

# **Kapilläre Thromboplastinzeit**

**Untersuchung zur Validität des INR-Wertes aus Kapillarblut  
bei Kindern mit und ohne Marcumartherapie mit Hilfe  
des CoaguChek-Systems**

Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

**Kirsten Inga Cousin**

aus

Herne

Berichter: Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. G. von Bernuth

Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. H. Hörnchen

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2001

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online  
verfügbar.

Meinen Eltern,  
meiner Schwester  
und  
meinem Mann Andreas  
gewidmet

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<b>Seitenzahl</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
 <b><u>ALLGEMEINER TEIL :</u></b>	
<b>(Theoretische Grundlagen) .....</b>	<b>5</b>
<b>2 Antikoagulation .....</b>	<b>5</b>
2.1 Indikationen .....	5
2.2 - in vitro - Antikoagulation .....	6
2.3 - in vivo - Antikoagulation .....	6
2.3.1 Cumarinderivate .....	6
a) Pharmakologische Wirkung .....	6
b) Pharmakokinetik .....	8
c) Wechselwirkungen .....	8
d) Nebenwirkungen, Komplikationen .....	9
e) Kontraindikationen .....	9
f) Vergiftung, Antidote .....	10
g) Ernährung .....	10
2.3.2 Heparinderivate und andere Antikoagulantien .....	11
<b>3 Bestimmungsmethoden der Blutgerinnung .....</b>	<b>13</b>
3.1 Kapilläre Prothrombinzeit: Ein Rückblick .....	15
<b>4 Vom Quickwert zur INR, Standardisierung der Prothrombinzeit .....</b>	<b>17</b>
<b>5 Therapeutischer Bereich der oralen Antikoagulantien.....</b>	<b>20</b>
<b>6 Dosierung im Kindesalter .....</b>	<b>21</b>
<b>7 Besondere Probleme im Kindesalter .....</b>	<b>22</b>
 <b><u>SPEZIELLER TEIL :</u></b>	
<b>8 Das CoaguChek-System .....</b>	<b>23</b>
8.1 Beschreibung / Aufbau des CoaguChek-Systems .....	23
8.2 Prinzip der Messung .....	26
8.3 Qualitätskontrolle .....	28
8.4 Probengewinnung .....	29
8.5 Kosten .....	31
<b>9 Patienten und Methode .....</b>	<b>32</b>
9.1 Patientenkollektiv .....	32
9.1.1 Marcumarpatienten .....	33
a) Indikationen zur Marcumartherapie .....	34
9.1.2 Patienten ohne Marcumartherapie .....	34
9.2 Ablauf der Studie .....	35

<b>10</b>	<b>Statistische Auswertung und Kenngrößen .....</b>	<b>36</b>
<b>11</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37-98</b>
<b>11.1</b>	<b>Einteilung der Kollektive .....</b>	<b>37</b>
11.1.1	Patientenverteilung bezogen auf die Antikoagulationstherapie .....	37
11.1.2	Verteilung der ambulant / stationär betreuten Fälle .....	38
11.1.3	Geschlechtsverteilung .....	38
11.1.4	Patientenverteilung bezogen auf Altersgruppen .....	39
a)	Altersverteilung des Gesamtkollektivs .....	39
b)	Altersverteilung der Marcumarpatienten .....	40
c)	Altersverteilung der Kinder ohne Marcumartherapie .....	41
<b>11.2</b>	<b>Anzahl der Meßwerte bezogen auf die Art der Blutentnahme .....</b>	<b>42</b>
<b>11.3</b>	<b>Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Zentrallabor .....</b>	<b>43</b>
11.3.1	Kapilläre Meßwerte .....	43
11.3.2	Venöse Meßwerte .....	43
11.3.3	Arterielle Meßwerte .....	44
<b>11.4</b>	<b>Vergleich der Meßwerte CoaguChek / CoaguChek .....</b>	<b>45</b>
11.4.1	Kapilläre / venöse Meßwerte .....	45
11.4.2	Kapilläre / arterielle Meßwerte .....	46
<b>11.5</b>	<b>Meßwerte bezogen auf die unterschiedliche Antikoagulationstherapie</b>	<b>47</b>
11.5.1	Meßwerte unter Marcumartherapie, z.T. auch Heparintherapie	48
11.5.2	Meßwerte unter reiner Marcumartherapie .....	49
11.5.3	Meßwerte ohne Marcumartherapie, z.T. aber Heparintherapie.....	50
11.5.4	Meßwerte ohne Antikoagulation bei normaler Gerinnung	52
11.5.5	Meßwerte unter Heparintherapie, z.T. auch Marcumarbehandlung	54
11.5.6	Meßwerte unter reiner Heparintherapie .....	56
11.5.7	Zeitlicher Faktor: Meßwert-Differenz nach Absetzen einer Heparintherapie	58
11.5.8	Einfluß der Heparinmenge auf die Meßwert-Differenz .....	59
11.5.9	Meßwerte ohne Heparintherapie, z.T. aber Marcumarbehandlung	60
11.5.10	Meßwerte unter gleichzeitiger Marcumar- und Heparintherapie	61
<b>11.6</b>	<b>Meßwert-Abweichung durch Heparin vom Sollwert</b>	<b>63</b>
<b>11.7</b>	<b>Meßwerte von Marcumarpatienten bezogen auf den therapeutischen Bereich</b>	<b>64</b>
<b>11.8</b>	<b>Meßergebnisse nach Altersgruppen geordnet</b>	<b>65</b>
11.8.1	Meßwerte bei Neu- und Frühgeborenen	66
11.8.2	Meßwerte bei Säuglingen	69
11.8.3	Meßwerte bei Kleinkindern	70
11.8.4	Meßwerte bei Schulkindern	71

<b>11.9 Meßergebnisse auf der Kinderintensivstation</b>	<b>72</b>
<b>11.10 Vergleich der Einstichtiefe bei der kapillären Blutentnahme</b>	<b>75</b>
<b>11.11 Schmerzempfindung bei der kapillären Blutentnahme</b>	<b>76</b>
11.11.1 Gesamtkollektiv	76
11.11.2 Marcumarpatienten	77
<b>11.12 Vergleich der Qualität bei der kapillären Blutentnahme</b>	<b>78</b>
11.12.1 Gute Qualität	79
11.12.2 Mittelmäßige / nicht beurteilbare Qualität	81
11.12.3 Schlechte Qualität	82
<b>11.13 Meßergebnisse in Korrelation zu Laborparametern</b>	<b>83</b>
11.13.1 Einfluß des Hämatokrits	84
11.13.2 Einfluß der Leukozytenzahl	85
11.13.3 Einfluß der Thrombozytenzahl	86
11.13.4 Einfluß des Bilirubinwertes	87
<b>11.14 Meßfehler, Eine Gesamt- und Einzelwertbetrachtung</b>	<b>91</b>
11.14.1 Gesamtwert-Betrachtung, Auswertung aller Meßwerte	91
11.14.2 Vergleich der Meßwert-Differenzen CoaguChek - Zentrallabor	92
11.14.3 Einzelwert-Analyse, Betrachtung der Meßwerte mit extremer methodischer Differenz > 2 STAB	94
a) Medikamenteneinnahme	94
b) Sonstige Einflußgrößen / Gemeinsamkeiten	96
<b>11.15 Qualitätskontrolle</b>	<b>97</b>
<b>11.16 Handhabung des CoaguChek-Systems</b>	<b>99</b>
11.16.1 Vorteile des CoaguChek-Systems	99
11.16.2 Nachteile / Kritik am CoaguChek-System	100
<b>12 Diskussion</b>	<b>101</b>
<b>13 Zusammenfassung</b>	<b>111</b>
<b>14 Anhang</b>	<b>114</b>
<b>15 Literaturverzeichnis</b>	<b>116</b>
<b>16 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>126</b>

## **1 Einleitung und Fragestellung**

Orale Antikoagulantien, wie beispielsweise Phenprocoumon, werden prophylaktisch und therapeutisch bei einer Vielzahl von angeborenen sowie erworbenen Funktionsstörungen des Gerinnungssystems eingesetzt [69]. Um Blutungen oder thromboembolische Komplikationen unter einer antikoagulatorischen Therapie zu vermeiden, ist eine strenge Überwachung der Thromboplastinzeit notwendig. Eine Phenprocoumontherapie im Kindesalter erfordert wegen stark schwankender Gerinnungswerte eine häufigere Kontrolle als bei den meisten Erwachsenen [39,69,70]. Hinzu kommt, daß eine Venenpunktion bei Kindern oft schwierig ist, insbesondere wenn bereits eine Grunderkrankung vorliegt, die häufige Blutentnahmen notwendig macht.

Als vielversprechende Alternative wurde jüngst von der Industrie ein Gerät zur Thromboplastinzeit-Selbstbestimmung aus Kapillarblut entwickelt: Das CoaguChek System der Firma Roche (früher: Boehringer Mannheim).

Nachdem gute Ergebnisse der Quickwert-Selbstbestimmung mit CoaguChek bei Erwachsenen vorlagen [96], war es Anliegen unserer Studie, die Validität dieser Methode bei Kindern aller Altersklassen mit und ohne Marcumartherapie zu untersuchen und mögliche Störfaktoren herauszufinden.

## Allgemeiner Teil (Theoretische Grundlagen)

### 2 Antikoagulation

#### 2.1 Indikationen

In der Medizin ist es oft wichtig, die Blutgerinnung herabzusetzen, das heißt eine Antikoagulation durchzuführen. Antikoagulantien werden überall dort eingesetzt, wo es gilt, Thrombembolien zu vermeiden.

Ein erhöhtes Thrombembolierisiko besteht z.B. nach Herzklappenersatz, chirurgischen Eingriffen, Arrhythmien, nach Herzinfarkt, bei Immobilisation oder bei Verbrauchskoagulopathie [59,103]. Eine weitere wichtige Indikation zur Antikoagulation stellt die Rezidivprophylaxe, z.B. die Vermeidung einer Lungenembolie nach einem akuten Ereignis oder eines erneuten apoplektischen Insultes, dar [30,78,79].

Indikationen zur Antikoagulation **im Kindesalter** sind neben den oben bereits erwähnten Erkrankungen angeborene Thromboserisiken wie ein schwerer Protein C- oder Protein S-Mangel (beides hetero- bzw. homozygot möglich), ein AT III- oder ein Plasminogen-Mangel, Dysfibrinogenämien, das Hyperphospholipid-Syndrom und eine Protein C-Resistenz [70,73,91]. Zu den erworbenen Thrombose-Risiken im Kindesalter zählen größere Coronaraneurysmen nach Kawasaki-Syndrom, periphere arterielle Gefäßverschlüsse oder die Prophylaxe einer Shunt-Thrombose und einer Lungenembolie bei Hydrocephalus und ventrikuloatrialer Drainage [38]. Indikationen für passagere Antikoagulation sind außerdem Herzkatheteruntersuchungen sowie intrakardiale oder intravaskuläre Verweilkatheter [40].

Bei den Kindern, die an unserer Studie teilnahmen, war die Hauptindikation der antikoagulatorischen Therapie der mechanische Herzklappenersatz.

Das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei Kindern ohne Antikoagulation beträgt bei künstlichen Prothesen laut Michelson, Bovill und Andrew [73] 5,7 % bei St. Jude-Klappen, bei anderen Klappentypen 6,8 bis 27,3 %. Bei Erwachsenen finden sich in der Literatur [108] sogar Angaben bis zu 40 % für ein derartiges Risiko bei Klappen in Mitralposition, in Aortenposition ca. 20 %. Selbst unter konsequenter Langzeitantikoagulation wurden immer noch 1-5 % Thrombembolien pro Jahr beobachtet, wie die Literaturübersicht über die antithrombotische Therapie im Kindesalter zusammengestellt von Michelson, Bovill und Andrew [73] zeigt.

Eine schwedische Studie an Erwachsenen zeigte, daß bei passagerem Risiko (z.B. postoperative Thrombose) eine Antikoagulation über 6 Wochen ausreichend ist [113]. Bei fortbestehendem Risiko sollte allerdings eine Antikoagulation von mindestens 6 Monaten angestrebt werden. Eine lebenslange Antikoagulation ist erforderlich bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz oder bei angeborenen Thromboserisiken [113].

## 2.2 - in vitro - Antikoagulation

Es gibt verschiedene Substanzen bzw. Mechanismen, die die Blutgerinnung hemmen. In vitro bestehen dafür folgende Möglichkeiten [42, 60, 87]:

Die Gerinnung kann dadurch herabgesetzt werden, daß man das Blut in Silikon- oder Paraffin-beschichteten Sammelgefäßen gewinnt. Da sie keine benetzbaren Oberflächen haben, findet kaum eine Thrombozytenaggregation statt.

Ebenso kann eine Gerinnungshemmung durch Calciumentzug erzielt werden, da Calcium-Ionen für die Blutgerinnung notwendig sind. Hierzu eignen sich z.B. Natriumoxalat, Kaliumoxalat, Natriumcitrat und EDTA. Sie überführen das ionisierte Calcium in eine schwer lösliche Form oder gehen eine Komplexverbindung ein.

Dies macht man sich bei der Durchführung von Gerinnungsanalysen zunutze. Hier wird meist - wie auch im Zentrallabor der RWTH Aachen - Natriumcitrat in einem Mischungsverhältnis von 1 plus 9 verwendet. Durch Zufügen von Calcium kann die Gerinnung erneut in Gang gebracht werden. In vivo ist die Calcium-Entionisierung nicht anwendbar, da der Calciumspiegel im Serum derart gesenkt werden müßte, daß er mit dem Leben nicht mehr vereinbar wäre.

Eine andere Möglichkeit, in vitro die Gerinnung zu verlangsamen, besteht darin, die Temperatur zu senken.

## 2.3 - in vivo - Antikoagulation

Zur Hemmung der Gerinnung in vivo kommen v.a. zwei Typklassen von Antikoagulantien in Frage: Cumarine und Heparine.

### 2.3.1 Cumarinderivate

#### a) Pharmakologische Wirkung

Zu den Cumarinderivaten gehören das besonders in Europa gebrauchte Phenprocoumon (Marcumar® oder Falithrom®), Acenocoumarol (Sintrom®) und das in den USA bevorzugte Warfarin (Coumadin®) [60]. Sie unterscheiden sich prinzipiell nicht in ihrer pharmakologischen Wirkung, sie werden lediglich verschieden schnell ausgeschieden und weisen daher unterschiedliche Plasmahalbwertszeiten (bei Erwachsenen: Phenprocoumon 150 Stunden, Warfarin 40 Stunden) auf [40,76]. Man bezeichnet sie auch als Hydroxy-Cumarine, da sie eine Ringstruktur mit einer OH-Gruppe besitzen (Abb.1).

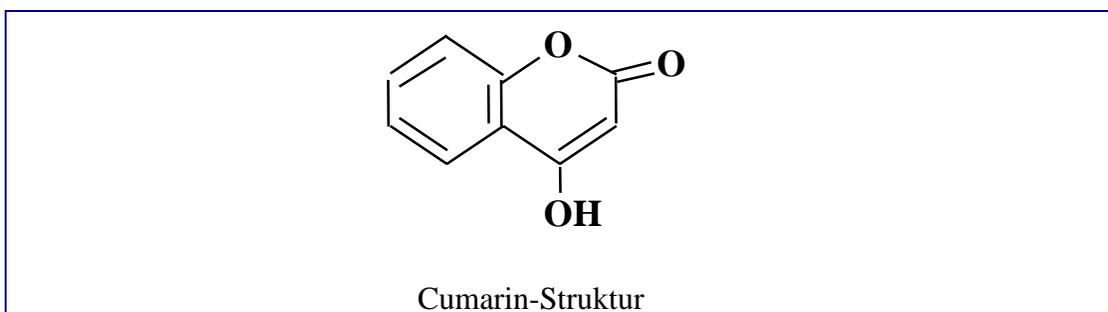


Abb. 1: Darstellung der Grundstruktur der Cumarine.

Die von uns untersuchten Kinder nach mechanischem Herzklappenersatz erhielten Phenprocoumon.

Die Wirkung der Cumarine wurde entdeckt, als in Kanada und den nördlichen Staaten der USA eine Viehkrankheit mit einer verstärkten Blutungsneigung auftrat. Als Ursache konnte festgestellt werden, daß das Vieh verdorbenen Süßklee, ein Abbauprodukt von Cumarin, gefressen hatte [60].

Die in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C und S enthalten an mehreren Positionen in der N-terminalen Sequenz  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure. Bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren an den Ribosomen wird zunächst einfache Glutaminsäure eingebaut. Durch ein Vitamin K abhängiges Enzym erfolgt die Carboxylierung der Glutaminsäure-Reste. Gleichzeitig wird dabei die reduzierte Form Vitamin KH<sub>2</sub> (Hydrochinon) in Vitamin K Epoxid umgewandelt. Cumarine hemmen kompetitiv zwei Enzyme (Vitamin K Epoxid Reduktase und Vitamin K Reduktase), die für die Rückführung von Vitamin K Epoxid in Hydrochinon verantwortlich sind (Abb. 2) [34,76].

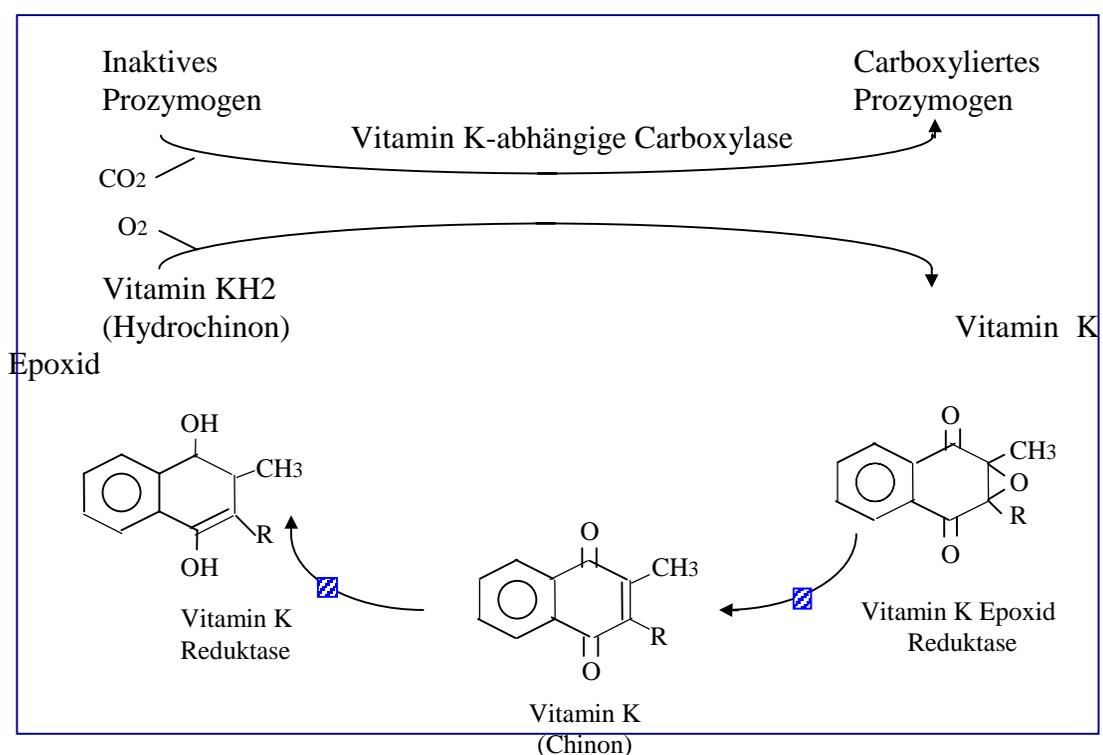


Abb. 2: Vitamin K-Cyclus und Hemmung durch Cumarine

Die Wirkung dieser „Vitamin-K-Antagonisten“ besteht somit in einer verminderten Bildung von aktiven Gerinnungsfaktoren. Die gebildeten „unfertigen“ Gerinnungsproteine, sogenannte PIVKA-Faktoren („protein induced by vitamin K absence or antagonist“), enthalten anstelle von  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure die ursprüngliche Glutaminsäure. Sie sind gerinnungsphysiologisch unwirksam, da sie nicht in der Lage sind, Calciumionen zu binden [79]. Die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren nimmt unterschiedlich schnell ab, in der Reihenfolge Faktor VII, IX, X und II, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat [100].

Wenn die Menge zirkulierender aktiver Faktoren um mindestens 10 % herabgesetzt ist und die Proteine des Prothrombinkomplexes im Serum aufgebraucht sind, wird die Gerinnbarkeit des Blutes vermindert. Daher setzt die Wirkung von Cumarinderivaten erst verzögert mit einer Latenz von ca. 6 Stunden ein.

### **b) Pharmakokinetik**

Cumarine werden - im Gegensatz zu Heparinen - fast ausschließlich oral verabreicht (vgl.: „orale Antikoagulantien“). Sie werden nahezu vollständig aus dem Darm resorbiert. Zur Resorption sind Gallensäuren erforderlich. Die Proteinbindung ist mit > 97 % sehr hoch. Phenprocoumon wird über die Leber verstoffwechselt. Die Halbwertszeit für Phenprocoumon beträgt durchschnittlich 150 Stunden. Die volle Wirkung ist nach etwa 48-72 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt 4-7 Tage, sie kann in Einzelfällen jedoch bis 14 Tage anhalten [60].

Es entstehen oft Schwierigkeiten in der Langzeitantikoagulation, da die Pharmakokinetik und Empfindlichkeit für Cumarine inter- und intraindividuell sehr unterschiedlich sein kann [38,40,49,52,94]. Zum einen ist die Sensitivität für Phenprocoumon abhängig vom jeweiligen Stadium der Erkrankung; so wird beispielsweise nach einem akuten Myokardinfarkt eine geringere Dosis benötigt, als bei einer chronischen Erkrankung. Zum anderen kann sie variieren, wenn gleichzeitig andere Medikamente eingenommen werden.

Außerdem ist die Dosis altersabhängig: Trenk und Beermann [95] konnten anhand von Versuchen an Ratten im Alter von 12 bzw. 36 Wochen zeigen, daß die Ansprechbarkeit auf orale Antikoagulantien mit zunehmendem Alter ansteigt. Geriatrische Patienten benötigen ebenfalls meist eine geringere Marcumardosis [52]. Andere Gründe für das unterschiedliche Ansprechen auf Marcumar sind Malabsorption, hepatische Dysfunktion, erhöhter Grundumsatz wie bei Fieber oder Hyperthyreose, Ernährung oder genetische Resistenz gegenüber Cumarinen.

### **c) Wechselwirkungen**

Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Cumarine beeinflussen, indem sie die Absorptionsrate im Darm oder den Metabolismus der Antikoagulantien verändern [60]. Andere bewirken eine Enzyminduktion in der Leber, verdrängen Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung oder vermindern selbst die Vitamin-K abhängigen, gerinnungsfördernden Proteine im Plasma. Oft ist es auch einfach schwer, eine rationale Erklärung für die Interferenz zu finden.

Die wichtigsten Wechselwirkungen sollen hier aufgelistet werden.

Die Wirkung von Phenprocoumon wird u.a. verstärkt durch Paracetamol, Chloramphenicol, nichtsteroidale Antiphlogistika (wie z. B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Piroxicam), Chinidin, Tetracycline, Sulfonamide, Imidazol-Derivate, Allopurinol, Disulfiram, Propafenon, Cimetidin, anabole Steroide, Amiodaron, Schilddrüsenhormone, Cephalosporine, Erythromycin, Clofibrat, Valproat, Phenytoin, Diazepam / Nitrazepam [55] und Heparin [60,67,88].

Es kommt hingegen zur Wirkungsabschwächung, wenn folgende Medikamente zusätzlich gegeben werden: Barbiturate, Rifampicin, Griseofulvin, Penicillin, Cholestyramin, Phenytoin, Carbamazepin, Thiouracil, Glukokortikoide, u.a. .  
Bei der - oft unausweichlichen - gleichzeitigen Gabe der genannten Medikamente sollte immer eine Dosisanpassung der Cumarinderivate und eine Wirkungskontrolle erfolgen.

#### **d) Nebenwirkungen, Komplikationen**

Die Hauptkomplikation bei der Therapie mit oralen Antikoagulantien ist die **Blutung** [38,44,58,60,73,91,113].

Michelson, Bovill und Andrew [73] haben die Literatur über antithrombotische Therapie im Kindesalter von 1966 bis 1995 gesammelt und ausgewertet:

Kleinere Blutungen ohne therapeutische Konsequenzen wie Nasenbluten, starke Menses, Kaffeesatzerbrechen, Mikrohämaturie, Blutungen aus Wunden und losen Zähnen treten laut den Autoren bei etwa 20 % der mit oralen Antikoagulantien behandelten Kinder auf. Hämatome und blutige Gelenkergüsse sind ebenso in einigen Fällen beschrieben worden.

Schwere Blutungen kommen bei Kindern mit mechanischen Herzklappenprothesen unter Antikoagulation in weniger als 3,2 % der Fälle vor. Bei sekundärer Prävention mit oralen Antikoagulantien ist das Risiko einer ernsthaften Blutungskomplikationen mit 1,7 % der Kinder noch geringer.

Lebensbedrohliche Komplikationen können entstehen, wenn Blutungen im Bereich von Gehirn, Rückenmark, Nebennieren, Herzbeutel, Pleurahöhle oder Darmwand auftreten [33,50,73].

Die Inzidenz für **thromboembolische Ereignisse** unter oraler Antikoagulation lag bei fast allen Autoren zusammengestellt von Michelson, Bovill, Andrew [73] deutlich unter 5 %.

Abgesehen von den Blutungskomplikationen sind Trachea-Calcifikationen und Haarausfall in seltenen Fällen bei kleinen Kindern beschrieben worden [91].

Weitere bekannte Nebenwirkungen der Cumarine sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Allergische Erscheinungen wie Urticaria werden nur selten beobachtet. Zu Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulantien sind aufgrund der Kapillartoxizität hämorrhagische Hautnekrosen bei Erwachsenen aufgetreten [43].

#### **e) Kontraindikationen**

Kontraindikationen der Cumarintherapie sind vor allem eine Leber- oder Niereninsuffizienz, zerebrale Blutungen, peptische Ulzera, Hypertonie, Vitamin-K-Mangel oder eine Endocarditis [60]. Da orale Antikoagulantien plazentagängig und potentiell teratogen sind, sollten sie in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Auch in der Stillzeit sind sie kontraindiziert.

## **f) Vergiftung, Antidote**

Bei Überdosierung von Cumarinen gibt man - wenn keine Blutung besteht - als Antidot Vitamin K s.c. oder i.v. und setzt für einige Zeit das Antikoagulan ab [27,73].

Falls eine Blutungskomplikation bereits eingetreten ist, kann man zusätzlich Frischplasma verabreichen [27,73]. Bei lebensbedrohlichen Blutungen infundiert man bei Kindern 5 mg Vitamin K i.v. langsam über 10-20 Minuten, um das Risiko eines anaphylaktischen Schocks zu reduzieren. Außerdem appliziert man Prothrombin-Konzentrat (50 IE / kg), welches die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X enthält [73].

Es gibt Untersuchungen an Erwachsenen, die zeigen, daß es sinnvoll sein kann, bei Vergiftungen Cholestyramin zu verabreichen. Cholestyramin ist in der Lage, den enterohepatischen Kreislauf von Phenprocoumon zu unterbrechen und damit die Elimination von Vitamin-K-Antagonisten zu beschleunigen [72].

## **g) Ernährung**

Vitamin K ist ein fettlösliches, hitzelabiles Vitamin [60]. Wie die neuere Bezeichnung für Vitamin K „Phyllochinone“ vermuten läßt, findet man es in allen grünen Pflanzen. Ein Mangel durch Fehlernährung kommt praktisch nicht vor. Vitamin K wird außerdem von Darmbakterien synthetisiert.

Marcumarpatienten sollten wissen, in welchen Nahrungsmittels besonders viel Vitamin K enthalten ist, da durch dieses Vitamin die Produktion von Gerinnungsfaktoren aktiviert wird, d.h. die Antikoagulation könnte beeinträchtigt werden.

Vitamin K-haltige Nahrungsmittel sind z.B. Spinat, die meisten Kohlarten, Broccoli, Sauerkraut, Sojaprodukte, Weizenkeime, Leber, Rind - und Lammfleisch [20].

### 2.3.2 Heparinderivate und andere Antikoagulantien

Abgesehen von den Cumarinderivaten gibt es noch andere Substanzen, die in der antithrombotischen Therapie ihren festen Platz haben, z.B. Heparin, auf das im folgenden nur kurz eingegangen werden soll:

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die in vivo und in vitro eine gerinnungshemmende Wirkung hat [60]. Diese Eigenschaft beruht hauptsächlich auf der Aktivierung des körpereigenen Antithrombin III (AT III). AT III bindet sich irreversibel an aktivierte Gerinnungsfaktoren (Xa, IIa = Thrombin) und ruft so deren Inaktivierung hervor [73].

Die Indikationen der Heparintherapie sind ähnlich wie bei den oralen Antikoagulantien die Thromboseprophylaxe und -therapie, der Herzinfarkt, die Lungenembolie, aber auch die Verbrauchskoagulopathie [7,113]. Bei Kindern unter einem Jahr dominieren kongenitale Herzfehler, bei älteren Kindern tiefe Beinvenenthrombosen [73]. Wichtig - im Vergleich zu den Cumarinen - ist der prompte Wirkungseintritt bei Heparin und die gute Steuerbarkeit (HWZ: 2 h !). Es wird i.v. oder s.c. appliziert. Die Ausscheidung von Heparin erfolgt vor allem renal.

Als Antidot dient Protamin (1 mg Protamin inaktiviert ca. 100 IE Heparin). An möglichen Komplikationen sind - wie bei der Therapie mit den Vitamin K Antagonisten - besonders Allergien, Haarausfall und Blutungen zu nennen [60]. Gefährliche Blutungen können durch eine Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) entstehen. Eine andere unerwünschte Wirkung ist die Osteoporose.

Zur Kontrolle der Heparintherapie bestimmt man die Thrombinzeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Der therapeutische Bereich liegt für die aPTT zwischen 55 bis 85 Sekunden. Kinder benötigen dazu meist eine höhere Heparindosis als Erwachsene. Eine plausible Erklärung dafür könnte zum einen sein, daß die Elimination von Heparin bei Kindern sehr viel schneller stattfindet [73]. Zum anderen ist die physiologische Erzeugung von Thrombin im Kindesalter noch herabgesetzt.

Anmerkung: Prä- oder postoperativ, v.a. nach cardiochirurgischen Operationen, ist es oft sinnvoll, eine gleichzeitige Behandlung mit Heparin und Marcumar durchzuführen. Der Grund dafür ist folgender: Phenprocoumon hemmt - wie oben erwähnt - die Protein C- und Protein S-Synthese. Da diese beiden Substanzen eine Thrombose-Schutzwirkung haben, aber eine kürzere Halbwertszeit als die Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX und X, entsteht vorübergehend eine hyperkoagulative Bereitschaft mit erhöhtem Thromboserisiko. Daher führt man prä- / postoperativ und zu Anfang einer Phenprocoumonbehandlung eine überlappende antikoagulatorische Therapie mit Heparin und Marcumar durch, in ein- bzw. ausschleichender Dosierung.

Die dritte Gruppe der Antikoagulantien bilden die Thrombozytenaggregationshemmer. Da sie nicht Thema unserer Studie sind, sollen sie hier nur am Rande erwähnt werden.

In der Pädiatrie finden v.a. Acetylsalicylsäure und Dipyridamol Verwendung. ASS wird laut Michelson, Bovill und Andrew [73] als zusätzliche Therapie bei Blalock-Taussig-Anastomosen, endovaskulären Stents, nach manchen cerebrovaskulären Ereignissen oder in der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms appliziert.

Bei mechanischem Herzklappenersatz wurden in 8 Studien Acetylsalicylsäure-Dosen von 6-20 mg/kg/d verabreicht, am zweithäufigsten fand Dipyridamol in einer Dosierung von 2-5 mg/kg/d Verwendung [73]. Die Wirkung einer ASS Therapie hält etwa 7 Tage an.

An dieser Stelle soll zur Vervollständigung noch auf die Plasmaersatzstoffe wie z.B. Dextrane oder Hydroxyethylstärke verwiesen werden, die die rheologischen Eigenschaften des Blutes verbessern.

### 3 Bestimmungsmethoden der Blutgerinnung

Die erste Prothrombinzeit-Bestimmung (PT, Thromboplastinzeit oder „Quickwert“) wurde von **Armand J. Quick**, einem Arzt und Biochemiker aus Milwaukee, 1935 beschrieben [9,84,100,101]. Seine Methode ist noch heute die Grundlage der meisten PT-Bestimmungen. Durch den „Quicktest“ wird das extrinsische System, d.h. die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X überprüft, also die Faktoren, die von den Vitamin-K-Antagonisten beeinflusst werden. Insofern eignet er sich hervorragend zur Kontrolle einer oralen Antikoagulation.

Beim Quick-Test wird das Blut zunächst durch den Zusatz von Natriumcitrat oder -Oxalat ungerinnbar gemacht. Danach werden im Überschuß Gewebsthromboplastin und Calciumchlorid als Startreagenz hinzugegeben und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen.

Das von Quick entwickelte Prinzip - der „**Clottingtest**“ - der die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels bestimmt, findet noch heute Anwendung.

Es existieren verschiedene Methoden den Gerinnungszeitpunkt zu ermitteln [45]:

**1) Optisch:** Hierbei wird über eine Trübungsmessung (Turbidimetrie) oder durch direkte Beobachtung beim manuellen Häkeln nach Koller mit der Platinöse die Zeit bis zur Gerinnselbildung bestimmt. Die letztgenannte Methode wird immer noch bei extremem Faktorenmangel angewandt.

Zu den optischen Detektionsprinzipien zählen ebenso die Photometer, auf die im weiteren noch eingegangen wird.

**2) Chromogen:** Man ersetzt hier das Fibrinogen durch ein synthetisches, chromogenes Substrat und kann durch Verfolgen der Farbreaktion eine Gerinnungsanalytik vornehmen.

Genauer gesagt, wird hierbei das natürliche Substrat des zu untersuchenden Enzyms durch ein spezifisches Peptid ausgetauscht, an das p-Nitroanilin gebunden ist. Das Enzym spaltet den Farbstoff p-Nitroanilin ab und die Farbreaktion kann gemessen werden.

Für manche Parameter wie z.B. bei der Fibrinolyse oder Plasminogen ist die chromogene Substratmethode bereits Standard.

