL/ADP-Messzelle wirkt sich die Einnahme von ASS nicht aus (*Mammen et al., 1998; Feuring et al., 1999; Harrison et al., 1999*). Zudem beeinflusst die Höhe des vWF im Plasma die PFA-Verschlusszeit (*Chakroun et al., 2004; Haubelt et al., 2005 [b]*). Dies muss berücksichtigt werden, wenn die Therapie mit ASS überwacht wird.

Heparine bewirken keine Veränderung der PFA-Verschlusszeiten. Sowohl in höheren Dosierungen, als auch in Mono- und Kombinationstherapie mit Phenprocoumon (Marcumar®) zeigt sich keine signifikante Beeinflussung der Verschlusszeiten (*Hezard et al., 2000; Ortel et al., 2000; Peters et al., 2001*). Die neben ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung verwendeten Thienopyridine (Clopidogrel oder Ticlopidin) bewirken keine verlängerten Verschlusszeiten, obwohl eine Beeinflussung der KOL/ADP-Verschlusszeiten zu erwarten wäre (*Hezard et al., 2002; Mueller et al., 2003*). Seit kurzem steht eine neue Messküvette des PFA®-Testsystems zur Verfügung, welche in klinischen Studien untersucht wird. Die P<sub>2</sub>Y-Messzelle eignet sich, um die Therapie mit Thienopyridinen wie z.B. Clopidogrel oder dem neueren Prasugrel zu screenen (*Linnemann et al., 2008; Rechner et al., 2008[a]; Rechner et al., 2008[b]*).

Häufig wurde in den Arbeitsgruppen, die sich mit dem Auffinden ASS-induzierter Thrombozytenfunktionsstörungen beschäftigten, der mögliche Nutzen der in-vitro-Blutungszeit für das Auffinden von Patienten in Betracht gezogen, die nicht oder nur unzureichend auf eine ASS-Therapie ansprechen. Die Wirkung der ASS-Therapie zu untersuchen scheint zum einen sinnvoll zu sein, um die Compliance von Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme zu überprüfen, zum anderen hilft es möglicherweise so genannte „ASS-Nonresponder“ zu erkennen (*Tarjan et al., 1999; Smout und Stansby, 2002; Grundmann et al., 2003; Hobikoglu et al., 2005*).



#### **1.4. Ziele dieser Arbeit**

Störungen der Thrombozytenfunktion sind die häufigste Ursache von Blutungskomplikationen. Hinsichtlich primärer Hämostasestörungen besteht in der routinemäßig durchgeführten Gerinnungsanalytik eine diagnostische Lücke, deren Ausmaß nicht hinreichend bekannt ist und bei entsprechenden Eingriffen ein schlecht kalkulierbares Blutungsrisiko bedeutet.

In der aktuellen Fachliteratur konnten nur zwei Studien gefunden werden, welche die Prävalenzen von primären Hämostasestörungen untersuchen (*Koscielny et al., 2004; Ortel et al., 2000*). Es gibt keine vergleichbare Studie, die in einem großen unselektierten, repräsentativen Patientengut die Häufigkeiten von Hämostasestörungen aufzeigt.

Ziel dieser Arbeit ist die Häufigkeit primärer Hämostasestörungen im Vergleich zu Störungen der plasmatischen Gerinnung bei einem nicht selektierten Patientengut zu erfassen. Sind Störungen der primären Hämostase häufig und ist der Einsatz eines Screeningtests in der klinischen Routine gerechtfertigt? Bei einem weitgehend unselektierten internistischen, chirurgischen und neurologischen Patientengut der Aufnahmestation eines Krankenhauses der Maximalversorgung bestimmten wir die „in-vitro-Blutungszeit“ in Form der Verschlusszeiten mit dem PFA®-100-Testsystem, um anhand der Verschlusszeiten eine Aussage über Störungen der primären Hämostase zu erhalten. Als Globalparameter der plasmatischen Gerinnung wurden PT, aPTT, Thrombinzeit und Fibrinogen bestimmt. Zusätzlich ermittelten wir bei der Routineblutbestimmung u.a. Hämatokrit und Thrombozytenzahl. Die Patienten erhielten zudem einen Fragebogen, mit welchem standardisiert anamnestische Hinweise auf Blutungsereignisse und Blutungskomplikationen ermittelt werden sollten. Um eine Selektion zu vermeiden, wurden alle Patienten, die in einem bestimmten Zeitraum in die Notaufnahme eines Krankenhauses der Maximalversorgung kamen und die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen.

Weiterhin beschäftigt sich diese Studie mit den Häufigkeiten der medikamentös induzierten Gerinnungsstörungen. Wie oben erwähnt haben medikamentöse Therapien z.T. auch Einfluss auf die Thrombozytenfunktion. So kann z.B. die hohe Sensitivität der KOL/EPI-Verschlusszeit (im Sinne einer Verlängerung) infolge ASS induzierter

Thrombozytenfunktionsstörungen ausgenutzt werden (*Mammen et al., 1995; Mammen et al., 1998; Favaloro et al., 1999*). Es soll ermittelt werden, wie viele Patienten unter ASS-Therapie signifikante Veränderungen der PFA-Verschlusszeit zeigen. Aber auch andere die Thrombozytenfunktion beeinträchtigende Medikamente, wie z.B. Clopidogrel sollen im Hinblick auf die PFA-Verschlusszeit betrachtet werden.

Diese Arbeit soll aufzeigen, welchen Stellenwert eine routinemäßige Diagnostik primärer Hämostasestörungen und sekundärer Gerinnungsstörungen zu Beginn eines Krankenhausaufenthaltes hat. Zuletzt stellt sich die Frage, ob aufgrund der ermittelten Häufigkeiten primärer Hämostasestörungen das hier verwendete PFA®-100-Testsystem als gerinnungsanalytisches Screeningverfahren zu erwägen ist und in die Routinediagnostik aufgenommen werden sollte.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine Querschnittstudie zur Häufigkeitsbestimmung primärer Hämostasestörungen, erfasst durch den Platelet Function Analyzer PFA®-100, und plasmatischer Gerinnungsstörungen mit den in der Routinediagnostik bestimmten Gerinnungsparametern (Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Thrombozytenzahl, Hämatokrit und Fibrinogen). Ziel ist es, die Prävalenz von Gerinnungsstörungen in einem breitfassten Patientengut zu ermitteln. Hierzu eignet sich eine Querschnittstudie in einer interessanten und aussagekräftigen Patientenpopulation wie hier in einer Notaufnahme, um letztlich den prädiktiven Wert eines Screeningtests zu ermitteln. Die klinische Relevanz von Hämostasestörungen betrifft vor allem interventionelle und operative Therapien, welche für viele Fachrichtungen entscheidend sind.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich fortlaufend von Februar bis April 2004 und wurde in der Notaufnahme des Universitätsklinikums zu Lübeck durchgeführt. Die jeweils diensthabenden Ärztinnen und Ärzte nahmen das Blut im Rahmen der Routineblutentnahme von den Patienten ab, die in die Studie eingeschlossen werden sollten. Eine zusätzliche Blutentnahme war nicht vorgesehen.

### **2.2. Rekrutierungskriterien**

Einschlusskriterien waren nach Aufklärung über diese Studie eine schriftliche oder mündliche Einwilligung des Patienten. Zudem mussten die Patienten ein Alter von mindestens 18 Jahren haben. Ausschlusskriterien wurden von Patienten erfüllt, die keine Einwilligung geben konnten oder wollten. Somit wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, die vor der Blutentnahme reanimiert wurden sowie komatöse und nicht zurechnungsfähige Patienten.

Aufgrund der örtlichen Gegebenheiten wurden Patienten der Kinderheilkunde, Kinderchirurgie, Geburtshilfe sowie psychiatrische und gynäkologische Patienten nicht eingeschlossen, da diese direkt in der jeweiligen Fachklinik vorgestellt wurden. Auch Patienten die eine sofortige Behandlung auf einer Intensivstation benötigten wurden im

Studienkollektiv nicht berücksichtigt. Hierdurch umfasst das Patientenkollektiv vor allem internistische und chirurgische Patienten, wobei elektiv-chirurgische und kränkere Patienten unterrepräsentiert sind.

### **2.3. Statistische Auswertung**

Die Arbeit wurde in Anlehnung an die STROBE-Kriterien, den Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement), ausgewertet und spezifische Aspekte tiefer diskutiert (von Elm et al., 2008).

Die Größe der Studienpopulation ergibt sich aus der Berechnung der Normalapproximation. Bei einer zuvor geschätzten Häufigkeit des Auftretens primärer Hämostasestörungen von ca. 5 % in der Gesamtbevölkerung wurde für das Konfidenzintervall von 95 % eine Spannbreite von 2,7 % mittels Normalverteilung bestimmt. Für valide Daten war somit eine Stichprobe von 1000 Patienten notwendig. Bei einer Gruppengröße von ca. 1000 Personen ist das Konfidenzintervall um einen Anteilswert (Prävalenz) nur maximal 6 % breit, welches für die Interpretation der Daten schmal genug ist.

Analysiert wurden neben den absoluten und relativen Häufigkeiten bei angenommener Normalverteilung der Grundgesamtheit Mittelwert, Standardabweichung sowie Konfidenzintervalle für Anteile nach der Binomialverteilung. Die Analyse nominaler Variablen (z.B. Auswirkung unterschiedlicher ASS-Dosierungen auf PFA-Verschlusszeit) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Da der jeweils diensthabende Arzt über die Blutentnahme entschied, kann ein Bias im Sinne einer „selection of participants“ entstanden sein. Ein möglicher Störfaktor ist, dass in dem Patientenkollektiv elektiv-chirurgische und kränkere Patienten unterrepräsentiert sind. Durch die fortlaufende Datenerhebung nahezu aller in der Notaufnahme behandelten Patienten sollte einen Selectionsbias möglichst gering gehalten werden.

Im Falle der erhobenen Blutungsanamnese, welche nur bei einem Teil der Patienten nach dem Standard-Fragebogen erhoben werden konnte, glichen sich mögliche

Confounding-Variablen in Bezug auf Alter, Geschlecht und Häufigkeiten der Gerinnungsstörungen.

Für die statistische Auswertung der PFA-Verschlusszeiten wurden nicht die vom Hersteller vorgeschlagenen Referenzwerte übernommen, sondern klinikinterne Referenzbereiche an einem gesunden Probandenkollektiv im Hämatologielabor des Universitätsklinikums neu ermittelt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS Version 13.0 für Windows® (SPSS Inc., Chicago, USA). Bei manchen Variablen fehlten einzelne Daten, was jedoch weniger als 1 % aller Daten ausmachte. Die fehlenden Daten dieser Variablen wurden durch jeweils gemittelte Werte ersetzt, um einen vollständigen Datensatz in die Auswertung einschließen zu können. Dazu gehörten im einzelnen jeweils fünf fehlende Daten bei Hämatokrit, PTT und Thrombozytenzahl sowie vier fehlende Quickwerte, die durch Mittelwerte ersetzt wurden.

## **2.4. Klinische Laboruntersuchungen und Geräte**

### **2.4.1. Probengewinnung**

Zur Plasmagewinnung wurde ein Teil gepufferte 0,129 mol/l Natriumzitratlösung mit neun Teilen Venenblut gemischt. Hierfür wurden S-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) mit einem Zitrat/Puffer-Gemisch (3,8 ml, pH 5,5) verwendet. Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, KOL/ADP- und KOL/Epinephrin-Verschlusszeit wurden sofort analysiert.

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl und des Hämatokrits erfolgte in Kalium-EDTA-gefüllten S-Monovetten (2,7 ml) der Firma Sarstedt. EDTA wurde als Lösung in einer Konzentration von 1,2-2 mg EDTA/ml Blut in den Probenröhrchen vorgelegt. Die Verdünnung durch die flüssige EDTA-Lösung beträgt maximal 1 %.

### **2.4.2. Platelet Function Analyzer (PFA®-100)**

Die PFA-Verschlusszeit oder auch „in-vitro-Blutungszeit“ wurde aus gepufferten natriumzitratanthikoaguliertem Vollblut im Platelet Function Analyzer®-100 (Dade

Behring Marburg GmbH) ermittelt. Die Vollblutprobe wurde nach Entnahme sofort ins Labor transportiert und dort nach mindestens 15-minütiger, jedoch höchstens vierstündiger Lagerung untersucht. Mit dem Platelet Function Analyzer®-100 wird die Thrombozytenadhäsion und -aggregation in vitro simuliert.

#### **2.4.2.1. Funktionsprinzip**

Die Messzellen bestehen aus einer Kapillare, einem Probenreservoir und einer biologisch aktiven Membran mit einer zentralen Öffnung. Die Membran ist eine Standard-Nitrozellulosefiltrationsmembran mit einer mittleren Porengröße von 0,45 µm. Die Seite der Membran, auf die das Blut trifft ist mit Kollagen und zusätzlich entweder mit Adenosin-5'-Diphosphat (ADP) oder Adrenalinbitartrat (Epinephrin) beschichtet (Abb. 2). Diese Wirkstoffe sollen dafür sorgen, dass eine kontrollierte Stimulation der Thrombozyten beim Durchfluss der Blutprobe durch die Membranöffnung erfolgt. Die Kapillare ahmt dabei die Durchflussbedingungen in einem Blutgefäß nach (*Kundu et al., 1994; Rand et al., 1998; Cattaneo et al., 1999*).

Aufgrund der Stimulation mit diesen biologischen Wirkstoffen und der hohen Scherkräfte lagern sich die Thrombozyten am Rand der Membranöffnung an und aggregieren auf der Kollagenoberfläche (*Kundu et al., 1994; Kundu et al., 1995; Kundu et al., 1996; Rand et al., 1998*). Das Analysegerät überwacht den Durchfluss des Blutes kontinuierlich. Durch den entstehenden Plättchenthrombus wird die Membranöffnung zunehmend occludiert und schließlich ganz verschlossen, sodass der Blutfluss in der Kapillare zum Erliegen kommt. Dies führt zu einem Druckanstieg, der vom Testgerät erfasst wird. Das Zeitintervall vom ersten Kontakt des Blutes mit der Membran bis zum vollständigen Verschluss wird von dem Messgerät als Verschlusszeit registriert und kann als Indikator für die Thrombozytenfunktion in der Blutprobe angesehen werden (*Kundu et al., 1994; Kundu et al., 1995*).

#### **2.4.2.2. Testdurchführung**

Das Vollblut wird in das Reservoir pipettiert. Pro Messzelle werden 800 µl der gepufferten zitratantikoagulierten Vollblutprobe benötigt. Zu Beginn der Testdurchführung wird die Membran automatisch mit Startlösung (0,9%ige NaCl-Lösung) durchtränkt und aktiviert. Die Blutprobe wird durch eine Kapillare mit einem

Durchmesser von 200  $\mu\text{m}$  zu einer 150  $\mu\text{m}$  großen Öffnung einer biologisch aktiven Membran aspiriert, welche mit 2  $\mu\text{g}$  Kollagen Typ I aus Pferdesehnen beschichtet ist. Zusätzlich ist diese Membran jeweils entweder mit 50  $\mu\text{g}$  ADP oder 10  $\mu\text{g}$  Epinephrin beschichtet. Der Hersteller empfiehlt sowohl 0,106 mol/l als auch 0,129 mol/l gepufferte Zitratkoagulantien zu verwenden. Bei geringerer Zitratkonzentration erhält man kürzere Verschlusszeiten (Jilma, 2001; Favalaro, 2002). Wir haben für unsere Studie das venöse Blut mit 0,129 mol/l Natriumzitat gepuffert.