**3) Mechanisch:** Hier gelangt man über eine Viskositätsänderung bzw. über eine mechanisierte Häkchenmethode, die die bessere Leitfähigkeit des gebildeten Fibrinfadens gegenüber Luft als Detektionsmethode benutzt, zur Gerinnungsbestimmung. Ein Beispiel für einen mechanischen Clottingtest ist das Kugelkoagulometer. Da wir in unserer Studie Kugelkoagulometer, den KC 10 und KC 40 der Firma Amelung in Lemgo [1], als Referenzmethode benutzen, möchten wir diese Methode im folgenden etwas näher beschreiben:

In einer bei 37°C schräg gelagerten Küvette rotiert eine Stahlkugel, die sich an der tiefsten Stelle befindet, in einem Magnetfeld. Man gibt die noch nicht-koagulierte Probe hinzu, so daß diese die Kugel umströmt. Die Kugel bleibt dabei im Magnetfeld an ihrer Position liegen. Gleichzeitig mit dem Zupipettieren des Startreagenzes erfolgt die Zeitmessung. Durch die jetzt beginnende Gerinnselbildung wird die Stahlkugel aus ihrer Position gebracht, sie dreht sich mit der Küvette mit (Abb. 3).

Der

hierbei

ausgelöste Impuls stoppt die Zeit. Sie kann sowohl direkt abgelesen als auch über eine Eichkurve in z.B. % Quick oder g/l umgewandelt werden.

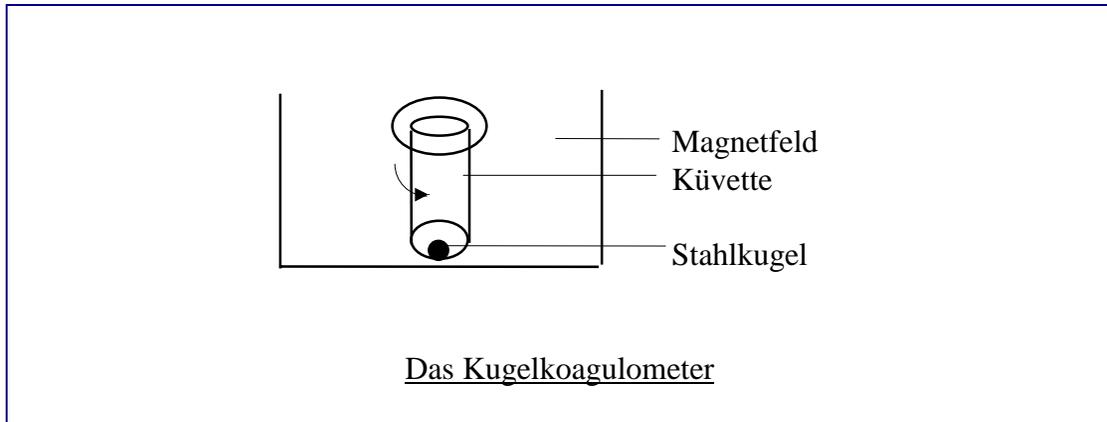


Abb. 3: Skizze eines Kugelkoagulometers als Beispiel einer mechanischen Bestimmungsmethode der Blutgerinnung.

Die an der RWTH Aachen benutzten Kugelkoagulometer können mit Hilfe moderner Technik gleichzeitig 10 (KC 10) bzw. 40 (KC 40) Gerinnungsanalysen vornehmen. Die Gerinnungszeiten werden gespeichert und können jederzeit in verschiedenen Ergebniseinheiten abgefragt werden [1].

Da die Bildung eines Fibringerinnsels die Grundlage dieser Methode darstellt, ist sie folglich bei extremem Fibrinogenmangel ( $< 0,5$  g/l) oder bei Dysfibrinogenämien nicht geeignet. Hier kann man jedoch z.B. mit der manuellen Häkchenmethode genauere Ergebnisse erzielen [84].

### 3.1 Kapilläre Prothrombinzeit: Ein Rückblick

Um einen Eindruck zu vermitteln, wie kompliziert und arbeitsaufwendig die Bestimmung der Thromboplastinzeit aus Kapillarplasma im Vergleich zu den heutigen Methoden war, hier ein kurzer geschichtlicher Rückblick:

Die Möglichkeit die Prothrombinzeitbestimmung auch aus kapillärem Blut zu bestimmen, wurde 1959 von Owren [77] erstmals beschrieben. Dieser benötigte 0,1 ml kapilläres Vollblut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe, welches in eine Pipette aspiriert und sofort in ein Teströhrchen überführt wurde. Zum Auslösen der Koagulation wurde ein spezielles Reagenziengemisch, bestehend aus rohem Kephalin (ein Phosphatid, gewonnen aus menschlichem Hirngewebe oder aus Soyabohnen), tierischem Thromboplastin vom Ochsen oder Pferd, Rinderplasma und Calciumchlorid hinzugegeben. Die Zeit bis zur Bildung eines Blutgerinnsels wurde mittels Stoppuhr ermittelt. Durch Verdünnung von Citratplasma gesunder Probanden mit normalem Hämatokrit und Gerinnungszeiten erstellte man eine Eichkurve. Anhand dieser Eichkurve war es möglich, eine Korrelation herzustellen und die Meßwerte mit anderen Laboratorien zu vergleichen.

Ähnliche Eichkurven werden noch heute zur Standardisierung mit Hilfe von Referenzplasmen angelegt.

Die Schwierigkeiten und den Arbeitsaufwand früherer Gerinnungsbestimmungen aus Kapillarblut verdeutlicht ebenso ein Artikel [84] aus der Schweizer Rundschau für Medizin im Jahre 1974:

„Mikroproberöhrchen aus Polypropylen mit einem Inhalt von 550 µl werden bei 300 µl mit einem Filzstift markiert und vor Gebrauch mit 30 µl Citrat-Pufferlösung ... gefüllt. ...Mit Einmal-Blutlanzette einen tiefen Stich anbringen. Die Länge der Einstichspitze sollte etwa 5 mm betragen. Mit bereitgehaltenem Tupfer den ersten Tropfen Blut aufsaugen, die folgenden Tropfen mit dem Mikroröhrchen auffangen,... das Blut wird mit dem Citratblut vermischt, indem das schräggehaltene Röhrchen durch scharfe, kurze Armbewegungen hin und her bewegt wird. ...Eventuell ein zweites Röhrchen auf gleiche Art füllen. ...die gefüllten Mikroröhrchen werden 10 Minuten lang bei 3000 UpM zentrifugiert. ... Mit einem Sampler wird 50 µl Plasma aus dem Röhrchen entnommen und in ein auf 37 °C vorgewärmtes Plastikröhrchen ...gegeben. Mit einem zweiten ...Sampler, der in einer auf 37 °C vorgewärmten Calcium-Thromboplastin-Lösung steht, werden 100 µl dieser Lösung rasch hinzugespritzt, und gleichzeitig die Stoppuhr betätigt.“

Die heute auf dem Markt erhältlichen Systeme zur Prothrombinzeitbestimmung arbeiten weitaus schneller, sind weitgehend automatisiert und benötigen auch etwa nur noch ein Zehntel der obengenannten Blutmenge, d.h. circa 25 µl statt 300 µl [24]. Die größte Verbreitung finden zur Zeit Photometer [18,24,81,98,111] zur kapillären PT-Bestimmung. Sie verwenden ein optisches Detektionsprinzip, um die Bildung des Fibringerinnsels zu messen.

Hierzu zählt z.B. das in den USA entwickelte **Coumatrak Protime Test System** [16,56,62,106,107] der Firma **Biotrak** (Du Pont Pharmaceutical, Wilmington, Delaware): Man trägt kapilläres Vollblut auf eine spezielle Karte, die sich in dem Coumatrak Gerät befindet, auf. Das Blut gelangt über Kapillarwirkung in eine Kammer, die Kaninchenhirn-Thromboplastin enthält. Die Vermischung des Blutes mit dem Thromboplastin löst eine Gerinnungsreaktion aus. Die Bewegung der Erythrozyten verursacht eine unterschiedliche Lichtstreuung. Ein kleines eingebautes Laser-Photometer nimmt den Unterschied wahr, der bei einem Bewegungsstopp der Erythrozyten, ausgelöst durch ein Fibringerinnsel, entsteht und mißt die Gerinnungszeit .

So gibt es mittlerweile diverse Anbieter von Geräten zur kapillären Quickwert-Bestimmung, die nach demselben photometrischen Prinzip arbeiten, z.B. von **Ciba Corning Biotrack 512** und der **Protrack Monitor 1000** [2,11,35,53,75,110].

Das von Boehringer Mannheim herausgebrachte deutsche Modell, das **CoaguChek Plus** ist auch ein Laser-Photometer und mit dem Biotrack 512 identisch.

Das in unserer Studie verwandte **CoaguChek-Gerät** von der Firma Boehringer arbeitet nach einem reflexions-photometrischen Prinzip. Aufgrund der Wichtigkeit für unsere Studie werden das Gerät und die Meßmethode in einem eigenen Kapitel erläutert (vgl. Kapitel 8).

#### 4 Vom Quickwert zur INR, Standardisierung der Prothrombinzeit

Benannt nach Armand J. Quick, dem es als ersten gelang die Prothrombinzeit zu bestimmen, wurde die PT-Zeit bisher in % Quick der Norm gemessen [100,101]. Die Gerinnungszeit des Normalplasmas entspricht mit etwa 14 Sekunden einem Quickwert von 100 % (Referenzbereich: 70 - >100 %). Bei einem verminderten Gehalt an Gerinnungsfaktoren des extrinsischen Systems - wie es unter oraler Antikoagulation der Fall ist -, an Prothrombin oder Fibrinogen, verlängert sich die Zeit bis zum Gerinnungseintritt. Der Quickwert in % der Norm verringert sich.

Heute sind vielfältige Modifikationen des „Quick-Testes“ auf dem Markt.

Das Ergebnis des PT-Tests ist jedoch streng abhängig von dem verwendeten Thromboplastin und der Methode [12,46,64,80,102,104].

In der Industrie werden verschiedene Thromboplastinpräparate hergestellt [101]: z.B. das zum Zeitpunkt unserer Studie im Zentrallabor verwendete Thromborel von Behring, das von Boehringer produzierte Hepato Quick, was von dem in unserer Studie eingesetzten CoaguChek-Gerät benutzt wird, Thrombokinese von der Firma Geigy, Simplastin von Gödecke, Ca-Thromboplastin von Roche, u.v.a. .

Diese verschiedenen Thromboplastinpräparate sind unterschiedlich empfindlich gegenüber den PIVKA-Faktoren [100,101], die unter oraler Antikoagulation gebildet werden und die mit den normalen Gerinnungsfaktoren interferieren. Durch diese unterschiedliche Sensibilität der Thrombokinese-Präparate gegenüber PIVKA ist auch die unterschiedliche Gerinnungsaktivität bei der PT-Bestimmung oral antikoagulierter Patienten zu erklären. Außerdem stammen die Thromboplastine, je nach Hersteller, von unterschiedlichen Spezies (Kaninchen, Rind, Affe, Mensch) und verschiedenen Organen (Hirn, Lunge, Plazenta).

So kommt es, daß für die verschiedenen Thromboplastine folgende voneinander abweichende therapeutische Bereiche bei der Indikation z.B. Klappenersatz in % Quick angegeben werden, wie Abbildung 4 darstellt [101]:

Thromboplastin	% Quick
Thromborel, Behring	15-25
Ca-Thromboplastin, Boehringer	25-35
Hepato Quick, Boehringer	11-20
Thromboplastin-C, Dade	23-34
Thromboplastin FS, Dade	19-30
Diaplastin, Diamed	25-36
Thrombokinese, Geigy	16-29
Simplastin, Gödecke	23-36
Thromboplastin calcique, Merieux	26-37
Thrombotest, Nycomed	5-10
Brain Thromboplastin, Ortho	20-29
Ca-Thromboplastin, Roche	23-36
Neoplastine, Stago	25-35
La Technique Biologique	18-28

Abb. 4: Auflistung verschiedener Thromboplastine mit den entsprechenden, stark voneinander abweichenden therapeutischen Bereichen (Angaben der Hersteller) bei der Indikation Herzklappenersatz.

Ein Quickwert von 15 %, ermittelt mit einem Thromboplastin wie z.B. Thromborel, kann dasselbe bedeuten wie ein Quickwert von 25 %, der mit einem anderen Thromboplastin z.B. Neoplastine bestimmt wurde.

Ein einheitlicher therapeutischer Bereich für Marcumarpatienten konnte nicht definiert werden. In den 70-er und 80-er Jahren führte dieser Mangel an Qualitätskontrolle und die fehlende Standardisierung der Prothrombinzeitbestimmung vielerorts zu unbefriedigenden Ergebnissen der Cumarinbehandlung. Die Komplikationsrate an Blutungen bzw. Thrombosen war relativ hoch.

So ist auch das folgende Zitat aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift [63] 1976 zu verstehen, in der erklärt wurde: "Die Skepsis in Bezug auf orale Antikoagulation ist so groß geworden, daß die Cumarinprophylaxe letztthin in einem Leitartikel einer der größten medizinischen Fachzeitschriften über postoperative Thromboseprophylaxe, ..., überhaupt nicht mehr erwähnt worden ist." Und weiter unten heißt es: „...unerwartete Blutungen, aber auch Entstehen oder Progredienz eines thromboembolischen Prozesses trotz vermeintlich optimalen Quick-Werten,..., dürften dazu beigetragen haben, daß es mehr und mehr zu einem Verzicht auf Cumarinprophylaxe gekommen ist“ [63].

In Großbritannien einigte man sich daraufhin, nur noch *ein* menschliches Thromboplastin, das „British Comparative Thromboplastin“ als Standard zu benutzen [14,64]. Anstelle von Prozentwerten wurde ein Quotient (englisch = ratio) eingeführt, wobei die Gerinnungszeit des Patientenplasmas durch die Gerinnungszeit eines Normalplasma-Pools dividiert wurde.

Ausgehend von diesen Erfahrungen brachte die World Health Organisation (WHO) zusammen mit dem „International Committee on Thrombosis and Haemostasis“ (ICTH) und dem „International Committee for Standardization in Haematology“ (ICSH) 1983 eine neue Richtlinie zur Standardisierung der Thromboplastinzeit heraus, die „**International Normalized Ratio**“, **abgekürzt INR** [14,64,101,104]. Diese Standardisierung der Prothrombinzeit mittels Angabe in INR-Einheiten wird in der Literatur weltweit empfohlen [29,51,92,93,97,100,104,105].

Die International Normalized Ratio ist gültig für jedes beliebige Thromboplastin, es muß jedoch in einem Referenzlabor mit einem international akzeptierten **Standard-Thromboplastin (IRP 67/40)** verglichen werden [64,102,100]. Aus diesem Vergleich ergibt sich für die betreffende Thromboplastincharge ein für sie spezifischer „**International Sensitivity Index**“ oder „**ISI**“ genannt [20,93,100,105]. Dieser „Empfindlichkeits-Index“ entspricht somit den spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Thromboplastins bei der PT-Bestimmung von antikoagulierten Patientenproben. Bei der Ermittlung des ISI-Wertes wird außerdem das angewandte Testverfahren berücksichtigt und geht in die Berechnung mit ein.

Anstelle der Prozentwerte in Quick ermittelt man auch hier einen Quotienten :

$$\left( \frac{\text{Aktuelle Prothrombinzeit [s]}}{\text{Prothrombinzeit des Normalplasmas [s]}} \right)^{\text{ISI}} = \text{INR}$$

Abb. 5: Formel zur Ermittlung der International Normalized Ratio (INR).

Dieser Quotient wird ermittelt aus der aktuellen Prothrombinzeit (in Sekunden) des Patienten dividiert durch die Gerinnungszeit eines Normalplasmas von gesunden Probanden ohne Antikoagulation (100 % Normwert in Sekunden).

Die meisten Hersteller liefern heute für jede Charge eines Thromboplastins den ISI-Wert und / oder eine Tabelle mit INR-Werten für die jeweilige Prothrombinzeit (siehe auch Umrechnungstabelle der Firma Behring im Anhang).

Ausgehend von dem Standardthromboplastin IRP 67/40 der WHO entspricht eine INR von 1 genau 100 % Quick [20]. Dementsprechend ist bei einer INR von 2 die Gerinnungszeit des Standardthromboplastins verdoppelt, bei einer INR von 3 verdreifacht [20].

Zu erwähnen ist noch - wenn man es gewohnt ist, in Prozentwerten nach Quick zu denken, - daß die Skala bei der INR gegensinnig verläuft: Niedrige %-Werte in Quick entsprechen hohen INR-Werten und umgekehrt.

Der Vorteil der Skalierung in „INR“ gegenüber „% Quick der Norm“ liegt darin, daß es möglich ist, den therapeutischen Bereich von antikoagulierten Patienten - bei entsprechender Anpassung der Reagentien - weltweit zu vergleichen. Durch diese Konstanz wird die Zuverlässigkeit der Therapie deutlich erhöht, die Zahl der Komplikationen sinkt.

Die Marcumarpatienten, die beruflich bedingt oder in der Freizeit viel reisen, haben eine größere Sicherheit: Sie können ihre Gerinnungszeit in jedem beliebigen Labor bestimmen lassen, der Reisende wird nicht mehr mit Einheiten wie „Ratio“ oder „Nordamerikanischen Sekunden“, eine weitere Gerinnungseinheit, die vor allem in Amerika gebräuchlich ist, konfrontiert.

## 5 Therapeutischer Bereich der oralen Antikoagulantien

Ziel bei der Festlegung eines therapeutischen Bereiches ist es, die Gerinnungszeit so zu verlängern, daß ein optimaler Schutz vor Gerinnselbildung bei minimaler Blutungsgefahr gewährleistet ist.

Owren war einer der ersten, der 1952 in Oslo einen therapeutischen Bereich für orale Antikoagulantien anstrebte. Er schlug vor, die Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auf 10-25 % der Norm zu vermindern [64]. Wright erklärte 1954 hingegen: „Für klinische Zwecke ist eine 2-2,5 fache Kontrollzeit der Prothrombinzeit genügend, bei Kontrollzeiten von 12-18 Sekunden“ [57,64]. (Unter Kontrollzeit wird hier die Gerinnungszeit eines Normalplasmas gesunder Probanden verstanden.) Quick empfahl wenig später: „Zur Kontrolle der oralen Antikoagulation ist eine Verdoppelung der Prothrombinzeit üblich“ und „Wenn es überhaupt einen erreichbaren therapeutischen Spiegel gibt, dann ist eine Prothrombinzeit von 25-30 Sekunden, bei einem Kontrollwert von 12,5 Sekunden, wahrscheinlich das Beste, was man erreichen kann“. Dieses 30-Sekunden-Ziel wurde auch später noch von der Amerikanischen Therapeutischen Gesellschaft für Patienten unter Langzeitantikoagulation propagiert [64].

Auch heute noch - nach dem Versuch der Standardisierung der Thromboplastinzeit mit Einführung des INR - bereitet es Schwierigkeiten, den therapeutischen Bereich für eine Langzeitantikoagulation genau festzulegen. Allgemein ist zu sagen, daß sich der anzustrebende INR bzw. Quick-Wert nach der angewandten Bestimmungsmethode und der Indikation richtet. So sollten Patienten mit prothetischem Herzklappenersatz strenger eingestellt sein als Patienten mit venösthromboembolischem Risiko.

Zur Behandlung und Prophylaxe einer venös thrombotischen Erkrankung genügt nach Angaben verschiedener Autoren [6,33,57,73,105] ein INR zwischen 2.0 und 3.0.

Engelhardt, Mühler, von Bernuth [38] und Krogmann [58] empfehlen für Kinder nach mechanischem Herzklappenersatz bei Verwendung von dem Thromboplastin Thromborel einen Quickwert zwischen 15-30 %, was einem therapeutischen Bereich zwischen 2.4 bis 4.5 INR entspricht. Der von Boehringer angegebene therapeutische Bereich für unser CoaguChek-Testgerät beträgt 2.5 bis 4.5 INR [19,20].

Michelson, Bovill, Andrew [73], Koerner [57] und Howard [51] wählen die optimale Einstellung des INR mit einer künstlichen Herzklappe unter Warfarintherapie etwas enger: 2.5 bis 3.5 INR. Butchart [108] unterscheidet nach der Position der ersetzten Klappe. Er schlägt einen optimalen INR für Aortenklappen- von 2.5 und für Mitralklappenprothesen einen INR von 3.0 vor. Horstkotte [91] wiederum konnte in einer prospektiven Studie bei Patienten mit St.-Jude-Medical-Herzklappen zeigen, daß eine Antikoagulation mit einem INR zwischen 2,0 und 3,0 ausreichend sein dürfte.

Diese unterschiedlichen Angaben des therapeutischen Bereichs sind auf unterschiedliche Studien, Erfahrungswerte und nicht zu vergessen auf das individuell unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf eine antikoagulatorische Therapie zurückzuführen.

Gerinnungstests sollten zunächst täglich, nach Erreichen des therapeutischen Bereichs ca. alle 2-3 Wochen durchgeführt werden. Bei auftretenden Schwankungen der Gerinnungszeit durch z.B. zusätzlich eingenommene Medikamente oder bei Infekten sollte häufiger kontrolliert werden.

## 6. Dosierung im Kindesalter:

Wir möchten uns im folgenden auf die Dosierung von Phenprocoumon im Kindesalter beschränken und nicht auf andere Cumarinderivate wie das Warfarin, das im angloamerikanischen Raum mehr Verbreitung findet, eingehen.

Wegen der vielen Größen, die auf den Phenprocoumon-Bedarf einwirken, ist es sinnvoll, unter Therapiekontrolle die Dosis individuell zu berechnen [13,38,58].

Engelhardt, Mühler und von Bernuth [38] konnten bei Kindern postoperativ nach mechanischem Herzklappenersatz sowohl für die Sättigungsphase von Marcumar als auch für die initiale und späte Erhaltungstherapie einen linearen Zusammenhang zwischen Dosisbedarf und Körperoberfläche ermitteln:

### - Sättigungsdosis / Woche:

$0,81 \pm 0,16$  mg/kg KG bzw.  $16,34 \pm 3,23$  mg/m<sup>2</sup> KO

### - Initiale Erhaltungsdosis / Woche :

$0,66 \pm 0,22$  mg/kg KG bzw.  $13,96 \pm 3,4$  mg/m<sup>2</sup> KO

### - Späte Erhaltungsdosis / Woche :

$0,43 \pm 0,06$  mg/kg KG bzw.  $11,17 \pm 1,62$  mg/m<sup>2</sup> KO (=  $1,6 \pm 0,23$  mg/m<sup>2</sup> KO/ Tag)

Der Phenprocoumonbedarf ist altersabhängig. Kinder haben - bezogen auf das Körpergewicht - einen fast doppelt so hohen Sättigungsbedarf wie Erwachsene ( $0,81 \pm 0,16$  mg/kg gegenüber  $0,44 \pm 0,10$  mg/kg). Betrachtet man hingegen die m<sup>2</sup> Körperoberfläche findet sich kaum ein Unterschied (Kinder:  $16,34 \pm 3,23$  mg/m<sup>2</sup>; Erwachsene:  $16,99 \pm 3,20$  mg/m<sup>2</sup>). Die initiale Erhaltungsdosis ist ebenso bei Kindern (sowohl bezüglich Körpergewicht als auch Körperoberfläche) deutlich höher als bei Erwachsenen.

Außerdem konnten Engelhardt, Mühler und von Bernuth [38] einen intraindividuellen Unterschied bei Kindern in der späten Erhaltungsdosis nachweisen, der mittlere Dosisbedarf sank durchschnittlich nach längerer Therapiedauer ab (von  $13,96 \pm 3,40$  mg/m<sup>2</sup> auf  $11,17 \pm 1,62$  mg/m<sup>2</sup>/ pro Woche).

Krogmann [58] konnte in einer Regressionsanalyse nachweisen, daß die Größen Gewicht, Länge und Alter der Kinder einen eindeutigen Einfluß auf die Phenprocoumondosis haben. So sind bei kleineren Kindern meist höhere Dosen erforderlich. Er errechnete retrospektiv eine mittlere tägliche Erhaltungsdosis von  $1,4 \pm 0,4$  mg/m<sup>2</sup> KO und Tag, was mit der Aachener Studie [38]  $1,6 \pm 0,23$  mg/m<sup>2</sup> KO/ Tag vergleichbar ist.

Dosisänderungen sollen nach einer erfolgten Einstellung auf orale Antikoagulantien nicht massiv vorgenommen werden. Der Erfolg einer Dosisänderung läßt sich sicher erst 3-4 Tage später ablesen [13,38,58].

Ebenso kann das abrupte Absetzen einer jahrelangen Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten gefährvoll sein, da häufig eine reaktive Hyperkoagulabilität des Blutes besteht. Daher empfiehlt sich ein langsames Ausschleichen einer Marcumartherapie über 3-4 Wochen mit Dosisverringern.

## 7 Besondere Probleme im Kindesalter

Eine Marcumartherapie im Kindesalter stellt den behandelnden Arzt vor besondere Schwierigkeiten.

So ist die Konzentration der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und deren Inhibitoren Protein C und S bei der Geburt um 50 % geringer als bei Erwachsenen [5,8,68,73,83]. Nach der Neonatalzeit steigen die Vitamin-K-abhängigen Proteine rasch an und nähern sich im Alter von etwa 6 Monaten dem Erwachsenenbereich. Jedoch bleibt der Durchschnitt der Vitamin-K-abhängigen Proteine bis zum späten Jugendalter ca. 20 % niedriger als die Erwachsenenwerte [3,4]. Daher bedarf die **Dosisüberprüfung** einer Marcumartherapie im Kindesalter besonderer Aufmerksamkeit [13,38,58].

Ebenso kann das zunehmende Körpergewicht, wenn das Kind aus der letzten Medikamenteneinstellung „herausgewachsen“ ist, eine Dosisänderung hervorrufen. Außerdem macht es häufiger als ein Erwachsener Infekte durch, wie z.B. eine Gastroenteritis oder einfache Infekte der oberen Luftwege mit und ohne Fieber, die aber durch Nahrungsverweigerung oder Malabsorption die Pharmakokinetik der Cumarine erheblich beeinflussen können. Die Marcumartherapie muß in diesen Fällen noch engmaschiger kontrolliert und die Dosis entsprechend angepaßt werden. Desweiteren sinkt bei einer Phenprocoumon-Dauertherapie der Dosisbedarf [38].

Man sollte auch daran denken, daß Kinder beim Spielen häufig fallen und sich verletzen können. Die Gerinnung sollte zu keinem Zeitpunkt so sehr herabgesetzt sein, daß eine lebensgefährliche Blutungsneigung besteht.

Arztbesuche und stationäre Aufenthalte, die bei marcumarisierten Patienten relativ häufig sind, sei es für eine Routineuntersuchung, eine Herzkatheteruntersuchung oder für eine cardiochirurgische Operation, können sehr belastend für die Kinder und deren Eltern sein [39]. Sie sind getrennt von ihren Spielkameraden und ihrem gewohnten Umfeld, ältere Kinder versäumen die Schule und sie nehmen sich selbst eventuell als „krankes Kind“ wahr. Hier gilt es, die Kinder so wenig wie möglich zu traumatisieren und trotzdem verantwortungsvoll zu betreuen.

Häufige Venenpunktionen können sich dabei traumatisierend auswirken [39,70]. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist es ohnehin meist technisch schwierig, Blut zu entnehmen; bei älteren Marcumarpatienten sind die Venen oft vernarbt. Aber auch bei müheloser Blutentnahme ist ein Schmerzereignis nicht zu vermeiden.

Eine **kapilläre** Blutentnahme, die deutlich **schmerzärmer** und **venenschonend** ist, erscheint daher äußerst sinnvoll und erstrebenswert.

Sehr wichtig ist es, die Kooperation und Unterstützung der betroffenen Eltern zu gewinnen. Sie sind schließlich diejenigen, die Zeit und Energie aufwenden müssen, um dem Therapiekonzept nachzugehen. Mindestens genauso wichtig ist jedoch das Interesse der Patienten selbst, wie sich spätestens in der Pubertät zeigt. Man stößt oft auf Uneinsichtigkeit und mangelnde Therapiebereitschaft, Kontrolltermine werden häufig nicht wahrgenommen. Hier kann es hilfreich sein, die ganze Familie miteinzubeziehen. Besonders erfolgversprechend ist es, dem Heranwachsenden - im gewissen Rahmen - Eigenverantwortung zu geben und dessen Selbständigkeit zu fördern. Ein Schritt dazu könnte die **Selbstbestimmung** der Prothrombinzeit mit dem CoaguChek-System sein.

## Spezieller Teil

### 8 Das CoaguChek-System

#### 8.1 Beschreibung / Aufbau des CoaguChek-Systems [20,21,22,24,96]



Abb. 6: Das CoaguChek-System: Gerät mit Codechip, PT-Testträger, Softclicx-Stechhilfe und Lanzetten.

Das CoaguChek Gerät, ein Reflexionsphotometer, ist ein handliches medizinisches Gerät zur Gerinnungsmessung aus kapillärem Vollblut von der Firma Boehringer (vgl. Abb. 6).

Da es die Grundlage unserer Studie war, wird es im folgenden näher beschrieben:

### **Technische Daten:**

**Abmessungen:** 55,9 x 139,7 x 223,5 mm

**Gewicht:** ca. 600 g (einschließlich Batterien)

**Display:** 2-zeilige LCD Anzeige mit je 16 Zeichen

**Blutprobe:** Kapillarblut, 25 µl

**Parameter:** Prothrombinzeit

**Temperaturbereich:** + 18°C bis + 32°C

**Rel. Feuchtigkeit:** 10 bis 85 %

**Aufstellung:** Flach, Neigung höchstens 15°

**Sprachen:** Deutsch, Englisch, Italienisch, Spanisch, Französisch

**Speicher:** 30 Meßergebnisse

**Externer Drucker/ Datenausgang:** BMC Serial Interface

**Spannungsversorgung:**

Batterie: 6x 1,5 V Alkali-Mangan, Energie für ca. 60 Tests

Netzadapter: TÜV-geprüftes Netzteil, 230 V ~ 50 Hz

**Lagerbedingungen Gerät:** Temperatur - 15°C bis + 65°C

**Ergebniseinheiten:** % Quick, INR, Nordamerikanische Sekunden, Ratio

**Meßbereich:** 5 - 70 % Quick bzw. 1,0 - 8,0 INR

**Therapeutischer Bereich:** 10 - 20 % Quick bzw. 2,5 - 4,5 INR

Abb. 7: Technische Daten des CoaguChek-Gerätes.

Das Gerät besteht aus einem Anzeigefeld, in dem Anweisungen und Meßwerte erscheinen, sowie aus drei Funktionstasten in englischer Sprache. Die erste Funktionstaste „On / Off“ dient zum Ein- bzw. Ausschalten des Gerätes. Die graue „Yes“-Taste ist die Ja- bzw. Bestätigungstaste, die weiße „No“-Taste die Nein- oder Verneinungstaste. Mit diesen drei Funktionstasten ist eine komplette Bedienung des Gerätes möglich. Nach Einschalten des Gerätes erscheint die Meldung „Guten Tag“ mit dem aktuellen Datum und der Uhrzeit im Anzeigefeld. Dann geht es automatisch weiter mit der Frage „Messung starten?“. Bei der Antwort „Ja“ werden anschließend die Schritte im Anzeigefeld beschrieben, die man zur Durchführung einer Messung einhalten muß.

So erscheinen nacheinander folgende Meldungen:

„Guten Tag“ - „Messung starten?“ - „Streifen einführen“ - „Bitte warten“ - „Probe auftragen“ - „Messung läuft“ - „Ergebnis“

Mit „Streifen einführen“ sind CoaguChek PT-Testträger gemeint, auf die die Probe aufgetragen werden soll. Sie sind in einer Siegeltasche verpackt und sollten im Kühlschrank aufbewahrt werden. Mindestens 5 Minuten vor Durchführung einer Messung sollten die Testträger zum Temperatúrausgleich aus dem Kühlschrank herausgenommen werden. Ohne Kühlung, z.B. auf Reisen, können die Testträger bis zu 30 Tagen gelagert werden.

Der Testträger wird entlang einer Testträgerführung rechts unten am Gerät eingebracht. Auf den Testträgern befindet sich eine Chargennummer, z.B. LOT 004. Diese Nummer muß mit der Nummer auf dem Code Chip, der links unten in einen dafür vorgesehenen Codeschlitz gesteckt wird, übereinstimmen. Hier sind alle wichtigen Informationen zur Qualitätskontrolle der entsprechenden Charge gespeichert, einschließlich der Umrechnung von % Quick auf INR des jeweiligen Thromboplastins.

Die Testträgerführung mündet in die Meßkammer, in die die Probe eingesogen und in der die Gerinnungszeit bestimmt wird. Bei Verschmutzung der Meßkammer, meist durch eingetrocknete Blutreste, kann man die Meßkammerklappe zur Säuberung hochklappen. Eine dementsprechende Meldung bei Verunreinigung „Streifenführung reinigen“ wird angezeigt.

Wie bereits erwähnt, ist es möglich mit Hilfe der drei Funktionstasten alle Funktionen abzufragen bzw. zu ändern. So kann man die Sprache im Anzeigefeld frei wählen, Datum und Uhrzeit korrigieren oder die Ergebniseinheit von % Quick auf INR, Nordamerikanische Sekunden bzw. Ratio umstellen. Eine sinnvolle Funktion ist auch der Speicher, mit dem man die letzten 30 Messungen zusammen mit dem dazugehörigen Datum und der Uhrzeit abfragen kann.

Bei nicht korrekter Bedienung des Gerätes erscheinen Fehlermeldungen im Anzeigefeld mit entsprechenden Korrekturvorschlägen, z.B. „Meßfehler, Streifen heraus“.

Das CoaguChek Gerät kann sowohl über Batterien als auch über einen Netzadapter, der an der Rückseite des Gerätes angeschlossen wird, betrieben werden. Ebenfalls an der Geräterückseite befindet sich ein Druckeranschluß, mit dem die gespeicherten Meßwerte ausgedruckt werden können.

Alle benötigten Dinge für die ersten Messungen wie das Gerät selbst, Testträger, Code Chip, Stechhilfe mit Lanzetten sowie Reagenzien zur Durchführung einer Qualitätskontrolle (s.u.) werden bei Erstbestellung übersichtlich in einem Koffer geliefert.

## 8.2 Prinzip der Messung [19,21,24,96]

Der CoaguChek Testträger enthält Eisenoxidpartikel und Kaninchen-Thromboplastin. Der Testträger wird nach dem Einlegen in das Gerät auf 37° C vorgewärmt. Die aufgetragene Blutprobe wird durch Kapillarwirkung zum „Reaktionsfeld“ eingesogen und vermischt sich mit den Eisenoxidpartikeln. Durch den Kontakt mit dem Thromboplastin wird die Gerinnungskaskade ausgelöst. Gleichzeitig beginnt das eingebaute Meßgerät die Zeitmessung.

Die Vermischung der Eisenoxidpartikel wird durch ein oszillierendes Elektromagnetfeld bewirkt, was die Eisenoxidpartikel bewegt. Im Gerät befinden sich zwei Magneten: Ein Dauermagnet, der die Eisenoxidpartikel horizontal auslenkt, und ein Elektromagnet, der rhythmisch pulsiert (2 Hz) und die Partikel senkrecht ausrichtet (Abb. 8). Auf diese Weise ergibt sich ein regelmäßiges Pulsationsmuster, was von einer Fotozelle oberhalb des Testträgers reflexionsphotometrisch gemessen wird. Mit Einsetzen der Blutgerinnung nimmt die Beweglichkeit der Eisenoxidpartikel zunehmend ab. Dies verursacht eine Verringerung der Reflexion in der Fotozelle. Sobald reflexionsphotometrisch keine Bewegung mehr feststellbar ist, da sich ein Fibrinnetz gebildet hat, endet die Zeitmessung (Abb. 9).