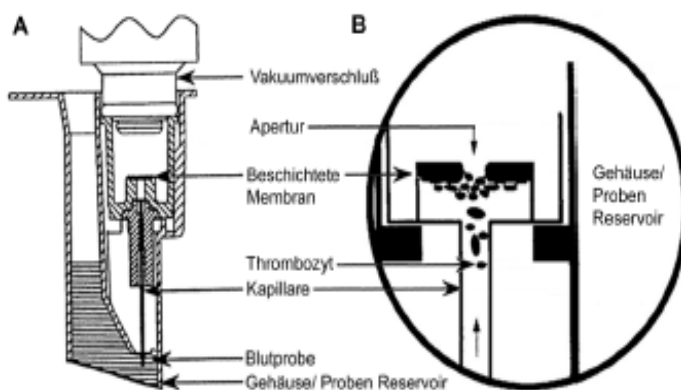


Abb. 2 Querschnitt der PFA®-100 Messzelle

### 2.4.2.3. Auswertung und Fehlerquellen

Bei der Auswertung der Ergebnisse sind Messfehler und methodische Fehler zu beachten. Das Gerät kann diese durch Algorithmen zum Teil selbst erkennen. Kommt es während eines Testlaufs zu Störungen, wird auf dem bei jeder Messung angefertigten schriftlichen Ausdruck darauf hingewiesen. Folgende Störungen kann das Testsystem erkennen:

1. Leck (Luft im System): Luft wird entweder mit angesogen, wenn sich keine Probe in der Messzelle befindet oder das Vakuumsystem undicht ist.
2. Durchflussfehler: Dabei stellt das Gerät während einer Messung eine plötzliche Unterbrechung des Blutdurchflusses fest. Dieser Fehler tritt z.B. auf, wenn in der Blutprobe Plättchenaggregate oder kleine Gerinnsel vorhanden sind.
3. Zu geringes Probenvolumen: Vom System wird festgestellt, dass innerhalb von 30 s nach Messbeginn aufgrund zu geringen Probenvolumens Luft angesogen wurde.

4. Spritze maximal ausgefahren: Hier besteht entweder ein Systemfehler oder der Test wurde abgebrochen, weil die Blutprobe infolge hohen Blutflusses aufgebraucht wurde. Dies kann bei Störungen der primären Hämostase der Fall sein, z.B. bei Hämodilution in Verbindung mit Thrombozytenfunktionsstörungen.

Für die Ermittlung der PFA-Verschlusszeiten haben zwei identische Messgeräte des PFA®-100 im Hämatologielabor des Universitätsklinikums zur Verfügung gestanden. Die Verschlusszeiten werden in Sekunden (s) angegeben. Kann das Testsystem innerhalb der maximalen Testzeit (>300 s) kein Ergebnis ermitteln, wobei die Inkubationszeit nicht mit eingerechnet wird, wird dies ebenfalls angegeben. Hierbei handelt es sich um den typischen Befund einer möglichen Störung der primären Hämostase. Messwerte >300 s sind für statistische Zwecke als ein Wert von 300 s ausgewertet worden.

### **2.4.3. Bestimmung der plasmatischen Gerinnungsparameter**

#### **2.4.3.1. Thrombozytenzahl und Hämatokrit**

Thrombozytenzahl und Hämatokrit wurden im Rahmen der Routinelaboruntersuchung aus 300 µl EDTA-Blut mit dem Coulter® LH 750 Gerät bestimmt.

#### **2.4.3.2. Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen**

Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen wurden aus dem Plasma von natriumzitratantikoaguliertem Vollblut mit dem Behring Coagulation System® (BCS) bestimmt. Hierbei wird photometrisch das Einsetzen der Gerinnung bestimmt. Für die Bestimmung der plasmatischen Gerinnungsparameter im BCS wurden jeweils, mit Ausnahme des abgeleiteten Fibrinogens, 300-500 µl Plasma benötigt.

##### **2.4.3.2.1 Thromboplastinzeit**

Es gibt zwei Möglichkeiten das Ergebnis der Thromboplastinzeit auszudrücken. Zum einen die Angabe in Prozent (%) der Norm. Hierbei werden die Gerinnungszeiten der zu



untersuchenden Proben an einer Bezugskurve, die mit Verdünnungen eines kommerziellen Kalibrierplasmas hergestellt wird, in Prozent abgelesen. Zum anderen kann die Thromboplastinzeit als International Normalized Ratio (INR) angegeben werden (Quotient aus Thromboplastinzeit des Patientenplasmas und der Thromboplastinzeit eines Normalplasmapools). Die INR ist eine standardisierte internationale Ratio und wurde 1983 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als international anerkannter Referenzwert eingeführt.

Durch Verwendung des INR/ISI-Schemas ist ein Laborparameter (INR) geschaffen, der trotz Bestimmung der Thromboplastinzeit in verschiedenen Laboratorien eine vergleichbare Kontrolle der oralen Antikoagulation ermöglicht. Die ISI (International Sensitivity Index) ist ein spezifischer Wert für jedes Thromboplastin und jede Thromboplastincharge. Sie wird von den jeweiligen Diagnostikherstellern durch Abgleich der jeweiligen Thromboplastincharge gegen die ursprüngliche Thromboplastin-Referenzpräparation der WHO ermittelt.

Aufgrund der z. T. erheblich variierenden Reagenzienempfindlichkeit der verwendeten Thromboplastine und ihrer unterschiedlichen therapeutischen Bereiche wird in der therapeutischen Kontrolle einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten die INR bevorzugt verwendet. Bei der Untersuchung nicht antikoagulierter Patienten wird normalerweise der Quickwert betrachtet. In der vorliegenden Studie wird die Thromboplastinzeit in Prozent der Norm als Quick-Wert bei Verwendung des stets gleichen Reagenzes ausgedrückt.

#### **2.4.3.3.2. Fibrinogen**

Bei der Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens wird die während der Fibrinbildung auftretende maximale Trübung turbidimetrisch bestimmt. Die Trübungsmessung erfolgt im Anschluss an die Thromboplastinzeitbestimmung. Zwischen der Absorption und der Fibrinogenkonzentration besteht zwischen 0,5 – 16 g/l eine lineare Beziehung. Lag die Fibrinogenkonzentration unterhalb des Messwertes von 0,5 g/l wurde zur Überprüfung die Methode nach Clauss angewendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Referenzwerte

Die von der Herstellerfirma Dade Behring vorgeschlagenen Referenzwerte wurden für diese Studie nicht übernommen. Es wurden neue Referenzbereiche an gesunden Probanden (Mitarbeitern des Universitätsklinikums, Studenten, Blutspendern) im Hämatologielabor des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, ermittelt. Dazu wurden bei 102 gesunden Probanden die KOL/ADP- und KOL/EPI-Verschlusszeiten bestimmt. Die Probandengruppe bestand aus 56 gesunden Männern und 46 gesunden Frauen, die zehn Tage vor Probenentnahme kein ASS, keine anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder sonstige Medikamente eingenommen hatten. Frauen, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme orale Kontrazeptiva einnahmen, wurden nicht ausgeschlossen.

Das mittlere Alter des Probandenkollektivs  $\pm$  Standardabweichung (SD) betrug  $37 \pm 11$  Jahre. Die logarithmierten KOL/ADP- und KOL/EPI-Verschlusszeiten der Proben waren nach Gauss normal verteilt. Wir definierten den Referenzbereich für unsere Routinediagnostik als 2,5te und 97,5te Perzentile dieser Verteilung. So konnte für die KOL/ADP-Messzelle ein Referenzbereich von 59-129 s ermittelt werden. Für die KOL/EPI-Verschlusszeit berechneten wir im gleichen Intervall einen Referenzbereich von 84-240 s. Die Daten des Probandenkollektivs sind in der Übersicht aus Tabelle (Tab.) 1 zu entnehmen.

Tab. 1 Probandenkollektiv zur Ermittlung der Referenzwerte

n=102	Alle Probanden	Männliche Probanden	Weibliche Probanden
Anzahl	102	56	46
Alter (a) (Mittelwert)	37	38	35
KOL/ADP (s) (Mittelwert $\pm$ SD)	88,75 $\pm$ 18,295	86,29 $\pm$ 17,691	91,89 $\pm$ 18,771
KOL/EPI (s) (Mittelwert $\pm$ SD)	147,47 $\pm$ 41,737	153,71 $\pm$ 42,820	139,52 $\pm$ 39,369

n= Fallzahl; a= Jahre, s= Sekunden; SD= Standardabweichung

### **3.2. Demographische Daten**

Nachdem das Studiendesign durch die örtliche Ethikkommission genehmigt war, begann die Datenerhebung im Februar 2004 in der Liegendaufnahme des Universitätsklinikum zu Lübeck. Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten zusammen, die über 18 Jahre alt waren und in der Stadt Lübeck und ihrer Umgebung wohnten (ca. 250.000 Einwohner). Die zuvor bestimmte Anzahl der notwendigen etwa 1000 auswertbaren Patientendaten war Anfang April 2004 erreicht.

Bei traumatologischen Patienten der chirurgischen Ambulanz ist, sofern keine OP-Indikation besteht, eine Blutuntersuchung oft nicht indiziert. Da im Studienprotokoll keine zusätzlichen Blutentnahmen vorgesehen waren, kam ein Ungleichgewicht in der Studienpopulation zustande. Darüber hinaus erfolgen elektive Aufnahmen chirurgischer Patienten nicht über die Notaufnahme, sodass diese ebenfalls nicht in die Studienpopulation einbezogen wurden. Im Gegensatz zu der geringen Anzahl an Laboranforderungen chirurgischer Patienten, wurde bei fast allen internistischen und neurologischen Patienten Blut abgenommen und die Gerinnungsparameter bestimmt.

#### **3.2.1. Studienpopulation**

Insgesamt suchten in dem Untersuchungszeitraum 2300 Patienten die Liegendaufnahme des Universitätsklinikums auf. Von 1216 Patienten, die eine akute Versorgung benötigten, wurde eine Blutprobe entnommen und die Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie überprüft. Ausgeschlossen wurden lediglich die Personen, die nicht in der Lage waren eine schriftliche oder mündliche Einwilligung zu geben oder diese ablehnten. Insgesamt gaben 1185 Patienten ihre Einwilligung. In 81 Fällen trat ein Gerätefehler (Durchflussfehler, Luft im System, zu geringes Probenvolumen) des PFA-Testsystems auf. Von 1095 Patienten konnten alle Daten erhoben werden. Weitere 80 Patienten waren aufgrund einer zu geringen Thrombozytenzahl ( $< 100/\text{nl}$ ) oder eines zu niedrigen Hämatokrits ( $< 30\%$ ) auszuschließen. Letzt genannte Kriterien mussten erfüllt sein, um valide Messergebnisse mit dem Platelet-Function-Analyzer zu erhalten (*Escolar et al., 1999; Sestito et al., 1999; Favaloro, 2001; Jilma, 2001*).

### 3.2.2. Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation

52 % des Patientenkollektivs waren männlichen, 48 % weiblichen Geschlechts. Wir unterteilten das Patientenkollektiv in die Untergruppen nicht-chirurgisch und chirurgisch behandelte Patienten. Hierunter befanden sich 777 nicht-chirurgische (vor allem internistische und neurologische) sowie 238 chirurgische Patienten. Das mittlere Alter beider Gruppen entsprach  $61 \pm 19$  Jahren, wobei die chirurgischen Patienten im Mittel drei Jahre jünger waren. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die demographischen Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Tab. 2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

	Nicht chirurgische Patienten n=777 (77%)	Chirurgische Patienten n=238 (23%)	Gesamtkollektiv n=1015
Mittleres Alter (Jahre)	62	59	61 (18-101)
Weibliche Patienten (%)	52	48	

n = Fallzahl

Die zuvor aufgezeigten Einschränkungen berücksichtigend, spiegelt diese Patientenpopulation eine Kohorte wieder, die akute internistische, neurologische oder chirurgische Versorgung benötigte. Eine Verzerrung ist nicht sicher auszuschließen, da intensivpflichtige und nicht einwilligungsfähige Patienten nicht eingeschlossen werden konnten und somit ein möglicher Confounder vorliegen kann.

### 3.3. Patientenkollektiv mit nicht auswertbaren Daten

Insgesamt wurden von 1216 Patienten Laborwerte ermittelt. 121 Patienten (knapp 10 %) konnten aus verschiedenen Gründen nicht ausgewertet werden. 29 (23 %) der zunächst einbezogenen Patienten stellten sich mehr als einmal während des Zeitraums der Datenerhebung in der Liegendaufnahme vor. Von diesen Patienten wurden die Daten des jeweils ersten Aufenthaltes in die Datenanalyse aufgenommen. Von insgesamt 1185 Patienten erhielten wir die Einwilligung zur Verwendung der Daten in dieser Studie. Drei Patienten verweigerten ausdrücklich die Einwilligung und stellten ihre Daten für die Auswertung nicht zur Verfügung. Bei einem Patienten war keine Aussage über die Diagnose und Behandlung möglich, da er sich in einem Zeugenschutzprogramm befand.

### 3.3.1. Fehlerhafte Verschlusszeiten

Aufgrund gerätetechnischer Gründe konnten weitere 81 Fälle nicht in die Auswertung einbezogen werden. Die technischen oder methodischen Fehler in einer oder beiden Messzellen, wie sie oben schon für das PFA®-100-Gerät beschrieben wurden (2.4.2.3.), waren bei 71 % der nichtauswertbaren Patienten der alleinige Grund zum Ausschluss. Die häufigste Ursache war ein Durchflussfehler im System, gefolgt von zu geringem Probenvolumen und Testabbruch, weil Luft im Testsystem festgestellt wurde. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeiten aller Gründe, die zum Ausschluss von der statistischen Auswertung geführt haben. Tabelle 3 gibt die absoluten Häufigkeiten der fehlerhaften Verschlusszeiten beider Messzellen an.

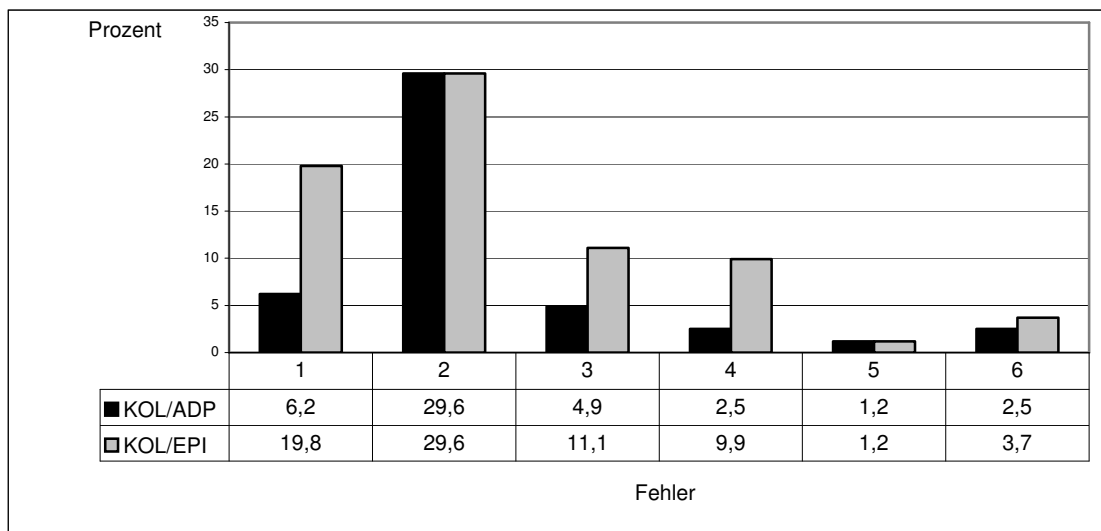


Abb. 3 Aufschlüsselung der fehlerhaften Verschlusszeiten für beide Messzellen in Prozent.