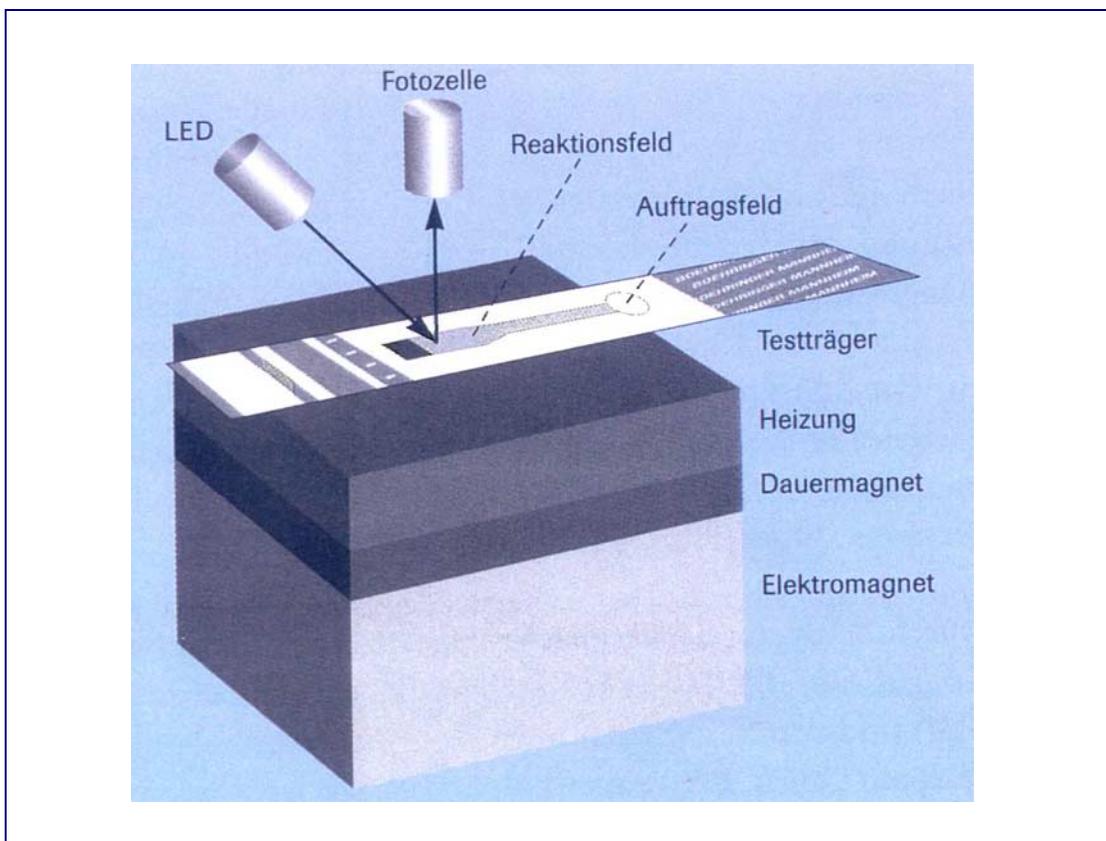


Abb. 8: Testprinzip von CoaguChek.

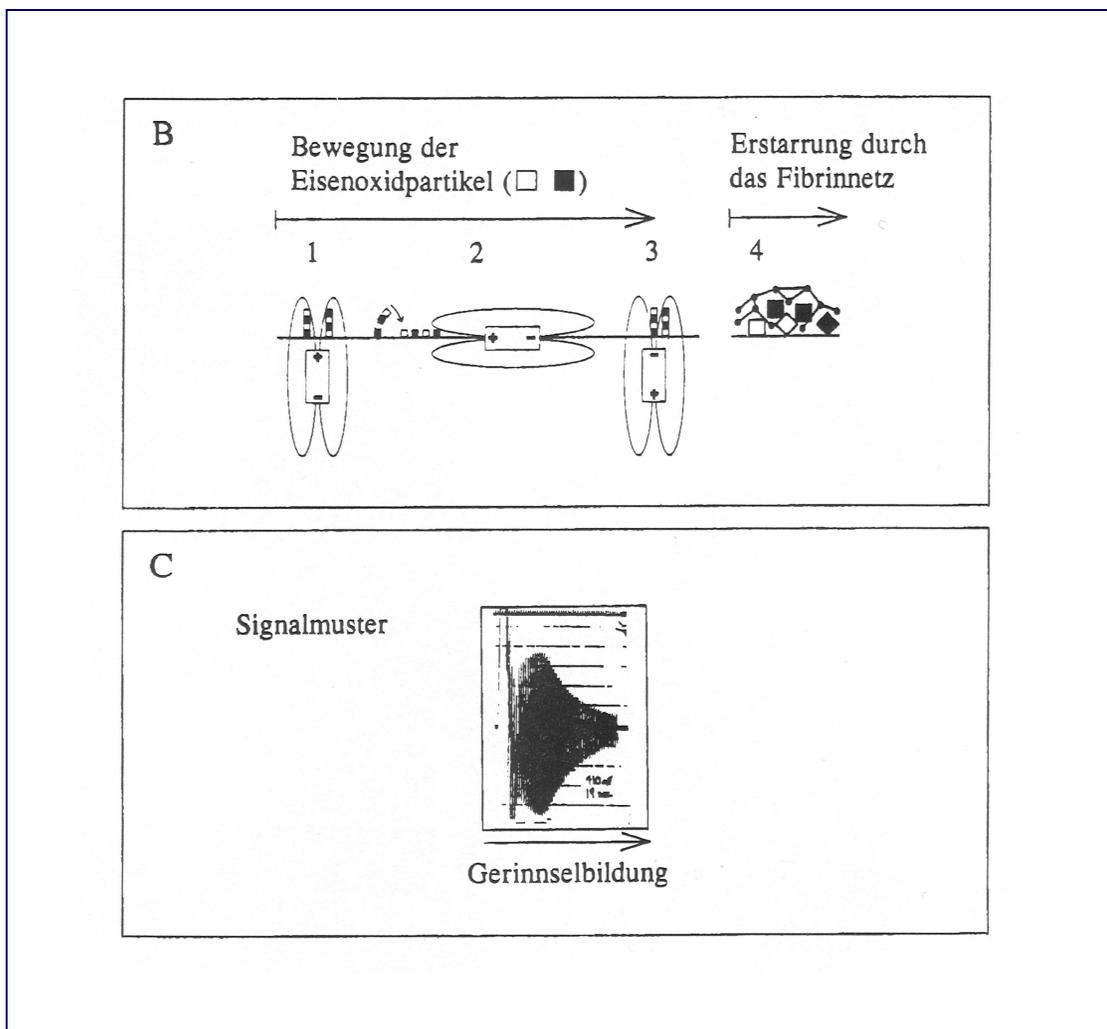


Abb. 9: Testprinzip: B) Bewegung der Eisenoxidpartikel im oszillierenden Elektromagnetfeld  
 C) Pulsationsmuster der ausgelenkten Eisenoxidpartikel.

Mit Hilfe der auf dem zugehörigen Code Chip gespeicherten Information wird die gemessene Zeit in eine entsprechende Gerinnungseinheit, d.h. in % Quick, INR, Nordamerikanische Sekunden oder Ratio umgerechnet und angezeigt.

Als Probenvolumen benötigt man mindestens 25 µl Blut. Die Meßdauer beträgt ca. 3 Minuten. Ein bekannter und nicht unerheblicher Störfaktor der Messung ist das Heparin, worauf im weiteren noch eingegangen wird.

### 8.3 Qualitätskontrolle [20,21,22,24,96]

Zur Überprüfung des Gerätes, der Testträger und auch der Handhabung sollten Funktionskontrollen mit vom Hersteller gelieferten Kontrollösungen, CoaguChek Controls, durchgeführt werden.

Sie sollten immer dann unternommen werden, wenn man eine neue Testträger-Packung öffnet, das erhaltene Meßergebnis unplausibel ist bzw. außerhalb des normalen therapeutischen Bereiches liegt.

Auch wenn die Testträger über mehrere Tage nicht gekühlt gelagert werden konnten, z.B. im Urlaub, empfiehlt es sich, eine Qualitätskontrolle vorzunehmen. Sie sollte mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt werden.

Im Rahmen unserer Studie führten wir, um mögliche Fehlerquellen direkt aufdecken zu können, mindestens eine Qualitätskontrolle an jedem Tag einer Kapillarblutmessung durch.

Man stellt eine Kontrollösung her mit Hilfe einer von Boehringer gelieferten Ampulle, die eine Glaskapsel mit lyophilisiertem Kaninchencitratplasma und Calciumionen enthält.

Man zerbricht die Glaskapsel und wartet 2 Minuten ab, bis sich der Inhalt aufgelöst hat. Durch mehrmaliges Schütteln erhält man eine gleichmäßig durchmischte Kontrollösung. Beim Zerschneiden der Kapsel tritt das Citratplasma mit der Calciumchlorid-Lösung in Kontakt und löst, auf einen Testträger gebracht, eine Gerinnungsmessung aus.

Der ermittelte Meßwert wird auf einem „Sollwertblatt“ für CoaguChek PT Kontrollösungen mit dem entsprechenden Sollwert bzw. Kontrollbereich der jeweiligen Charge verglichen. Der Kontrollbereich ist so gewählt, daß die Werte etwas außerhalb des therapeutischen Bereiches liegen. Er umfaßt sehr niedrige Quickwerte von etwa 7-13 % bzw. hohe INR Werte um die 3,4 bis 5,3 je nach Charge, da Meßungenauigkeiten in diesem Bereich besonders gut zu ermitteln sind. Um Verwechslungen mit Kapillarblutmessungen, die gelegentlich auch in diesen Bereich fallen können, zu vermeiden, werden die mit den Kontrollösungen erzielten Meßwerte automatisch mit einem „C“ für „Control“ gekennzeichnet.

Befindet sich der Meßwert wiederholt außerhalb des angegebenen Kontrollbereiches, sollte zunächst die Handhabung des Gerätes, Verfalldatum der Testträger bzw. Kontrollseren und deren korrekte Lagerung überprüft werden. Falls hierbei keine Fehler auffallen, sollte man sich mit dem Hersteller in Verbindung setzen, das Gerät eventuell einschicken und vor allem eine venöse Blutentnahme anstreben, um die Gerinnungszeit zu bestimmen und gegebenenfalls neu einzustellen.

Bei den von uns bestimmten insgesamt 76 Messungen an 72 Tagen zur internen Qualitätskontrolle befand sich kein Wert außerhalb des Kontrollbereiches der jeweiligen Charge (vgl. Kap. 11.15).

#### 8.4 Probengewinnung [20,21,24,96]

Zur Durchführung einer Messung benötigt man frisch gewonnenes kapilläres Vollblut in einer Menge von mindestens 25 µl.

Es wird empfohlen, die Hände des Patienten zunächst gründlich mit warmem Wasser und Seife zu reinigen und diese dann mit einem Wattebausch, Taschentuch oder ähnlichem zu trocknen. Es sollten nur in Ausnahmefällen Alkoholtupfer zur Hautdesinfektion verwendet werden.

Als Stechhilfe dient das „Softclix“, ein vom CoaguChek-System mitgeliefertes Gerät. Es hat die Form eines Stiftes, so daß es gut in der Hand liegt. Das Softclix enthält eine auswechselbare, geschliffene Lanzette, mit der man in die Haut einstechen kann. Ziel ist es, die papillären Blutkapillaren zu treffen und nicht den darunter gelegenen Nervenplexus, der u.a. für die Schmerzweiterleitung zuständig ist. Für einen relativ schmerzarmen Einstich kann die Einstichtiefe durch Drehen an der Kappe individuell von 1, was der geringsten Einstichtiefe, bis maximal 6, was der größten Einstichtiefe entspricht, variiert werden. So benötigt man bei Neugeborenen und sehr kleinen Kindern aufgrund der dünneren Hautschicht eine geringere Einstichtiefe als bei Erwachsenen.

Zur weiteren Schmerzreduktion hatten wir es vorgezogen, nicht in die Fingerkuppe einzustechen, sondern außen seitlich in die Fingerbeere, da hier weniger Nozizeptoren und Tastkörperchen vorhanden sind. Zur Blutentnahme eignen sich v.a. die Fingerbeeren der Phalangen II bis IV, bei Säuglingen auch die Ferse.

Man streicht anschließend am punktierten Finger entlang, von proximal nach distal, bis sich ein großer, freihängender Tropfen gebildet hat. Mit diesem freihängenden Blutropfen sollte man das Probenauftragsfeld des bereitgestellten Testträgers benetzen, der Blutropfen wird in das CoaguChek-Gerät eingesogen und der Gerinnungswert kann bestimmt werden.

Man sollte bei der Blutentnahme den Finger nicht quetschen oder drücken - was jedoch nicht immer zu vermeiden war - da sonst zuviel Gewebsflüssigkeit mit austritt, was den Meßwert verfälschen könnte.

Bei Erwachsenen und auch älteren Kindern ist die oben beschriebene Form der Probengewinnung recht praktikabel und leicht erlernbar. Bei Kleinkindern und Säuglingen erwies sich diese Art der kapillären Blutgewinnung als nicht durchführbar.

Das Hauptproblem war, daß man den Testträger beim Auftragen der Probe nicht berühren darf, da jede Bewegung / Erschütterung die Messung stört. Es war nicht möglich, die kleinen Kinder so festzuhalten, daß sie beim Benetzen der Probe das Gerät nicht berührten. So erschien in der Testphase unserer Studie häufig die Fehlermeldung „Streifen bewegt, Streifen heraus“. Ein weiteres Problem stellte sich darin, einen großen, hängenden Tropfen mit einem Volumen von 25 µl, was für Säuglinge schon relativ viel ist, ohne viel Quetschen zu erzielen. Es war viel einfacher, mehrere kleine Blutropfen zu erhalten und sie zu sammeln. Die zweithäufigste Fehlermeldung in der Anfangszeit war daher „Probenfehler, Streifen heraus“ aufgrund einer zu geringen aufgetragenen Blutmenge. So konnten wir bei 6 Patienten überhaupt keine kapilläre Messung durchführen, bei 11 Kindern erzielten wir erst mit der zweiten Messung einen aussagekräftigen Wert.

Wegen dieser häufigen Störmeldungen bei sehr wenig erzielten Messungen, entschlossen wir uns zu einer anderen Anordnung zur Probengewinnung: Wir benötigten ein Sammel- bzw. Transportmedium für die Blutprobe.

Wir sammelten zunächst - nach dem Einstechen in die Haut mittels Softclix - das Blut in einem nicht-heparinisierten **Kapillarröhrchen** aus Glas. So konnten auch kleinste Mengen verwendet werden, bis man durch mehrfaches Ausstreichen des Fingers eine für die Messung ausreichende Menge an Blut gewinnen konnte. Das Kapillarröhrchen schoben wir in eine Pipette, durch Druck an der Pipettenspitze konnte die Probe entleert werden. Durch das gezielte Auftragen mit Hilfe der Pipette konnte das Berühren des Testträgers vermieden werden, woran viele Messungen bisher gescheitert waren.

Als Kapillare verwendeten wir Einmal-Kapillarpipetten „end to end“ Minicaps der Firma Hirschmann Laborgeräte, DIN ISO 7550, mit einem Gesamtvolumen von 30 µl. Da Heparin ein bekannter Störfaktor der Gerinnungsmessung des CoaguChek-Systems ist, durften die Kapillarröhrchen nicht heparinisiert sein.

Die Pipettierhelfer wurden von der Firma Coulter in Krefeld geliefert. Insgesamt benötigten wir 3 Pipetten. Eine Pipette konnte im Rahmen von Verschleiß das Probenvolumen nicht mehr auswerfen, eine weitere war durch eingetrocknete Blutkrusten verstopft.

## 8.5 Kosten

Laut einer Produktinformation von Boehringer Mannheim bzw. Roche Diagnostics [24] kostet der **CoaguChek-Systemkoffer** bei Erstaustattung einschließlich 16 % Mehrwertsteuer **1799,00 DM** (Stand 08/2000). Dieser umfaßt:

- 1 CoaguChek-Gerät inklusive Netzteil und Batterien
- 1 x 12 CoaguChek PT Testträger
- 1 x 4 CoaguChek PT Controls (Kontrollösungen)
- 1 Softclix (Stechhilfe) inklusive 25 Softclix Lanzetten
- 1 CoaguChek Patienten-Tagebuch

Bei Nachbestellungen von Verbrauchsmaterial - wie Testträger und Kontrollösungen - die über die Apotheke bestellt werden können, ergeben sich folgende Preise (einschließlich 16 % Mehrwertsteuer):

**- CoaguChek PT Testträger:**

Packungsgröße 1 x 12 kostet 81,92 DM (= **6,83 DM / Stück**)

Großpackung 1 x 48 kostet 268,10 DM (= **5,58 DM / Stück**)

**- CoaguChek PT Controls:**

Packungsgröße 1 x 4 kostet 31,03 DM (= **7,75 DM / Stück**)

**- Stechhilfe Softclix II (Nachfolgemodell von Softclix) Lancet:**

Großpackung 1 x 200 kostet 32,19 DM (= **0,16 DM**)

Pro Prothrombinzeit-Bestimmung ergibt sich für den Patienten - je nach gewählter Packungsgröße - ein Preis von ca. 6,- bis 7,-DM.

Die Krankenkassen sind in der Regel bereit, die Kosten sowohl für die Anschaffung als auch für das Verbrauchsmaterial zu übernehmen. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist, daß eine ärztliche Bescheinigung über die Notwendigkeit der langfristigen Antikoagulation vorliegt, der Patient bzw. deren Eltern erfolgreich an einer Schulung teilgenommen haben und ein entsprechender Monitor ärztlich verordnet wird.

Schulungszentren zur Selbstkontrolle der Antikoagulation gibt es mittlerweile recht viele (Unikliniken, aber auch Praxen) in ganz Deutschland verteilt.

## 9 Patienten und Methode

In einer prospektiven Studie entnahmen wir bei 94 Kindern verschiedener Altersklassen in der Kinderklinik der RWTH Aachen Blutproben zur Prothrombinzeit-Bestimmung mit dem CoaguChek-System der Firma Boehringer im Zeitraum von August 1993 bis Mai 1994 [vgl. 39].

Insgesamt erhielten wir von diesen 94 Kindern 197 Fälle, bei denen wir 334 PT-Messungen mit CoaguChek aus kapillären, venösen oder arteriellen Blutproben erzielen konnten. Die 334 PT-Messungen ergaben sich daraus, daß überwiegend simultan eine kapilläre und eine venöse / arterielle Blutprobe gewonnen wurde.

Das Untersuchungskollektiv bestand zum einen aus einer Gruppe von Kindern unter Antikoagulation mit Marcumar und einer Vergleichsgruppe ohne Marcumartherapie.

### 9.1 Patientenkollektiv

Ermittelt werden konnten **100 Fälle** von **13 Kindern unter Marcumartherapie** und **97 Fälle** von **81 Kindern ohne Marcumartherapie** als Vergleichsgruppe (Abb. 10).

Wir stellten keine Ausschlußkriterien zur Aufnahme in die Studie auf, um ein möglichst breites Spektrum zu erreichen und so mögliche Störfaktoren und Besonderheiten bei der PT-Bestimmung im Kindesalter herausfinden zu können. So konnten wir prinzipiell - mit dem Einverständnis der Eltern und sofern praktikabel - Messungen an allen von der RWTH Aachen ambulant oder stationär betreuten Kindern vornehmen.

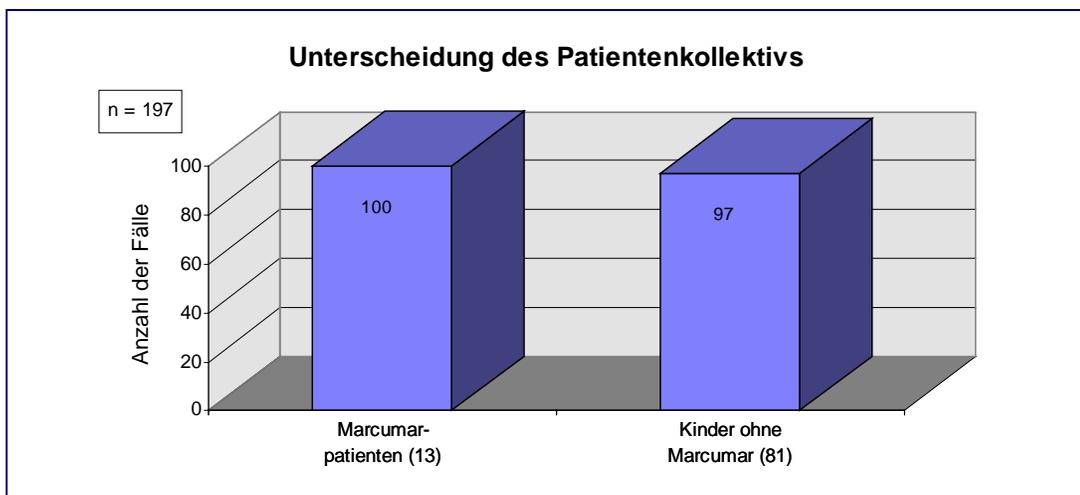


Abb. 10: Unterscheidung des Kollektivs nach Kindern mit und ohne Marcumartherapie, nahezu gleiche Fallzahl.

### 9.1.1 Marcumarpatienten

An Patienten kamen zunächst die von uns 1993 / 94 in der Kinderkardiologie Aachen ambulant betreuten Marcumarpatienten nach Herzklappenersatz in Betracht. Von den 13 befragten Patienten bzw. deren Familien stellten sich 9 (V.N.; K.K.; G.H.; C.A.; A.P.; A.H.; J.B.; E.R.; N.A.) sofort zur Verfügung, an unserer Studie teilzunehmen.

Diese ambulant an der Studie teilnehmenden Kinder mit Marcumar-Dauermedikation wurden in Abständen zur Therapiekontrolle einbestellt. Manche - v.a. diejenigen, die weit anreisen mußten - waren zuvor vom Hausarzt betreut worden. Sie wurden für die Dauer der Untersuchung von uns auf Phenprocoumon eingestellt.

Nur eine Patientin (N.A.) schied in der Zeit wegen Unzuverlässigkeit und Desinteresse aus.

Im Laufe der Studie kamen 4 weitere Patienten (S.M.; S.G.; B.P.; F.F.), die unter stationärer Beobachtung neu auf Marcumar eingestellt wurden, hinzu.

Außerdem konnten wir bei einigen von uns ambulant betreuten Marcumar-Kindern während eines stationären Aufenthalts im Klinikum Aachen eine Reihe von Meßwerten erstellen.

Zur Auswertung kamen 100 Fälle von insgesamt 13 Marcumarpatienten im Alter von 11 Monaten bis 15 Jahren, 7 Monate.

<b>Marcumar - patient</b>	<b>Alter</b> [Jahre; Monate]	<b>Diagnose</b>	<b>ambulante Fälle</b>	<b>stationäre Fälle</b>	<b>Fälle gesamt</b>
<b>S.M.</b>	0;11	Trikuspidalatresie, VSD, ASD	-	4	4
<b>V.N.</b>	1;3	Mitralklappenersatz	1	15	16
<b>K.K.</b>	5;6	Pulmonalklappenersatz	2	6	8
<b>C.A.</b>	8;6	Mitralklappenersatz	10	-	10
<b>S.G.</b>	10;2	TGA, Z.n. Pulmonalisbanding, Blalock-Hanlon-Arterioseptektomie	-	7	7
<b>A.P.</b>	11;0	Mitralklappenersatz	1	-	1
<b>B.P.</b>	11;10	Pulmonalklappenersatz	-	11	11
<b>A.H.</b>	12;3	Pulmonalklappenersatz	11	-	11
<b>J.B.</b>	12;7	Mitralklappenersatz	9	-	9
<b>E.R.</b>	13;9	Aortenklappenersatz	5	-	5
<b>F.F.</b>	15;1	Mitralklappenersatz	-	6	6
<b>N.A.</b>	15;1	Mitralklappenersatz	4	7	11
<b>G.H.</b>	15;7	Mitralklappenersatz	1	-	1
<b>Summe</b>			<b>44</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Abb. 11: Zusammenstellung aller Marcumarpatienten (n = 13) nach Alter bei Studieneintritt, Diagnose und Anzahl der Fälle.

### a) Indikationen zur Marcumartherapie

Es gab unterschiedliche Indikationen zur Marcumarisierung der kleinen Patienten. Die weitaus häufigste Indikation war der mechanische Herzklappenersatz, zu 54 % (n = 7) war die Mitralklappe betroffen. Am zweithäufigsten in unserem Patientengut war der Pulmonalklappenersatz mit 23 % (n = 3). Andere Indikationen zur Marcumartherapie waren seltenere Vitien wie eine Transposition der großen Arterien (TGA) bzw. eine Trikuspidalatresie, insgesamt mit einem Anteil von 15 % (n = 2). Wir hatten nur einen Patienten, entsprechend 8 %, mit dem Klappenersatz in Aortenposition.

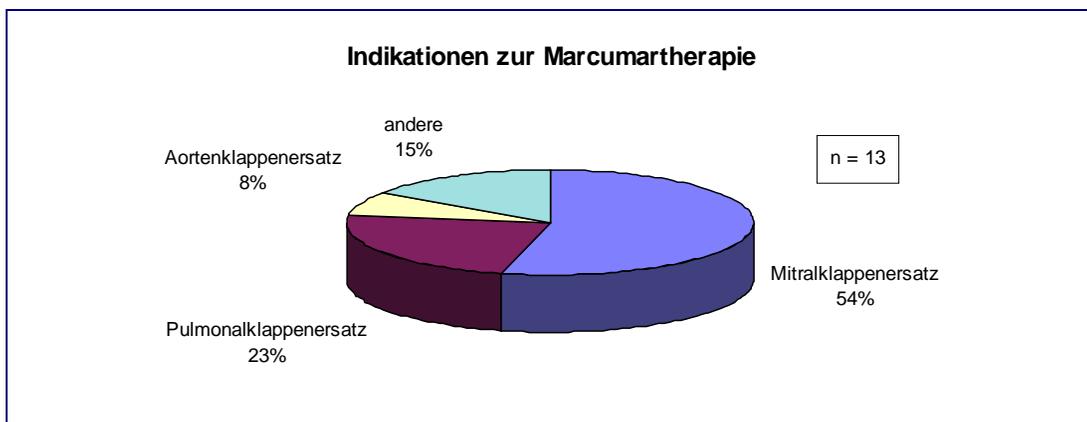


Abb. 12: Darstellung der unterschiedlichen Indikationen zur Marcumartherapie bei den an der Studie teilnehmenden Kindern (n = 13).

### 9.1.2 Patienten ohne Marcumartherapie

Um die Validität des CoaguChek-Systems auch bei normalen Gerinnungszeiten zu bestimmen bzw. um die Grenzen des Gerätes aufzuzeigen, entnahmen wir ebenso bei Kindern aller Altersklassen ohne Marcumartherapie Blutproben zur PT-Bestimmung. Diese waren aus praktischen Gründen ausschließlich stationäre Kinder der RWTH Aachen, insbesondere der Kinderkardiologie, der Schulkinderstation, Kleinkinderstation, Säuglingsstation, der Kinderintensivstation und der Neu- / Frühgeboreneeneinheit.

Die Gründe zur Gerinnungsbestimmung waren bei diesen Kindern unterschiedlich: Bei den meisten Kindern - wie auf der Kinderkardiologie und Neu- / Frühgeboreneeneinheit - gehörte die Gerinnungsanalytik zur Routinediagnostik. Auf der Kinderintensivstation unterlagen die meisten Patienten einer Heparinbehandlung, weshalb die Gerinnung, insbesondere die PTT (aber auch die PTZ), engmaschig überwacht wurde. Bei einigen Kindern auf der Schulkinderstation mit Cystischer Fibrose wurde wegen der Gefahr einer Leberzirrhoseentwicklung eine PT-Bestimmung durchgeführt.

Wir erhielten 97 Fälle von 81 nicht marcumarisierten Patienten. Das Alter der Probanden erstreckte sich hierbei vom 1. Lebenstag bis zum 18. Lebensjahr.

## 9.2 Ablauf der Studie

Bei allen Probanden bestimmten wir - sofern praktikabel - die Prothrombinzeit auf zweifache Weise [vgl. 39]:

Wir entnahmen **kapilläres** Vollblut - meist mit Hilfe der Softclix-Stechhilfe - und ermittelten die **kapilläre Thromboplastinzeit** mit CoaguChek. Nahezu zeitgleich wurde bei demselben Patienten eine **Venenpunktion** durchgeführt. (Es handelte sich dabei immer um geplante Blutentnahmen, zu denen wir hinzugerufen wurden, so daß bei den Kindern keine zusätzliche venöse Blutentnahme nur für die Studie erfolgte.) Aus diesem venös gewonnenen Blut wurde zum einen die PTZ im Zentrallabor der RWTH Aachen nach dem herkömmlichem Verfahren mit dem Kugelkoagulometer (KC 10 / KC 40) als Referenzmethode bestimmt. Zum anderen applizierten wir aus dieser venösen Probe mittels einer Einmal-Spritze einen Tropfen Blut auf unseren CoaguChek-Testträger und bestimmten erneut die Gerinnungszeit, diesmal die **venöse Thromboplastinzeit** mit CoaguChek.

Bei einigen wenigen Kindern mit arteriellem Zugang auf unserer Kinderintensivstation verzichteten wir auf eine Venenpunktion. Hier entnahmen wir **arterielles** Blut aus dem Arterienkatheter (NAK u.a.) zur Prothrombinzeit-Bestimmung mittels CoaguChek.

Die so ermittelten Prothrombinwerte, gemessen in % Quick bzw. in INR, wurden in einen **Patientenbogen** (s. Anhang) eingetragen, wobei ein Patientenbogen einem Fall zugeordnet wurde.

Ebenso wurden folgende patienteneigene Daten erfaßt:

- **Name**
- **Altersgruppe**
- **Geschlecht**
- **Diagnose**
- **Art der Blutentnahme** (kapillär, venös, arteriell)
- **Datum und Uhrzeit der Blutentnahme**
- **Medikamenteneinnahme**, insbesondere eine Marcumar- oder Heparintherapie
- **Ambulanter oder stationärer Patient**, Patient der **Kinderintensivstation**
- **Laborwerte wie Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Bilirubinwert**
- **Einstichtiefe**
- **Qualität bei der kapillären Blutentnahme**
- **Schmerzempfindung bei der kapillären Blutentnahme**
- **Störfaktoren oder situationsbedingte Besonderheiten** bei der jeweiligen Messung

Abb. 13: Erfassung der patienteneigenen Daten in einem Patientenbogen (siehe auch Anhang).

Anschließend wurden die gemessenen Prothrombinzeiten von CoaguChek und dem Gerinnungslabor der RWTH in einer Korrelationsanalyse gegenübergestellt und die Validität der PT-Werte in Abhängigkeit zu den oben genannten patienteneigenen Daten ermittelt.

## 10 Statistische Auswertung und Kenngrößen

Die Datenerfassung / Dateneingabe erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms **dbase IV**. Bei der statistischen Auswertung und Erstellung von Graphiken kamen die Programme **Excel 4.0** und **Excel 5.0** zur Anwendung. Die von uns durchgeführte Datenanalyse umfaßte folgende wichtige statistische Größen [82]:

### - **Grundgesamtheit n:**

Die Grundgesamtheit entspricht der Gesamtmenge / Anzahl der Merkmalsträger.

### - **Mittelwert / Durchschnitt D:**

Der Mittelwert ist ein Lagemaß für das arithmetische Mittel. Er wird ermittelt durch die Summe aller Zahlenwerte, geteilt durch deren Anzahl.

### - **Median M:**

Der Median ist die mittlere Zahl einer der Größe nach geordneten Zahlenreihe. Dieses Lagemaß ist unanfälliger gegen Verzerrungen durch extrem abweichende Werte als der Mittelwert.

### - **Pearsonsche Korrelationskoeffizient r :**

Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ist ein Maß dafür, inwieweit zwischen zwei Datensätzen eine lineare Abhängigkeit besteht. Er ist ein dimensionloser Index mit einem Wertebereich zwischen -1 und +1. Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0$  liegt kein linearer Zusammenhang vor; je näher  $r$  an +1 (bzw. -1) herankommt, desto besser ist der gleichsinnige (bzw. gegensinnige) lineare Zusammenhang und desto genauer kann er durch eine Regressionsgerade beschrieben werden.

Für unsere Auswertung und in Bezug zur klinischen Relevanz wurde festgelegt:

Korrelationskoeffizient  $r > 0,9$  = sehr starke Korrelation, hoch signifikant

Korrelationskoeffizient  $r > 0,8$  = starke / gute Korrelation, sehr signifikant

Korrelationskoeffizient  $r > 0,7$  = schwache Korrelation, signifikant

Korrelationskoeffizient  $r \leq 0,7$  = keine ausreichende / unzureichende Korrelation, nicht signifikant

### - **Regressionsgerade:**

Die Regressionsgerade ist eine Gerade, die den linearen Zusammenhang zweier Merkmale anzeigt. Dabei ist der abhängige y-Wert eine Funktion der unabhängigen x-Werte. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:  $y = mx + b$ , wobei  $m$  der jeweiligen Steigung der Geraden und  $b$  dem Achsenabschnitt bzw. Schnittpunkt mit der y-Achse entspricht.

### - **Standardfehler StF:**

Der Standardfehler ist ein Maß dafür, wie groß der Fehler bei der Prognose (Vorhersage) des zu einem x-Wert gehörenden y-Wertes ist. Diese Funktion liefert den Standardfehler der geschätzten y-Werte für alle x-Werte der Regression.

### - **Standardabweichung STAB:**

Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der Meßwerte um den Mittelwert einer Grundgesamtheit.

## 11 Ergebnisse

### 11.1 Einteilung der Kollektive

Wir konnten in unserer Studie insgesamt 197 Patientenbögen, entsprechend **197 Fälle** auswerten. In den Abbildungen 14 bis 19 stellten wir die Patientenverteilung nach unterschiedlichen Kriterien dar.

#### 11.1.1 Patientenverteilung bezogen auf die Antikoagulationstherapie

Wir hatten bisher das Patientenkollektiv nach Kindern mit und ohne Marcumartherapie unterschieden (vgl. Abb. 10). Da bei dieser Einteilung die Kinder, die zur Zeit der Messung einer Heparintherapie und damit einem möglichen Störfaktor unterlagen, in die Gruppe der Patienten ohne Phenprocoumontherapie zugeordnet wurden, differenzierten wir in der weiteren Auswertung nach Art der antikoagulatorischen Therapie : Monotherapie mit Marcumar, Monotherapie mit Heparin, Simultantherapie mit Marcumar- und Heparin, Kinder ohne Antikoagulation.

Wie die Graphik (Abb. 14) zeigt, standen insgesamt 134 (68 %) von 197 Fällen unter einer gerinnungshemmenden Therapie: Marcumar, Heparin oder unter einer Kombination dieser beiden.

Der größte Teil davon mit n=70 Fällen (36 %) waren Marcumarpatienten. In 30 Fällen (15 %) wurde prä- bzw. postoperativ gleichzeitig Phenprocoumon und Heparin appliziert. Eine reine Heparintherapie wurde in 34 Fällen (17 %) durchgeführt, hierbei handelte es sich vor allem um Kinder der Kinder-Intensivstation. In 63 Fällen (32 %) konnten wir Meßwerte ohne Antikoagulation mit normalen Gerinnungszeiten erheben.

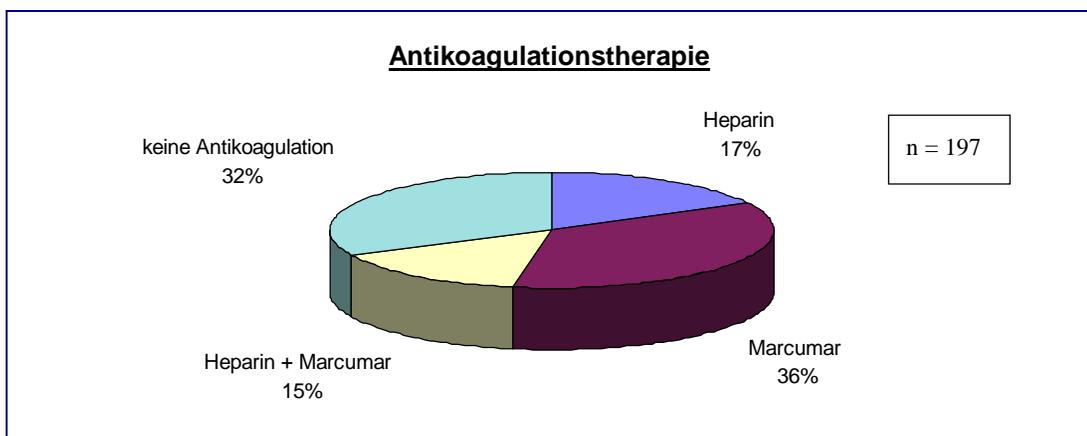


Abb. 14: Verteilung des Patientenkollektivs nach Art der Antikoagulation.

### 11.1.2 Verteilung der stationär / ambulant betreuten Fälle

Von den 197 Fällen wurden 77 % (n = 151) stationär und 23 % (n = 46) ambulant betreut (Abb. 15).

Die Gruppe der stationären Patienten bestand zum einen aus Kindern der Kinderkardiologie und Kinderklinik (n = 131; 67 %), zum anderen aus Kindern der Kinderintensivstation (n = 20; 10 %).

Die ambulant erhobenen Werte stammen ausschließlich von Marcumarpatienten, die in unsere Poliklinik zur Gerinnungskontrolle einbestellt wurden.

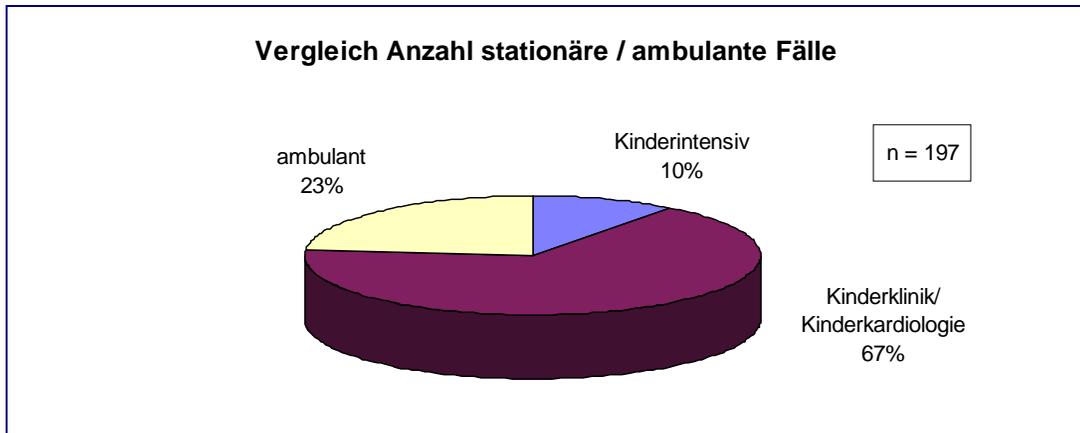


Abb. 15 : Verteilung der stationär und ambulant betreuten Fälle.

### 11.1.3 Geschlechtsverteilung

Bezüglich der Geschlechtsverteilung fanden wir bei den an der Studie teilnehmenden Kindern ein nahezu gleiches Verhältnis von Mädchen in 102 Fällen (52 %) und Jungen in 95 Fällen (48 %).



Abb. 16: Geschlechtsverteilung aller ausgewerteten Fälle.

#### 11.1.4 Patientenverteilung bezogen auf die Altersgruppen

Um eventuell auftretende altersabhängige Unterschiede in den Meßergebnissen und Besonderheiten aufzeigen zu können, teilten wir die Kinder bei der Datenerhebung in vier Altersklassen ein [89]:

*1.) - Neu- / Frühgeborenes: 1. - 28. Lebenstag*

In unserer Studie faßten wir die Früh- (Gestationsalter < 37 Wochen) und Neugeborenen (Gestationsalter 37-42 Wochen) zusammen in eine Altersgruppe.

*2.) - Säugling: 29. Lebenstag - 12 Monate*

*3.) - Kleinkind (bzw. Vorschulalterkind): 1. - 6. Lebensjahr*

*4.) - Schulkind: 6. - 16. Lebensjahr*

(Wir hatten zwei Patienten im Alter von 17 Jahren und 18 Jahren, beide stationär wegen einer Mukoviszidose, die zur Auswertung ebenfalls in diese Gruppe aufgenommen wurden.)

Die folgenden Darstellungen (Abb. 17 bis 19) beschäftigen sich mit der Altersgruppenverteilung im Gesamtkollektiv, bei den Marcumarpatienten und bei den Kindern ohne Marcumartherapie.

##### a) Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Betrachtet man alle Fälle der Studie (n = 197) bezüglich der Altersgruppen, ergibt sich folgende Verteilung (Abb. 17):

Das Alter der an der Studie teilnehmenden Kinder erstreckte sich vom **1. Lebenstag bis zum 18. Lebensjahr**. Die meisten Fälle mit n = 109 (55 %) konnten in der Gruppe der Schulkinder erhoben werden. Das liegt zum einen daran, daß ältere Kinder kooperativer und verständiger einer derartigen Studie gegenüberstehen. Zum anderen hatten wir in dieser Zeit viele Marcumarpatienten, die bereits im Schulkindalter waren und zur ambulanten PT-Kontrolle regelmäßig einbestellt wurden.

Die nächstgrößte Gruppe mit n = 42 Fällen (21 %) bilden die Kleinkinder. In 26 Fällen (13 %) konnten wir Prothrombinzeit-Messungen mit dem CoaguChek-System bei Früh- / Neugeborenen und in 20 Fällen (10 %) bei Säuglingen durchführen.

Der **Median** aller 197 ermittelten Fälle lag bei **6 Jahren und 2 Monaten**. Das **Durchschnittsalter** betrug **6 Jahre und 11 Monate**.

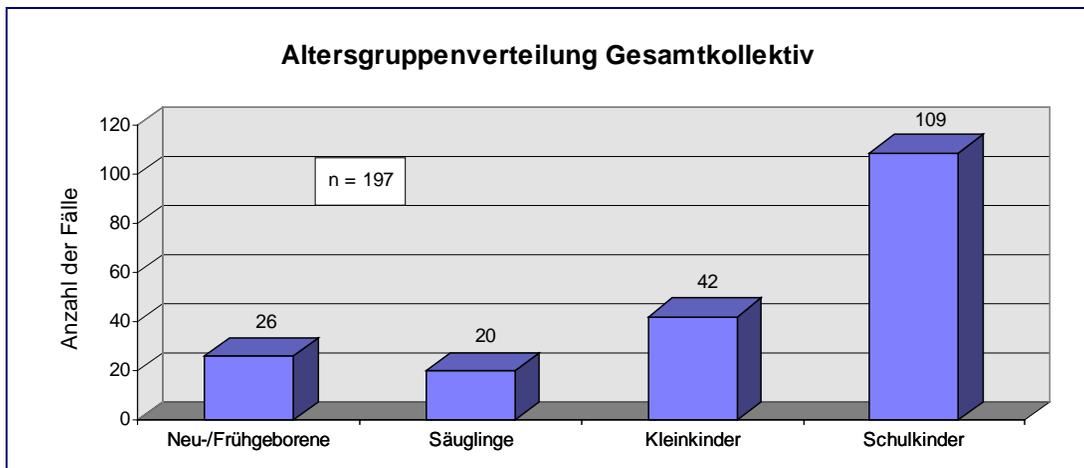


Abb. 17: Altersgruppenverteilung aller 197 ausgewerteten Fälle.

### b) Altersverteilung der Marcumarpatienten

Betrachtet man die Fälle, die zur Zeit der Messung einer Marcumartherapie (n = 100) unterlagen, bezüglich der Altersklassen ergibt sich folgende Verteilung (Abb. 18): Die meisten Fälle in unserer Studie stammen von Schulkindern im Alter über 6 Jahren mit n = 80, was einem prozentualen Anteil von 80 % entspricht. Kleinkinder hingegen waren immerhin noch in 16 % der Fälle (n = 16) und Meßwerte von Säuglingen nur noch in 4 % (n = 4) vertreten. Neu- oder Frühgeborene waren zum Zeitpunkt der Studie nicht marcumarisiert.

Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß Kinder mit Herzviten zu einem möglichst späten Zeitpunkt einer Herzklappenoperation zugeführt werden. Mit zunehmendem Alter wird das Risiko einer Narkose bzw. Herzoperation geringer, die Klein- und Schulkinder sind konstitutionell belastungsfähiger. Im Säuglingsalter wird man eher - sofern medizinisch vertretbar - den konservativen Therapiekonzepten den Vorzug geben.

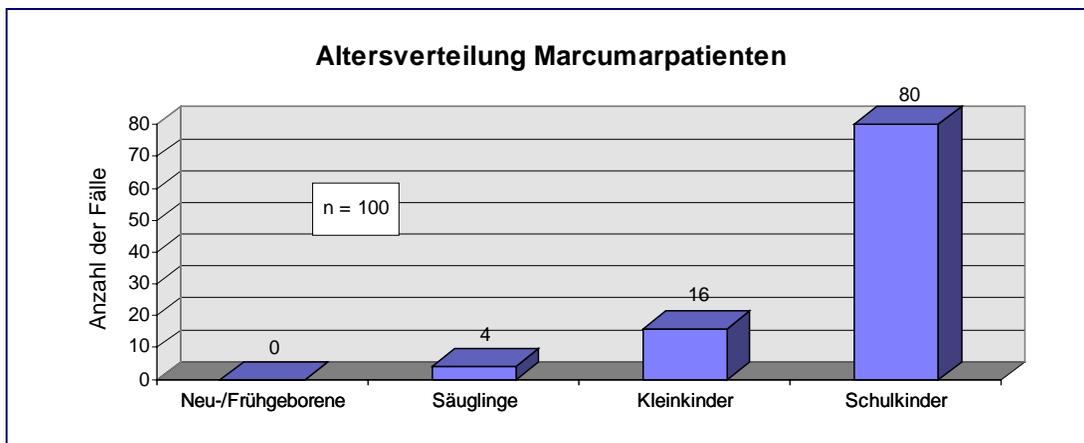


Abb. 18: Altersgruppenverteilung der 100 Fälle unter Marcumartherapie.

Der jüngste Marcumarpatient war zur Zeit der Erhebung 11 Monate (S.M.), der älteste 15 Jahre und 7 Monate (G.M.).

Der **Median** aller ausgewerteten Fälle (n = 100) lag bei **11 Jahren und 10 Monaten**; das **durchschnittliche Alter** betrug **9 Jahre und 8 Monate**.

Betrachtet man hingegen nicht die Fallzahl, sondern die Anzahl der Marcumarpatienten mit  $n = 13$ , ergeben sich nur geringe Differenzen. Hier lag der Median bei 11 Jahren und 9 Monaten; das Durchschnittsalter bei 10 Jahren, 3 Monate.

### c) Altersverteilung der Kinder ohne Marcumartherapie

Die verschiedenen Altersklassen waren bei den nicht marcumarisierten Patienten relativ gleichmäßig vertreten (Abb. 19). So konnten wir 29 Fälle bei Schulkindern (30 %), je 26 Fälle bei Kleinkindern und Neugeborenen (je 27 %) und 16 Fälle (16 %) bei Säuglingen erheben.

Der **Median** aller 97 ausgewerteten Fälle lag bei **2 Jahren und einem Monat**; das **Durchschnittsalter** betrug **4 Jahre und ein Monat**.

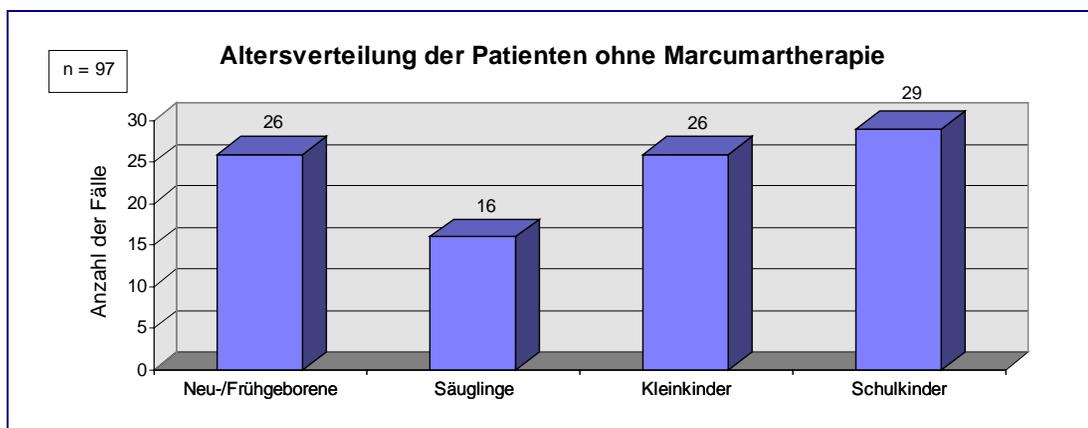


Abb. 19: Altersgruppenverteilung der 97 Fälle ohne Marcumartherapie.

## 11.2 Anzahl der Meßwerte mit CoaguChek bezogen auf die Art der Blutentnahme

Wie im Kapitel 9.2 beschrieben, führten wir jeweils Doppelbestimmungen mit CoaguChek, einmal aus kapillärem und einmal aus venösem Blut, durch. Im folgenden ist die Anzahl der Meßwerte bezogen auf die Art der Blutentnahme dargestellt.

Es war nicht in allen 197 Fällen möglich, kapilläre und venöse PT-Bestimmungen zu erhalten. Anfangs gab es technische Probleme, ausreichend kapilläres Blut zu gewinnen oder das CoaguChek-Gerät konnte infolge eines Probenfehlers keine Messung vornehmen. Bei den venösen Proben zeigte sich zu Beginn, daß die Blutgerinnung bereits in der Spritze begonnen hatte und wir sie nicht mehr für unsere Messung verwerten konnten.

Insgesamt konnten wir **175 kapilläre** und **149 venöse** Messungen mit CoaguChek durchführen (Abb. 20).

Bei einigen Patienten verzichteten wir im Sinne einer „sanften Pflege“ auf eine kapilläre Blutentnahme. Dies war vor allem bei Kindern der Kinderintensivstation der Fall, wo es besonders galt, ein „minimal handling“ einzuhalten. Hier entnahmen wir insgesamt **10 arterielle** Blutproben aus zentralen arteriellen Zugängen zur Quickwert-Bestimmung mit CoaguChek.

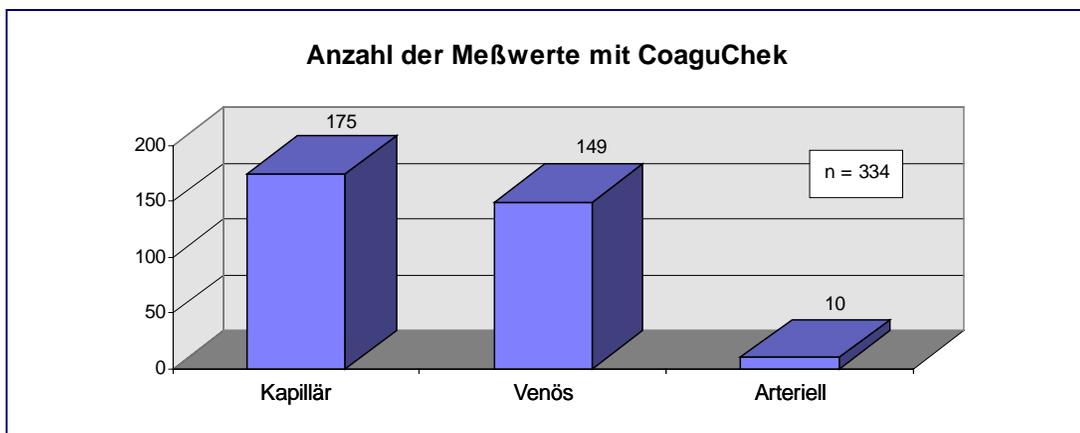


Abb. 20: Anzahl der insgesamt erhobenen Meßwerte mit CoaguChek, unterschieden nach Art der Blutentnahme (kapillär, venös, arteriell).

Es sei darauf hingewiesen, daß in 60 von den 197 Fällen nur ein PTZ-Wert bestimmt werden konnte, d.h. kapillär oder venös oder arteriell. In den anderen 137 Fällen konnten wir eine Doppelbestimmung - kapillär und venös (n = 135) - bzw. kapillär und arteriell (n = 2) - mit CoaguChek durchführen.

So ergeben sich bei 197 Fällen:  $60 + 2 \times 137 = 334$  Meßwerte.

### 11.3 Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Zentrallabor

Die folgende Auswertung beschäftigt sich mit dem Vergleich der Meßwerte des Gesamtkollektivs von CoaguChek gegenüber den Meßwerten des Zentrallabors. Wichtig erschien uns hierbei die Frage, inwieweit die Art des verwendeten Blutes (kapillär, venös oder arteriell) einen Einfluß auf die Meßergebnisse hat.

#### 11.3.1 Kapilläre Meßwerte

Wie der Abbildung 21 zu entnehmen ist, ergab sich eine gute Korrelation zwischen den kapillär gemessenen PT-Bestimmungen von CoaguChek und den Meßwerten aus dem Zentrallabor mit dem Kugelkoagulometer als Referenzwert. Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,93; die zugehörige Regressionsgleichung lautet  $y = 1,11x - 0,09$  und nähert sich damit der idealen Gleichung von  $y = x$  an.

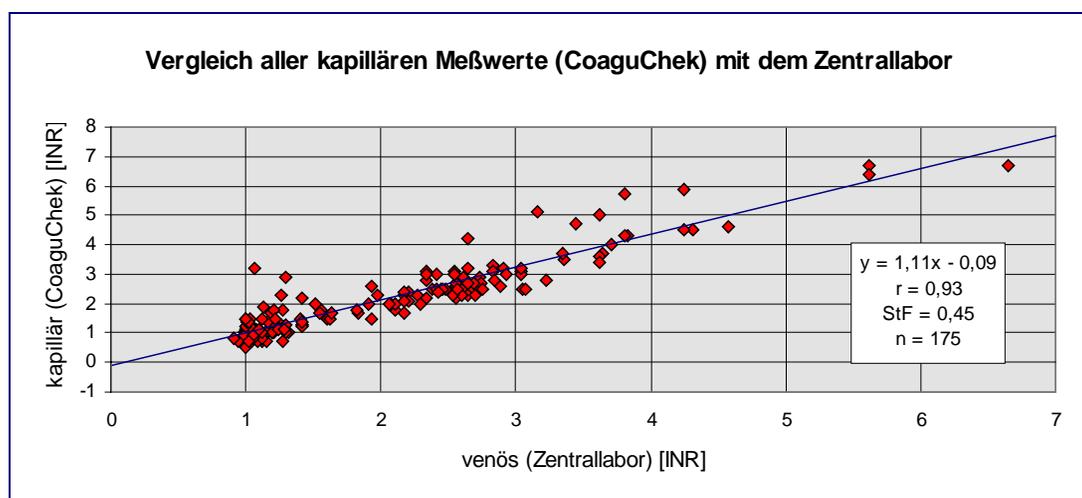


Abb. 21: Vergleich der kapillär gewonnenen Meßwerte mit CoaguChek gegenüber den venösen Meßwerten des Zentrallabors,  $n = 175$ .

#### 11.3.2 Venöse Meßwerte

Auch bei dem Vergleich der venös gemessenen Gerinnungswerte finden wir einen hohen Grad an Übereinstimmung zwischen CoaguChek und dem Zentrallabor (Abb. 22). Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,94$ , die entsprechende Gleichung der Regressionsgerade ist  $y = 1,16x - 0,16$ .

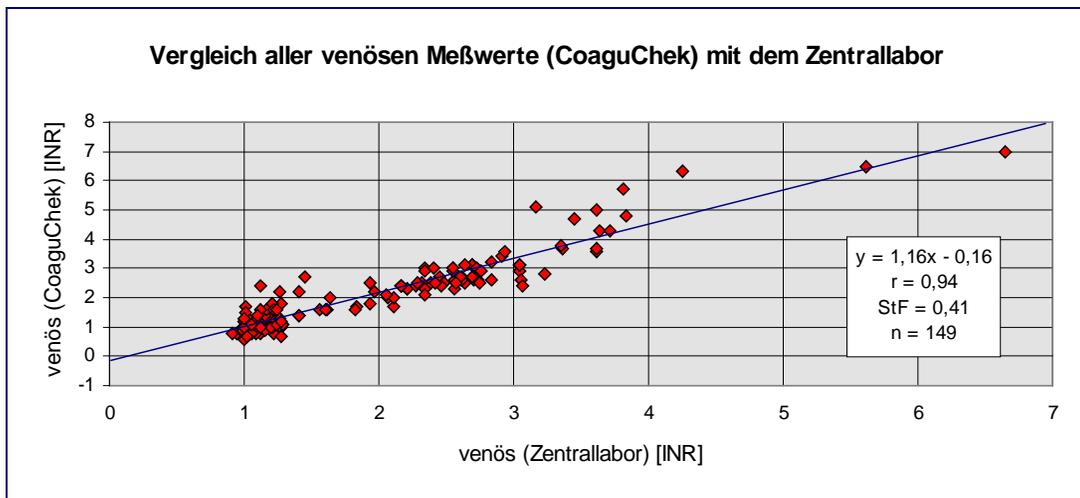


Abb. 22: Vergleich der venös gewonnenen Meßwerte mit CoaguChek gegenüber den venösen Meßwerten des Zentrallabors, n = 149.

### 11.3.3 Arterielle Meßwerte

Bei dem Vergleich der arteriellen PT-Meßwerte von CoaguChek und den arteriellen Kontrollwerten des Zentrallabors liegt der Korrelationskoeffizient r mit 0,85 deutlich niedriger als bei den kapillären und venösen Werten (Abb. 23). Das bedeutet, daß der Grad der übereinstimmenden Meßwerte bei arteriellen Blutproben geringer auszufallen scheint. Die meisten Meßwerte von CoaguChek liegen dabei eher in einem höheren INR-Bereich bzw. sind niedriger in % Quick als die Werte des Zentrallabors. Allerdings ist die Anzahl der Meßwerte mit n = 10 auch sehr gering. Die Regressionsgleichung hingegen weicht von der idealen Gerade ( $y = x$ ) mit  $y = 1,04x + 0,26$  nur gering ab.

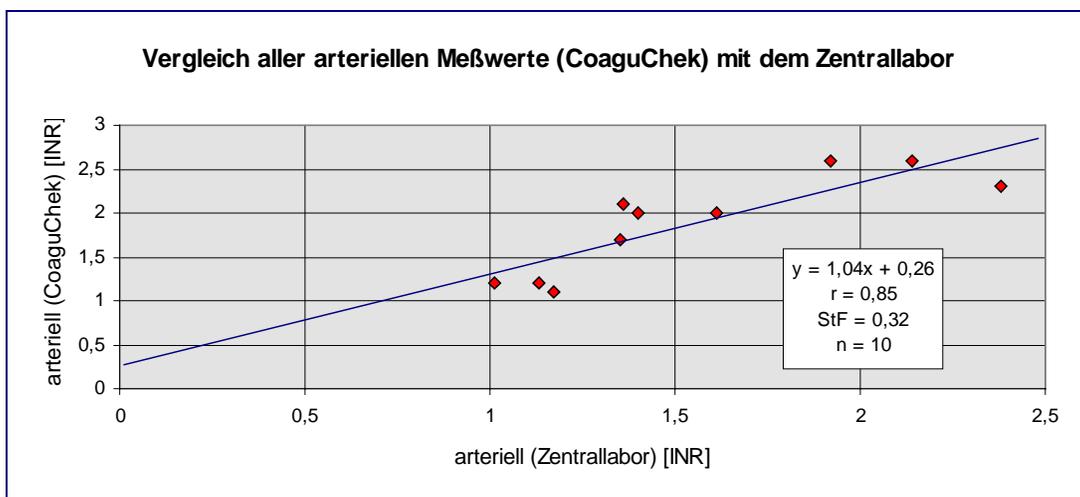


Abb. 23: Vergleich der arteriell gewonnenen Meßwerte mit CoaguChek gegenüber den arteriellen Meßwerten des Zentrallabors, n = 10.

## 11.4 Vergleich CoaguChek / CoaguChek (Doppelbestimmungen)

Bei dieser Untersuchung ging es um die Frage, wie sich die Wertepaare bei Doppelbestimmungen aus unterschiedlich gewonnenem Blut (kapillär / venös; kapillär / arteriell) - beides gemessen mit dem CoaguChek-System - zueinander verhalten.

### 11.4.1 Kapilläre / venöse Meßwerte mit CoaguChek

Wir verglichen dazu 135 Wertepaare, bei denen bei demselben Patienten Messungen mit CoaguChek sowohl aus kapillärem als auch aus venösem Blut gemacht werden konnten (Abb. 24).

Bei dem Vergleich der beiden Blutproben erhielten wir eine sehr starke Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,98.

Der Standardfehler betrug 0,24 und die Regressionsgleichung lautet:  $y = 1,01x + 0,025$ .

Somit sind die kapillären und venös gewonnenen Werte bei CoaguChek-Messungen vergleichbar.

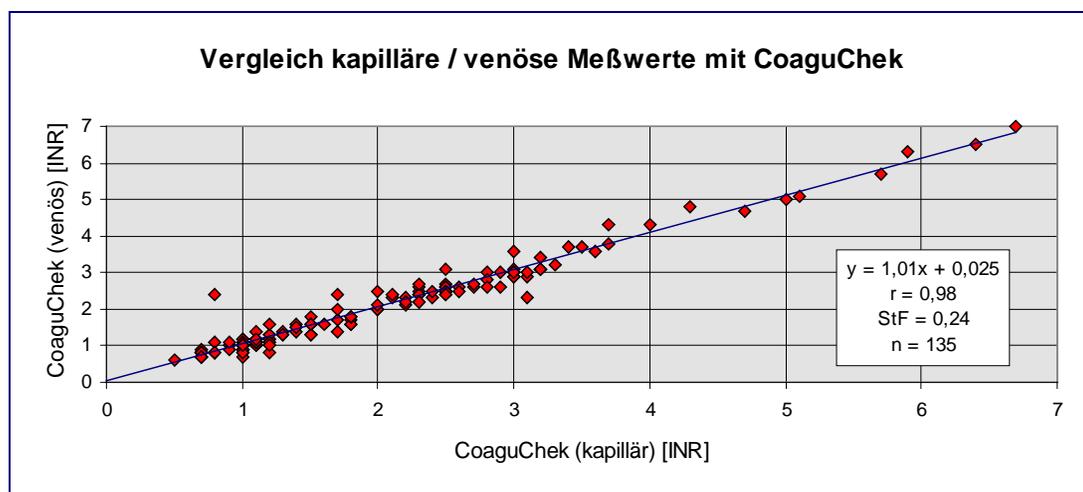


Abb. 24: Vergleich von kapillären und venösen Meßwerten mit CoaguChek bei demselben Patienten, n= 135.

### 11.4.2 Kapilläre / arterielle Meßwerte mit CoaguChek

Arterielle Meßwerte erhielten wir von Kindern der Kinderintensivstation, die einen arteriellen Zugang besaßen, worüber eine Blutentnahme jederzeit schmerzfrei möglich war.

Wir erhielten nur 2 Wertepaare kapillär / arteriell, bei denen beide Messungen mit dem CoaguChek-System bei demselben Patienten durchgeführt werden konnten. Die ermittelten Meßwerte waren allerdings identisch : 1,20 / 1,20 INR und 1,70 / 1,70 INR (jeweils kapillär / arteriell gemessen mit CoaguChek).

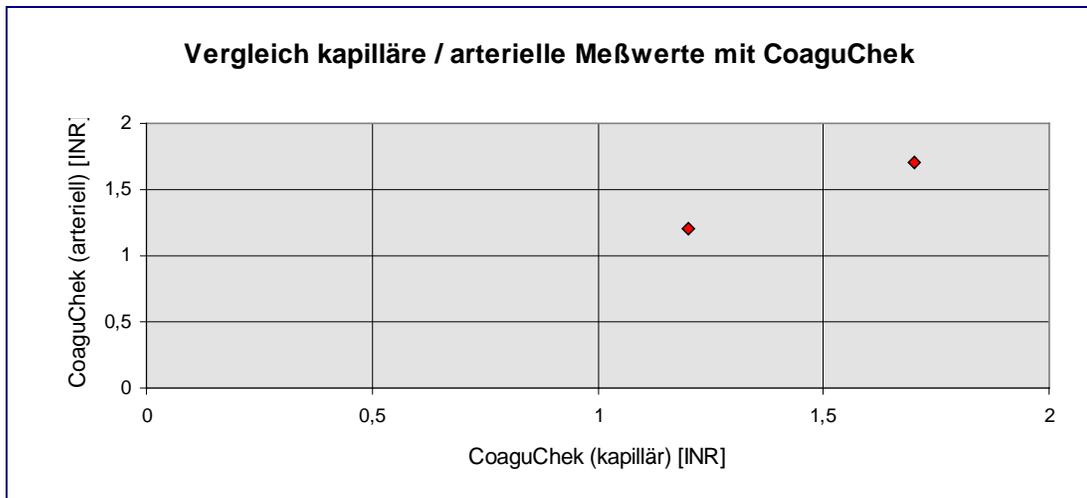


Abb. 25: Vergleich von kapillären und arteriellen Meßwerten mit CoaguChek bei demselben Patienten, n = 2.

Die geringe Anzahl von Meßwerten erlaubt keine statistische Auswertung. Aufgrund der Übereinstimmung der Meßwerte liegt jedoch der Rückschluß nahe, daß - wie bei den kapillär / venösen Meßwerten (Kap. 11.4.1) - auch die kapillär und arteriell gewonnenen Meßwerte bei PT-Bestimmungen mit dem CoaguChek-System vergleichbar sind.

Somit scheint es dem Untersucher und der Praktikabilität überlassen, ob man aus kapillärem, - was in den meisten Fällen sicherlich am günstigsten ist - venösem oder arteriellen Blut die PT-Bestimmung mit CoaguChek durchführt.

## 11.5 Meßwerte bezogen auf die unterschiedlichen Antikoagulationstherapien

In den Abbildungen 26 bis 43 betrachteten wir die unterschiedlichen Patientenkollektive hinsichtlich der antikoagulatorischen Therapie. Insbesondere stellten wir die Auswirkungen einer Heparintherapie auf die mit CoaguChek gewonnenen Meßwerte dar.

Wegen der Wichtigkeit der Fragestellung differenzierten wir nach folgenden Kriterien (siehe auch Abb. 14):

- 11.5.1 Meßwerte unter Marcumartherapie, z.T. auch Heparin-gabe
- 11.5.2 Meßwerte unter reiner Marcumartherapie
- 11.5.3 Meßwerte ohne Marcumartherapie, z.T. aber Heparin-gabe
- 11.5.4 Meßwerte ohne Antikoagulation bei Kindern mit normaler Gerinnung
- 11.5.5 Meßwerte unter Heparintherapie, z.T. auch Marcumarbehandlung
- 11.5.6 Meßwerte unter reiner Heparintherapie
- 11.5.7 Zeitlicher Faktor: Verhalten der Meßwerte nach Absetzen einer Heparintherapie
- 11.5.8 Einfluß der Heparinmenge auf die Meßwert-Differenz
- 11.5.9 Meßwerte ohne Heparintherapie, z.T. aber Marcumarbehandlung
- 11.5.10 Meßwerte unter gleichzeitiger Marcumar- und Heparintherapie

Sofern praktikabel stellten wir jeweils den Zusammenhang zwischen den rein kapillär gemessenen Meßwerten mit CoaguChek (Abbildungsteil a) und den gesamt ermittelten Meßwerten mit CoaguChek aus kapillär, venös und arteriell gewonnenem Blut (Abbildungsteil b) gegenüber dem Referenzwert (KC 10 / KC 40) dar.

### 11.5.1 Meßwerte unter Marcumartherapie, z.T. auch Heparin-gabe

Da die Zielgruppe des CoaguChek-Systems Marcumarpatienten mit herabgesetzter Gerinnung sind, wollen wir zuerst diese Fälle betrachten.