1 = zu geringes Probenvolumen      2 = Durchflussfehler      3 = Luft; Test abgebrochen  
 4 = Gerät defekt                      5 = Abnahmefehler      6 = Startlösung leer

Tab. 3 Kreuztabelle mit den absoluten Häufigkeiten von fehlerhaften Verschlusszeiten in beiden Messzellen

		KOL/EPI- Verschlusszeit						
		Zu kl. Volumen	Durchflussfehler	Luft; Test abgebrochen	Abnahmefehler	Gerät Defekt	Startlösung leer	Wert normal
KOL/ ADP Ver- schluss- zeit	Zu kleines Volumen	3	1	0	0	0	0	1
	Durchflussfehler	1	5	0	0	0	0	18
	Luft; Test abgebrochen	0	1	2	0	0	0	1
	Abnahmefehler	1	0	0	1	0	0	0
	Gerät defekt	0	0	0	0	1	0	0
	Startlösung leer	0	0	0	0	0	2	0
	Wert normal	11	17	7	7	0	1	0

### 3.3.2. Ausschlusskriterium niedriger Hämatokrit und niedrige Thrombozytenzahl

Bei insgesamt 80 Patienten wurde ein Hämatokrit  $<0,3$  (61 %), eine verminderte Thrombozytenzahl  $<100/\text{nl}$  (26 %) oder beides (13 %) ermittelt. Nach Angaben des Herstellers und einigen Studien (*Escolar et al., 1999; Sestito et al., 1999; Favaloro, 2001*) ist bei diesen Patienten keine verlässliche Bewertung der Verschlusszeiten möglich. Mit einer geringeren Thrombozytenzahl oder einem erniedrigten zellulären Anteil des Blutes sind die PFA-Verschlusszeiten möglicherweise verlängert, ohne dass tatsächlich eine Plättchenfunktionsstörung vorliegt. Knapp die Hälfte dieser Patienten zeigte trotz niedrigem Hämatokrit und/oder verminderter Thrombozytenzahl normale PFA-Verschlusszeiten. Die absoluten Häufigkeiten sowie die Tabellenprozentage sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Häufigkeiten normaler und pathologischer Verschlusszeiten bei Patienten, die eine niedrige Thrombozytenzahl und/oder einen niedrigen Hämatokrit aufzeigten.

	Hkt pathologisch	Thromb. patholog.	Beide pathologisch	Gesamt
VZ normal	27	8	4	39 (48,8%)
VZ pathologisch	22	13	6	41 (51,2%)
Gesamt	49 (61,25%)	21 (26,25%)	10 (12,5%)	80

VZ= Verschlusszeit; Thromb.= Thrombozytenzahl

### 3.4. Parameter der primären Hämostase

#### 3.4.1. Thrombozytenzahl und Hämatokrit

Eine Thrombozytenzahl im Normbereich von 150-400/nl zeigten etwa 85 % aller Patienten. 8 % der Patienten zeigten erhöhte Thrombozytenzahlen.

Bei ca. 40 % der untersuchten Patienten war ein für die gängigen Referenzgrenzen pathologischer Hämatokrit auffällig. Die Referenzbereiche sind hier für Männer und Frauen verschieden ( $\text{♀}=36-45$  %;  $\text{♂}=42-50$  %). Da Frauen in der Regel insgesamt weniger Testosteron im Blut aufweisen, gilt für Frauen ein geringerer Referenzbereich (*Shahani et al., 2009*). Männliche Patienten zeigten häufiger pathologische Werte des Hämatokrits. Bei genauer Betrachtung der einzelnen Werte fiel auf, dass diese jedoch meist nur gering vermindert waren, also bei Werten von 40 % - 41 % lagen. Dies lässt sich auch durch den in höherem Alter sinkenden Testosteronspiegel bei Männern

erklären, wodurch die hohe Anzahl an verminderten Hämatokritwerten bei männlichen Probanden und somit der hohe Balken in Abbildung 7 erklärt wird (Thomas et al., 2003).

### 3.4.2. PFA®-100-Verschlusszeiten

Die Blutanalysen mit dem Platelet Function Analyzer PFA®- 100 ergaben einen hohen Anteil der Werte innerhalb der vor Ort eingeführten Referenzwerte (62 %). Ein geringer Anteil (3 %) der analysierten Werte lag unterhalb der Referenzwerte, jedoch wird in bereits publizierten Studien kein Zusammenhang mit einer Thromboembolie in Anamnese und früherem Krankheitsverlauf oder einem erhöhtem Risiko für Thrombophilie gesehen (Ortel et al., 2000).

#### 3.4.2.1. KOL/ADP-Verschlusszeiten

90 % aller Patienten zeigten normale KOL/ADP-Verschlusszeiten in dem von uns bestimmten Referenzintervall bis zur oberen Grenze von 129 s. Das für den Anteil der Probanden mit pathologischen Werte ermittelte Konfidenzintervall (KI) betrug 8,2 % - 11,8 %. Die Häufigkeitsverteilung der KOL/ADP-Verschlusszeiten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen sind in Abbildung 4 und Tabelle 5 dargestellt.

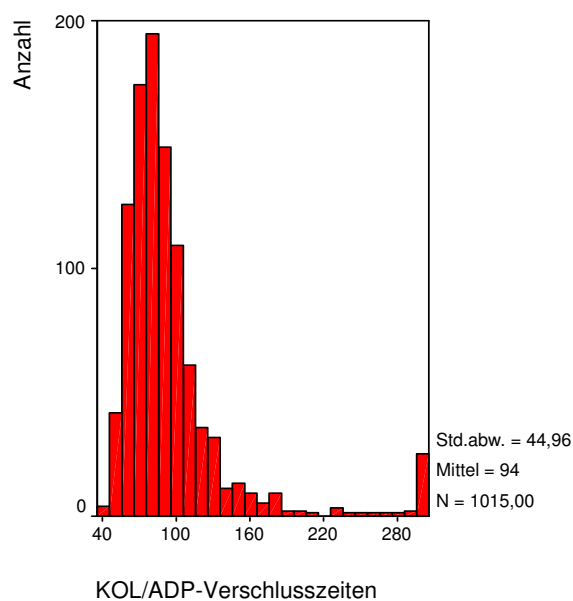


Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der KOL/ADP-Verschlusszeiten

Tab. 5 Häufigkeiten der KOL/ADP-Verschlusszeiten in den Untergruppen

n=1015	Chirurgische Patienten (%)	Internistische u neurologische Patienten (%)	Gesamtkollektiv (%)
59 – 129 s	90,3	90,0	90,0
> 129 s	9,7	10,0	10,0

n=Fallzahl

### 3.4.2.2. KOL/EPI-Verschlusszeiten

Die Verschlusszeiten der KOL/EPI-Messzelle lagen nur bei knapp 65 % der untersuchten Patienten innerhalb des von uns ermittelten Referenzbereiches. Mehr als ein Drittel (35,5 %) der KOL/EPI-Verschlusszeiten waren verlängert (KI 32,6 % - 38,4 %). Auch in den Untergruppen, den chirurgischen und nicht-chirurgischen Patienten, konnten pathologisch verlängerte Werte von etwa einem Drittel der untersuchten Patienten ermittelt werden. Die Ergebnisse zu den KOL/EPI-Verschlusszeiten sind in Abbildung 5 und Tabelle 6 gezeigt. Dabei wurden analog zu den Ergebnissen der KOL/ADP-Verschlusszeit die verkürzten und normalen Verschlusszeiten zusammengefasst und den jeweils verlängerten gegenübergestellt.

Tab. 6 Häufigkeiten der KOL/EPI-Verschlusszeiten in den Untergruppen

N=1015	Chirurgische Patienten (%)	Internistische und neurologische Patienten (%)	Gesamtkollektiv (%)
84 – 240 s	69,3	63,1	64,5
> 240 s	30,7	36,9	35,5

Wie bereits erwähnt, wurden alle über 5 min verlängerten Verschlusszeiten unter dem Wert 300 s zusammengefasst, was den hohen Balken in Abbildung 5 erklärt. Bei diesen Proben ist innerhalb der maximalen Zeit kein Verschluss der Membranöffnung eingetreten.



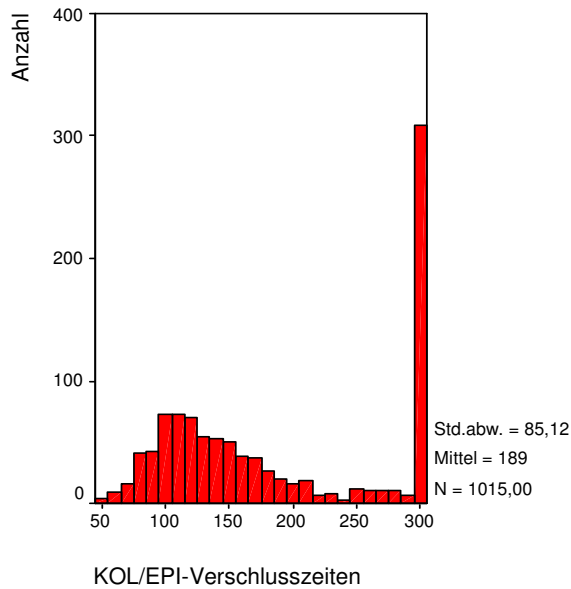


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der KOL/EPI-Verschlusszeiten

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeiten von normalen und verlängerten PFA-Verschlusszeiten im Patientenkollektiv auf. Insgesamt konnten bei knapp 8 % des Gesamtkollektives verlängerte Verschlusszeiten in beiden Messzellen ermittelt werden. Etwa 28 % der Blutproben waren für ASS-Einnahme oder die Einnahme anderer NSAR hinweisend. Dagegen zeigten 2 % eine pathologische KOL/ADP -Verschlusszeit ohne dass die KOL/EPI-Verschlusszeit verlängert war.

Tab. 7 Häufigkeiten verlängerter und normaler Verschlusszeiten

n=1015		KOL/EPI-VZ	
		Normal	Pathologisch
KOL/ADP-VZ	Normal	634 (62,5%)	280 (27,5%)
	Pathologisch	21 (2,1%)	80 (7,9%)

n= Fallzahl; VZ= Verschlusszeit, normal= innerhalb der Referenzgrenzen; pathologisch= oberhalb der Referenzgrenze

Abbildung 6 zeigt von jedem Patienten KOL/ADP- und KOL/EPI-Verschlusszeit in einem Punktdiagramm. Viele Patienten hatten eine KOL/EPI-Verschlusszeit von mehr als 300 s, welches die maximale Zeit ist, die das PFA-Testsystem messen kann. Wie auch in den Abbildungen 4 und 5 wurden diese unter dem Wert 300 s zusammengefasst.

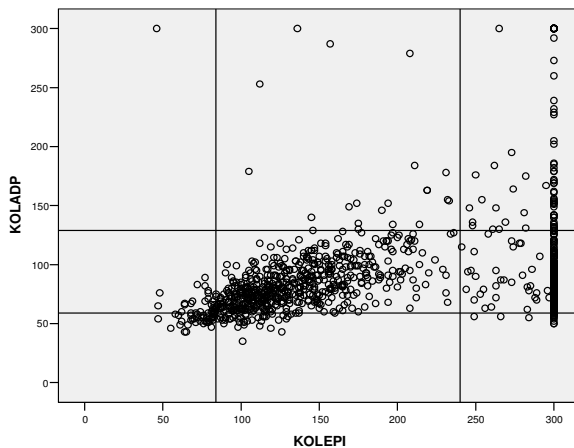


Abb. 6 KOL/ADP-, KOL/EPI-Verschlusszeiten: Dot-Plot

### 3.5. Plasmatische Gerinnungsparameter

#### 3.5.1 Thromboplastinzeit (PT, Quick-Wert)

Die Auswertung der plasmatischen Gerinnungsparameter (PT, angegeben als Quick-Wert, aPTT und Fibrinogen) ergaben in der Mehrzahl der Fälle (80 %, KI 77,5 % - 82,5 %) Werte im Referenzbereich. Etwa 13 % der Patienten hatte einen Quick-Wert der unter 70 % der Norm gefallen war (Tab. 9). Da vor operativen und anderen invasiven Eingriffen ein Quick-Wert von mindestens 50 % der Norm vom Operateur gefordert wird, ermittelten wir auch den Anteil der Patienten, deren Quick-Wert kleiner als 50 % war. Dies war bei etwa 9 % aller Patienten der Fall (Tab. 10).

Tab. 9 Häufigkeiten der plasmatischen Gerinnungsparameter

N=1015		PT < 70 %	
		Normal	Verlängert
aPTT > 35s	Normal	812 (80 %)	68 (7 %)
	Verlängert	70 (7 %)	65 (6 %)

#### 3.5.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Eine verlängerte aPTT von mehr als 35 s wurde bei 13 % (KI 10,9 %-15,1 %) der Patienten ermittelt. Analog zur PT, berechneten wir auch bei der aPTT die Anzahl der

Patienten, die nach klinischer Erfahrung mit einem erhöhten Blutungsrisiko eingestuft werden. Wird ein Schwellenwert von 50 s angenommen, zeigen gut 6 % der Patienten eine verlängerte aPTT größer als 50 s und somit ein möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko.

Werden die Werte betrachtet, die aus klinischer Erfahrung vermehrt zu peri- oder postoperativen Blutungskomplikationen führen können, reduziert sich die Häufigkeit pathologischer Parameter der plasmatischen Gerinnung auf 14 %. Dieser Wert setzt sich aus Quick-Werten <50 % und Werten der aPTT >50 s zusammen. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten normaler und pathologischer plasmatischer Gerinnungsparameter in den im klinischen Alltag geforderten Grenzen.

Tab. 10 Häufigkeiten der plasmatischen Gerinnungsparameter mit erhöhter Blutungsgefahr

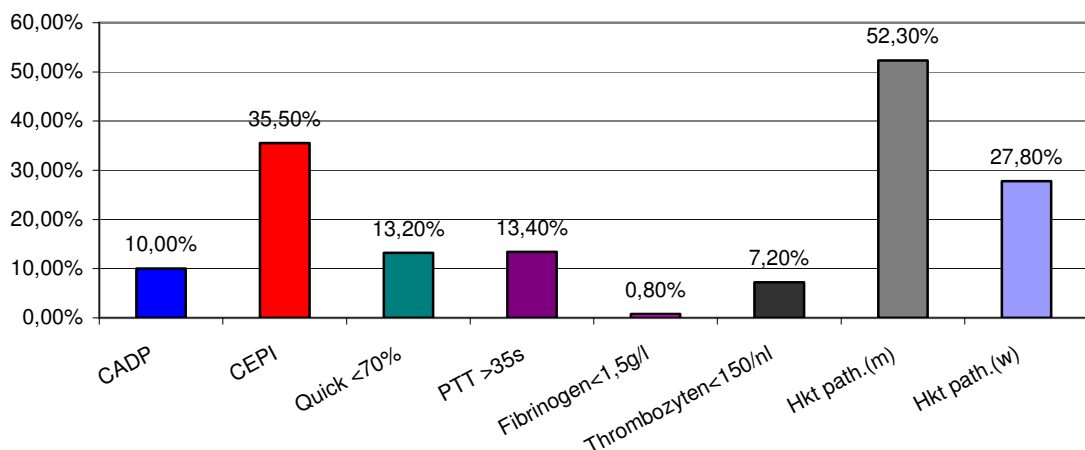
N=1015		PT < 50 %	
		Normal	Verlängert
aPTT > 50 s	Normal	874 (86,1 %)	77 (7,6 %)
	Verlängert	52 (5,1 %)	12 (1,2 %)

### 3.5.3. Fibrinogen

Als einen weiteren Wert der plasmatischen Gerinnung wurde das Fibrinogen im Plasma betrachtet. Dieser wurde bei insgesamt 363 Patienten bestimmt, was etwa 36 % der Studienpopulation ausmacht. In dieser Untergruppe zeigte sich bei 73 % ein Fibrinogenspiegel im Normbereich (1,5-4,5 g/l). Bei weniger als 1 % konnte ein Fibrinogenwert unter 1,5 g/l ermittelt werden (Abb. 7). Die anderen Fälle spiegeln am ehesten eine Hochregulation dieses Proteins im Sinne einer Akut-Phase-Reaktion wieder.

### 3.6. Häufigkeiten von primären Hämostase- und plasmatischen Gerinnungsparametern im Vergleich

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeiten pathologischer Ergebnisse der primären und sekundären Hämostaseparameter in der Studienpopulation.



**Abb. 7** Häufigkeitsverteilung pathologisch ausgefallener primärer Hämostaseparameter und Parameter der plasmatischen Gerinnung. CADP: KOL/ADP-Verschlusszeiten >129 s, CEPI: KOL/EPI-Verschlusszeiten >240 s, Hkt path.(m): Verringerter Hämatokrit (Männer) < 42 %, Hkt path.(w): verringerter Hämatokrit (Frauen) < 36 %

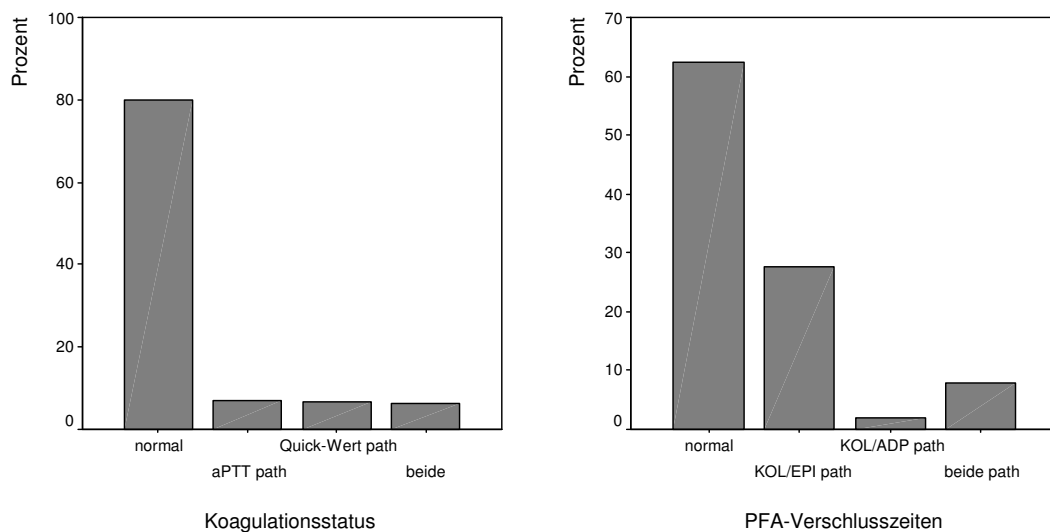
Insgesamt konnte bei 563 Patienten (55,5 %) ein normaler Gerinnungsstatus und normale PFA-Verschlusszeiten ermittelt werden. 20 % (KI 17,5 %- 22,5 %) der Patienten zeigten pathologische Werte in einem oder mehreren Gerinnungsparametern der sekundären Hämostase (aPTT und PT). Demgegenüber stehen knapp 38 % (KI 34,5 % - 40,5 %) der Patienten, die eine Verlängerung in einer oder beiden PFA-Messzellen als Parameter der primären Hämostase zeigten. 7 % zeigten sowohl im plasmatischen als auch im primären Gerinnungsstatus pathologische Laborparameter. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Verteilung der primären Hämostaseparameter und des plasmatischen Gerinnungsstatus (PT, aPTT) in der Studienpopulation.

**Tab. 11** Kreuztabelle der Häufigkeiten primärer und sekundärer Gerinnungsparameter

N=1015		PFA-Verschlusszeiten	
		Normal	Verlängert
Plasmatische Gerinnung (PT, aPTT)	Normal	563 (55,5%)	311 (30,6%)
	Verlängert	71 (7,0%)	70 (6,9%)

PFA-Verschlusszeiten beinhalten sowohl die Verschlusszeiten der KOL/ADP- als auch der KOL/EPI-Messzelle

Das Verhältnis normaler und pathologischer Parameter ist sowohl für die primäre Hämostase als auch für den sekundären Gerinnungsablauf in Abbildung 8 als Balkendiagramm dargestellt. Während bei etwa 14 % der Patienten eine relevante Störung der plasmatischen Gerinnungsparameter ermittelt wurde, zeigte gut jeder dritte Patient (37,6 %) eine verlängerte PFA-Verschlusszeit. Es liegen also doppelt so häufig messbare Störungen der primären Hämostase vor als Störungen der plasmatischen Gerinnungsparameter.



**Abb. 8** Prozentualer Anteil pathologischer und normaler Gerinnungsparameter der plasmatischen Gerinnung (aPTT und PT) und der primären Hämostase (PFA-Verschlusszeiten) im Vergleich.

aPTT path= aPTT >35s; Quick-Wert path= Quick-Wert (Prothrombinzeit) <70%, beide path= beide angegebenen Parameter im pathologischen Bereich; KOL/EPI path= KOL/EPI-Verschlusszeit >240 s; KOL/ADP path= KOL/ADP-Verschlusszeit >129 s

### 3.7. Einfluss von Medikamenten auf die Gerinnungsparameter

#### 3.7.1. Phenprocoumon (z.B. Marcumar®)

141 Patienten (14 %) wiesen deutlich pathologische Koagulationsparameter auf. Bei mehr als 80 % dieser Patienten war eine die Gerinnung beeinflussende Medikation, wie die Gabe von Heparin (z.B. bei V.a. akutes Koronarsyndrom) oder die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, die Ursache für auffällige Parameter.

79 Patienten (7,8 % des Gesamtkollektives) erhielten eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon. Bei 70 Patienten (88,6 % der antikoagulierten Patienten) konnte die

verkürzte PT, also ein verminderter Quick-Wert, durch die Einnahme oraler Antikoagulantien erklärt werden. Nahezu 7 % aller Patienten zeigten einen pathologisch erniedrigten Quick-Wert, ohne dass dies auf die Einnahme von Phenprocoumon zurückzuführen war. 11,4 % der Patienten, die Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) einnahmen, hatten einen Quick-Wert im Normbereich (Abb. 9).

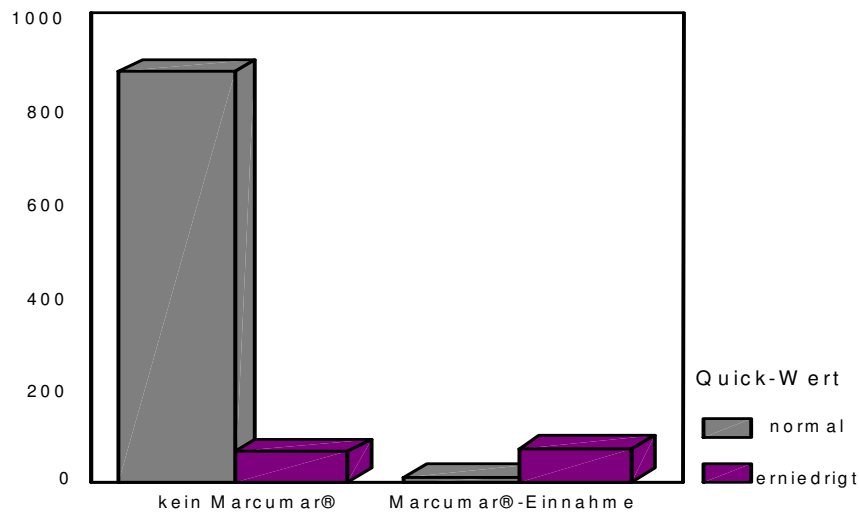


Abb. 9 Häufigkeiten von normalen und pathologischen Quick-Werten mit und ohne Phenprocoumon (Marcumar®)

### 3.7.2. Heparin

Von etwa 10 % (98) der Patienten, die Heparin bekamen, zeigten 81 (82,7 %) eine pathologisch verlängerte aPTT (>35 s). 5,4 % aller Patienten zeigte eine verlängerte aPTT, ohne dass dies auf eine Heparinapplikation zurückzuführen war.

Wird die Medikation der Patienten betrachtet, so lassen sich die pathologischen Gerinnungsparameter in den meisten Fällen erklären (Tab. 12). Nur 2,6 % der Studienteilnehmer (26 von 1015) zeigten eine nicht durch die aktuelle Medikation erklärbare pathologische PT oder aPTT.

Tab. 12 Die aktuelle Medikation erklärt die pathologischen PT- und aPTT-Ergebnisse in der Mehrzahl der Fälle

n=141	Medikation	
	Erklärt path. Ergebnisse	Erklärt path. Ergebnisse nicht
PT-,aPTT-Werte abnorm	115 (81,6%)	26 (18,4%)

### 3.7.3. Azetylsalizylsäure

227 Patienten (22,4 %) bekamen ASS oder gaben eine ASS-Einnahme vor der Blutentnahme an. In der gesamten Studienpopulation nahmen 18,8 % 100 mg und 3,5 % der Patienten 300 mg oder eine höhere Dosis ASS ein. In den Untergruppen konnte im chirurgischen Kollektiv eine ASS-Einnahme von gut 16 % und in der Gruppe internistischer und neurologischer Patienten eine ASS-Einnahme von 33 % ermittelt werden. 12 % der Patienten mit normaler KOL/EPI-Verschlusszeit nahmen ASS ein.

Die KOL/EPI-Messzelle zeigt sich als sehr sensitiver Parameter für die Einnahme von ASS. (Tab. 13). In 66 % war die KOL/EPI-Verschlusszeit deutlich verlängert. 64 % der Patienten zeigten nach Einnahme von 100 mg verlängerte Verschlusszeiten, demgegenüber konnte sogar bei 72 % nach 300 mg oder höherer ASS-Dosierung eine Verlängerung ermittelt werden. Normale KOL/EPI-Verschlusszeiten wurden bei knapp 34 % der Patienten, die ASS eingenommen hatten, beobachtet. Die KOL/ADP-Verschlusszeit wurde, wie zu erwarten, durch ASS nicht beeinflusst und bei nur 27 (12 %) Patienten nach ASS-Einnahme verlängert, wobei nur bei einem Patienten nach ASS-Einnahme eine alleinige Verlängerung in der KOL/ADP-Messzelle zu beobachten war. Nahezu 30 % der Patienten (32) ohne ASS-Einnahme zeigte verlängerte Verschlusszeiten in einer oder beiden Messzellen.

Tab. 13 Absolute Häufigkeiten der PFA-Verschlusszeiten bei ASS-Einnahme

		ASS-Einnahme			Gesamt
		keine Einnahme	100 mg	≥300mg	
PFA-Verschlusszeiten	Normal	556	67	10	633
	KOL/EPI path	157	102	21	280
	KOL/ADP path	20	1	0	21
	beide path	55	21	5	81
Gesamt		788	191	36	1015

Referenzbereich KOL/ADP-Verschlusszeiten 59-129 s, KOL/EPI-Verschlusszeiten 84-240 s

Beim Vergleich unterschiedlicher ASS-Dosierungen konnte kein Unterschied in der Verlängerung der KOL/EPI-Verschlusszeiten festgestellt werden. Die Korrelation zwischen PFA-Verschlusszeiten und unterschiedlicher ASS-Dosierung stellte sich als nicht signifikant dar.

### 3.7.4. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und andere Analgetika

Die Anzahl der Patienten, die andere Schmerzmedikamente einnahmen ist gering. So gaben 22 aller Patienten (2 %) eine Paracetamol-, 19 (1,9 %) Diclofenac- und 31 (3 %) Metamizol-Einnahme an. Somit ist die Relevanz verlängerter Verschlusszeiten bei der Einnahme oben genannter NSAR und der anderen genannten Analgetika schwer zu beurteilen. Wird zum Vergleich das Verhalten der PFA-Verschlusszeiten nach ASS-Einnahme betrachtet, so findet sich dort eine ähnliche Verteilung, wobei sich die Ergebnisse aufgrund der Häufigkeiten sicherer interpretieren lassen. Insgesamt nahmen 30 % aller Patienten ASS, 11 % andere NSAR (ASS ausgenommen) ein.

174 von 308 Personen (56,5 %), die ASS oder andere NSAR einnahmen, zeigten pathologisch verlängerte PFA-Verschlusszeiten, was den NSAR-Effekt vor allem auf die KOL/EPI-Verschlusszeit widerspiegelt. Allerdings konnte bei 134 Patienten kein Effekt dieser Medikamente auf die KOL/EPI-Verschlusszeit beobachtet werden, ebenso wie 207 Patienten auffällige primäre Gerinnungsparameter zeigten, ohne dass die Einnahme von NSAR zu erheben war (Tab. 14).

Tab. 14 Auswirkung von NSAR auf die PFA-Verschlusszeiten

n=1015		NSAR-Medikation	
		Ja	Nein
PFA-Verschlusszeiten	Pathologisch	174 (17,1%)	207 (20,4%)
	Norm	134(13,2%)	500 (49,3%)

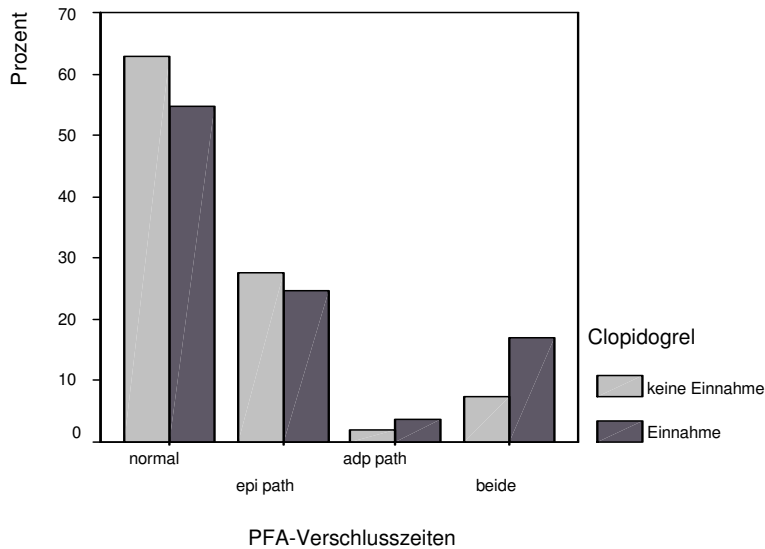
### 3.7.5. Clopidogrel

Insgesamt nahmen 53 (5,2 %) aller Patienten den ADP-Rezeptorantagonisten Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) ein. Die meisten Patienten (54,4 %) zeigten normale Verschlusszeiten nach Clopidogrel-Einnahme, knapp 25 % eine Verlängerung der KOL/EPI-Verschlusszeit, 17 % eine Verlängerung der Verschlusszeit in beiden Messzellen. Die absoluten Häufigkeiten der PFA-Verschlusszeiten nach Clopidogrel-Einnahme sind in Abbildung 10 dargestellt.