Hierzu zählten diejenigen Patienten, die zur Zeit der Messung entweder einer reinen Marcumartherapie oder einer Marcumar- und Heparintherapie unterlagen.

a) kapilläre Meßwerte

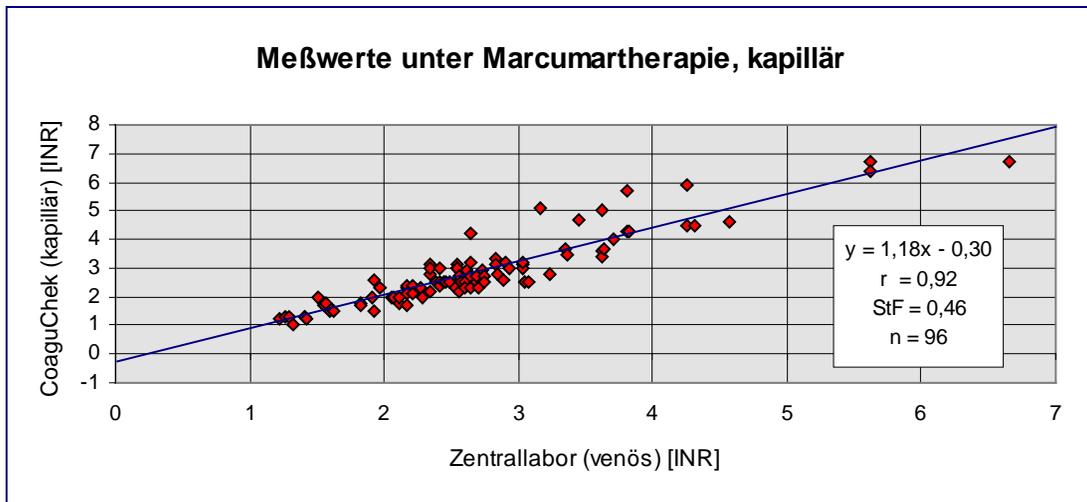


Abb. 26: Vergleich der kapillären PT-Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors bei Patienten unter Marcumar- (n = 66) und z.T. auch Heparintherapie (n = 30), insgesamt n = 96 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

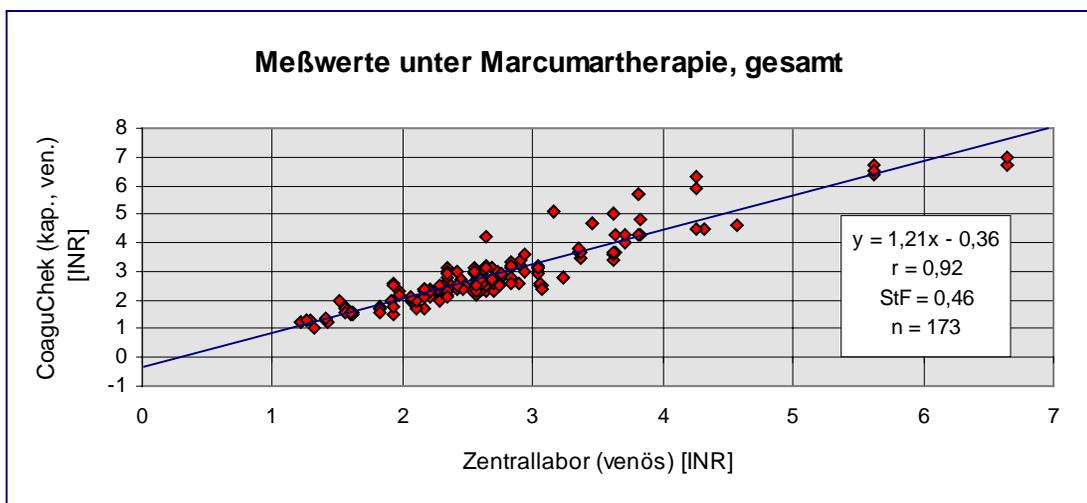


Abb. 27: Meßwerte insgesamt bei Marcumar- und z.T. Heparintherapie.

Von den 197 Fällen unterlagen 100 einer Marcumartherapie. Hieraus konnten wir 96 kapilläre und 77 venöse Meßwerte ermitteln, insgesamt n = 173 Meßwerte.

Es zeigt sich sowohl bei den rein kapillär gemessenen Werten (Abb. 26) als auch bei den insgesamt ermittelten Meßwerten (Abb. 27) eine sehr starke Korrelation zwischen den vom CoaguChek-System und den vom Zentrallabor gewonnenen Prothrombinzeiten. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,92$ . Die Steigung der Regressionsgeraden ist mit  $y = 1,18x - 0,30$  bzw.  $y = 1,21x - 0,36$  etwas erhöht, der Schnittpunkt liegt im negativen Bereich.

### 11.5.2 Meßwerte unter reiner Marcumartherapie (kein Heparin)

Erfasst wurden hier jene Fälle, bei denen eine Prothrombinzeit-Bestimmung mittels CoaguChek durchgeführt werden konnte und die zur Zeit der Messung einer reinen Phenprocoumon-Therapie unterlagen. Kinder, bei denen zusätzlich Heparin appliziert wurde, gingen hier nicht in die Auswertung ein.

a) kapilläre Meßwerte

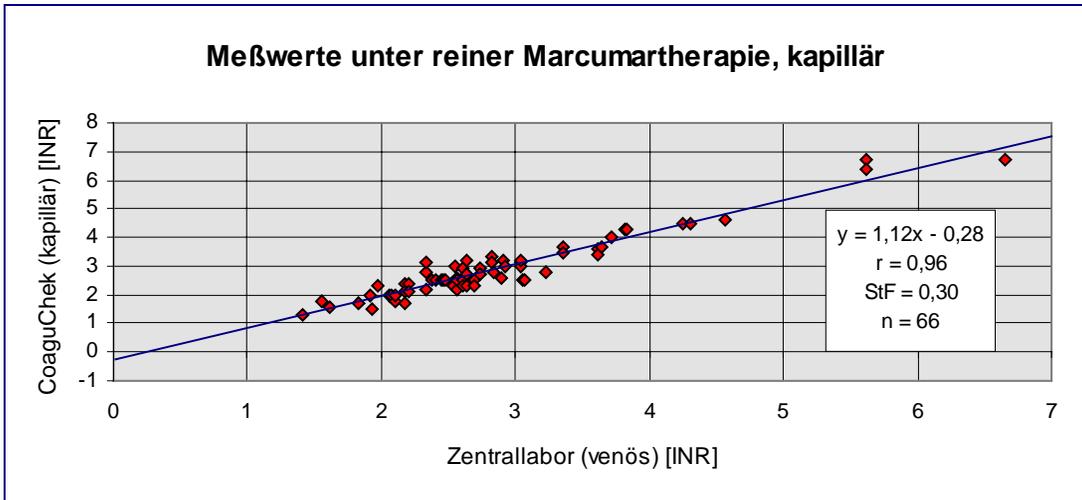


Abb. 28: Vergleich der Meßwerte von CoaguChek (kapillär) und denen des Zentrallabors (venös) unter reiner Phenprocoumontherapie, n= 66 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

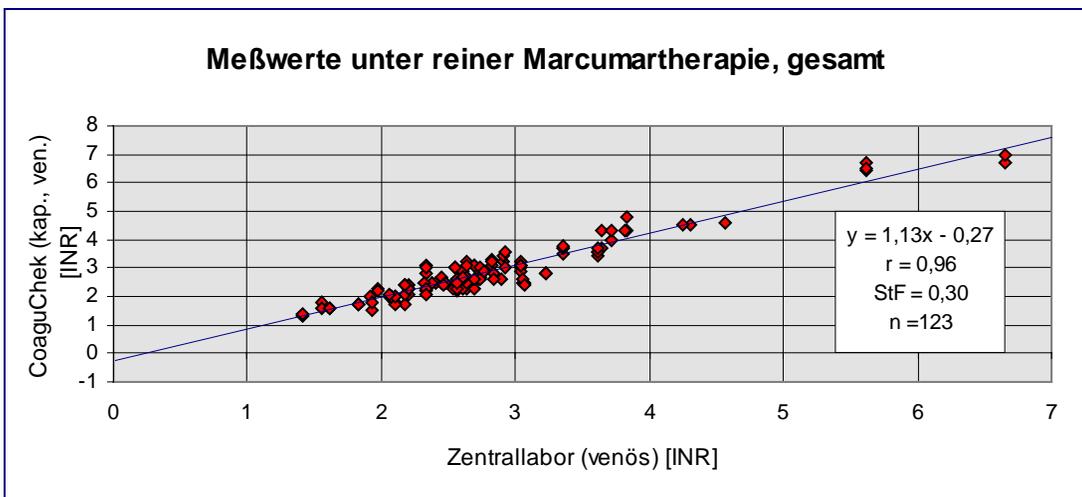


Abb. 29: Vergleich der Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 66; venös, n = 57) gegenüber denen des Zentrallabors (venös) bei reiner Phenprocoumonapplikation; insgesamt n = 123 Meßwerte.

Wie die Abbildungen 28 und 29 dokumentieren, ist die Korrelation zwischen den Prothrombinzeit-Bestimmungen von CoaguChek und unseren Referenzwerten (KC 10 / KC 40) bei reiner Marcumartherapie hoch signifikant. Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt sowohl bei der rein kapillären Bestimmung als auch bei den gesamt erhobenen Daten 0,96. Der Standardfehler liegt mit 0,30 INR in einem niedrigen Bereich. Die Regressionsgerade mit  $y = 1,12x - 0,28$  nähert sich der Funktion  $y = x$  an, was einer absoluten Übereinstimmung der Werte entsprechen würde.

### 11.5.3 Meßwerte ohne Marcumartherapie, z.T. aber Heparin-gabe

Im Vergleich zu unserer Zielgruppe der Marcumarpatienten, bildeten wir die Gruppe der Patienten ohne Phenprocoumontherapie (z.T. unter Heparintherapie) und bestimmten auch hier die PT-Zeit mit CoaguChek und im Zentrallabor.

a) kapillär

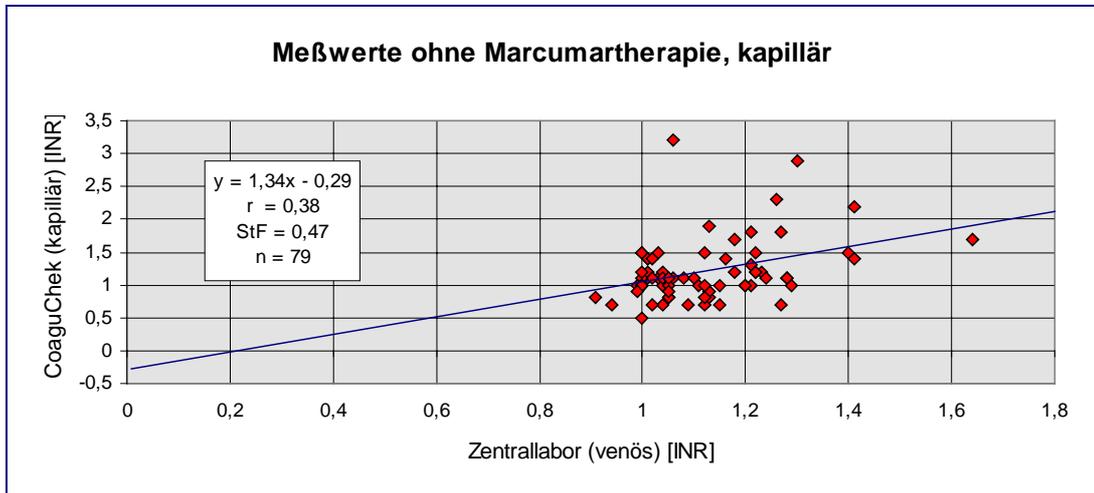


Abb. 30: Vergleich der Meßwerte von CoaguChek (kapillär) und denen des Zentrallabors (venös) ohne Phenprocoumontherapie, z.T. waren die Patienten heparinisiert, n = 79 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

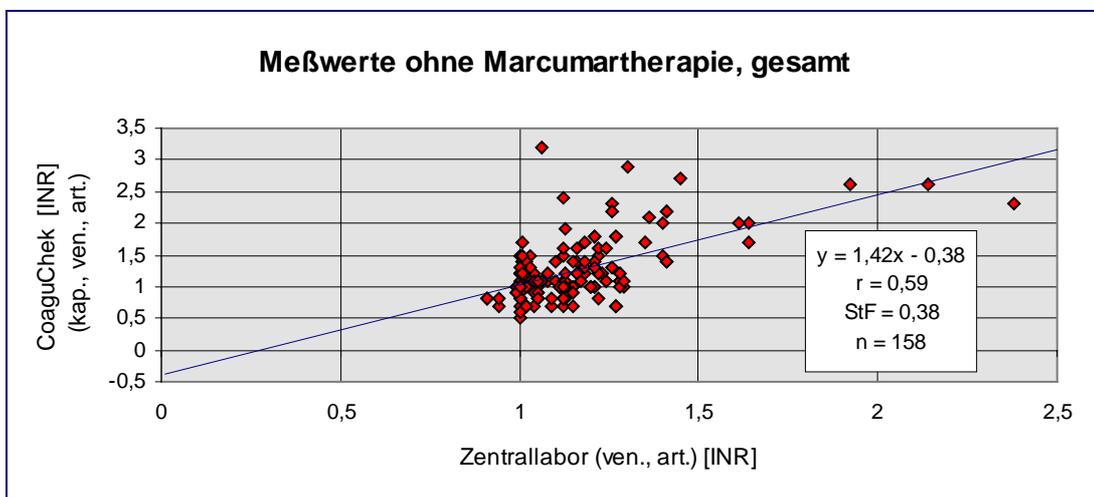


Abb. 31: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 79; venös, n = 69; arteriell, n = 10) gegenüber denen des Zentrallabors ohne eine Phenprocoumontherapie, z.T. jedoch Heparin-gabe; insgesamt n = 158 Meßwerte.

Die Abbildungen 30 und 31 zeigen eine unzureichende Korrelation der verglichenen Prothrombinzeiten von CoaguChek und dem Zentrallabor bei Patienten ohne eine Marcumartherapie. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,38$  bei den rein kapillären Meßwerten und  $r = 0,59$  bei den insgesamt ermittelten Meßwerten aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut. Die Steigung der Geraden verläuft mit

1,34x bzw. 1,42x recht steil, der Schnittpunkt ist bis -0,29 bzw. -0,38 in den negativen Bereich verschoben.

Auffallend ist in den Abbildungen 30 und 31, daß die INR-Werte zwischen 1 und 2 INR kumulieren. Diese fehlende Spreizung der INR-Werte beruht auf dem weitgehend gesunden Patientenkollektiv mit normalem Gerinnungsverhalten.

Außerdem ist anzumerken, daß die Korrelationsgerade im oberen Meßbereich nur durch wenige Punkte gestützt wird. Diese beiden Beobachtungen schränken die Beurteilung des linearen Zusammenhangs ein.

### 11.5.4 Meßergebnisse ohne Antikoagulation bei Kindern mit normaler Gerinnung

In der Gruppe der Kinder ohne jede Antikoagulation, das heißt Kinder, die zur Zeit der Studie weder einer Marcumar- noch einer Heparintherapie unterlagen und uns als Vergleichskollektiv mit zu erwartenden normalen Gerinnungszeiten dienten, ist die Korrelation der Meßwerte notgedrungen unzureichend, wie die beiden folgenden Graphiken zeigen.

a) kapillär

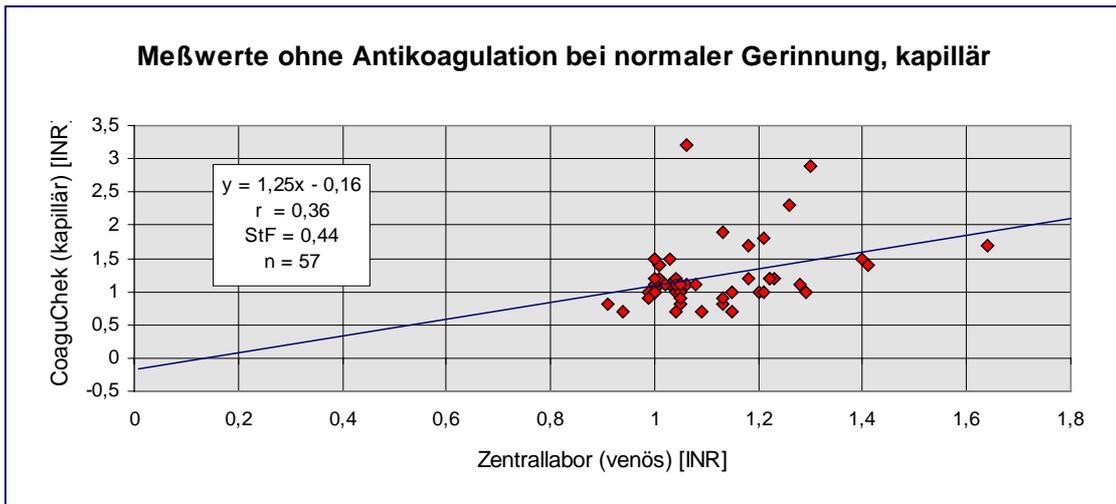


Abb. 32: Vergleich der Meßwerte von CoaguChek (kapillär) gegenüber denen des Zentrallabors (venös) bei Patienten, die zur Zeit der Messung weder einer Marcumar- noch einer Heparintherapie unterlagen, n = 57 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

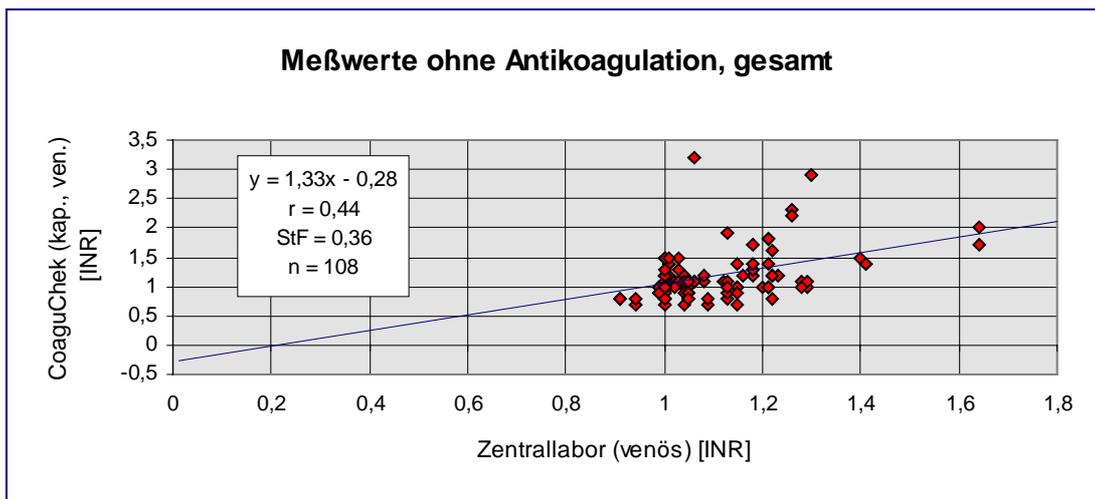


Abb. 33: Vergleich der Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 57; venös, n = 51) gegenüber denen des Zentrallabors (venös) bei Patienten, die zur Zeit der Messung weder einer Marcumar- noch einer Heparintherapie unterlagen; insgesamt n = 108 Meßwerte.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt bei den rein kapillären Messungen (Abb. 32) 0,36 bzw. 0,44 bei den insgesamt erzielten Meßwerten (Abb. 33), was definitionsgemäß nicht signifikant ist. Die Regressionsgerade verläuft mit  $y = 1,25x - 0,16$  bzw.  $y = 1,33x - 0,28$  recht steil.

Das CoaguChek-System scheint damit für normale Gerinnungswerte zwischen 0,9 und 1,3 INR relativ ungenau zu sein.

Es sollte jedoch hervorgehoben werden, daß hier viele Meßwerte im vom Hersteller angegebenen zwar meßbaren, aber insensiblen Bereich um 1,0 INR (> 70 % Quick) für die kapilläre PT-Methode mit CoaguChek liegen [24] und das Meßgerät nicht für normale Gerinnungszeiten ausgerichtet ist.

Zudem muß auch an dieser Stelle aufgrund der fehlenden Spreizung der INR-Werte auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit der statistischen Auswertung hingewiesen werden (vgl. Bemerkungen Kap. 11.5.3).

### 11.5.5 Meßergebnisse unter Heparintherapie, z.T. auch Marcumarbehandlung

Die Firma Boehringer hatte uns bereits vor Beginn der Versuchsreihe darauf hingewiesen, daß das CoaguChek-System durch die Anwesenheit von Heparin erheblich gestört wird bzw. die Meßergebnisse verfälscht werden [20,96]. Ihre Empfehlung an die Patienten lautet, möglichst keine Messungen mit CoaguChek unter Heparintherapie durchzuführen. Falls dies dennoch erforderlich werden sollte, raten sie, die Gerinnungskontrollen unmittelbar vor der nächsten Heparingabe durchzuführen.

Wir wollten wissen, welchen Einfluß eine Heparintherapie auf die Meßwerte hat, da Heparin im stationären Bereich zur Vermeidung von Thromboembolien häufig appliziert wird.

Berücksichtigt wurden in den Abbildungen 34 und 35 alle Meßwerte unter Heparingabe am jeweiligen Tage der Messung bzw. auch nach Absetzen einer Heparintherapie bis zu 3 Tagen nach der letzten Gabe. Teilweise unterlagen die Patienten hierbei ebenso einer Phenprocoumontherapie. Wir setzten voraus, daß die Meßwerte des Zentrallabors durch Heparin unbeeinträchtigt bleiben. Die Menge der applizierten Heparin-Einheiten blieb zunächst unberücksichtigt.

a) kapillär

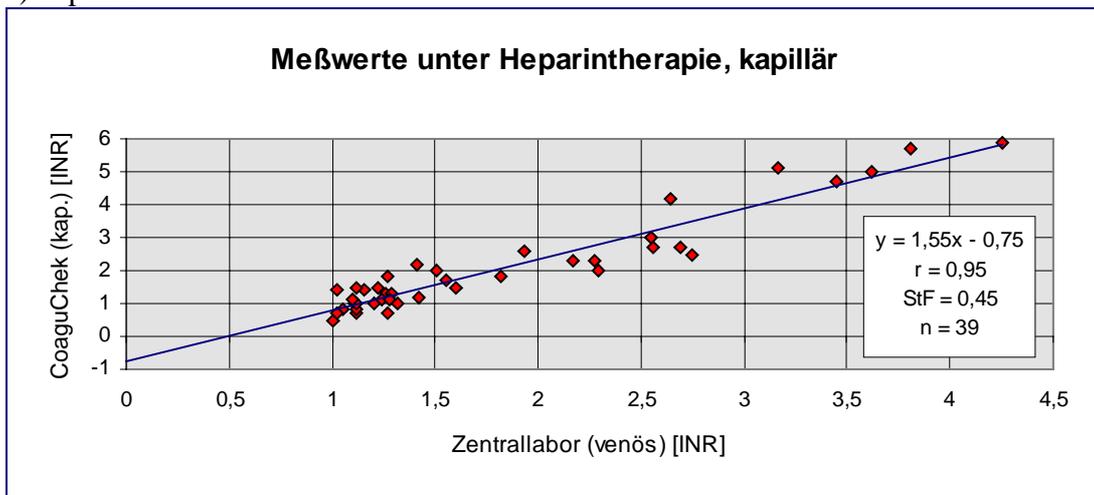


Abb. 34: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär) gegenüber denen des Zentrallabors bei Patienten unter Heparintherapie am Tag der Messung bzw. bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer Heparingabe, teilweise auch unter Marcumarapplikation, n = 39 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

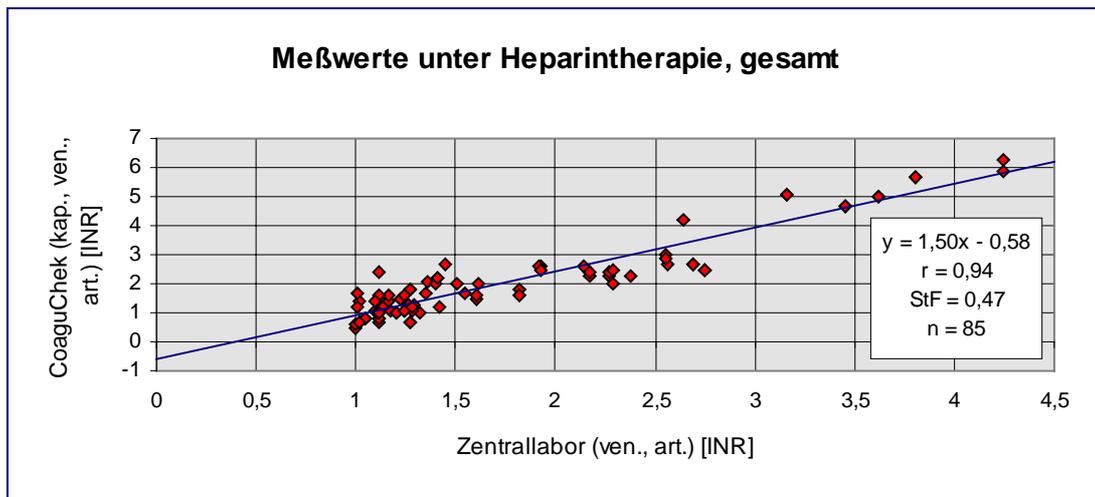


Abb. 35: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 39; venös, n = 36; arteriell, n = 10) gegenüber denen des Zentrallabors bei Patienten unter Heparintherapie am Tag der Messung bzw. bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer Heparin- bzw. Phenprocoumonapplikation; insgesamt n = 85 Meßwerte.

Wie die Abbildungen 34 und 35 verdeutlichen, ergibt sich auch bei **Heparin- bzw. Phenprocoumongabe** ein Zusammenhang zwischen den Quickwerten von CoaguChek und denen des Zentrallabors. Der Korrelationskoeffizient  $r = 0,95$  bei kapillären bzw.  $r = 0,94$  bei den gesamten Meßwerten spricht für eine sehr starke Korrelation der beiden Werte. Die Steigung der Regressionsgeraden mit  $m = 1,55x$  (Abb. 34) bzw.  $1,50x$  (Abb. 35) verläuft jedoch sehr viel steiler als ohne eine Heparintherapie. Der Schnittpunkt ist in den negativen Bereich auf  $-0,75$  bzw.  $-0,58$  verschoben. Das bedeutet, daß die kapilläre PT-Methode die INR-Werte besonders im oberen Meßbereich überschätzt. Der Standardfehler ist mit  $0,45$  bzw.  $0,47$  etwas größer als bei fehlender Heparintherapie. Die Standardabweichung betrug  $0,43$  INR.

Es fällt auf, daß unter Heparintherapie die Meßwerte mit dem CoaguChek-Gerät einen höheren Wert in INR bzw. niedrigeren Wert in % Quick aufweisen als die Vergleichsmessungen des Zentrallabors.

### 11.5.6 Meßwerte unter reiner Heparintherapie (kein Marcumar)

Berücksichtigt wurden hier nur jene Patienten, bei denen eine reine Heparintherapie am Tag der Messung bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer solchen Heparintherapie durchgeführt wurde. Die Fälle, bei denen zusätzlich Marcumar appliziert wurde, wurden bei dieser Auswertung herausgenommen.

a) kapillär

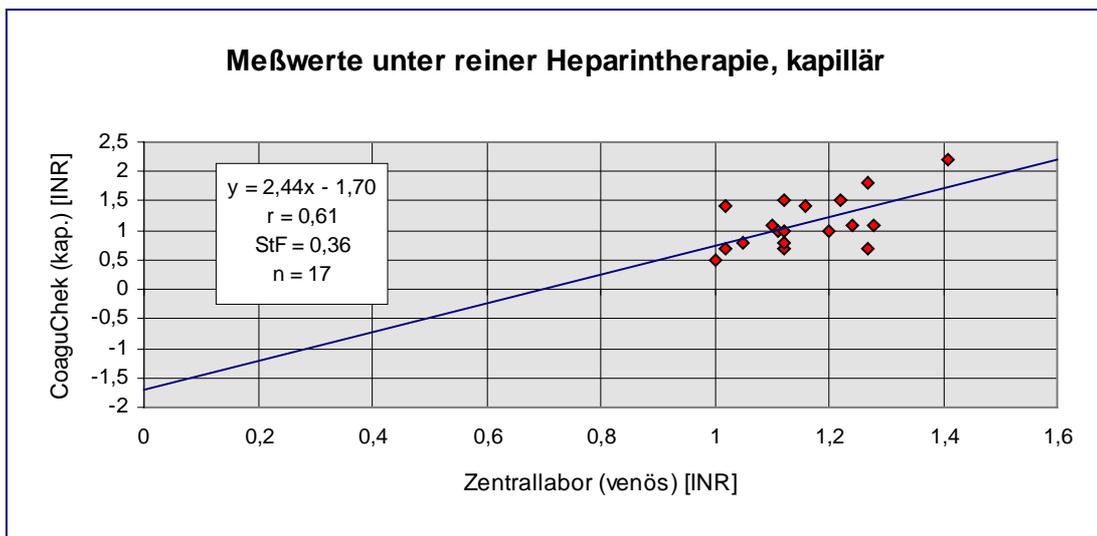


Abb. 36: Vergleich der PT-Meßwerte zwischen CoaguChek (kapillär) und denen des Zentrallabors (venös) bei Patienten unter reiner Heparintherapie; es gingen alle Meßwerte bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer Heparintherapie mit in die Auswertung ein, n = 17 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

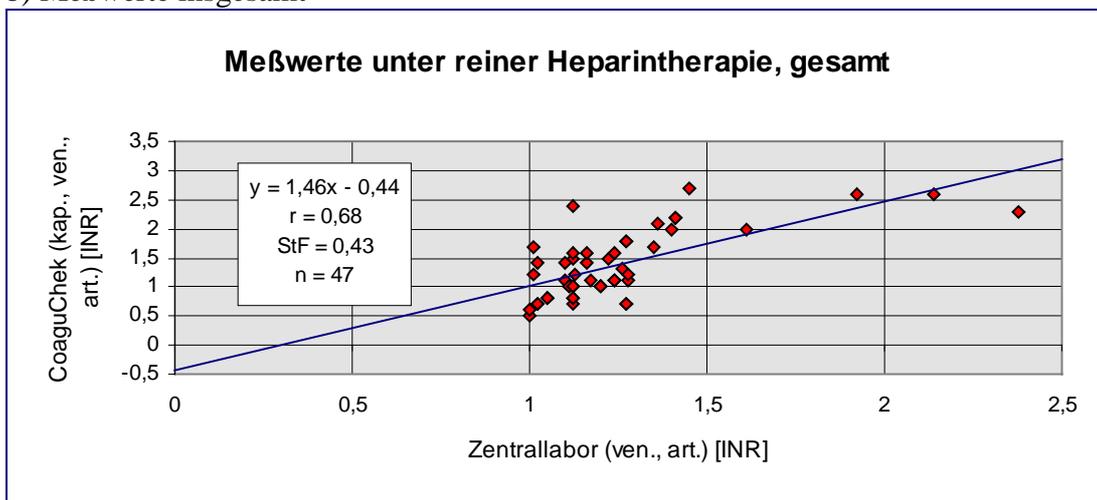


Abb. 37: Vergleich der PT- Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 17; venös, n = 20; arteriell, n = 10) gegenüber denen des Zentrallabors (venös, arteriell) bei Patienten unter reiner Heparintherapie bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer Heparintherapie; insgesamt n = 47 Meßwerte.

Die Abbildungen 36 und 37 zeigen eine nicht signifikante Korrelation der Prothrombin-Meßwerte von CoaguChek und dem Zentrallabor mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,61 bzw. 0,68. Die Regressionsgeraden verlaufen mit  $y = 2,44x - 1,70$  und  $y = 1,46x - 0,44$  wiederum sehr steil, der Schnittpunkt mit der x-Achse ist in den negativen Bereich (-1,70 bzw. -0,44) verschoben.

Auch hier findet sich wegen der fehlenden Spreizung der INR-Werte - mit Kumulation zwischen 1 und 2 INR - eine eingeschränkte statistische Beurteilbarkeit.

### 11.5.7 Zeitlicher Faktor: Meßwerte nach Absetzen einer Heparintherapie

In den folgenden Abbildungen stellen wir dar, ob es einen zeitlichen Zusammenhang des Störfaktors Heparin gibt, das heißt, wie lange - auch nach Absetzen einer Heparintherapie - ungenaue Meßwerte auftreten. Hierzu werteten wir alle kapillären, venösen und arteriellen mit CoaguChek unter Heparintherapie gewonnenen Daten aus und verglichen diese mit der gebildeten Meßwert-Differenz von CoaguChek und dem Zentrallabor.

Abgebildet sind die Meßwerte unter Heparintherapie (bis zu 9 Tage nach Absetzen der Heparintherapie), überlappend wurde in einigen Fällen Phenprocoumon gegeben (Abb. 38).

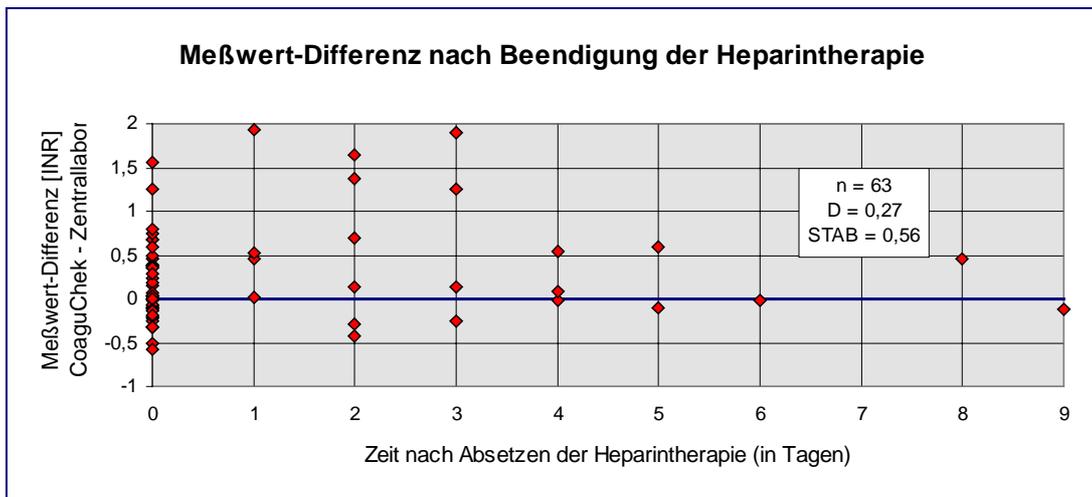


Abb. 38: Meßwert-Differenz zwischen CoaguChek und dem Zentrallabor. Tag 0 = Tag, an dem Heparin appliziert wurde. Tag 1 - 9 = Zeit nach Beendigung einer Heparintherapie (in Tagen); teilweise auch Marcumartherapie; insgesamt n = 63 Meßwerte.

Da die Halbwertszeit von Heparin mit 2 Stunden sehr gering ist, erwarteten wir eine stetig abnehmende Differenz der beiden Methoden (CoaguChek - Zentrallabor). In unserer Auswertung zeigte sich eine deutliche Meßwert-Differenz bis fast 2 INR zwischen dem CoaguChek-Gerät und dem Referenzwert bis einschließlich 3 Tage nach der letzten Heparinabgabe. Ab dem 4. Tag nach Heparinapplikation war in unserer Studie keine signifikante Meßwert-Differenz mehr nachweisbar.

Die durchschnittliche Meßwert-Differenz D lag dabei bei 0,27 INR, die Standardabweichung bei 0,56 INR.

In der Graphik erkennt man, daß die gemessenen PT-Werte von CoaguChek (bezogen auf den INR) über denen des Zentrallabors liegen. Somit wird deutlich, daß die kapilläre PT-Messung die INR-Werte unter Heparineinfluß systematisch überschätzt.

### 11.5.8 Einfluß der Heparinmenge

Abschließend zur Heparintherapie beschäftigte uns die Frage, inwieweit die Menge der Heparindosis, gemessen in Internationalen Einheiten (abgekürzt I.E.), einen Einfluß auf die Meßwerte von CoaguChek hat.

Hierzu stellten wir die Meßwert-Differenz aus CoaguChek und dem Zentrallabor der verwendeten Heparindosis gegenüber. Es gingen alle Meßwerte aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut mit in die Auswertung ein. In unserer Studie wurden Heparinmengen zwischen 40 und 10000 I.E. verwendet. In zwei Fällen war die Heparinmenge nicht mehr nachvollziehbar.

In der Abbildung 39 sind alle Meßwerte unter Heparintherapie am Tag der Messung und bis zu 3 Tagen nach Beendigung einer solchen Therapie berücksichtigt, teilweise unterlagen die Patienten gleichzeitig einer Marcumartherapie.

Wie die Graphik veranschaulicht, wurden in den meisten Fällen niedrige Heparin-Dosen bis 1000 I.E. appliziert. Hier lagen die Meßwert-Differenzen deutlich unterhalb 1,0 INR.

Die durchschnittliche Meßwert-Differenz betrug 0,31 INR, die Standardabweichung 0,64 INR.

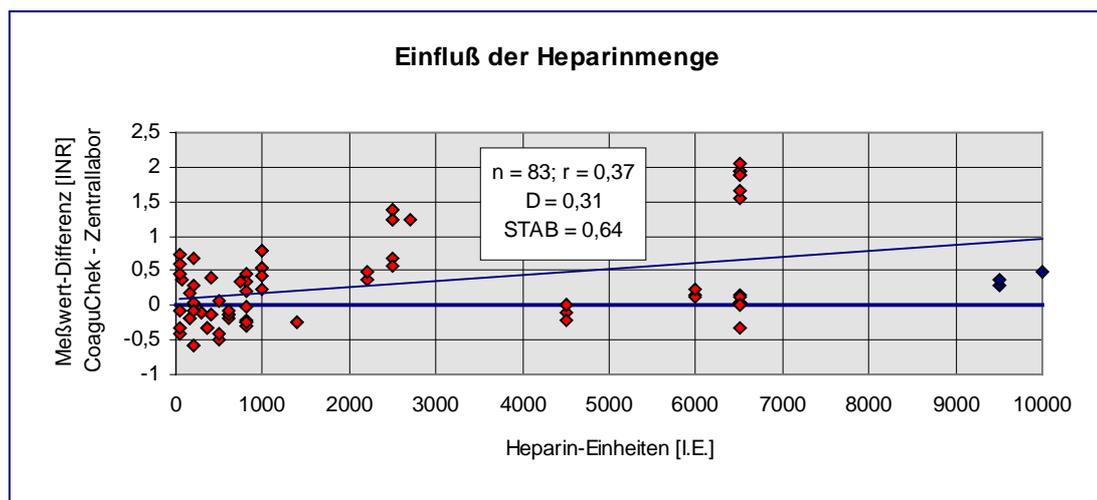


Abb. 39: PT-Meßwert-Differenz von CoaguChek und dem Zentrallabor; die Patienten unterlagen einer Heparintherapie, z.T. auch einer Marcumartherapie. Es gingen alle Meßwerte aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut bis zu 3 Tagen (einschließlich) nach Beendigung einer Heparintherapie mit in die Auswertung ein;  $y = 0,00008x + 0,10$ ; insgesamt  $n = 83$  Meßwerte.

Mit steigender Heparinmenge scheint die Meßwert-Differenz zwischen dem CoaguChek-System und dem Zentrallabor zuzunehmen, was die eingezeichnete Trendlinie veranschaulicht. Die maximale Differenz lag in unserer Studie bei 2,05 INR Unterschied bei 6500 Heparin-Einheiten. Bei noch höheren Dosierungen 9500 und 10000 I.E. (blau markiert) fanden sich jedoch wiederum kleinere Meßwert-Differenzen  $\leq 0,5$  INR, was gegen eine solche Abhängigkeit sprechen würde. Der Korrelationskoeffizient lag mit  $r = 0,37$  im nicht signifikanten Bereich, die Regressionsgleichung verläuft sehr flach:  $y = 0,00008x + 0,10$ . Unberücksichtigt blieben in der Auswertung allerdings das Körpergewicht der Kinder bzw. die Körperoberfläche.

### 11.5.9 Meßwerte ohne Heparintherapie

In den Abbildungen 40 und 41 kamen jene Fälle, in denen **keine Heparintherapie** durchgeführt wurde, zur Darstellung. Hierzu zählten alle Fälle ohne jegliche Antikoagulation, aber auch alle Marcumarpatienten.

#### a) kapilläre Meßwerte

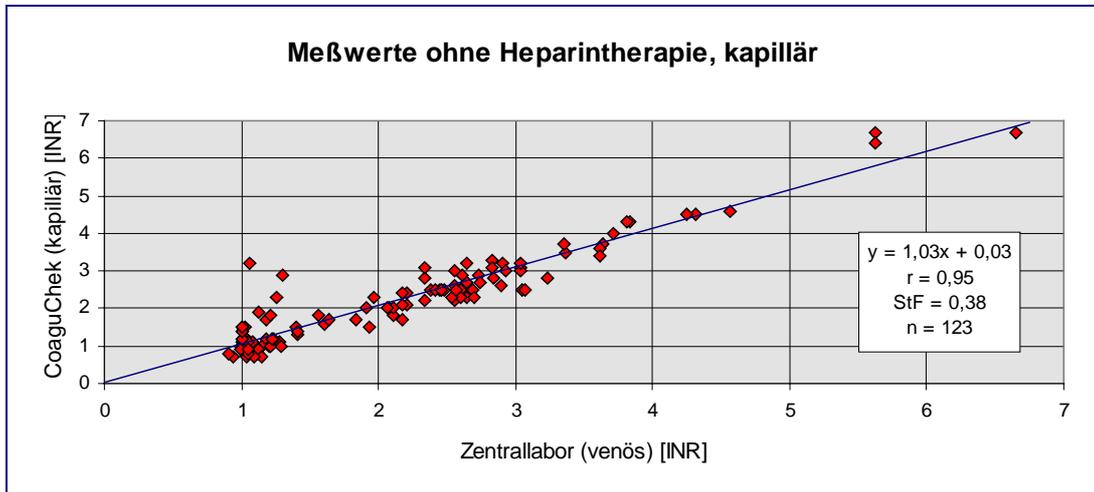


Abb. 40: Vergleich der kapillären Prothrombinzeiten von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors bei Patienten ohne eine Heparintherapie; Patienten ohne Antikoagulation ( $n = 63$ ), Marcumarpatienten ( $n = 70$ ); insgesamt  $n = 123$  Fälle.

#### b) Meßwerte insgesamt

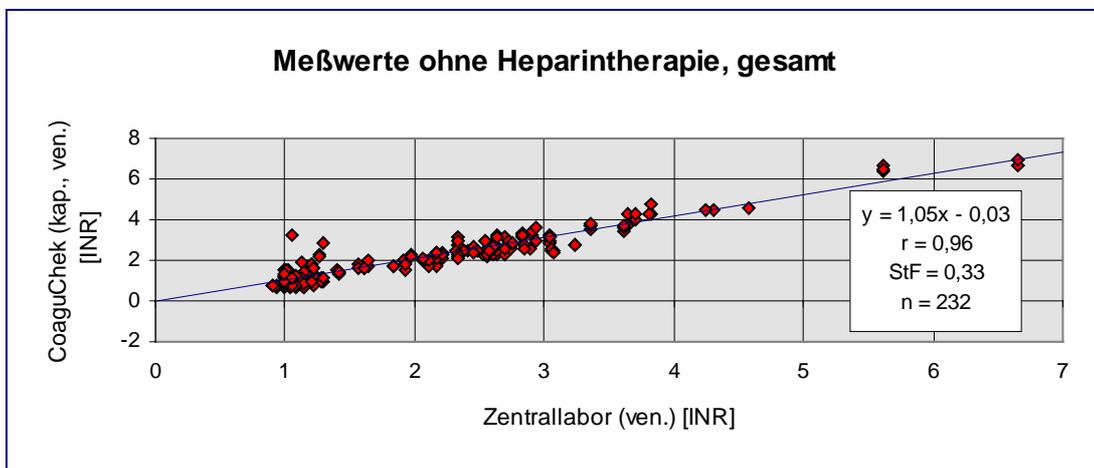


Abb. 41: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär,  $n = 123$ ; venös,  $n = 109$ ) gegenüber denen des Zentrallabors (venös) bei Patienten ohne Heparintherapie, z.T. jedoch Phenprocoumonegabe; insgesamt  $n = 232$  Meßwerte.

Bei dem Vergleich der Prothrombinzeiten von CoaguChek und dem Zentrallabor in der Gruppe der Kinder ohne eine Heparintherapie besteht eine sehr starke Korrelation wie die beiden dargestellten Graphiken veranschaulichen. Der Korrelationskoeffizienten  $r$  beträgt 0,95 bei den rein kapillären bzw. 0,96 bei den insgesamt erzielten Messungen. Der Standardfehler fällt mit 0,38 bzw. 0,33 gering aus. Die Regressionsgeraden  $y = 1,03x + 0,03$  und  $y = 1,05x - 0,03$  verlaufen näherungsweise durch den Nullpunkt, der  $y$ -Wert entspricht ungefähr dem  $x$ -Wert.

### 11.5.10 Meßwerte unter gleichzeitiger Marcumar- und Heparintherapie

Die Abbildungen 42 und 43 zeigen das Verhalten der Prothrombinzeiten von CoaguChek bei gleichzeitiger Gabe von Marcumar und Heparin. Die simultane Gabe von Phenprocoumon und Heparin war in einigen Fällen prä- bzw. postoperativ erforderlich.

a) kapillär

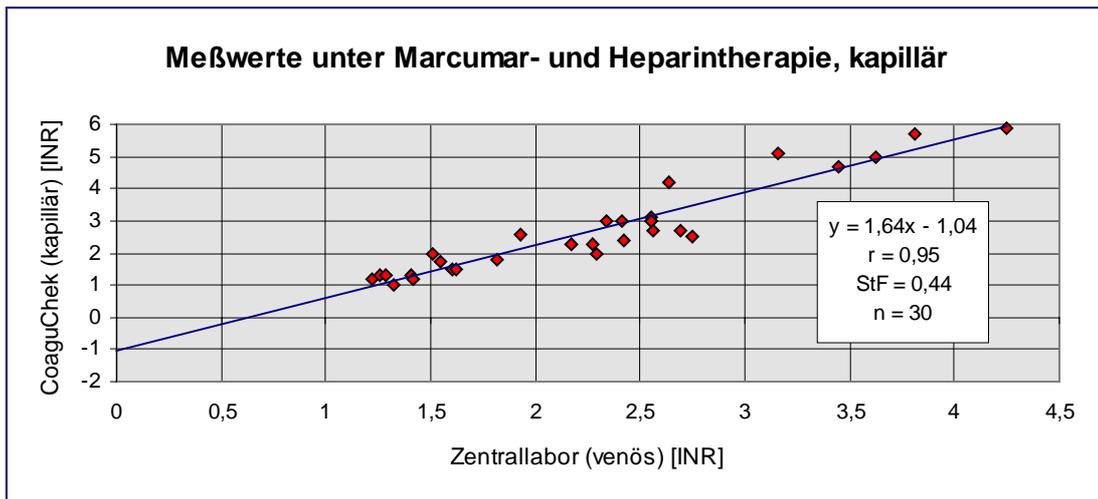


Abb. 42: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär) und denen des Zentrallabors (venös) bei Patienten, die gleichzeitig einer Heparin- und Marcumartherapie unterlagen; n = 30 Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

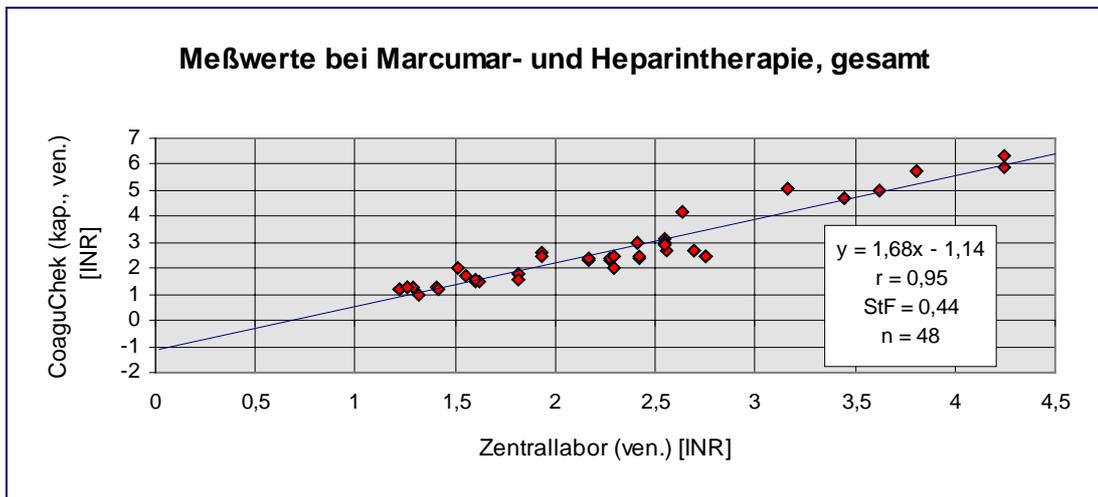


Abb. 43: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek (kapillär, n = 30; venös, n = 18) gegenüber denen des Zentrallabors bei Kindern, die gleichzeitig sowohl einer Phenprocoumon- als auch einer Heparintherapie unterlagen; insgesamt n = 48 Meßwerte.

Sowohl bei der kapillären Messung (Abb. 42) als auch bei den Gesamtmeßwerten aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut (Abb. 43) ist im Vergleich zum Referenzwert mit dem KC 10 / KC 40 die Korrelation hoch signifikant. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,95$ . Die Meßwerte sind somit vergleichbar. Die Trendlinie ist allerdings durch den Heparineinfluß sehr steil und in den negativen Bereich verschoben,  $y = 1,64x - 1,04$  und  $y = 1,68x - 1,14$ . Die Gerinnungszeiten werden von CoaguChek überschätzt.

## 11.6 Meßwert-Abweichung von CoaguChek durch Heparin-gabe vom Sollwert

Im Vergleich der **kapillären** Meßwerte von CoaguChek **unter Heparintherapie** (und bis zu 3 Tagen nach Absetzen einer Heparintherapie, n = 39, vgl. Abb. 34) gegenüber dem Referenzwert, liegt die mittlere Abweichung (Mittelwert der Meßwert-Differenz CoaguChek - Zentrallabor) von CoaguChek bei **+0,25 INR**.

Betrachtet man die **Gesamtzahl** der Fälle (n = 85), die einer Heparintherapie, zum Teil ebenso einer Marcumartherapie unterlagen (vgl. Abb. 35), so beträgt die durchschnittliche Abweichung von CoaguChek **+ 0,31 INR**. Das bedeutet, CoaguChek schätzt unter Heparineinfluß die Prothrombinzeit durchschnittlich um ca. 0,25 bzw. 0,31 INR-Einheiten zu hoch ein. Die Standardabweichung liegt bei **0,43 INR**. Der Standardfehler beträgt **0,45 bzw. 0,47 INR**.

In Prozentangaben nach Quick beträgt die durchschnittliche Abweichung der PT-Meßwerte von CoaguChek **-13,6 %** bei den kapillären Messungen bzw. **-17 %** bei den Messungen unter Heparintherapie insgesamt. Das bedeutet, daß die gemessenen **Gerinnungszeiten von dem CoaguChek-System eher überschätzt werden**, der gemessene Gerinnungswert (CoaguChek) ist durchschnittlich um 13 % - 17 % Quick niedriger als der Referenzwert.

### **Anmerkung:**

Bei anderen INR-Bestimmungsmethoden wie beispielsweise mit dem Kugelkoagulometer im Zentrallabor der RWTH Aachen mit Thromborel S (Behring), unserer Referenzmethode, findet sich **keine Erhöhung der INR** bzw. keine Verlängerung der Prothrombinzeit unter einer Heparintherapie bis zu Heparinkonzentrationen von 0,6 E/ml. Bei höheren Heparinkonzentrationen können ebenso verlängerte Gerinnungszeiten gefunden werden.

Diese (relative) Heparinunempfindlichkeit resultiert bei Thromborel S nach Aussagen der Firma Behring aus dem verwendeten Plazentamaterial, Thromboplastin aus Human-Plazenta.

Auch nach Informationen der Firma Roche Diagnostics ist das verwendete Reagenz bei der PT-Bestimmung entscheidend: Vielen Reagenzien ist zur Gerinnungsbestimmung ein Heparininhibitor, Polybren, hinzugesetzt, der den Heparineinfluß in der Blutprobe wieder aufhebt. Das Reagenz im **CoaguChek-Plus**-System der Firma Roche enthält einen solchen Heparininhibitor und kann damit auch unter einer Heparintherapie die INR genau messen. Es wird somit nur der Effekt einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten auf die Blutgerinnung erfaßt. Neben der Prothrombinzeit kann mit CoaguChek-Plus die aPTT bestimmt werden.

Das verwendete Reagenz im **CoaguChek**-System hingegen enthält kein Polybren. Bei CoaguChek war es vom Hersteller beabsichtigt, die Heparinwirkung auf die INR zu messen. Es sollte, was vor allem für den US-amerikanischen Markt interessant erschien, die Summe einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Phenprocoumon etc.) und Heparin erfaßt werden.

## 11.7 Meßwerte von Marcumarpatienten bezogen auf den therapeutischen Bereich

Im folgenden untersuchten wir den Anteil der Meßwerte, die sich innerhalb des von Boehringer für Marcumarpatienten angegebenen therapeutischen Bereichs zwischen 2,5 und 4,5 INR befanden [24].

Beachtet werden muß dabei, daß nur ein geringer Teil der Meßwerte (23 %) ambulant bei bereits gut eingestellten Marcumarpatienten erhoben wurde. Der Großteil der Meßwerte hingegen (77%) wurde unter stationären Bedingungen, beispielsweise perioperativ ermittelt. Dabei erfolgte eine Umstellung oder Neueinstellung der antikoagulatorischen Therapie, was die hohe Anzahl der Meßwerte zwischen 1 und 2,5 INR erklärt. Die Meßwerte mit hohen INR-Werten > 4,5 stammen fast ausschließlich von einer Marcumarpatientin (N.A.) mit schlechter Compliance, die unkontrolliert Marcumar eingenommen hatte.

Wir unterschieden folgende Gruppen:

- Kapilläre Meßwerte von Kindern, die einer Marcumartherapie und teilweise begleitend einer Heparintherapie unterlagen. In dieser Gruppe befanden sich 50 von 96 Meßwerten (52 %) innerhalb des therapeutischen Bereichs.
- Meßwerte insgesamt (aus kapillären, venösen oder arteriellem Blut) von Kindern, die einer Marcumartherapie und teilweise begleitend einer Heparintherapie unterlagen. Hier lagen 94 von 173 Meßwerten (54 %) innerhalb des therapeutischen Bereichs.
- Kapilläre Meßwerte von Kindern, bei denen zur Zeit der Untersuchung eine reine Marcumartherapie (kein Heparin) durchgeführt wurde. In dieser Gruppe befanden sich bereits 40 von 66 Meßwerten (61 %) innerhalb des therapeutischen Bereichs, wie in der Abbildung dargestellt ist.
- Meßwerte insgesamt (kapillär, venös, arteriell) von Kindern, bei denen eine reine Phenprocoumontherapie durchgeführt wurde. Hier lagen 75 von 123 Meßwerten (61 %) innerhalb des therapeutischen Bereichs.

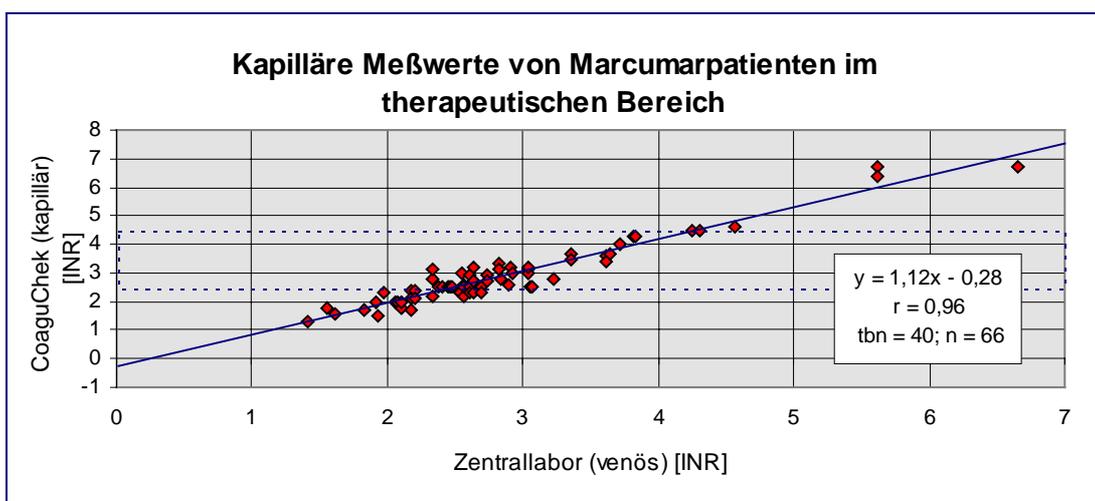


Abb. 44: Kapilläre Meßwerte mit CoaguChek bei reiner Marcumartherapie bezogen auf den von Boehringer angegebenen therapeutischen Bereich (2,5 bis 4,5 INR), in der Abbildung mit unterbrochenen blauen Linien markiert; tbn = Anzahl der Meßwerte innerhalb des therapeutischen Bereichs (40); n = Anzahl der Meßwerte insgesamt (66); vgl. Abb. 28.

## **11.8 Meßergebnisse nach Altersgruppen geordnet**

**In den Abbildungen 45 bis 54 gingen wir der Frage nach, ob die Korrelation der gemessenen Gerinnungszeiten von CoaguChek und dem Zentrallabor in den verschiedenen Altersklassen unterschiedlich ist. Wir untersuchten 4 Altersgruppen: Neu- und Frühgeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Schulkinder (vgl. auch Patientenkollektiv Kap. 11.1.4, Abb. 17 -19).**

**Es wurden jeweils in dem Abbildungsteil a) die kapillären Meßwerte und in b) die gesamt ermittelten Meßwerte von CoaguChek den Meßwerten des Zentrallabors (KC 10 / KC 40) gegenübergestellt.**

**Sofern nicht anders beschrieben, wurde nur nach dem Alterskriterium und nicht nach der antikoagulatorischen Therapie unterschieden.**

### 11.8.1 Meßwerte bei Neu- / Frühgeborenen

In Abbildung 45 gingen alle kapillär gewonnenen Meßwerte mit CoaguChek von Früh- und Neugeborenen, zum Teil auch unter Heparintherapie, in die Auswertung mit ein.

a) kapilläre Meßwerte

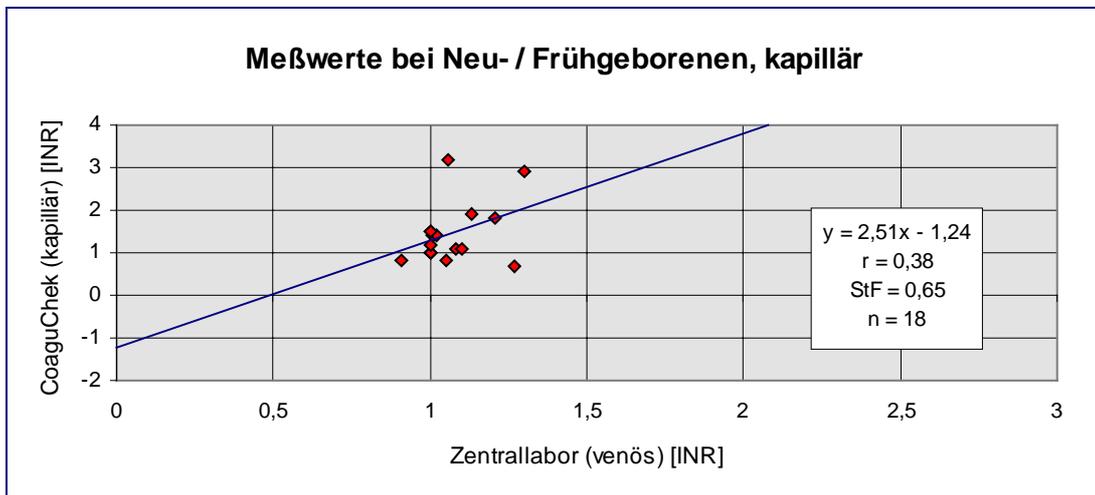


Abb. 45 : Vergleich der kapillären Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen, z.T. Heparintherapie; n = 18 Meßwerte.

Wie Abbildung 45 veranschaulicht, ist die Korrelation der PT-Meßwerte von CoaguChek und unserem Referenzwert nicht signifikant, der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,38. Diese unzureichende Übereinstimmung der Werte schlägt sich auch in der Regressionsgleichung mit  $y = 2,51x - 1,24$  nieder, der Standardfehler  $StF$  ist mit 0,65 INR im hohen Bereich angesiedelt. Einzelwerte mit hohen Meßwert-Differenzen tragen bei der geringen Anzahl von Meßwerten ( $n = 18$ ) zu dieser schlechten Korrelation bei.

b) Meßwerte insgesamt

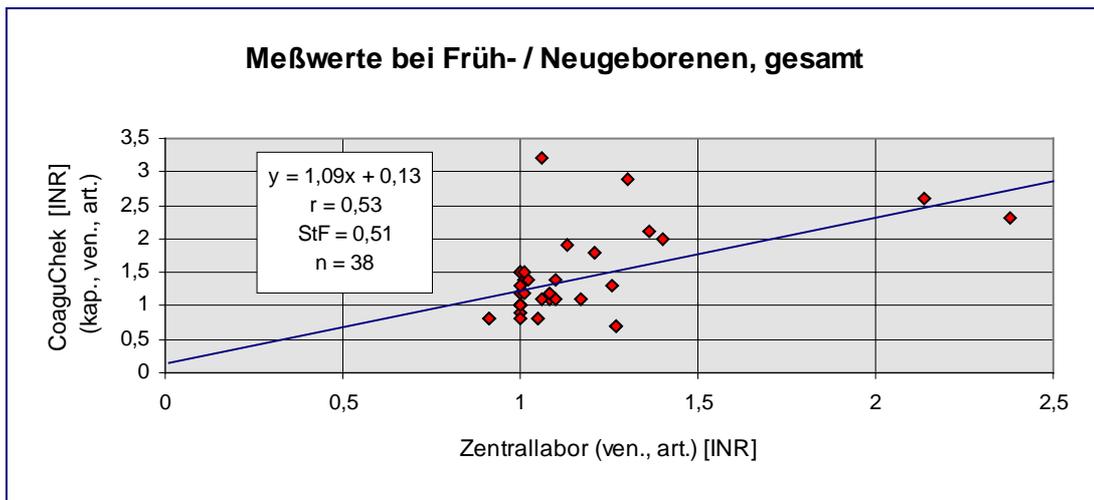


Abb. 46: Vergleich der PT-Meßwerte aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Früh- und Neugeborenen, z.T. Heparintherapie; insgesamt  $n = 38$  Meßwerte.

Bei der Darstellung der insgesamt ermittelten Meßwerte (Abb. 46) aus kapillären, venösen und arteriellen Blutproben ist die Übereinstimmung von CoaguChek mit dem Referenzwert etwas besser, bedingt durch 2 Wertepaare im höheren INR-Bereich. Die Regressionsgerade nähert sich einer 1 : 1 Korrelation mit  $y = 1,09x + 0,13$ . Der Korrelationskoeffizient liegt allerdings immer noch mit  $r = 0,53$  in einem nicht signifikanten Bereich.

c) Meßwerte bei Früh- / Neugeborenen ohne eine Heparintherapie

Um der Ursache der unzureichenden Korrelation in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen nachzugehen, eliminierten wir alle Meßwerte mit dem bekannten Störfaktor Heparin und betrachteten die verbliebenen Fälle.

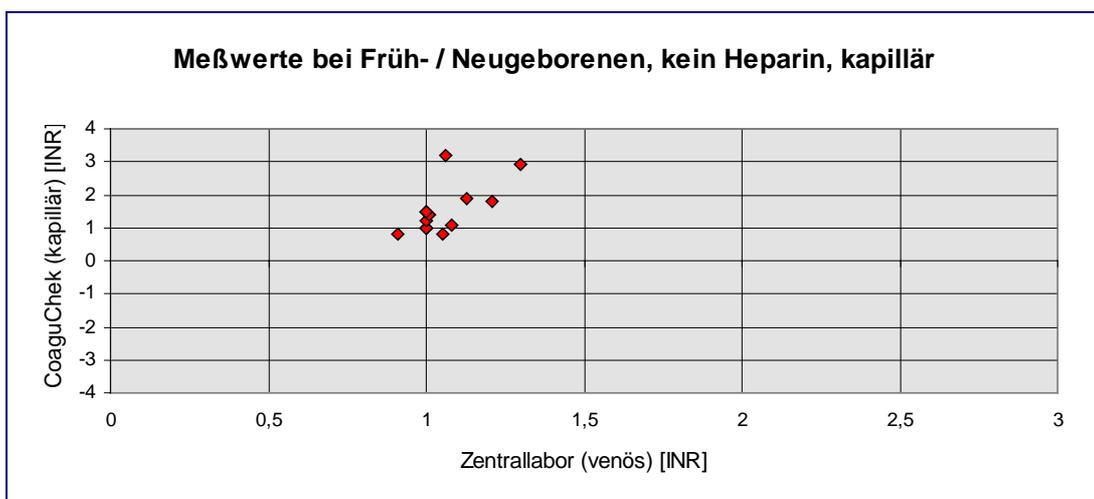


Abb. 47 : Vergleich der kapillären Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen, keine Heparintherapie;  $n = 15$  Meßwerte.

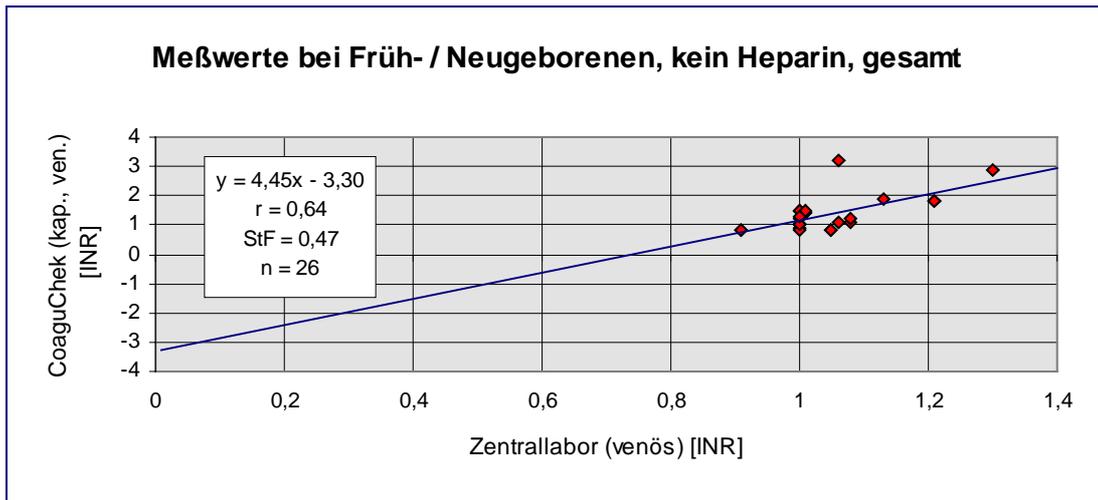


Abb. 48: Vergleich der PT-Meßwerte insgesamt (kapillär, n = 15; , venös, n = 11; arteriell, n = 0) in der Altersgruppe der Früh- und Neugeborenen, keine Heparintherapie, insgesamt n = 26 Meßwerte.

Auch nach Elimination des bekannten Störfaktors Heparin weichen die mit CoaguChek gemessenen Werte in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen stark von denen des Zentrallabors ab wie die Abbildungen 47 (kapilläre Meßwerte) und 48 (Meßwerte insgesamt) zeigen. Die kapillären Prothrombinzeiten von CoaguChek liegen meist in einem höheren INR Bereich als die Werte des KC 10 / KC 40. Das bedeutet, daß das CoaguChek-System die Gerinnungszeiten bei Neu- und Frühgeborenen im Vergleich zu unserem Referenzwert eher überschätzt. Die für diese Graphiken ermittelten Korrelationskoeffizienten betragen  $r = 0,65$  (Abb. 47) und  $r = 0,64$  (Abb. 48) und sind damit höher als unter Heparineinfluß (Abb. 45 und 46), aber weiterhin nicht signifikant.

Es muß jedoch aus folgenden Gründen auf die eingeschränkte statistische Beurteilbarkeit der erhaltenen Meßwerte hingewiesen werden:

- Bei der geringen Anzahl der Meßwerte (Abb. 47: n = 15 bzw. Abb. 48: n = 26) fallen einzelne abweichende Werte stark ins Gewicht.
- Die Meßwerte liegen zwischen 0,9 und 1,3 INR, in einem vom Hersteller zwar meßbaren, aber insensiblen Wertebereich mit normalen Gerinnungszeiten (siehe auch Kap. 11.5.4, Meßwerte ohne Antikoagulation).
- Außerdem kumulieren die Meßwerte um 1,0 INR, die Korrelationsanalyse kann nicht durch Meßwerte im oberen INR-Bereich gestützt werden.

Die angeführten Punkte könnten eine Erklärung für die unzureichende Korrelation in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen liefern, abschließend konnte diese Frage jedoch nicht geklärt werden.

### 11.8.2 Meßwerte bei Säuglingen

Bei dem Vergleich der Prothrombinzeiten bei Säuglingen gemessen mit CoaguChek und dem KC 10 / KC 40 ergab sich trotz einer geringen Anzahl von Patienten (n= 17) und teilweise Messungen unter Heparintherapie eine sehr starke Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,92$  (kapillär) bzw.  $r = 0,90$  (insgesamt). Die Regressionsgerade lautet  $y = 1,17x - 0,26$  bzw.  $y = 1,31x - 0,42$ ; der Standardfehler war mit 0,22 INR bzw. 0,25 INR gering.