Von 13 Patienten, die unter Clopidogrel-Einnahme eine verlängerte KOL/EPI-Verschlusszeit zeigten, nahmen sieben Patienten gleichzeitig ASS ein, so dass die



Verlängerung der Verschlusszeiten am ehesten auf die ASS-Einnahme zurückführen ist.



**Abb. 10** Häufigkeiten der PFA-Verschlusszeiten bei Clopidogrel-Einnahme, normal: normale Verschlusszeiten, EPI path: verlängerte KOL/EPI-Verschlusszeiten, ADP path: verlängerte KOL/ADP-Verschlusszeit, beide: pathologische Verlängerung der Verschlusszeiten beider Messzellen

### 3.8. Blutungsanamnese

Es wurde versucht bei allen Patienten eine standardisierte Blutungsanamnese in Form eines Fragebogens (Abb. 11) zu erheben. Aus verschiedenen Gründen war dies nicht möglich und die Blutungsanamnese konnte nur bei insgesamt 550 (54,2 %) Patienten erhoben werden. Jede mit „Ja“ beantwortete Frage wurde als positive Blutungsanamnese eingestuft. Von den erhobenen Blutungsanamnesen fielen 100 (ca. 18 %) positiv aus.

### Blutungsanamnese

1. Sind bei Ihnen angeborene oder erworbenen Störungen der Blutgerinnung bekannt?
2. Leiden Sie häufig unter:
  - blauen Flecken (ohne adäquaten Anlass),
  - Zahnfleischbluten,
  - Nasenbluten,
  - verlängerter oder starker Blutung nach leichten Verletzungen,
  - verlängerter oder starker Periodenblutung?
3. Kam es in der Vergangenheit zu starken Blutungen während eines chirurgischen Eingriffs?
4. Sind Störungen der Blutgerinnung in Ihrer Verwandtschaft bekannt?

Alle Fragen konnten mit JA, NEIN oder NICHT BEKANNT beantwortet werden.

Abb. 11 Die Fragen der Blutungsanamnese

#### **3.8.1. Blutungsanamnese und Gerinnungsparameter**

Tabelle 15 zeigt die Häufigkeiten pathologischer Gerinnungsparameter bei positiver oder negativer Blutungsanamnese. Es konnte keine Korrelation zwischen einem pathologischen Ausfall der primären Hämostase- oder der plasmatischen Gerinnungsparameter und einer auffälligen Blutungsanamnese gefunden werden. Der berechnete Likelihood-Quotient eines positiven Testergebnisses beträgt 1,05.

Tab. 15 Kreuztabelle von Häufigkeiten pathologischer Gerinnungsparameter bei positiver oder negativer Blutungsanamnese

N=550		PT, aPTT und PFA-Verschlusszeiten	
		Pathologisch	Normal
Blutungsanamnese	Positiv	58 (10,6%)	42 (7,6%)
	Negativ	232 (42,2%)	218 (39,6%)

### 3.8.2. Blutungs- und Medikamentenanamnese deuten auf pathologische Gerinnungsparameter hin

Die Häufigkeiten pathologischer Gerinnungstests bei positiver Blutungsanamnese und Einnahme von gerinnungswirksamen Medikamenten (Vitamin-K-Antagonisten, Heparin, ASS und andere NSAR) stellt Tabelle 16 dar.

Tab. 16 Häufigkeiten von Gerinnungsparametern bei positiver Blutungs- und Medikamentenanamnese

n=550		PT, aPTT, PFA-Verschlusszeiten	
		Pathologisch	Normal
Blutungs- oder Medikamentenanamnese	Positiv	193 (35,1%)	84 (15,3 %)
	Negativ	97 (17,6 %)	176 (32 %)

Werden Blutungs- und Medikamentenanamnese zusammengefasst beträgt die Sensitivität 0,71, die Spezifität ist mit 0,59 deutlich geringer. Aus oben dargestellter Tabelle (Tab.16) ergibt sich ein negativ prädiktiver Wert von 0,65 und ein positiv prädiktiver Wert von 0,72.

Wird in der positiven Blutungsanamnese die aktuelle Einnahme von ASS, NSAR, Heparin oder Phenprocoumon mit einbezogen, erhöht sich das Verhältnis von korrekt eingeordneten Patienten deutlich, sodass sich die Likelihood-Ratio eines positiven Testergebnisses auf 1,8 erhöht. Bei positiver Blutungsanamnese oder Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten, steigt die Wahrscheinlichkeit pathologische primäre oder sekundäre Gerinnungsparameter bei einem Patienten zu diagnostizieren auf fast das Doppelte.

## 4. Diskussion

Störungen des Gerinnungsablaufes gehören zum klinischen Alltag fast jeder Fachrichtung. Doch wie häufig liegen Störungen der primären Hämostase und der plasmatischen Gerinnung überhaupt vor? Eine Antwort in der gegenwärtigen Literatur zu finden gestaltet sich nicht einfach. Viele Studien untersuchen ein stark selektiertes Patientengut, geringe Fallzahlen oder aber nur einen Teilaspekt der Gerinnungsabläufe (*Eika et al., 1978; Rapaport, 1983; Rohrer et al., 1988; Gravlee et al., 1994; Kundu et al., 1994; Kussmann et al., 1997; Rand et al., 1998; Pruß et al., 1999; Thommen et al., 1999; Heinke und Kussmann, 2000; Triplett, 2000; Schramm et al., 2001; Serebruany et al., 2001; Willemin et al., 2002*). Es fehlt also eine Arbeit, welche die Häufigkeiten sowohl der plasmatischen als auch der primären Hämostasestörungen in einem großen, breitgefassten Patientenkollektiv untersucht.

Die Vorteile dieser Studie liegen zum einen darin, dass die Ergebnisse auf Grund des beobachteten Patientenkollektivs auf viele Gegebenheiten anwendbar und übertragbar und somit zu verallgemeinern sind. Zum anderen konzentriert sich diese Studie vor allem auf eine wichtige Frage: Ist es sinnvoll die Thrombozytenfunktion in einem Screeningtest direkt bei Aufnahme zu untersuchen? Weiterhin wird geklärt, wie der Einfluss gerinnungshemmender Medikation auf Gerinnungsparameter zu bewerten ist. Zudem geht diese Studie der Frage nach, wie sinnvoll die Blutungsanamnese ist, um einen normalen Gerinnungsstatus abzubilden.

### 4.1. Primäre Gerinnungsstörungen sind häufig

Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass vor allem Störungen der primären Hämostase häufig sind. Die Anzahl der Patienten, die eine verlängerte PFA-Verschlusszeit aufzeigten war mit fast 38 % extrem hoch. Zwei andere Studien bestimmten ebenfalls in einem großen Patientenkollektiv die PFA-Verschlusszeiten. Die eine Studie untersuchte Patienten vor elektiven chirurgischen Eingriffen (*Koscielny et al., 2004*), die andere bezog sich auf Patienten, die in einem (einer Universitätsklinik angegliederten) tertiären Versorgungszentrum behandelt wurden (*Ortel et al., 2000*). Die Anzahl der Patienten mit beeinträchtigter Thrombozytenfunktion zeigte in diesen Studien retrospektiv eine Spannbreite zwischen 5 % - 37 %. In der Studie von Ortel et

al. waren verschiedene Kliniken mit einem hohen Anteil an schwer erkrankten Patienten mit für die Blutgerinnung relevanter Medikation (z.B. onkologische, hämatologische Kliniken) eingeschlossen, was eine große Anzahl an Thrombozytenfunktionsstörungen erwarten ließ.

Der relativ große Anteil an auffälligen Parametern der Thrombozytenfunktion in unserem Patientengut war umso überraschender, da hier ein unselektiertes Patientengut betrachtet wurde. Es muss jedoch bedacht werden, dass ein Großteil der untersuchten Patienten ein mittleres Alter von mehr als 60 Jahren hatte. In diesem Alter sind oftmals kardiovaskuläre Erkrankungen bereits manifest, welche die Einnahme gerinnungsinhibierender Medikamente erfordern.

#### **4.2. Plasmatische Gerinnungsstörungen treten seltener auf**

Pathologische Parameter der plasmatischen Gerinnung wiesen in unserer Studienpopulation mit ca. 20 % deutlich weniger Patienten auf als Störungen der primären Hämostase. Die ermittelten Häufigkeiten der pathologischen plasmatischen Gerinnungsparameter in unserem Patientenkollektiv sind in etwa mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. Der Anteil präoperativ im Sinne einer Routinediagnostik erhobener pathologischer Gerinnungsparameter in anderen Studien schwankte zwischen 6 % - 17 % (*Rohrer et al., 1988; Macpherson et al., 1993; Kussmann et al., 1997; Heinke und Kussmann, 2000; Schramm et al., 2001*). Auch die Studie von *Koscielny et al.* zeigte bei insgesamt geringem Anteil pathologischer Gerinnungsparameter, dass Thrombozytenfunktionsstörungen häufiger vorliegen als Störungen der sekundären Hämostase (*Koscielny et al., 2004*). Leider berichten *Ortel et al.* (*Ortel et al., 2000*) in ihrer Studie nichts über Parameter der plasmatischen Gerinnung, sodass kein direkter Vergleich mit dieser Studie möglich ist.

Sogenannte Behandlungsgrenzen für bestimmte Parameter existieren aus klinischer Erfahrung heraus, ohne dass es statistisch relevante Studienergebnisse gibt, obwohl ein offizielles Festsetzen solcher Behandlungsgrenzen bereits gefordert wurde (*Schramm et al., 2001*). Werden als Schwellenwerte solche Behandlungsgrenzen angenommen, wie sie nach klinischer Erfahrung vor operativen Eingriffen gefordert werden, nämlich eine aPTT <50 s, ein Quick-Wert >50 % und eine Thrombozytenzahl >50/nl, so zeigen in

unserem Patientenkollektiv nur etwa 14 % eine schwerere Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung auf. Dies ist immer noch deutlich mehr als die von Schramm et al. beschriebenen 7 %, doch ebenso deutlich weniger als die pathologischen Parameter der primären Hämostase (*Schramm et al., 2001*). Da für die zur Bestimmung der primären Hämostase ermittelten PFA-Verschlusszeiten noch keine klinischen Erfahrungswerte hinsichtlich einer klinisch bedeutsamen Blutungsneigung ermittelt wurden, kann hierfür keine Aussage getroffen werden.

### **4.3. Unterschiedliche Dosierungen von ASS**

Wie schon aus früheren Studien bekannt, hat die ASS-Einnahme keine Auswirkung auf die KOL/ADP-Verschlusszeit (*Mammen et al., 1998; Feuring et al., 1999; Harrison et al., 1999; Homoncik et al., 2000; Wuillemin et al., 2002*). Dies kann auch mit unseren Ergebnissen gezeigt werden. Die Auswirkung auf die KOL/EPI-Verschlusszeit (im Sinne einer Verlängerung) nach ASS-Einnahme ist unumstritten und durch andere Untersuchungen belegt (*Mammen et al., 1995; Mammen et al., 1998; Homoncik et al., 2000, Favaloro, 2002; Haubelt et al., 2004*).

Bei der kardiovaskulären Prophylaxe mit ASS werden meist 100 mg/d, z.T. auch bis 300 mg/d eingesetzt (*Eder et al., 2007*). Als Schmerztherapeutikum wird dieser Wirkstoff jedoch durchaus in höheren Dosierungen verabreicht. Früher wurden zur Fiebersenkung und massiven antiphlogistischen Therapie sogar Dosierungen bis zu 8 g ASS pro Tag empfohlen. So war auch von Interesse, ob verschieden hohe ASS-Dosierungen die Verschlusszeiten möglicherweise unterschiedlich beeinflussen. In dieser Studie wurden ASS – Dosierungen von 100 mg bis 500 mg betrachtet.

Die Auswirkungen bei Einnahme unterschiedlicher Dosierungen von ASS auf die KOL/EPI-Verschlusszeit werden in der Literatur kontrovers beurteilt und diskutiert (*Haubelt et al., 2005 [a]*). Die Sensitivität der KOL/EPI-Verschlusszeit gegenüber einer ASS-Therapie wird in einigen Studien als von der Dosis und der verwendeten Natriumzitratkonzentration der Pufferlösung abhängig beschrieben (*von Pape et al., 2000; Wuillemin et al., 2002*). Wuillemin et al. zeigten, dass nach Einnahme von 100 mg ASS (gesunde Probanden ohne Vormedikation) die Verschlusszeiten in der KOL/EPI-Messzelle weniger deutlich (nicht signifikant) verlängert waren, als nach der

Einnahme von 300 mg oder 500 mg ASS (*Wuillemin et al., 2002*). In weiteren Studien zeigten nur 31 % der Patienten nach Einnahme von 100 mg ASS, jedoch 79 % der gesunden Probanden, die 750 mg ASS einnahmen, verlängerte KOL/EPI-Verschlusszeiten (*Marshall et al., 1997; Feuring et al., 1999*).

In unserer Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede nach der Einnahme verschieden hoher ASS-Dosierungen festgestellt werden. Eine Aussage darüber ist allerdings nur begrenzt möglich, da nur etwa 16 % der Patienten 300 mg ASS einnahmen, was etwa 4 % des gesamten Studienkollektivs ausmacht. Dennoch lässt sich ein Trend erkennen, dass bei höherer Dosierung auch höhere Verschlusszeiten resultieren. Die Fallzahlen dieser Studie sind jedoch zu gering um eine gesicherte Aussage zu treffen.

#### **4.4. Beeinflussung der pathologischen Gerinnungsparameter durch die aktuelle Medikation**

In den meisten Fällen konnte das Auftreten der pathologischen plasmatischen Gerinnungsparameter durch die Einnahme von Medikamenten erklärt werden. Die Anzahl pathologischer Testergebnisse ohne die Einnahme beeinflussender Medikamente war gering. Bei 18 % dieser Patienten konnte der pathologische Wert von aPTT und PT nicht auf die Einnahme von Medikamenten (Heparin oder Phenprocoumon) zurückgeführt werden (Tab. 12).

In einer Studie von Kussmann et al. konnten zwei Drittel der als pathologisch erfassten Gerinnungsparameter durch die Einnahme von Medikamenten wie z.B. Phenprocoumon oder Heparin erklärt werden (*Kussmann et al., 1997*). Dies waren in unserer Studie mit ca. 80 % sogar deutlich mehr Patienten, deren auffällige Parameter auf eine gerinnungshemmende Medikation zurückzuführen waren.

Das Bild ändert sich jedoch, wenn die Beziehung zwischen der Einnahme von Medikamenten, welche die Plättchenfunktion beeinträchtigen, und pathologischen PFA-Verschlusszeiten betrachtet wird (Tab. 13). Im Gegensatz zur engen Wechselbeziehung zwischen Medikamenteneinnahme und plasmatischer Gerinnung, entspricht der

berechnete positiv prädiktive Wert für pathologische PFA-Verschlusszeiten nach ASS-Einnahme überraschenderweise lediglich 66 %.