#### a) kapilläre Meßwerte

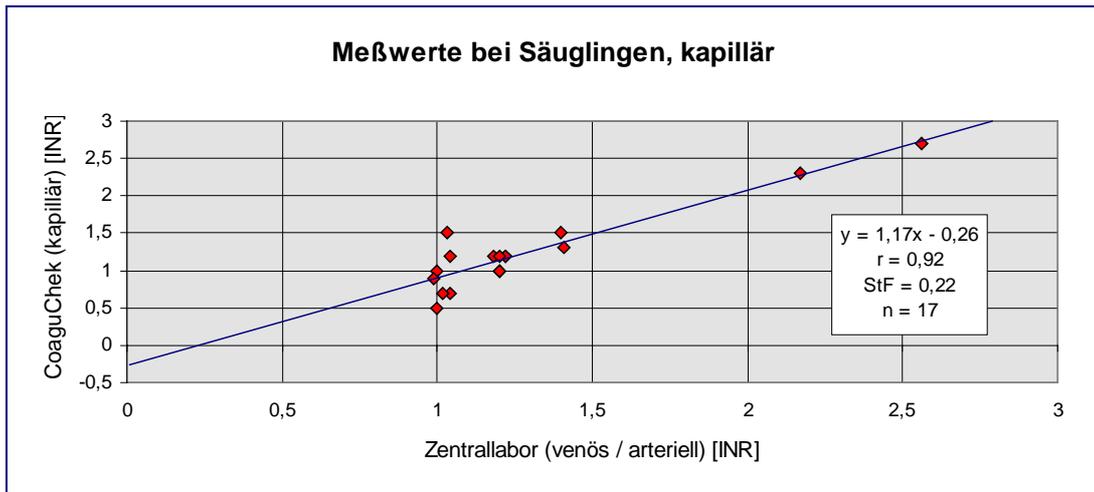


Abb 49.: Vergleich der kapillären Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Säuglinge, z.T. Heparintherapie; n= 17 Meßwerte.

#### b) Meßwerte insgesamt

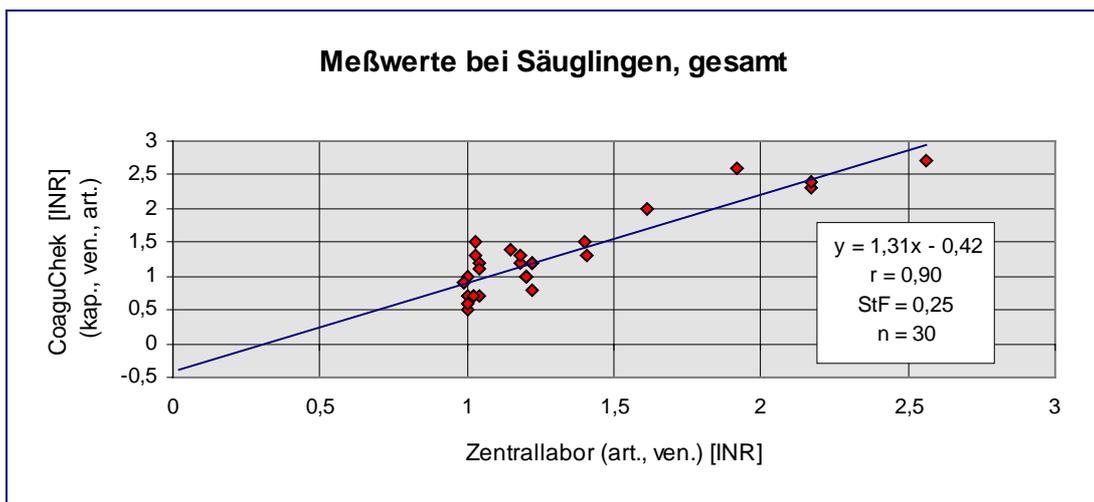


Abb. 50: Vergleich der kapillären (n = 17), venösen (n = 11) und arteriellen (n = 2) Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersklasse der Säuglinge, z.T. Heparintherapie; insgesamt n = 30 Meßwerte.

### 11.8.3 Meßwerte bei Kleinkindern

Die Übereinstimmung der PT-Bestimmungen CoaguChek / Zentrallabor ist in der Altersgruppe der Kleinkinder hoch signifikant wie die beiden nachfolgenden Graphiken verdeutlichen.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,96. Der Standardfehler liegt bei 0,38 INR bzw. 0,40 INR.

a) kapilläre Meßwerte

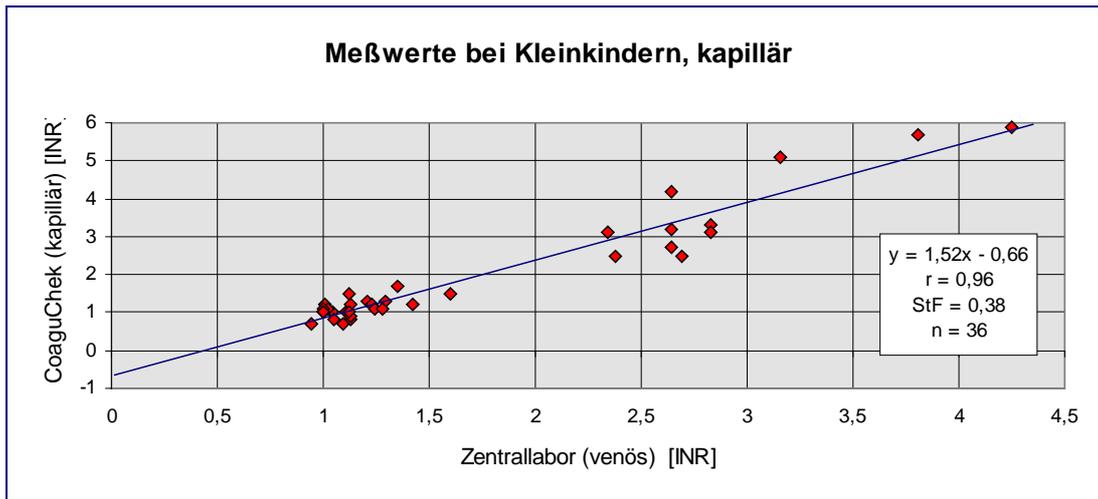


Abb. 51: Vergleich der kapillären Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Kleinkinder, z.T. Heparintherapie;  $n = 36$  Meßwerte.

b) Meßwerte insgesamt

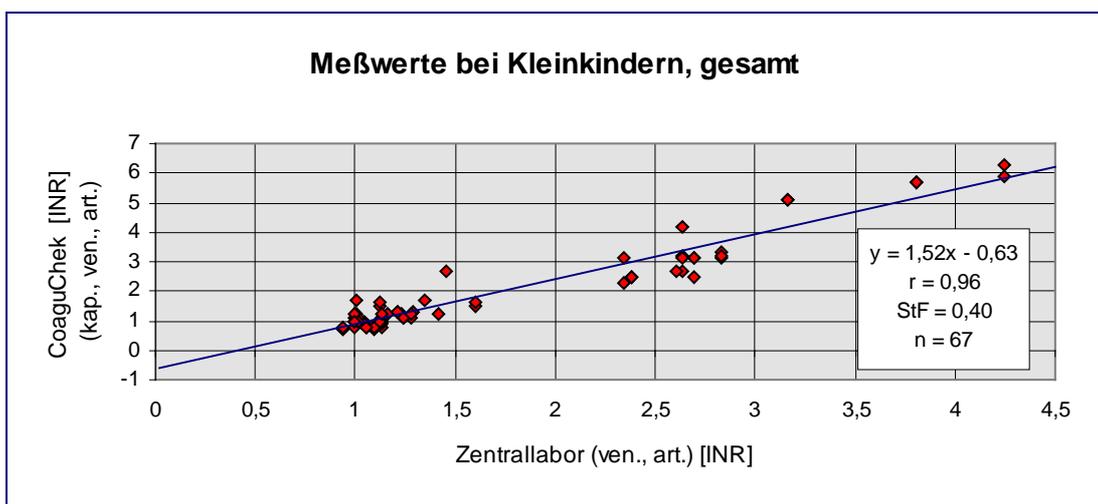


Abb. 52: Vergleich der kapillären ( $n = 36$ ), venösen ( $n = 29$ ) und arteriellen ( $n = 2$ ) Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Kleinkinder, z.T. Heparintherapie; insgesamt  $n = 67$  Meßwerte.

### 11.8.4 Meßwerte bei Schulkindern

Eine sehr starke Korrelation erhielten wir in der Gruppe der Schulkindern, in der wir auch die meisten PT-Messungen vornehmen konnten. Hier gingen sehr viele Daten von ambulant einbestellten Marcumpatienten in die Auswertung mit ein. So ergab sich ein  $r$  von 0,96 bei den kapillären Meßwerten (Abb. 53), 0,95 bei den Meßwerten insgesamt (Abb. 54). Die Regressionsgerade verläuft in beiden Fällen näherungsweise durch den Nullpunkt und hat eine Steigung von ca. 1 ( $y = 1,08x - 0,11$  bzw.  $y = 1,07x - 0,16$ ).

#### a) kapilläre Meßwerte

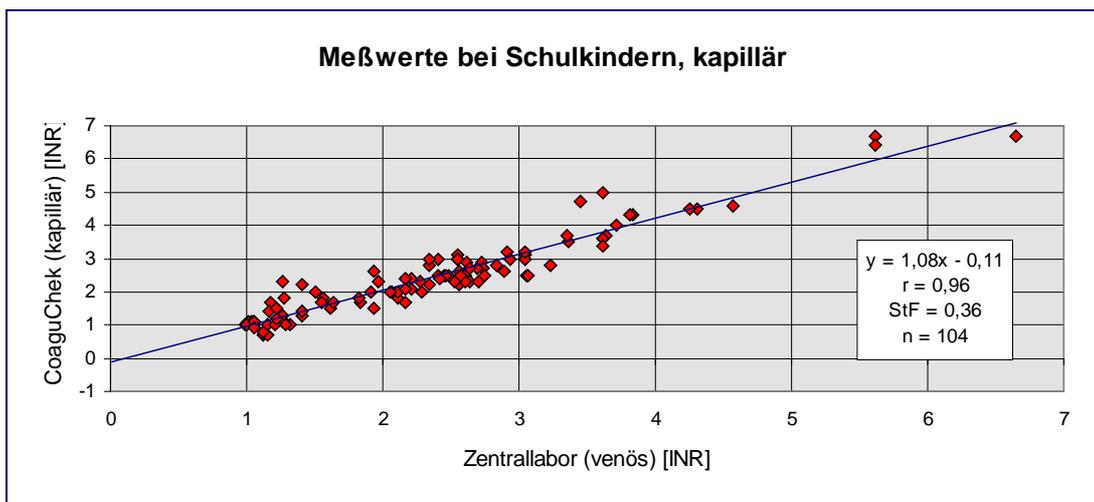


Abb. 53: Vergleich der kapillären Meßwerte von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors in der Altersgruppe der Schulkindern, z.T. Heparintherapie; n = 104 Meßwerte.

#### b) Meßwerte insgesamt

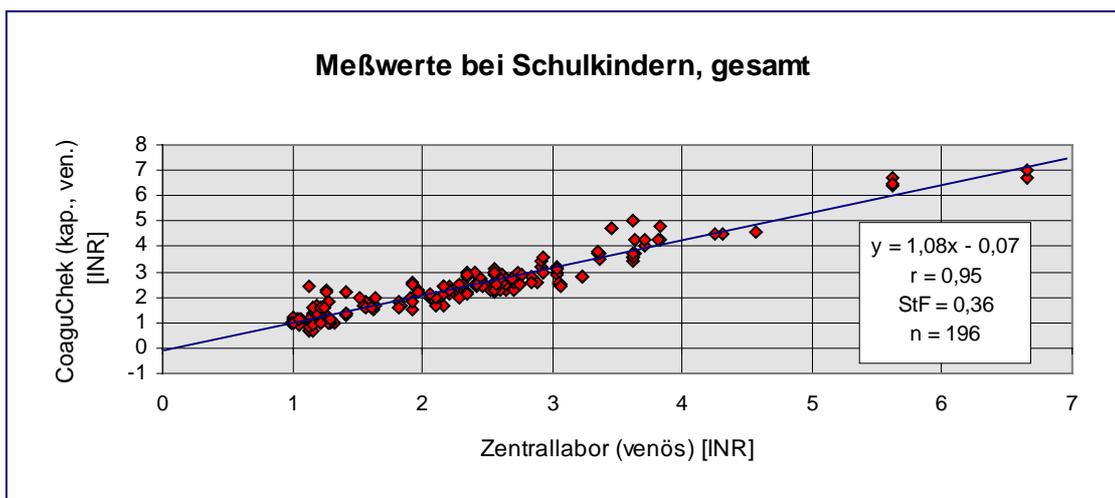


Abb. 54: Vergleich der kapillären (n = 104), venösen (n = 92) und arteriellen (n = 0) Meßwerte von CoaguChek in der Altersgruppe der Schulkindern, z.T. Heparintherapie, insgesamt n = 196 Meßwerte.

## 11.9 Meßwerte auf der Kinderintensivstation

In den folgenden Abbildungen 55 bis 57 betrachteten wir im speziellen das Patientenkollektiv der Kinderintensivstation der RWTH Aachen.

Von den 32 Fällen auf der Kinderintensivstation erhielten wir 41 Meßwerte insgesamt aus kapillären, arteriellen und venösen Blutproben mit CoaguChek bzw. aus venösem und arteriellem Blut im Zentrallabor. Davon waren nur 5 nicht heparinisiert, d.h. 36 Meßwerte kamen hierbei unter Heparintherapie in die Auswertung. Ebenso wurden neben Heparin weitere Medikamente wie z.B. Catecholamine und Sedativa infundiert.

a) Meßwerte auf der Kinderintensivstation insgesamt

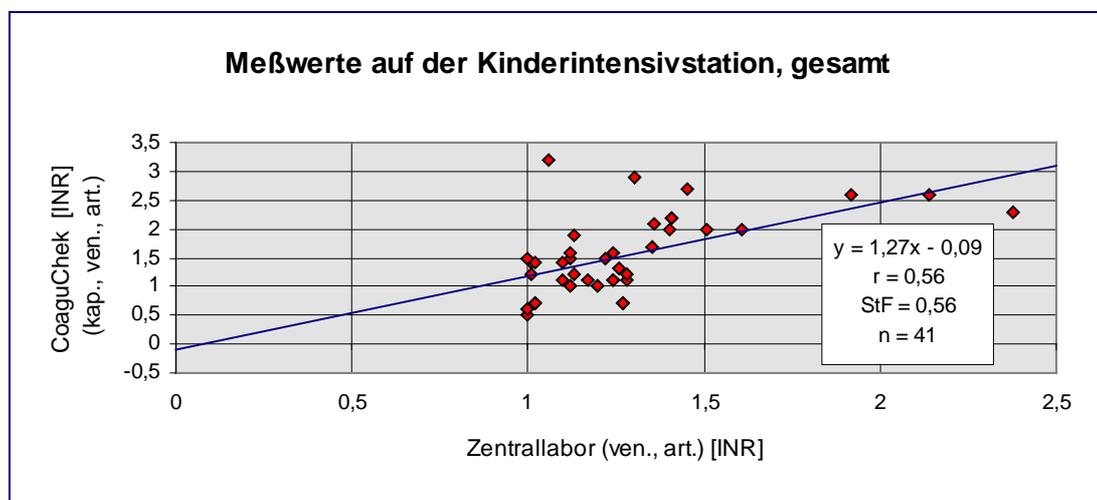


Abb. 55: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut gegenüber denen des Zentrallabors bei Patienten auf der Kinderintensivstation,  $n = 41$  Meßwerte insgesamt.

Es befanden sich nur 3 Meßwerte oberhalb des Bereiches  $> 1,61$  INR und kein Wert im Bereich  $< 1,0$  INR, so daß eigentlich nur eine Aussage über den Bereich 1,0 bis 1,61 INR getroffen werden kann.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,56, was definitionsgemäß nicht signifikant ist. Die Regressionsgerade verläuft mit  $y = 1,27x - 0,09$  etwas steil. Der Standardfehler ist mit  $\text{StF} 0,56$  INR auffallend hoch.

Bei der genaueren Betrachtung der Einzelwerte als Erklärungsversuch für die ungenügende Korrelation auf der Kinderintensivstation, fanden wir neben dem Heparineinfluß einen relativ hohen Anteil (16 von 41 Meßwerten) an Meßwerten in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen, bei denen wir ebenso auf große Meßwert-Differenzen gestoßen waren (vgl. Abb. 45-48 bzw. Abb. 57). Außerdem ist auch hier anzuführen, daß die meisten gewonnenen Meßwerte in dem vom Hersteller angegebenen insensiblen Meßbereich unterhalb 1,2 INR liegen.

## b) Meßwerte der Kinderintensivstation ohne eine Heparintherapie

Nach der Elimination des bekannten Störfaktors Heparin war die Anzahl der Meßwerte auf  $n = 5$  verringert, was die statistische Aussage stark einschränkt. Außerdem kumulieren die Meßwerte um 1,0 INR, dem für CoaguChek insensiblen Wertebereich mit normalen Gerinnungszeiten. Es finden sich keine Daten im oberen Meßbereich  $> 1,3$  INR, die die Regressionsgerade stützen könnten. Der theoretisch errechnete Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,58$ ; der Standardfehler ist mit 0,77 INR sehr hoch.

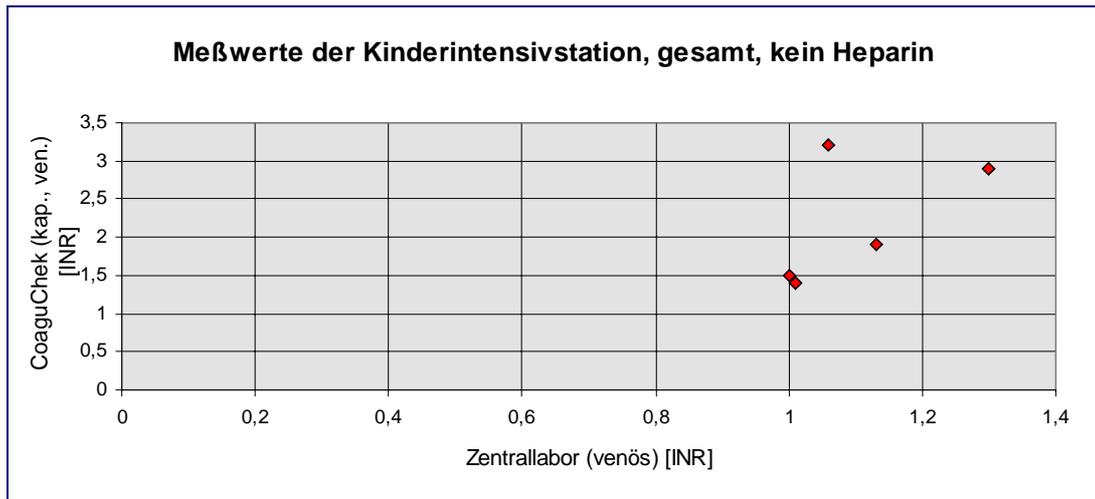


Abb. 56: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut bei dem Patientenkollektiv der Kinderintensivstation, ausgenommen die Fälle, die einer Heparintherapie unterlagen;  $n = 5$  Meßwerte.

c) Meßwerte der Kinderintensivstation, keine Früh- und Neugeborenen

Nimmt man hingegen diejenigen Meßwerte, die von Früh- und Neugeborenen stammen, aus der Analyse heraus und betrachtet nur die Alterklassen der Säuglinge, Kleinkinder und Schulkinder, so erhält man eine gute Korrelation von  $r = 0,84$ . Auch der Standardfehler ist mit 0,33 INR deutlich niedriger als in Abbildung 56. Die Regressionsgerade bleibt jedoch mit  $y = 2,43x - 1,65$  stark in den negativen Bereich verschoben.

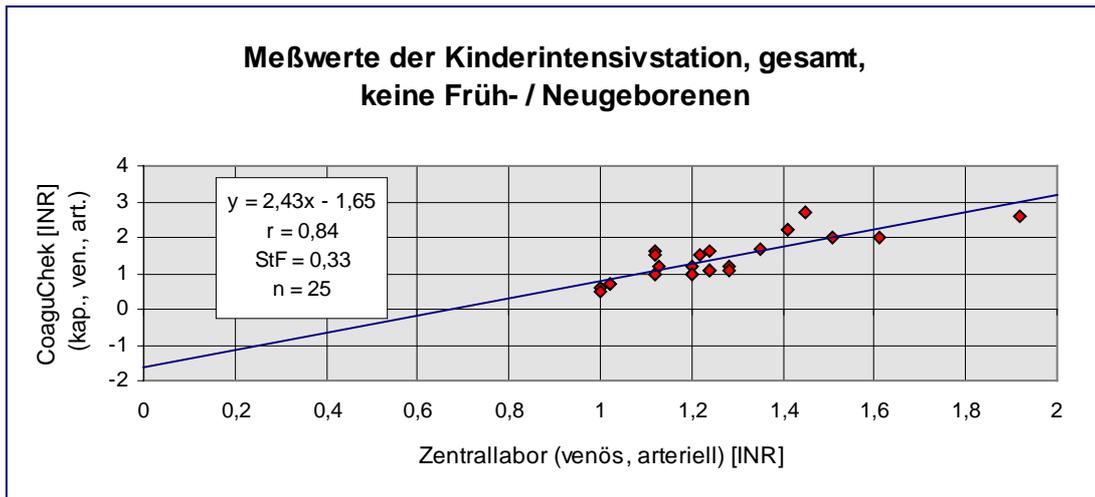


Abb. 57: Vergleich der PT-Meßwerte von CoaguChek aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut gegenüber denen des Zentrallabors, ausgenommen die Früh- und Neugeborenen. Diese Kinder unterlagen zum Zeitpunkt der Messung alle einer Heparintherapie,  $n = 25$ .

### 11.10 Vergleich der Einstichtiefe bei der kapillären Blutentnahme

Es erscheint uns im Rahmen unserer Studie wichtig, die Praktikabilität des CoaguChek-Systems zu beurteilen. Hierzu gehört unter anderem die Betrachtung der Stechhilfe hinsichtlich Einstichtiefe (Kap. 11.10) und des subjektiven Schmerzereignisses (Kap. 11.11) bei der kapillären Blutentnahme.

Als Stechhilfe diente uns das Softclix-System der Firma Boehringer Mannheim [21,23,24]. Wir verwendeten in unserer Studie alle Einstichtiefen von der Stärke 2 bis 6. Die geringste Einstichtiefe 1 wurde nicht benutzt. Auch die Einstichtiefe 2 wurde nur bei 9 Kindern (= 5 %) angewendet.

Am häufigsten war eine mittlere Einstichtiefe von 4 in 61 Fällen (34 %) und von 3 in 49 Fällen (27 %). Größere Einstichtiefen mittels Softclix wurden in 27 Fällen (entsprechend 15 %) mit der Stichtiefe 5 und in 17 Fällen (9 %) die Stärke 6 benötigt.

Bei wenigen Patienten war auch diese Einstichtiefe zur Blutprobengewinnung nicht ausreichend, so daß wir eine herkömmliche Lanzette, die weitaus tiefer in die Haut hineinreicht, verwendeten. Zu diesen Patienten zählte z.B. die Marcumarpatientin B.P., 12 Jahre, mit extrem kalten Extremitäten und reduzierter Mikrozirkulation. Ein anderer Grund, zur Lanzette zu greifen, war eine geplante kapilläre Abnahme eines zweiten Röhrchens - wie zur Blutgasanalyse - wobei man mehr Blutvolumen benötigt und es auch relativ frei fließen sollte, um aussagekräftige Werte zu erzielen. So erfolgte der Einstich zur kapillären Blutentnahme in 15 Fällen (8 %) mit einer herkömmlichen Lanzette.

Bei 3 Patienten (2 %) wurde eine „Autoclix“-Stechhilfe benutzt. Diese wurde bei kapillärer Blutentnahme von unserem Kinderlabor verwendet. Autoclix ist ebenso wie Softclix eine von Boehringer produzierte schmerzarme Stechhilfe, die jedoch nicht in der Stichtiefe reguliert werden kann.

In 11 Fällen mußte ein zweites Mal gestochen werden, hierbei ging jeweils die zweite, „erfolgreiche“ Stechhilfe / Stichtiefe in die Auswertung ein.

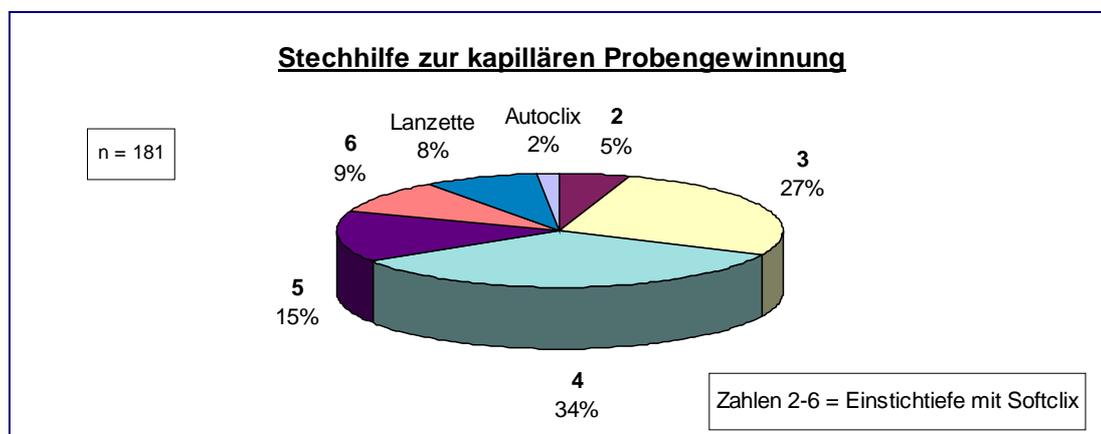


Abb. 58: Vergleich der Stechhilfe bei der kapillären Blutgewinnung zur PT-Bestimmung mittels CoaguChek; Stechhilfen: Softclix (Einstichtiefe 2-6; n = 163), Autoclix (n = 3) und Lanzette (n = 15); insgesamt n = 181 kapilläre Probenentnahmen.

## 11.11 Schmerzempfindung bei der kapillären Blutentnahme

In den beiden folgenden Darstellungen (Abb. 59 und 60) beurteilten wir die Schmerzempfindung der Kinder bei der kapillären Blutentnahme. Wir unterschieden bei der Bewertung zwischen dem Gesamtkollektiv (n = 181 Fälle) und den kapillären Blutentnahmen bei Marcumarpatienten (n = 98).

### 11.11.1 Schmerzempfindung bei der kapillären Blutentnahme, Gesamtkollektiv

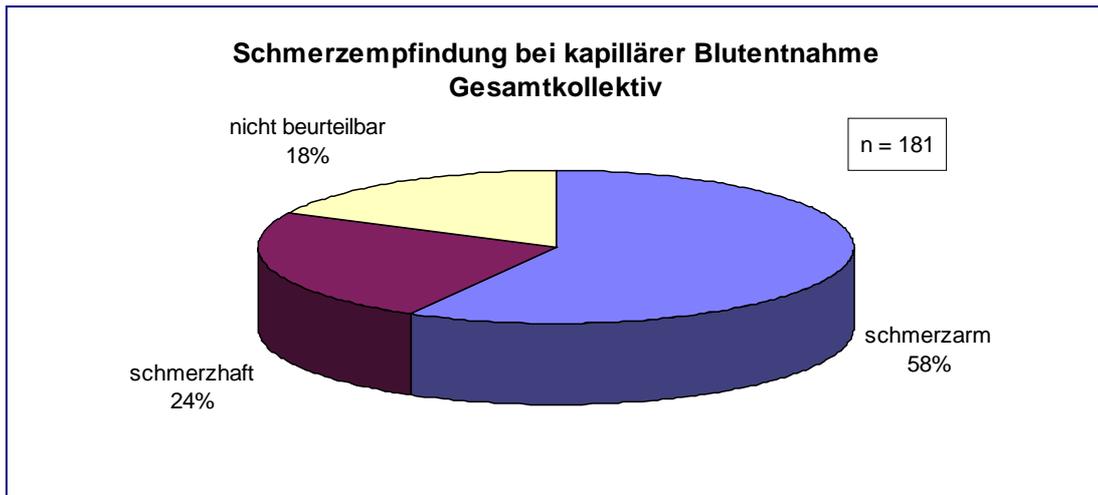


Abb. 59: Schmerzempfindung des Gesamtkollektivs bei der kapillären Blutentnahme zur PT-Bestimmung mit dem CoaguChek-System, n = 181.

In den meisten Fällen (n = 105, entsprechend 58 %) beurteilten die Kinder das Einstechen mittels Softclicx als relativ schmerzarm. Dies könnte zwei Ursachen haben: Zum einen waren die meisten Kinder in unserer Studie Schulkinder, die alt genug waren, um Ihnen den Vorgang zu erklären. Zum anderen zählten zu diesem Kollektiv viele Marcumarpatienten, die regelmäßig eine venöse Blutentnahme erhalten. Aber auch zwei Säuglinge schliefen während der kapillären Blutentnahme weiter.

In dagegen 44 Fällen (24 %) empfanden die Patienten die kapilläre Blutentnahme als äußerst schmerzhaft. In 32 Fällen (18 %) konnte es nicht eindeutig beurteilt werden, wie stark das Schmerzereignis war, da die Kinder entweder zu instabil bzw. sediert waren - wie z.B. auf der Kinderintensivstation - oder bereits vor dem Einstich schrien.

### 11.11.2 Schmerzempfindung bei der kapillären Blutentnahme, Marcumarpatienten

In der folgenden Darstellung (Abb. 60) konzentrierten wir uns auf die Marcumarpatienten, für die das CoaguChek-System konzipiert ist.

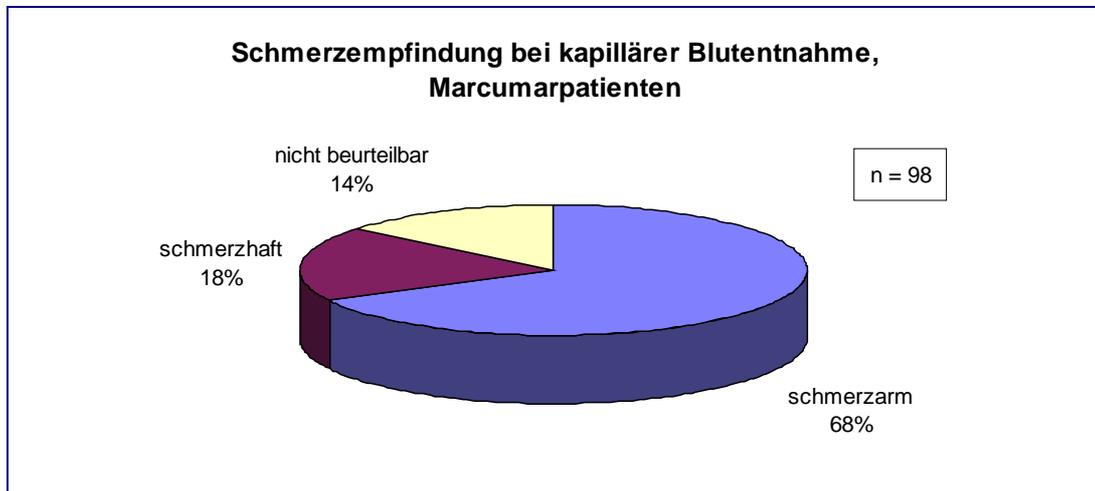


Abb. 60: Schmerzempfindung bei Marcumarpatienten bei der kapillären Blutentnahme zur PT-Bestimmung mit dem CoaguChek-System, n = 98.

In dieser Patientengruppe wurde sogar in 66 von 98 Fällen (entsprechend 67 %) angegeben, den Einstich mittels Softclix als schmerzarm zu empfinden. In 18 Fällen (18 %) wurde der Einstich als sehr schmerzhaft bezeichnet. In 14 Fällen (14 %) konnte das Schmerzereignis nicht exakt beurteilt werden.

Die geringere Schmerzempfindlichkeit bei den Kindern unter Marcumartherapie gegenüber dem Gesamtkollektiv beruht sicherlich auf der Gewöhnung an häufige (bisher venöse) Blutentnahmen, aber auch auf dem höheren Anteil an Schulkindern.

Es scheint mit der CoaguChek-Softclix-Stechhilfe gelungen zu sein, tief genug zu stechen, um eine ausreichende kapilläre Blutentnahme zu erzielen, jedoch oberflächlich genug, um den Nervenplexus weitgehend zu schonen.

## 11.12 Vergleich der Qualität der kapillären Blutentnahme

Auf den folgenden Abbildungen 61 bis 66 untersuchten wir, welchen Einfluß die Qualität der Blutentnahme auf die Prothrombinzeit-Bestimmungen von CoaguChek gegenüber denen des Zentrallabors hat.

Eine gute Qualität der Blutentnahme definierten wir entsprechend der Herstellerempfehlung [20,21,23] als relativ freies Herausfließen von Kapillarblut aus der Fingerbeere nach dem Einstich mittels Softclix / Autoclix oder der Lanzette. Ein Herauspressen von Blut und Gewebsflüssigkeit sollte dabei vermieden werden. Bei kleinen Kindern, bei denen wir das Blut zunächst in Kapillarröhrchen sammelten, strebten wir an, die Kapillare möglichst schnell zu füllen und auf den Testträger aufzutragen, um der einsetzenden Gerinnung zuvorzukommen.

Unter schlechter Qualität der Blutentnahme verstanden wir dementsprechend „Quetschen“ bzw. langes Herauspressen von kapillärem Vollblut, um eine ausreichende Menge für die Analyse zu erzeugen.

Diejenigen Proben, bei denen das Blut weder besonders gut noch besonders schlecht floß oder die Güte der Blutentnahme schwierig zu beurteilen war, werteten wir in der Gruppe der mittelmäßigen Qualität der kapillären Blutentnahme aus.

Bei diesem Qualitätskriterium war uns die Subjektivität des Beobachters bewußt. Jedoch wurden alle kapillären Blutentnahmen von derselben Person beurteilt, was das Ergebnis reproduzierbar macht und eine Aussage zuläßt.

### 11.12.1 Gute Qualität der kapillären Blutentnahme

Wir konnten die meisten Meßwerte (n = 122) in der Gruppe der guten Qualität der kapillären Blutentnahme gewinnen, was auch erstrebenswert war.

In diese Auswertung gingen viele Meßwerte unter einer antikoagulatorischen Therapie (Marcumar / Heparin) mit ein, da hier das Blut natürlich - ohne besonders tief zu stechen - leichter frei fließen kann.