Nachdem vorangegangene Studien ein zuverlässiges Erkennen von ASS-induzierten Thrombozytendysfunktionen mit dem PFA-Testsystem zwischen 79 % - 95 % ermittelten, erscheint der in dieser Analyse ermittelte Wert eher gering (*Marshall et al., 1997; Mammen et al., 1998*). Ein entscheidender Wert dieser Analyse ist der Anteil unauffälliger PFA-Verschlusszeiten bei Patienten, die kein ASS einnahmen (ca. 88 %.)

Diese Ergebnisse unterscheiden sich stark von denen, die von *Koscielny et al.* und *Ortel et al.* publiziert wurden. Sicherlich muss bedacht werden, dass bei Studien, die auf einem chirurgischen Patientengut basieren, nur wenige Patienten ASS oder andere Antikoagulantien einnehmen. In der Regel werden Patienten angehalten, einige Tage vor operativen Eingriffen jegliche gerinnungsinhibierende Medikation abzusetzen. Dieser Sachverhalt könnte hauptsächlich die großen Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen der Berliner Studie (*Koscielny et al., 2004*) erklären.

Welche Gründe könnte es für den großen Anteil nicht begründbarer pathologischer PFA-Verschlusszeiten in unserer Studie geben? Zum einen muss bedacht werden, dass Patienten sich nicht an die Einnahme von ASS oder ASS-enthaltenden Medikamenten (z.B. aufgrund einfacher Kopfschmerzen oder Unwohlsein) erinnern konnten und es auf diese Weise zu einem Bias in der Auswertung kommen konnte. Zum anderen könnten andere Medikamente (z.B. Antibiotika, Valproinsäure), die in unserer Auswertung nicht berücksichtigt wurden, die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt haben (*Kreuz et al., 1990*). Weiterhin nehmen Patienten insbesondere frei verkäufliche azetylsalicylsäurehaltige Medikamente oder NSAR ein, häufig aus Unwissenheit über die potentiell blutungsfördernden Inhaltsstoffe. Zu guter letzt könnte auch über den Einfluss von schweren oder akuten Allgemeinerkrankungen auf die Plättchenfunktion spekuliert werden (*Escolar et al., 1999; Homoncik et al., 2000; Levi, 2004; Ziegler et al., 2005*).



#### 4.5. ASS-Resistenz und Thrombozytenfunktion

Einige Arbeitsgruppen befassten sich mit dem „Versagen des pharmakologischen Effektes von Aspirin“, um den Versuch einer Definition dieses Sachverhaltes von Wong und Mitarbeitern aufzugreifen (*Wong et al., 2004*). Der Ausdruck ASS-Resistenz oder ASS-Nonresponder wird für Patienten verwendet, die klinisch keine antithrombozytäre Wirkung auf ASS zeigen. Dabei tritt die Ursache für die fehlende Wirkung in den Hintergrund. Svenstrup Poulsen et al. diskutierten das klinische Phänomen und den möglichen Mechanismus der ASS-Resistenz und schlugen eine Definition vor, die eine reversible oder irreversible pharmakologische oder funktionelle Resistenz beinhaltet, da die Ursache für das „Behandlungsversagen“ multifaktoriell zu sein scheint (*Coma-Canella et al., 2005; Svenstrup Poulsen et al., 2005*).

Die ASS-Resistenz ist jedoch ein wichtiger Faktor, der sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung zunehmend Beachtung findet. Dass ein mögliches Nichtansprechen mancher Patienten auf ASS ein therapeutisches Problem in der Klinik darstellt, wird an mehreren Stellen diskutiert (*Smout und Stansby, 2002; Grundmann et al., 2003; Cattaneo, 2004; Svenstrup Poulsen et al., 2005*). In unserer Studie hatten 34 % der Patienten, die eine ASS-Einnahme angaben, normale PFA-Verschlusszeiten. Einige dieser Patienten könnten sogenannte ASS-Nonresponder sein. Andere Studien zeigten ein Nichtansprechen der Therapie bei bis zu 40 % einer Patientenpopulation mit kardiovaskulären oder neurologischen Erkrankungen (*Tarjan et al., 1999; Grundmann et al., 2003, Hobikoglu et al., 2005*). In der aktuellen Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Daten in Bezug auf die Prävalenz der ASS-Resistenz. Diese schwankt zwischen 6 % und 60 % in Risikopopulationen (*Peters et al., 2001; Gum et al., 2003; Cotter et al., 2004; Mani und Lindhoff-Last, 2006; von Pape et al., 2007*).

Es gibt jedoch auch Patienten, die trotz einer adäquaten Plättchenaggregation in vivo eine in-vitro-Resistenz zeigen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Loreth et al. zeigte, dass verlängerte PFA-Verschlusszeiten bei nachweislich gesunden Probanden durch eine citrat-induzierte Abnahme von Calcium, welches zwar nur einen geringen Einfluss auf die Thrombozytenaktivierung und –aggregation hat, in vitro zu einem pathologischen Testergebnis führen kann (*Loreth et al., 2008*). Neben der in-vitro bestimmten ASS-Resistenz muss auch an die Möglichkeit einer mangelnden

Compliance mancher Patienten gedacht werden, welches einen Erklärungsansatz für normale Ergebnisse trotz positiver Medikamentenanamnese bieten kann (*Cotter et al., 2004*).

Ob die Anzahl von Patienten in unserem Kollektiv, die trotz Einnahme von ASS oder NSAR keine pathologischen Verschlusszeiten zeigten, auf eine ASS-Resistenz oder auf andere Gründe zurückzuführen ist, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden und muss offen bleiben. Obwohl die Einnahme von ASS eine pathologische Thrombozytenfunktion erwarten ließe, kann eine verlängerte KOL/EPI-Verschlusszeit keinen sicheren Hinweis auf die Einnahme von ASS geben.

Nach einer Studie von Wenzel et al. zeigt die KOL/EPI-Verschlusszeit zudem eine höhere Sensitivität und Spezifität bei ASS-Respondern als bei ASS-Nonrespondern. Daher ist das PFA-Testsystem zwar eine schnelle und einfache Screeningmethode, jedoch sollte bei klinisch nicht erklärbaren Konstellationen die Messung von Tromboxan B2 nach in vitro Plättchenaktivierung erfolgen (*Wenzel et al., 2008*).

Mittlerweile stehen neben der Aggregometrie und dem PFA®-100 andere Testsysteme z.B. das Multiplate-System® (Dynabite medical, München) zur Verfügung, um die Thrombozytenfunktion zu untersuchen. Dieses kann im Gegensatz zum PFA®-100-Testsystem auch die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Clopidogrel erkennen. Auch wenn dies beim PFA-Testsystem ebenfalls zu erwarten wäre, zeigt sich keine Beeinflussung der KOL/ADP-Verschlusszeiten durch ADP-Rezeptorantagonisten (*Hezard et al., 2002; Mueller et al., 2003; Golanski et al., 2004; Weber et al., 2008*). Eine neue Messzelle soll nun auch für das PFA®-100-Testsystem das Screenen für ADP-Rezeptorantagonisten ermöglichen (*Linnemann et al., 2008, Rechner et al., 2008[a], Rechner et al., 2008[b]*).

Es fehlen allerdings prospektive klinische Studien, um die Frage des am besten geeigneten Testsystems in Hinblick auf die klinisch relevanten ASS-Nonresponder zu beantworten. Abhängig vom jeweils verwendeten Testsystem, werden unterschiedliche Patienten als ASS-Nonresponder definiert (*von Pape et al., 2007*).

Patienten, die von einer ASS-Resistenz betroffen sind, profitieren möglicherweise von einer alternativen oder zusätzlichen Thrombozyten inhibierenden Therapie. Diesen Patienten kann mit Hilfe von Thrombozytenfunktionstests das langfristige Einnehmen von Medikamenten, die ihnen aufgrund einer möglicherweise vorliegenden Resistenz nicht nutzen können, erspart werden (*Feuring et al., 2005; Harrison, 2005; von Pape et al., 2007*).

#### **4.6. Häufigkeiten der Einnahme von ASS und Phenprocoumon**

Ein interessanter Nebenaspekt dieser Studie ist die Anzahl der ins Krankenhaus eingewiesenen Patienten mit einer Dauerantikoagulation wie z.B. Phenprocoumon oder ASS. Auch darüber konnten im Vorfeld der Untersuchung kaum Daten in der öffentlich zugänglichen Literatur gefunden werden. In einer Studie wurden 30 % einer Studienpopulation aufgrund der Einnahme von ASS oder NSAR aus der Auswertung ausgeschlossen (*Macpherson et al., 1993*). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen ähnlichen Anteil an Patienten (30 %), die ASS oder andere NSAR eingenommen haben.

Im Vergleich dazu erhielten knapp 8 % (79 Patienten) eine ständige orale Antikoagulation mit Phenprocoumon. Auch anhand dieser Zahlen ist anzunehmen, dass Störungen der primären Hämostase allein vom Gesichtspunkt der Medikation eher zu erwarten sind als plasmatische Gerinnungsstörungen.

#### **4.7. Aussage der Blutungsanamnese über pathologische Gerinnungsparameter**

Auffälligkeiten in den Gerinnungsparametern sei es durch verlängerte PFA-Verschlusszeiten oder durch pathologische PT oder aPTT, die nicht durch Medikamente zu erklären sind, könnten ihre Ursache in angeborenen oder erworbenen hämorrhagischen Diathesen haben. Bei 550 Studienteilnehmern war es möglich zusätzlich eine Blutungsanamnese anhand eines Fragebogens zu erheben, welcher die klinischen Zeichen von Gerinnungsstörungen erfragte (s. Abb. 9). Aus verschiedenen Gründen war es bei manchen Patienten nicht möglich die vorgesehene Blutungsanamnese zu erhalten. Zum einen konnte in der Notaufnahme aus organisatorischen Gründen nicht bei jedem Patienten die Blutungsanamnese auf dem dafür vorgesehenem Fragebogen schriftlich festgehalten werden, zum anderen waren die

Patienten, die nochmals auf den Stationen aufgesucht wurden z.T. wieder entlassen oder aufgrund von Untersuchungen nicht anzutreffen.

Die befragten Patienten zeigten keine wesentlichen Unterschiede in Hinblick auf Medikation oder Häufigkeiten von Gerinnungsstörungen im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine Blutungsanamnese erhoben werden konnte. Trotz der Vergleichbarkeit der Patientengruppen mit und ohne Blutungsanamnese sind die Ergebnisse, welche die Blutungsanamnese betreffen, dennoch vorsichtig zu interpretieren.

Betrachtet man die Parameter der plasmatischen Gerinnung und die aktuelle Medikation, zeigen nur wenige Patienten eine Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung, die nicht durch eine medikamentöse Antikoagulation zu erklären ist. Es ist wahrscheinlicher, dass bei diesen verbleibenden 3 % andere Ursachen wie z.B. Lebererkrankungen oder Fehlernährung der Grund für die Veränderungen der Gerinnungsparameter sind als eine hereditäre hämophile Diathese. Dennoch wären 26 Patienten, welche pathologische Gerinnungsparameter zeigten, nicht erkannt worden, wenn die laborchemische Untersuchung allein aufgrund der aktuellen Blutungs- und Medikamentenanamnese angefordert worden wäre.

Weniger klar und deshalb von größerer klinischer Relevanz ist die große Anzahl von Patienten mit primären Hämostasestörungen. Koscielny et al. liefern überzeugende Argumente, warum die präoperative Routinediagnostik der Gerinnungsparameter aufgegeben werden kann und die Indikation zur Bestimmung der Laborparameter stattdessen aufgrund einer standardisierten Blutungsanamnese erfolgen sollte (*Koscielny et al., 2004*).

Šrámek et al. untersuchten die Relevanz einer standardisierten Blutungsanamnese zum einen bei Patienten, die in einem Fachzentrum der Hämatologie angeschlossen waren, zum anderen bei einer unselektierten Patientenpopulation ohne bekannte Gerinnungsstörungen. Eine sorgfältig ausgearbeitete Blutungsanamnese als Screeninginstrument zeigte sich in einem spezialisierten Zentrum als wenig aussagekräftig, während die meisten Patienten des unselektierten Kollektivs mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko durch ein Screening mittels Blutungsanamnese aufgezeigt werden konnten (*Šrámek et al., 1995*). Unsere Ergebnisse von akut kranken

unselektierten Patienten, welche mit dem Kollektiv von Šrámek et al. vergleichbar sind, waren überraschend.

In unserer Analyse konnte keine Korrelation zwischen einer positiven Blutungsanamnese und pathologischen Parametern der primären Hämostase oder der plasmatischen Gerinnung gefunden werden. Die Ergebnisse des Fragebogens lieferten keine zusätzlichen Informationen, die das Bestimmen von Gerinnungsparametern indizierten. Die Blutungsanamnese (Likelihood-Quotient eines positiven Testergebnisses 1,05) reicht also nicht aus, um Patienten mit vermehrtem Blutungsrisiko zu erkennen. Dieses Ergebnis widerspricht den Erkenntnissen und Schlussfolgerungen von Koscielny und Mitarbeitern (*Koscielny et al., 2004*). Hier ist jedoch auch der Unterschied zwischen akut kranken Patienten unseres Patientenkollektives und jenen Patienten der Berliner Studie zu berücksichtigen, welche sich einer elektiven chirurgischen Therapie unterzogen. Patienten, die sich einem geplanten Eingriff unterziehen sind in der Regel bezüglich Gerinnungsstörungen und anderer möglicher Begleiterkrankungen untersucht und vorbereitet.

Ergänzt man jedoch die Blutungsanamnese mit den Informationen der aktuellen Medikation, welche jede gute Anamnese selbstverständlich beinhalten sollte, steigt die Wahrscheinlichkeit eine pathologische primäre oder sekundäre Gerinnungsaktivität bei einem Patienten zu diagnostizieren auf fast das Doppelte, als dies bei einem normalen Testergebnis bei diesem Patienten zu erwarten wäre (Likelihood-Quotient 1,85). Dennoch wären 28 % der Patienten aufgrund der Anamnese trotz pathologischer Gerinnungsparameter fälschlicherweise als gerinnungsanalytisch unauffällig eingeschätzt worden.

Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer kürzlich von Koscielny und Mitarbeitern publizierten Studie, in der 27 % der Patienten mit Hämostasestörungen ohne den PFA®-100 nicht erkannt worden wären (*Koscielny et al., 2007*).

#### **4.8. Das Screenen von primären Hämostaseparametern**

Vor operativen Eingriffen oder invasiver Diagnostik, insbesondere bei endoskopischen Verfahren, wird die Bestimmung der plasmatischen Gerinnungsparameter für

unabdingbar gehalten und erlangt bei Unterlassung forensische Bedeutung im Sinne eines ärztlichen Fehlers. Für ein generelles Screenen der Gerinnungsparameter sprechen juristische Gründe. Die Daten in Form von Laborparametern können der Akte angehängt werden und sichern den Untersucher ab (*Suchman und Griner, 1986*). Zudem nimmt die Blutentnahme für die Laboruntersuchungen weniger Zeit in Anspruch als eine ausführliche Anamnese, die zwar Geld, aber keine Zeit spart, sodass sich Ärzte dieser gerne bedienen und sich auf die ermittelten Werte verlassen (*Heinke und Kussmann, 2000*).

Wie sinnvoll ist also ein generelles Screenen der Hämostaseparameter? Kritiker können anmerken, dass bis jetzt auch die bisher durchgeführte klinische Routinelabor Diagnostik, also das Bestimmen der Thrombozytenzahl und der plasmatischen Gerinnungsparameter, ausreichend war. Da jedoch nachweislich mehr Störungen der Thrombozytenfunktion vorliegen als pathologische Ergebnisse der plasmatischen Gerinnung, ist die Folgerung durchaus berechtigt, ein generelles Screenen auch bzw. vor allem der primären Hämostase einzuführen.

Einige Kliniker stellen ein generelles Screenen der Gerinnungsparameter in Frage (*Eika et al., 1978; Kaplan et al., 1985; Rohrer et al., 1988; Lind, 1991; Macpherson et al., 1993*). Untersucht wurden die Häufigkeiten plasmatischer Gerinnungsparameter im Hinblick auf mögliche Blutungskomplikationen. Der Nutzen eines generellen Screenings wurde anhand tatsächlich eingetretener Blutungsereignisse eingeschätzt. Heinke und Kussmann fanden bei nur 10 % der vorher auffälligen Patienten während eines operativen Eingriffes Blutungskomplikationen. Ein negativ prädiktiver Wert von 97 % bei dem eher seltenen Ereignis von Blutungskomplikationen (3 %) wurde als eher unbedeutend eingeschätzt (*Heinke und Kussmann, 2000*).

Kussmann et al. konnten zeigen, dass mehr als 75 % der Patienten, die unter postoperativen Blutungskomplikationen litten, präoperativ unauffällige und normale Gerinnungsparameter zeigten. Daraus zogen Kussmann und Mitarbeiter die Schlussfolgerung, dass entweder Maßnahmen und Umstände während der Operation oder eine erworbene Verdünnungskoagulopathie Ursache der Blutungskomplikationen sind. Ebenso könnten diese auf andere hämostaseologische Defekte wie z.B. das vWS zurückgeführt werden, die mit der Routinediagnostik nicht erfasst werden (*Kussmann et*

*al., 1997*). Auch die Leitlinien der British Society of Haematology empfehlen die gezielte Blutungsanamnese vor elektiven Eingriffen. Ist diese positiv, wird eine weitergehende laborchemische Untersuchung empfohlen (*Leitlinie British Society of Haematology*).

Die Untersuchung der Hämostase im allgemeinen und speziell der Thrombozytenfunktion gewinnt gerade heutzutage eine besondere Bedeutung, da die Labordiagnostik im Spannungsfeld zwischen den ökonomischen Anforderungen mit dem Gebot zielgerichteter und sparsamer Durchführung und der geforderten größtmöglichen Sicherheit für den Patienten steht. Wird die Bestimmung von plasmatischen Gerinnungsparametern bei in der Anamnese unauffälligen Patienten eingeschränkt, könnten z.T. bis zu 70 % der durchgeführten gerinnungsanalytischen Laboruntersuchungen eingespart werden (*Kaplan et al., 1985; Rohrer et al., 1988; Macpherson et al., 1993*). Der Aspekt der kostengünstigen Durchführung kann durch die Verwendung des PFA®-100 gewährleistet werden (*Francis et al., 1999*). Sein hoher negativ prädiktiver Wert spricht für ein sinnvolles Einsetzen in der Routinediagnostik von Thrombozytendysfunktionen. Durch eine einfache Screeningmöglichkeit können unnötige, häufig auch teure Tests durch eine Vorfelddiagnostik vermieden werden (*Harrison et al., 2002*).

Allen Laboruntersuchungen voran sollte immer eine kurze, schlichte aber fundierte Anamnese stehen. Bleiben dann Zweifel, sollten hämatologische Parameter gezielt untersucht werden (*Eika et al., 1978; Rapaport, 1983; Kaplan et al., 1985; Mammen et al., 1998; Pruß et al., 1999*). Bei der Anamnese bedacht werden sollte jedoch, dass viele Patienten nur unzureichend Informationen preisgeben oder mitteilen können. Viele Hämostasestörungen sind erworben, sodass der Patient über diese keine Kenntnis hat. Zudem ist die Blutungsanamnese nicht einheitlich oder standardisiert, wodurch sie aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit ineffektiv wird (*Koscielny et al., 2007*). Nach den Ergebnissen dieser Studie ist es, eine umfassende und standardisierte Blutungsanamnese vorausgesetzt, nicht notwendig die Parameter der plasmatischen Gerinnung in die Routinediagnostik mit einzuschließen. Wenn diese jedoch regelhaft bestimmt werden, sollten die primären Hämostaseparameter nicht außer acht gelassen werden.

#### **4.9. Schlussfolgerung**

In unserer Studie - aber auch in anderen Studien – war eine Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung (z.B. pathologisch veränderte PT, aPTT) nur bei wenigen Patienten festzustellen und bei diesen äußerst selten ohne positive Medikamentenanamnese. Im Gegensatz dazu war nahezu jeder Dritte von einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion, gemessen mit dem PFA-Testsystem, betroffen. Bei diesen Patienten waren weder Blutungs- noch Medikamentenanamnese hilfreich, um dies im Voraus abzubilden.

Die meisten Mediziner fordern routinemäßig die Untersuchung von Thrombozytenzahl, PT und aPTT bei Aufnahme des Patienten. Das Untersuchen der primären Hämostase ist jedoch genauso wichtig und sinnvoll, gerade weil dies durch eine Blutungs- oder Medikamentenanamnese nicht zuverlässig erfasst werden kann. Die klinische Relevanz verlängerter Verschlusszeiten vorausgesetzt, scheint das Screenen der Plättchenfunktion mit dem PFA®-100 Testsystem bei Patienten, die sich einer Operation oder einer invasiven diagnostischen oder therapeutischen Intervention mit erhöhter Blutungsgefahr unterziehen müssen, gerechtfertigt zu sein. Hier fehlen jedoch Studien, die in einem vergleichbaren Patientenkollektiv die Relevanz von primären Hämostasestörungen untersuchen.

Des Weiteren sollten Patienten, die trotz aktueller ASS-Medikation offensichtliche Zeichen einer Atherothrombose zeigen, einem Thrombozytenfunktionstest zur Abklärung einer möglichen ASS-Resistenz unterzogen werden. Nicht nur bei Therapieversagen sondern auch bei Ersteinsetz thrombozyteninhibierender Medikation kann eine Thrombozytenfunktionsprüfung sinnvoll sein (*Peters et al., 2001; Feuring et al., 2005; Eder et al., 2007; von Pape et al., 2007*).

Die Patientenpopulation dieser Studie spiegelt die Realität eines Krankenhauses mit Maximalversorgung gut wider, sodass Faktoren, die hier beeinflussend mit inspielen, verallgemeinerbar sind. Es ist davon auszugehen, dass Störungen der primären Hämostase bei einer Vielzahl der Patienten vorhanden ist, wobei die Ursache dafür in der Akutsituation vielgestaltig sein kann.



## 5. Zusammenfassung

Die Häufigkeiten primärer Hämostase- und plasmatischer Gerinnungsstörungen sind für viele medizinische Fachbereiche von Bedeutung. Bislang fehlt jedoch eine Studie, welche die Häufigkeiten sowohl der primären als auch der plasmatischen Gerinnungsparameter in einem breiten, unselektierten und repräsentativen Patientenkollektiv untersucht. Vorangegangene Studien befassten sich entweder mit einem stark selektierten Patientengut oder untersuchten die Relevanz pathologischer Gerinnungsparameter hinsichtlich zu erwartender Blutungskomplikationen während oder nach operativen Eingriffen. In der Routinediagnostik werden in der Regel neben der Thrombozytenzahl vor allem die plasmatischen Gerinnungsparameter untersucht, sodass eine diagnostische Lücke in der Bestimmung von Thrombozytendysfunktionen, welche für die primäre Hämostase von Bedeutung sind, besteht.

Die vorliegende Studie untersucht bei 1015 erwachsenen Patienten, die in einem definierten Zeitraum von sieben Wochen in der Notaufnahme des Universitätsklinikums zu Lübeck behandelt wurden, sowohl die Routineparameter der Gerinnung (PT, aPTT, Thrombozytenzahl, Hkt) als auch die Thrombozytenfunktion mittels eines Plättchenfunktionstests in vitro (PFA®-100).

Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass Störungen der primären Hämostase deutlich häufiger vorliegen als plasmatische Gerinnungsstörungen. Bei 38 % der Patienten liegt eine verlängerte PFA-Verschlusszeit vor. Interessanterweise kann eine thrombozyteninhibierende Medikation in der Anamnese keinen sicheren Hinweis auf eine pathologische Verschlusszeit geben. Vielmehr fehlt bei jedem dritten Patienten, der ASS einnahm, ein entsprechend verlängerter PFA-Wert. Im Gegensatz zu den häufigen Störungen der primären Hämostase zeigen sich nur bei 14 % der Patienten pathologische plasmatische Gerinnungsparameter. Diese können fast alle durch die aktuelle Medikation der Patienten erklärt werden. Die erhobene Blutungsanamnese korreliert nicht mit den untersuchten Parametern der primären und plasmatischen Gerinnung.

Zusammenfassend liegen Störungen der primären Hämostase deutlich häufiger vor als Störungen der plasmatischen Gerinnung. Zudem werden diese durch eine sorgfältige Medikamentenanamnese besser erkannt als Thrombozytenfunktionsstörungen. Der

Anteil von klinischen ASS-Nonrespondern kann mit dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Die Häufigkeit der normalen PFA-Verschlusszeiten trotz ASS-Einnahme zeigt jedoch die Notwendigkeit, dies weitergehend zu untersuchen. Die standardisierte Blutungsanamnese in Form eines Fragebogens korreliert nicht mit den Ergebnissen der Gerinnungsparameter, was in dem hier untersuchten Rahmen von akut erkrankten Menschen die Notwendigkeit eines generellen Screenings vor allem der Thrombozytenfunktion unterstreicht.

## Literaturverzeichnis

Born GV

Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.  
Nature. 1962;194:927-9.

British Society of Haematology

Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures.  
[www.guidelines.gov/.../](http://www.guidelines.gov/.../) (Tag des letzten Zugriffs: 21.09.2009)

Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA, He L, Kern MA, Stain AM, Sparling CR,  
Stephens D, Ryan G, Freedman J, Rand ML

The platelet function analyzer (PFA-100®): a novel in-vitro system for evaluation of  
primary haemostasis in children.

Br J Haematol. 1998;101:70-3.

Cardinal DC, Flower RJ

The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood.  
J Pharmacol Methods. 1980;3:135-58.

Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML

Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital  
defects of platelet secretion.

Thromb Res. 1999;96:213-17.

Cattaneo M

Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1980-7.

Chakroun T, Gerotziafas G, Robert F, Lecrubier C, Samama MM, Hatmi M, Elalamy I  
In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von  
Willebrand factor.

Br J Haematol. 2004;124:80-5.

Coma-Canella I, Velasco A, Castano S

Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100.

Int J Cardiol. 2005;101:71-6.

Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R,  
Kaluski E, Kornberg A

Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin?

Am Heart J. 2004;147:293-300.

de Groot P, Sixma JJ

Platelet adhesion.

Br J Haematol. 1990;75:308-12. Review.

Eder C, Funke U, Schulze M, Lutze G, Zimmermann M, Praße T, Töpfer G  
Kontrolle der Thrombozytenaggregationshemmung unter Therapie mit Azetylsalizylsäure und/oder Clopidogrel mit einem modifizierten Thrombozytenaggregationstest.  
Hämostaseologie. 2007;27:163-76.

Eika C, Havig O, Godal HC  
The value of preoperative haemostatic screening.  
Scand J Haematol. 1978;21:349-54.

Escolar G, Cases A, Vinas M, Pino M, Calls J, Cirera I, Ordinas A  
Evaluation of acquired platelet dysfunction in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation.  
Haematologica. 1999;84:614-9.

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.

Favaloro EJ  
Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations.  
Haemophilia. 2001;7:170-9. Review.

Favaloro EJ  
Clinical application of the PFA-100.  
Curr Opin Hematol. 2002;9:407-15.

Feuring M, Haseroth K, Janson CP, Falkenstein E, Schmidt BM, Wehling M  
Inhibition of platelet aggregation after intake of acetylsalicylic acid detected by a platelet function analyzer (PFA-100).  
Int J Clin Pharmacol Ther. 1999; 37:584-8.

Feuring M, Schultz A, Losel R, Wehling M  
Monitoring acetylsalicylic acid effects with the platelet function analyzer PFA-100.  
Semin Thromb Hemost. 2005;31:411-5.

Francis J, Francis D, Larson L, Helms E, Garcia M  
Can the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice?  
Platelets. 1999;10:132-6.

Fressinaud E, Veyradier A, Trossaert M, Truchaud F, Wolf M, Meyer D  
Screening and control of therapy of patients with von Willebrand disease using a new analyzer of platelet function under high shear stress.  
Thromb Haemost. 1997;78(Suppl):696.

Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D

Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases.

Blood. 1998;91:1325-31.

Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, Boyer-Neumann C, Le Boterff C, Meyer D  
Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates.

Br J Haematol. 1999;106:777-83.

Gabriel HM, Oliveira EJ

Role of abciximab in the treatment of coronary artery disease.

Expert Opin Biol Ther. 2006;6:935-42. Review.

Gawaz MP

Thrombozyten und primäre Hämostase. 5. Funktionsdiagnostik.

In: M Gawaz (Hrsg): Das Blutplättchen

Verlag Thieme, Stuttgart, New York, 1999:4-24, 42-53.

Gewirtz AS, Miller ML, Keys TF

The clinical usefulness of the preoperative bleeding time.

Arch Pathol Lab Med. 1996;120:353-6.

Golanski J, Pluta J, Baraniak J, Watala C

Limited usefulness of the PFA-100 for the monitoring of ADP receptor antagonists-in vitro experience.

Clin Chem Lab Med. 2004;42:25-9.

Gravlee GP, Arora S, Lavender SW, Mills SA, Hudspeth AS, Cordell AR, James RL, Brockschmidt JK, Stuart JJ

Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients.

Ann Thorac Surg. 1994;58:216-21.

Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H

Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks.

J Neurol. 2003;250:63-6.

Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ

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.

Harker LA, Slichter SJ

The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function.

N Engl J Med. 1972;287:155-9.

Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, Savidge GF, Pasi J, Machin SJ

Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis.

Blood Coagul Fibrinolysis. 1999;10:25-31.

Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S  
The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction.

Clin Lab Haematol. 2002;24:225-32.

Harrison P

The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults.

Br J Haematol. 2005;130:3-10.

Haubelt H, Simon M, Anders Ch, Hellstern P

[Platelet function tests for monitoring of acetylsalicylic acid: clinical significance in antiplatelet treatment]

Hämostaseologie. 2004;24:196-202.Review.German.

Haubelt H, Anders C, Hellstern P [a]

Can the platelet function tests predict the clinical efficacy of aspirin?

Semin Thromb Hemost. 2005;31:404-10.

Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerd P, Seyfert UT, Hellstern P [b]

Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure time in healthy individuals.

Br J Haematol. 2005;130:759-67.

Hawiger J

Adhesive interactions of blood cells and the vascular wall.

In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 1994:762-96.

Hawiger J

Mechanism involved in platelet vessel wall interaction.

Thromb Haemost. 1995;74:369-72. Review.

Heinke T, Kussmann J

Der präoperative Gerinnungsstatus Was ist notwendig?

Hämostaseologie. 2000;20:90-2.

Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB

The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness.

Br J Haematol. 1961;7:42-50.

Hezard N, Metz D, Nazeyrollas P, Droulle C, Elaerts J, Potron G, Nguyen P  
Use of the PFA-100 apparatus to assess platelet function in patients undergoing PTCA during and after infusion of c7E3 Fab in the presence of other antiplatelet agents.  
Thromb Haemost. 2000;83:540-4.

Hezard N, Metz D, Nezeyrollas P, Droulle C, Potron G, Nguyen P  
PFA-100 and flow cytometry: can they challenge aggregometry to assess antiplatelet agents, other than GPIIb/IIIa blockers, in coronary angioplasty?  
Thromb Res. 2002;108:43-7.

Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A  
High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome.  
Tohoku J Exp.Med. 2005;207:59-64.

Homoncik M, Jilma B, Hergovich N, Stohlawetz P, Panzer S, Speiser W  
Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100.  
Thromb Haemost. 2000;83:316-21.

Jilma B  
Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction.  
J Lab Clin Med. 2001;138:152-63.

Journeycake JM, Buchanan GR  
Coagulation disorders.  
Pediatr Rev. 2003;24:83-91.

Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Roizen MF, Beal SL, Cohen SN, Nicoll CD  
The usefulness of preoperative laboratory screening.  
JAMA. 1985;253:3576-81.

Koscielny J, Ziemer S., Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R  
A practical concept for preoperative identification of patients with impaired hemostasis.  
Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10:195-204.

Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF  
Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen.  
Hämostaseologie. 2007;27:177-84.

Kratzer MAA, Born GVR  
Simulation of primary haemostasis in vitro.  
Haemostasis. 1985;15:357-62.

Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Foll E, Nowak-Gottl U, Jakobi G, Vigh Z, Scharrer I  
Induction of von Willebrand disease type I by valproic acid.  
Lancet. 1990;335:1350-1.

- Kundu SK, Sio R, Mitu A, Ostgaard R  
Evaluation of platelet function by PFA-100.  
Clin Chem. 1994;40:1927-28.
- Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA  
Description of an in vitro platelet function analyzer - PFA-100.  
Semin Thromb Hemost. 1995;21 Suppl 2:106-12.
- Kundu SK, Akkermann J, Christie D, Comp P, Fressinaud E, Greenberg C, De Haan J, Heilmann E, Macera M, Mammen E, Meyer D, Peng M  
Clinical performance of the Platelet Function Analyzer – PFA-100.  
Blood. 1996;88 Suppl 1:52b.
- Kussmann J, Koller M, Heinke T, Rothmund M  
Value of preoperative blood coagulation analysis for assessment of hemorrhage risk in general surgery.  
Chirurg. 1997;68:684-8.
- Levi M  
Platelets at a crossroad of pathogenic pathways in sepsis.  
J Thromb Haemost. 2004;2:2094-5.
- Lind SE  
The bleeding time does not predict surgical bleeding.  
Blood. 1991;77:2547-52.
- Linnemann B, Rechner A, Schwonberg J, Mani H, Lindhoff-Last E  
Assessment of clopidogrel non-response in patients with peripheral arterial disease (PAD) by the Platelet Function Analyzer (PFA-100®) using a experimental P2Y cartridge.  
Hämostaseologie. 2008;28:A81, P-13-04.
- Loreth R, Blauth G, Brigitte S  
Unexplained prolonged platelet function analyzer (PFA-100) closure time induced by sample anticoagulant.  
Hämostaseologie. 2008;28:A84-A85, P-14-09.
- Macpherson CR, Jacobs P, Dent DM  
Abnormal peri-operative hemorrhage in asymptomatic patients is not predicted by laboratory testing.  
S Afr Med J. 1993;83:106-8.
- Majerus PW  
Arachidonate metabolism in vascular disorders.  
J Clin Invest. 1983;72:1521-5. Review.
- Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC  
Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system.  
Semin Thromb Hemost. 1995;21 Suppl 2:107-13.



Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Liles D, Nugent DJ  
PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction.  
Sem Thromb Hemost. 1998;24:195-202.

Mani H, Lindhoff-Last E  
[Resistance to acetylic acid and clopidogrel: current status.  
Hämostaseologie. 2006; 26:229-38.

Marshall PW, Williams AJ, Dixon RM, Growcott JW, Warburton S, Armstrong J, Moores J  
A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the Simplate method and closure time measured using the PFA-100, in healthy volunteers.  
Br J Clin Pharmacol. 1997;44:151-5.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA  
Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators; Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study.  
Lancet. 2001;385:527-33.

Mielke CH Jr, Kaneshiro MM, Mahler IA, Weiner JM, Rapaport SI  
The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin.  
Blood 1969;34:204-15.

Mielke CH  
Measurement of the bleeding time.  
Thromb Haemost. 1984;52:210-1.

Mueller T, Haltmayer M, Poelz W, Haidinger D  
Monitoring aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg therapy with the PFA-100 device in patients with peripheral arterial disease.  
Vasc Endovascular Surg. 2003;37:117-23.

Nichols W, Ginsburg D  
Von Willebrand disease.  
Medicine (Baltimore). 1997;76:1-20.

Najejan Y, Lecompte T  
Hereditary thrombocytopenias in childhood.  
Semin Thromb Hemost. 1995;21:294-304. Review.

Ortel TL, James AH, Thames EH, Moore KD, Greenberg CS  
Assessment of primary hemostasis by PFA-100 analysis in a tertiary care center.  
Thromb Haemost. 2000;84:93-7.

Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C  
Low-dose aspirin for the prevention of artherothrombosis.  
N Engl J Med. 2005;353:2372-83.

Peters AJ, Borries M, Gradaus F, Jax TW, Schoebel FC, Strauer BE  
In vitro bleeding test with PFA-100-aspects of controlling individual acetylsalicylic acid induced platelet inhibition in patients with cardiovascular disease.  
J Thromb Thrombolysis. 2001;12:263-72.

Pruß A, Koscielny J, Latza R, Mayer B, Stier C, Kalus U, Kiesewetter H  
Diagnostik und Therapie der hämorrhagischen Diathese in der perioperativen Situation.  
Gefässchirurgie. 1999;4:5-12.

Rand ML, Carcao MD, Blanchette VS  
Use of the PFA-100 in the assessment of primary, platelet-related hemostasis in a pediatric setting.  
Semin Thromb Hemost. 1998;24:523-9.

Rand ML, Leung R, Packham MA  
Platelet function assays.  
Transfus Apher Sci. 2003;28:307-17.

Rapaport SI  
Preoperative hemostatic evaluation: which test, if any?  
Blood. 1983;61:229-31.

Rechner A, Jakubowski JA, Sugidachi A, Oehler C, Zander N [a]  
The sensitivity of a new cartridge design for the PFA-100® system to inhibition of platelet function by the active metabolite of prasugrel (R-138727)  
Hämostaseologie. 2008;28:A84, P-14-06.

Rechner A, Oehler C, Zander N [b]  
Sensitive detection of the inhibition of the platelet p2y12-receptor using the pfa-100® system with a new cartridge.  
Hämostaseologie. 2008;28:A84, P-14-08

Rinder HM  
Platelet function testing by flow cytometry.  
Clin Lab Sci. 1998;11:365-72. Review.

Rodeghiero F, Castaman G, Dini E  
Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.  
Blood. 1987;69:454-9.

Rodgers RP, Levin J  
A critical reappraisal of the bleeding time.  
Semin Thromb Hemost. 1990;16:1-20.

Rohrer MJ, Michelotti MC, Nahrwold DL  
A prospective evaluation of the efficiency of preoperative coagulation testing,  
Ann Surg. 1988;208:554-7.

Roth GJ, Siok CJ  
Acetylation of the NH<sub>2</sub>-terminal serine of prostaglandin synthetase by aspirin.  
J Biol Chem. 1978;253:3782-4.

Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C  
Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke.  
Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD000029.

Schambeck CM  
PFA-100®: Globaltest der primären Hämostase?  
J Lab Med. 2002;26:557-62.

Schambeck CM, Walter U  
Editorial: Analysis of Platelet Function and Dysfunction- From Pathobiochemistry to  
Diagnostics.  
J Lab Med. 2002;26:555-6.

Schramm B, Leslie K, Myles PS, Hogan CJ  
Coagulation studies in preoperative neurosurgical patients.  
Anaesth Intensive Care. 2001;29:388-92.

Serebruany VL, Alford AB, Meister AF, Fuzaylov SY, Gattis WA, Gurbel PA,  
O'Connor CM  
Clinical utility of the platelet function analyzer (PFA-100) for the assessment of the  
platelet status in patients with congestive heart failures (EPCOT trial).  
Thromb Res. 2001;101:427-33.

Sestito A, Sciahbasi A, Landolfi R, Maseri A, Lanza GA, Andreotti F  
A simple assay for platelet-mediated hemostasis in flowing whole blood (PFA-100):  
reproducibility and effects of sex and age.  
Cardiologia. 1999;44:661-5.

Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S  
Androgens and Erythropoiesis: A Review.  
J Endocrinol Invest. 2009

Smith JB, Willis AL  
Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets.  
Nat New Biol. 1971;231:235-7.

Smout J, Stansby G  
Aspirin resistance.  
Br J Surg. 2002;89:4-5.

Srámek A; Eikenboom JC, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR;  
Usefulness of patient interview in bleeding disorders.  
Arch Intern Med. 1995;155:1409-15.

Strasser E, Skript zur Vorlesung Praktikum Transfusionsmedizin/Hämostaseologie,  
Universitätsklinik Erlangen  
[www.transfusionsmedizin.klinikum.uni-erlangen.de/...](http://www.transfusionsmedizin.klinikum.uni-erlangen.de/.../) (Tag des letzten Zugriffs:  
16.07.2007)

- Suchman AL, Griner PF  
Diagnostic uses of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time.  
Ann Intern Med. 1986;104:810-6.
- Svenstrup Poulsen T, Risom Kristensen S, Atar D, Mickley H  
A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance.  
Cardiology. 2005;104:83-91.
- Tarjan J, Salamon A, Jager R, Poor F, Barczy V, Dinnyes J, Hamvas J, Kinczel A, Pal A, Blasko G  
The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis.  
Orv Hetil. 1999;140:2339-43.
- Thomas JL, Quang BT, Ochsenbein E, Vincent JP  
Relationship between some biological parameters and plasma testosterone in institutionalized aging men.  
J Nutr Health Aging. 2003;7:437-9.
- Thommen D, Sulzer I, Buhrfeind E, Naef R, Furlan M, Lämmle B  
Messung der Blutungszeit und Untersuchung der Thrombozytenaggregation.  
Schweiz med Wochenschr. 1988;118:1559-67.
- Tran H, Anand SS  
Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease.  
JAMA. 2004;292:1867-74. Review.
- Triplett DA  
Coagulation and bleeding disorders: review and update.  
Clin Chem. 2000;46:1260-9. Review.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; la Inciativa STROBE  
[The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies].  
Rev Esp Salud Publica. 2008;82:251-9
- von Pape KW, Aland E, Bohner J  
Platelet function analysis with PFA-100 in patients medicated with acetylsalicylic acid strongly depends on concentration of sodium citrate used for anticoagulation of blood sample.  
Thromb Res. 2000;98:295-9.
- von Pape KW, Dzijan-Horn M, Bohner J, Spannagl M, Weisser H, Calatzis A  
Vollblutaggregometrie zur Kontrolle der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.  
Hämostaseologie. 2007;27:155-160.

Weber AA,, Adamzik M, Bachmann HS, Görlinger K, Grandoch M, Leineweber K, Müller-Beißenhirtz H, Wenzel F, Naber C for the “Interdisciplinary Study Group – Clinical Pharmacology of Haemostasis“.  
Methods to Evaluate the Pharmacology of Oral Antiplatelet Drugs.  
Herz. 2008;33:287-296.

Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR  
Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. I. Shear rate-dependent decrease of adhesion in von Willebrand’s disease and the Bernard-Soulier syndrome.  
J Lab Clin Med. 1978;92:750-64.

Wenzel F, Zimmermann N, Hohlfeld T, Giers G  
Detection of aspirin effects by platelet function analyzer (PFA-100) closure times in healthy volunteers (responders) and in aspirin-resistant patients (non-responder).  
Hämostaseologie. 2008;28:A85, P-14-12.

Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC  
Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study.  
J Pediatr.1993;123:893-8.

Witt P, Patscheke H  
Blutungszeit – Standortbestimmung. Standardisierung der Methode, Indikation zur Durchführung, Interpretation der Befunde und Grenzen der Anwendbarkeit.  
Hämostaseologie. 1997;17:212-4.

Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR  
Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review.  
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;27:456-65.

Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, Lammle B  
Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency.  
Swiss Med Wkly. 2002;132:443-8.

Ziegler S, Alt E, Brunner M, Speiser W, Minar E  
Influence of systemic inflammation on the interpretation of response to antiplatelet therapy, monitored by PFA-100.  
Semin Thromb Hemost. 2005;31:416-9.

## **Danksagung**

Allen voran gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. T. Wagner für die Bereitstellung dieser Studie und seiner unermüdlichen fachlichen Beratung, Geduld und aufmunternden Unterstützung.

Weiterhin danke ich Frau A. Zuske für die Zeit und Hilfestellungen vor allem während der Datenerhebung sowie Herrn Dr. med. J. Marxsen für die Unterstützung auf dem Weg zur Veröffentlichung und der konstruktiven Kritik und Ratschläge bezüglich der statistischen Auswertung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch den MTA's des hämatologischen Labors des Universitätsklinikums zu Lübeck für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Bestimmung der unzähligen PFA-Verschlusszeiten rund um die Uhr sowie allen Ärztinnen und Ärzten, die den Großteil der Blutentnahmen in der Liegendaufnahme ermöglichten, aussprechen.

Des Weiteren möchte ich den vielen freiwilligen Probanden für ihre Blutproben danken, durch die mir die Bestimmung klinikinterner Referenzwerte möglich war.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit seelisch und moralisch aber auch inhaltlich unterstützt und somit einen Großteil zum Fertigstellen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Lebenslauf

**Name:** Sonja Forchheim

**Adresse:** Fußwasser 16  
63500 Seligenstadt

**Geburtstag:** 18.03.1981  
**Geburtsort:** Gießen

**Werdegang:**

06/00	Abitur am Friedrich-Ebert-Gymnasium Mühlheim am Main
10/00 bis 09/02	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
08/02	Ärztliche Vorprüfung
10/02 bis 08/07	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
08/03	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/05	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/06 bis 03/07	Praktisches Jahr in den Fächern Chirurgie im Kantonsspital Schaffhausen/Schweiz, Innere Medizin und Anästhesiologie am Universitätsklinikum zu Lübeck
05/07	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 09/07	Assistenzärztin in der Abteilung für Chirurgie, Asklepios Klinik Seligenstadt

**Dissertation:** Querschnittstudie zur Ermittlung der Häufigkeit von Störungen der primärer Hämostase im Vergleich zu plasmatischen Gerinnungsstörungen bei einer unselektierten Patientenpopulation der Notaufnahme des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Lübeck.  
Medizinische Klinik I, Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Leiter: Prof. Dr. med. habil. T. Wagner  
Datenerhebung im Zeitraum Februar bis April 2004

## **Publikationen:**

Posterpräsentation beim GTH-Kongress in Mannheim, Februar 2005

Marxsen JH, Forchheim S, Zuske-Matthäus A, Wagner T

Prevalence of Platelet Dysfunction and Abnormal Coagulation: Results of a Population-Based Study.

Clin Appl Thromb Hemost. 2008 Apr 2.