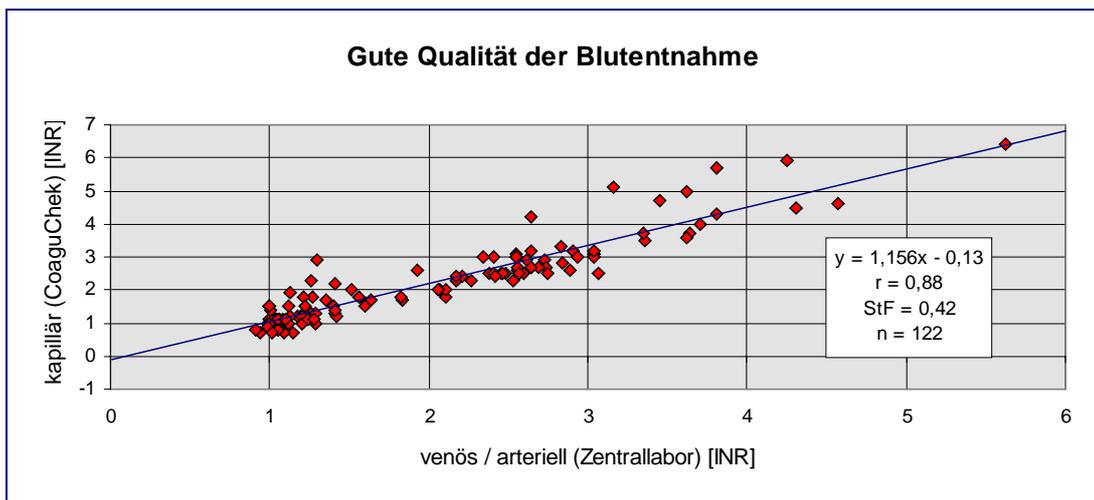


Abb. 61: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei guter kapillärer Blutentnahme, Fälle unter Heparintherapie eingeschlossen; n = 122 Meßwerte.

Die Korrelation der Meßwerte zwischen dem CoaguChek-System und dem Zentrallabor bei guter Qualität der kapillären Blutentnahme ist signifikant, jedoch - bedingt durch die vielen Meßwerte unter Heparintherapie - beträgt der Korrelationskoeffizient r nur 0,88. Die Regressionsgerade verläuft mit  $y = 1,16x - 0,13$  näherungsweise durch den Nullpunkt.

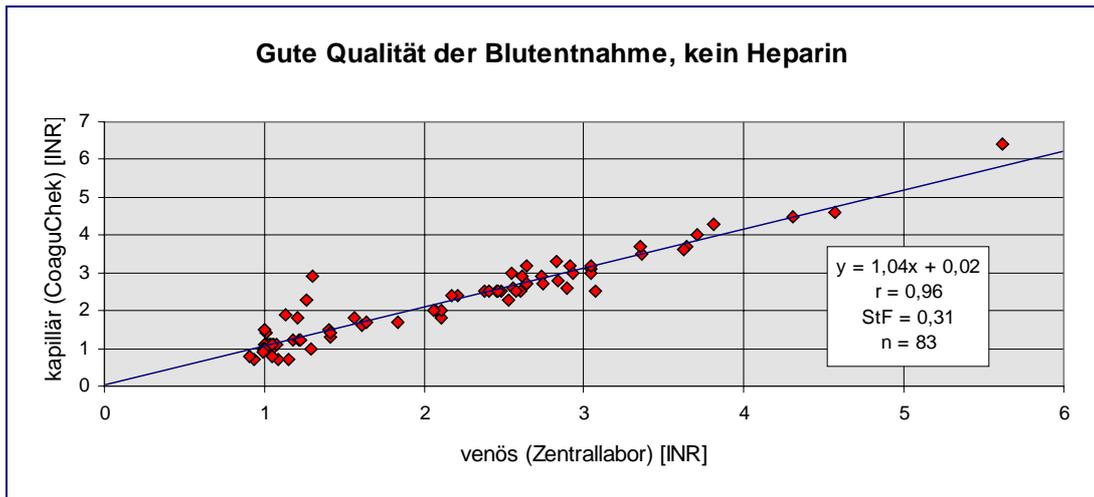


Abb. 62: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei guter kapillärer Blutentnahme, keine Heparintherapie, n = 83 Meßwerte.

Nach Entfernen des Störfaktors Heparin war die Übereinstimmung der Meßwerte von CoaguChek und dem KC 10 / KC 40 sehr viel größer. Es ergibt sich ein hoch signifikanter Korrelationskoeffizient von  $r = 0,96$ . Die Regressionsgleichung ist ebenso außerordentlich gut ( $y = 1,04x + 0,02$ ), der Standardfehler StF ist von 0,42 auf 0,31 INR gesunken.

### 11.12.2 Mittelmäßige / nicht beurteilbare Qualität der kapillären Blutentnahme

Die Anzahl der Meßwerte, bei denen eine mittelmäßige oder eine nur unzureichend beurteilbare kapilläre Blutentnahme durchgeführt werden konnte, war mit  $n = 22$  gering. Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag mit 0,85 niedriger als bei der guten Qualität der Blutentnahme, der Standardfehler war mit 0,57 INR größer.

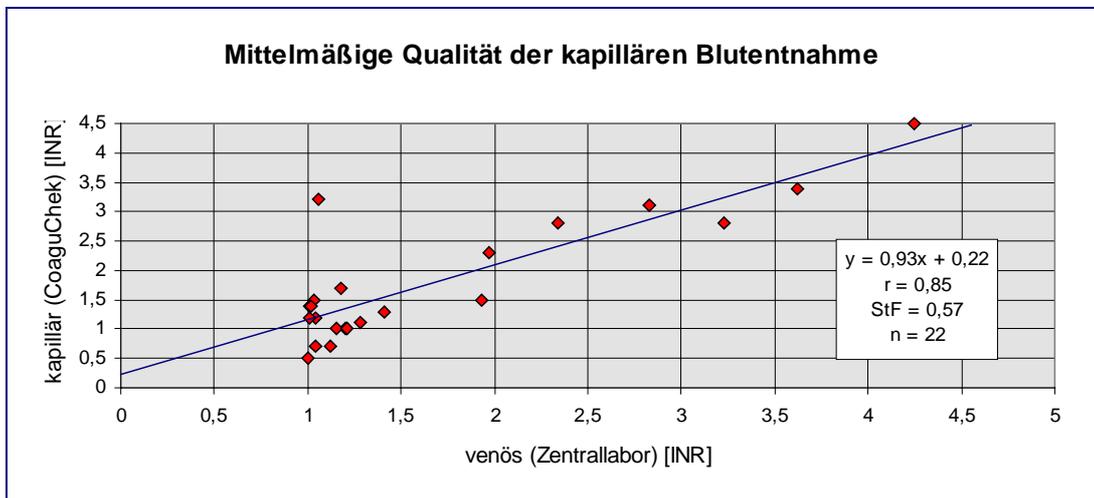


Abb. 63: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei mittelmäßiger kapillärer Blutentnahme, Fälle unter Heparintherapie eingeschlossen;  $n = 22$  Meßwerte.

Auch ohne eine Heparintherapie (Abb. 64 verändert sich der Graph gegenüber der obenstehenden Abbildung, kaum.

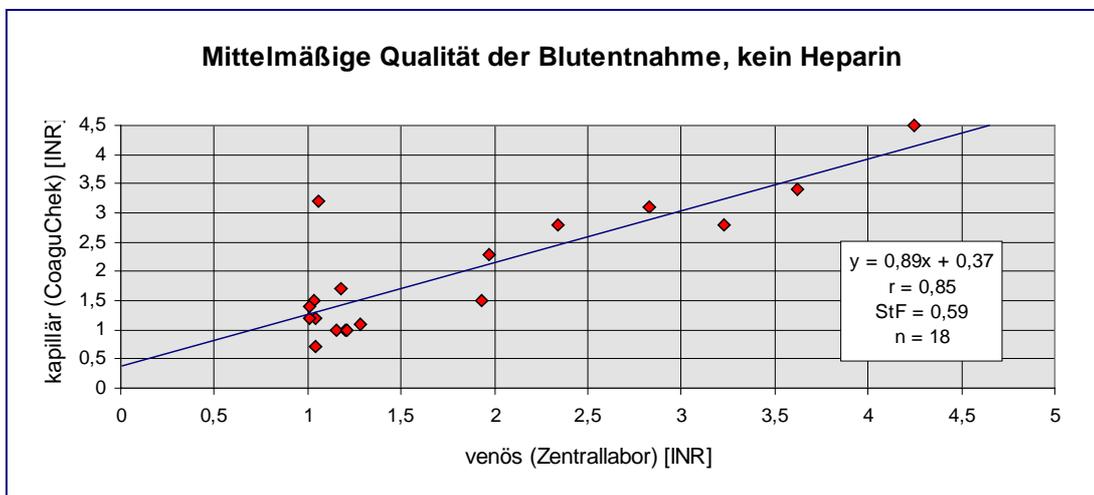


Abb. 64: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei mittelmäßiger Qualität der kapillären Blutentnahme, keine Heparintherapie,  $n = 18$  Meßwerte.

### 11.12.3 Schlechte Qualität der kapillären Blutentnahme

Wie die Abbildung 65 veranschaulicht, erhielten wir bei schlecht fließendem Kapillarblut eine erstaunlich gute Korrelation der INR-Werte von CoaguChek und dem Referenzwert. Der Korrelationskoeffizient betrug  $r = 0,97$ ; die Regressionsgerade lautet  $y = 1,10x - 0,27$ .

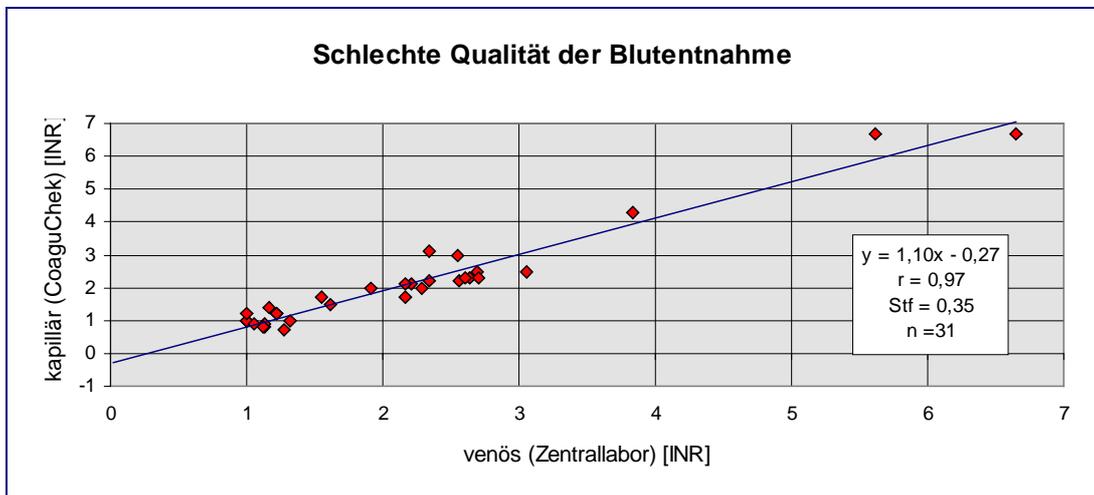


Abb. 65: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei schlechter Blutentnahme, Fälle unter Heparintherapie eingeschlossen;  $n = 31$  Meßwerte.

Die Darstellung **ohne** die entsprechenden Meßwerte unter Heparintherapie beeinflusste den Korrelationskoeffizienten und den Verlauf des Trends nicht, wie Abbildung 66 zeigt.

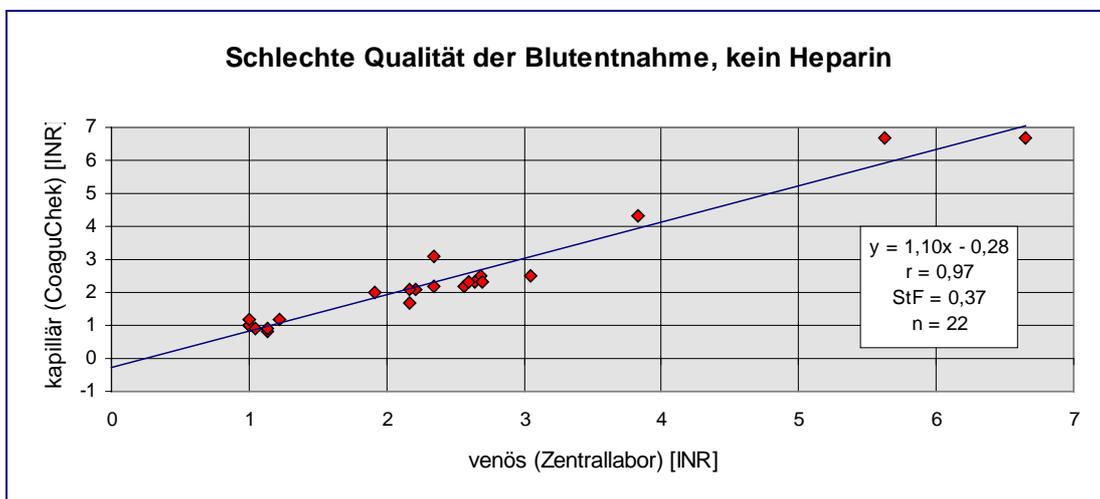


Abb. 66: Vergleich der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer bei schlechter kapillärer Blutentnahme, keine Heparintherapie,  $n = 22$  Meßwerte.

Wir konnten in unserer Studie somit keinen signifikanten Unterschied in den erzielten PT-Meßergebnissen durch eine unterschiedliche Qualität (gut, mittelmäßig, schlecht) bei der kapillären Blutentnahme nachweisen.

### **11.13 Meßergebnisse in Korrelation zu Laborparametern**

Wir prüften in unserer Studie den möglichen Einfluß von verschiedenen Laborparametern auf die methodische Prothrombinzeit-Differenz zwischen den Werten des CoaguChek-Systems und denen der Kugelkoagulometer KC 10 / KC 40 der RWTH Aachen (Referenzwert).

Betrachtet wurden im einzelnen die Auswirkungen folgender Laborparameter:

- der Hämatokritwert, Kap. 11.13.1
- die Leukozytenzahl, Kap. 11.13.2
- die Thrombozytenzahl, Kap. 11.13.3
- die Höhe des Bilirubinwertes, Kap. 11.13.4

### 11.13.1 Hämatokritwert

(Normbereich: 0,36 - 0,46 l / l)

Wir erhielten während unserer Studie 228 Wertepaare aus kapillären, venösen oder arteriellen PT-Messungen mit dem CoaguChek-System und unserer Referenzanalyse bezogen auf den Hämatokritwert.

Da der Hämatokritwert keinen täglichen Schwankungen unterworfen ist, wie es zum Beispiel bei der Leukozytenzahl der Fall sein kann, gingen Hämatokritwerte, die bis zu 3 Tagen vor der Gerinnungsmessung bestimmt wurden, mit in die Auswertung ein. Neben den mit Phenprocoumon behandelten Kindern gingen auch solche Patienten in diese Analyse ein, die simultan Heparin erhielten. Dadurch lassen sich die im Einzelfall etwas größeren Abweichungen der INR-Werte von CoaguChek von denen des Zentrallabors erklären. Es waren jedoch gerade einige heparinbehandelte Kinder, die hohe und somit für unsere Untersuchungen interessante Hämatokritwerte aufwiesen.

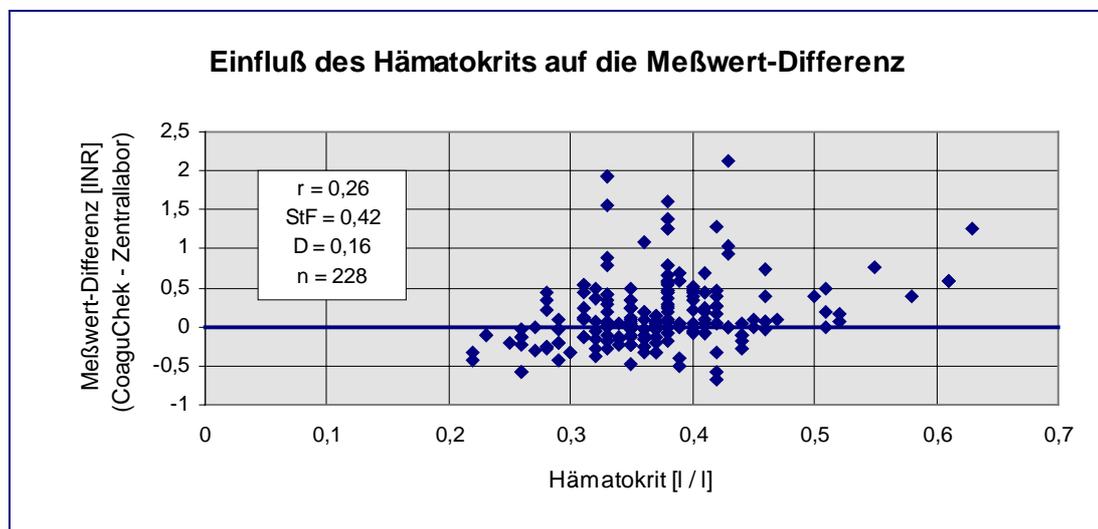


Abb. 67: Einfluß des Hämatokritwertes auf die Meßwert-Differenz zwischen CoaguChek und dem Zentrallabor aus kapillären, venösen und arteriellen Messungen, z.T. unterlagen die Kinder einer Heparintherapie; insgesamt n = 228.

Die Untersuchung der Hämatokritabhängigkeit der kapillären PT-Methode zeigte auf, daß innerhalb eines Hämatokritbereiches zwischen 0,22 und 0,63 l / l statistisch keine gravierende Abweichung zwischen beiden Methoden (CoaguChek / Kugelkoagulometer) bestand.

Zehn Meßwerte mit einer methodischen Meßwert-Differenz > 1 INR weichen stark ab. Diese Werte liegen jedoch im mittleren Hämatokritbereich zwischen 0,33 und 0,43 l/l. Bei höheren Hämatokritwerten ist die Meßwert-Differenz wieder geringer, so daß keine Relation zwischen der Höhe des Hämatokritwertes und der Differenz der Meßmethoden anzunehmen ist, was der niedrige Korrelationskoeffizient r von 0,26 bestätigt.

Die durchschnittliche Abweichung D der methodischen Differenzen zwischen CoaguChek und dem Zentrallabor (KC 10 / KC 40) lag bei 0,16 INR. Eine durch den Graphen gelegte Trendlinie würde gemäß der Gleichung  $y = 1,83x - 0,51$  INR verlaufen.

### 11.13.2 Leukozyten

(Normbereich: 4,5 -13,5 Giga / l)

Um einen möglichen Einfluß der Leukozytenzahlen auf die methodische Meßwert-Differenz (CoaguChek - Referenzwert aus KC 10 / KC 40) zu erfassen, wurden alle Proben - zum Teil auch unter Heparintherapie - aus kapillärem, venösem oder arteriellem Blut, die mit dem CoaguChek-System bestimmt wurden, erfasst. Die herangezogene Leukozytenzahl stammte jeweils von demselben Tag wie die Gerinnungsbestimmung.

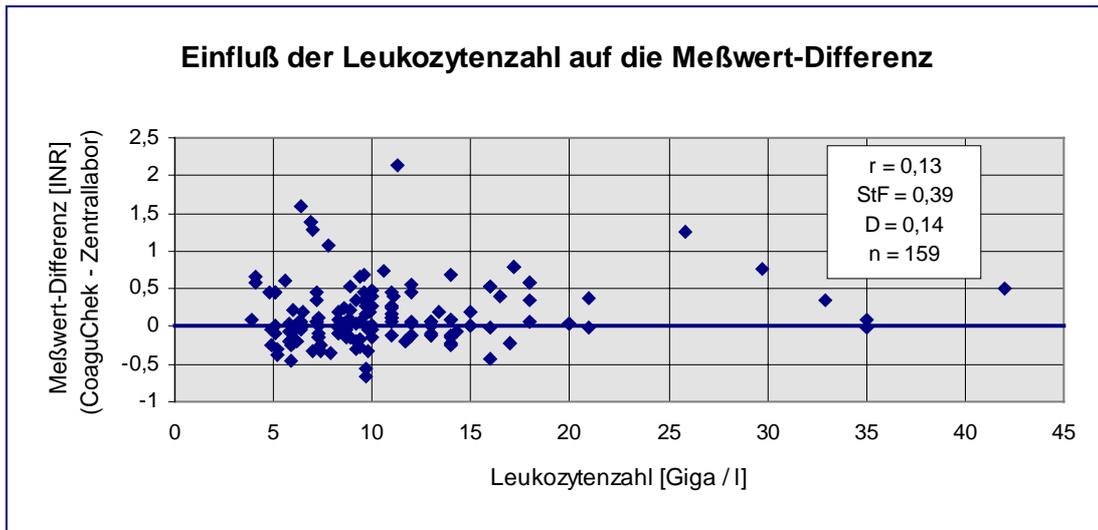


Abb. 68: Einfluß der Leukozytenzahl auf die methodische Meßwert-Differenz zwischen CoaguChek und dem Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, z.T. Heparintherapie; insgesamt  $n = 159$  Meßwerte.

Der Vergleich der Leukozytenzahl gegenüber der methodischen Meßwert-Differenz (CoaguChek - Zentrallabor) macht deutlich, daß die Zahl der weißen Blutzellen keinen Einfluß auf unsere erzielten Meßergebnisse hat. Der Korrelationskoeffizient  $r = 0,13$  veranschaulicht die unzureichende Korrelation.

Bei unserer Untersuchung hatten wir die Möglichkeit, einige Messungen bei sehr hohen Leukozytenzahlen (Maximalwert: 42 Giga / l) durchzuführen. Auch hier war keinerlei Abhängigkeit bezüglich der Meßunterschiede zu erkennen.

Die zugehörige Regressionsgleichung lautet  $y = 0,009x + 0,04$ ; der Standardfehler StF betrug 0,39 INR. Die mittlere Meßwert-Differenz D lag bei 0,14 INR.

### 11.13.3 Thrombozyten

(Normbereich: 150 - 400 Giga / l)

Bei der folgenden Untersuchung verglichen wir die Anzahl der Thrombozyten vom jeweiligen Tag mit der Meßwert-Differenz zwischen dem CoaguChek-System und dem Zentrallabor, die Kinder waren teilweise heparinisiert.

Wir dokumentierten 98 Fälle und 159 Meßwerte aus kapillären, venösen und arteriellen Blutproben.

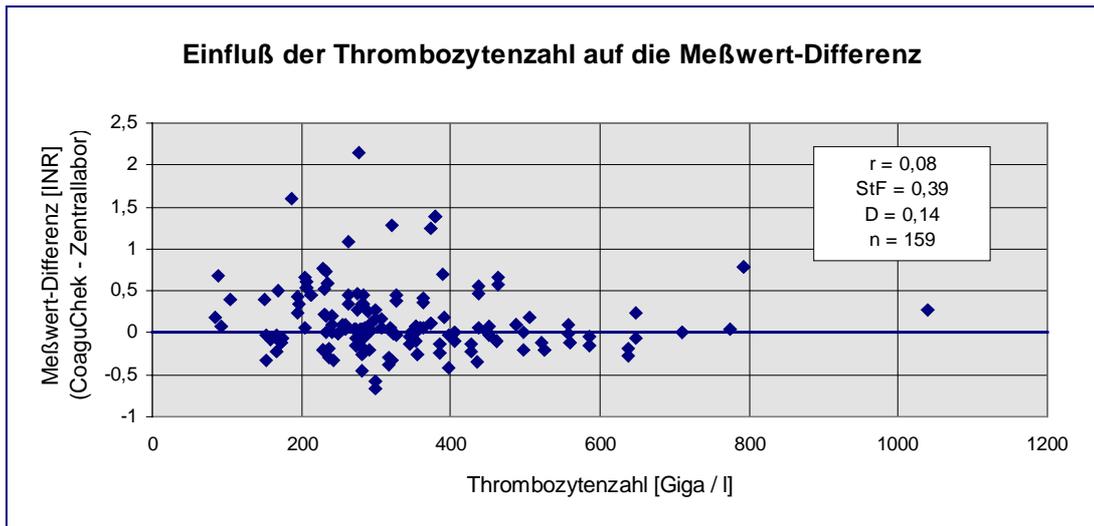


Abb. 69: Einfluß der Thrombozytenzahl auf die methodische Meßwert-Differenz CoaguChek - Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, z.T. unter Heparintherapie; insgesamt n = 159 Meßwerte.

Wir konnten im Bereich von 85 bis 1040 Giga / l keinen Einfluß der Thrombozytenzahl auf die Meßwert-Differenz nachweisen. 6 Meßwerte wiesen bei mittleren Thrombozytenzahlen einen Meßwert-Unterschied von > 1 INR aus. Der Korrelationskoeffizient war mit  $r = 0,08$  nicht signifikant, die Trendlinie verlief gemäß  $y = - 0,0002x + 0,21$ .

### 11.13.4 Bilirubin

(Normbereich Bilirubin: 70 - 120  $\mu\text{mol/l}$  reife Neugeborene, < 17  $\mu\text{mol/l}$  ältere Kinder)

In den folgenden Darstellungen Abb. 70 - 73 untersuchten wir die Auswirkung des Bilirubinwertes auf die Prothrombinzeit-Messung. Aus den 38 Fällen, in denen am Tag der Gerinnungskontrolle ebenso eine Bilirubinwert-Bestimmung erfolgte, konnten wir 61 Meßwerte-Paare CoaguChek / Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut erzielen.

Wir konnten in unserer Studie einen Wertebereich zwischen 1 und 119  $\mu\text{mol/l}$  Bilirubin betrachten, wobei die Meßwerte oberhalb 27  $\mu\text{mol/l}$  ausschließlich in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen gewonnen wurden.

a) Einfluß des Bilirubins, Meßwerte insgesamt

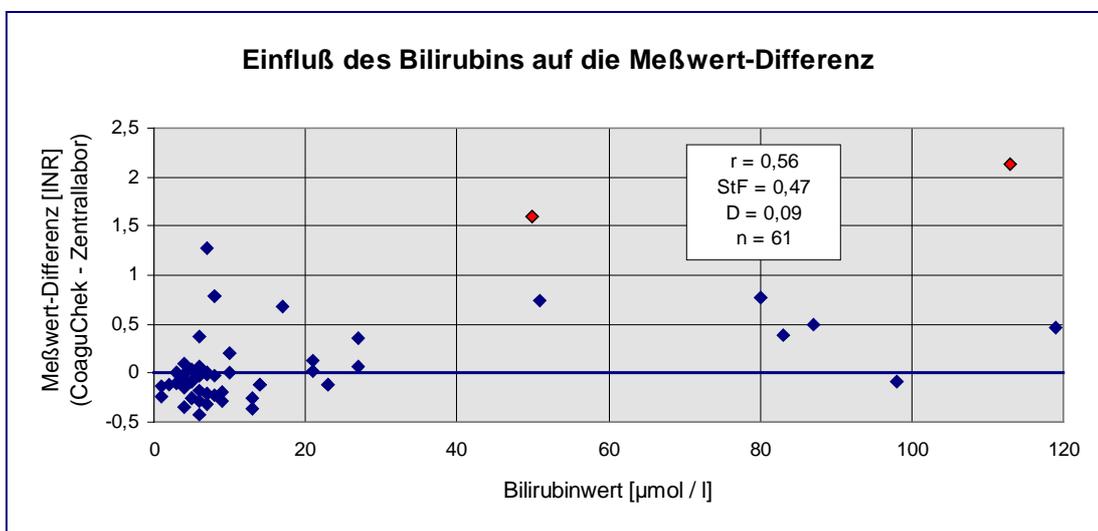


Abb. 70: Einfluß des Bilirubinwertes auf die methodische Meßwert-Differenz CoaguChek / Referenzwert des Zentrallabors aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, Meßwerte z.T. unter Heparintherapie; 2 extreme Meßwert-Differenzen sind rot markiert; insgesamt  $n = 61$ .

Bei der Untersuchung des Gesamt-Bilirubinwertes gegenüber der methodischen Meßwert-Differenz erhielten wir einen relativ hohen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,56$ , was jedoch definitionsgemäß statistisch nicht signifikant ist.

Der durchschnittliche Meßwert-Unterschied  $D$  zwischen CoaguChek und dem Kugelkoagulometer beträgt nur 0,09 INR. Daher fallen Werte mit extremen Meßwert-Unterschieden, 1,6 INR bei 50  $\mu\text{mol/l}$  Bilirubin und 2,14 INR bei 113  $\mu\text{mol/l}$  (rot markiert), bei der relativ geringen Anzahl von Meßwerten ( $n = 61$ ) stark ins Gewicht. Wenn man nur diese beiden Extrema aus der Berechnung herausnimmt, sinkt der Korrelationskoeffizient bereits auf  $r = 0,39$ . Der Standardfehler  $StF$  ist mit 0,52 INR sehr hoch. Die Regressionsgerade verläuft gemäß  $y = 0,009x - 0,07$ .

b) Einfluß des Bilirubins, Meßwerte ohne Heparintherapie

In Abbildung 71 sind diejenigen Meßpaare, die unter Heparintherapie bestimmt wurden, herausgenommen.

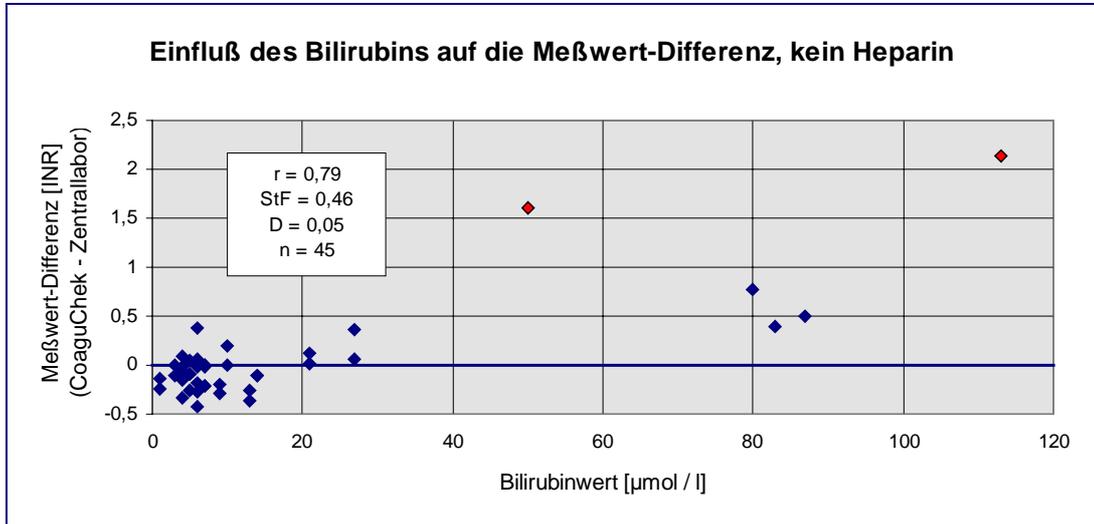


Abb. 71: Einfluß des Bilirubinwertes auf die Meßwert-Differenz CoaguChek / Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, keine Heparintherapie; insgesamt  $n = 45$  Meßwerte.

Hier scheint ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Bilirubinwertes und der methodischen Differenz der Meßwerte CoaguChek / Kugelkoagulometer zu bestehen. Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,79 und ist damit signifikant.

Graphisch wird jedoch deutlich, daß diese vermeintliche Korrelation wie oben dargestellt vor allem durch zwei extrem herausfallenden Meßwerte (rot markiert) hergestellt wird. Ohne diese Meßwerte fällt der Korrelationskoeffizient bereits auf  $r = 0,71$ .

Die durchschnittliche Meßwert-Differenz liegt mit 0,05 INR in einem sehr niedrigen Bereich. Unter diesen Umständen und bei der relativ geringen Anzahl von Meßwerten mit  $n = 45$  kann statistisch keine eindeutige Aussage über eine Abhängigkeit getroffen werden.

Die Regressionsgerade verläuft recht flach ( $y = 0,01x - 0,18$ ), der Standardfehler ist weiterhin sehr hoch ( $\text{StF} = 0,57$  INR).

c ) Einfluß des Bilirubins in der Altersklasse der Säuglinge, Klein- und Schulkinder

Nimmt man hingegen die Meßwerte der Früh- und Neugeborenen aus der Auswertung heraus und betrachtet nur die Altersklassen der Säuglinge, Klein- und Schulkinder, besteht keine Korrelation mit der Höhe des Bilirubinwertes mehr. Der Korrelationskoeffizient fällt deutlich auf  $r = 0,16$ , was statistisch nicht signifikant ist. Der Standardfehler wird mit  $\text{StF} = 0,32$  INR geringer. Die Trendlinie nähert sich mit  $y = 0,007x - 0,06$  der x-Achse.

Allerdings lagen die Bilirubinwerte bei diesen Altersklassen physiologischerweise in einem niedrigen Bereich zwischen 1 und 27  $\mu\text{mol / l}$ .

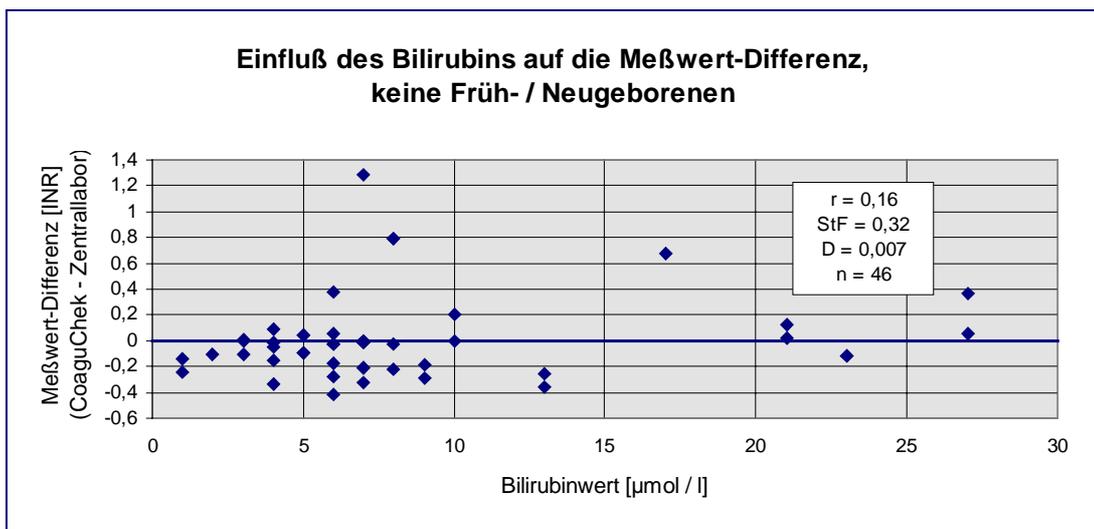


Abb. 72: Einfluß des Bilirubinwertes auf die Meßwert-Differenz CoaguChek / Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, z.T. Heparintherapie, keine Früh- und Neugeborenen; insgesamt  $n = 46$  Meßwerte.

d) Einfluß des Bilirubins in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen

Abschließend klärten wir die Frage, ob in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen, in der wir eine nur unzureichende Korrelation der PT-Meßwerte erzielen konnten, die physiologisch hohen Bilirubinwerte dieser Altersgruppe für diese starke Meßwert-Differenz verantwortlich sind. Ausgewertet wurden Bilirubinwerte zwischen 3 und 119  $\mu\text{mol} / \text{l}$ , die Mehrzahl der Werte fanden sich in dem Wertebereich über 50  $\mu\text{mol} / \text{l}$ .

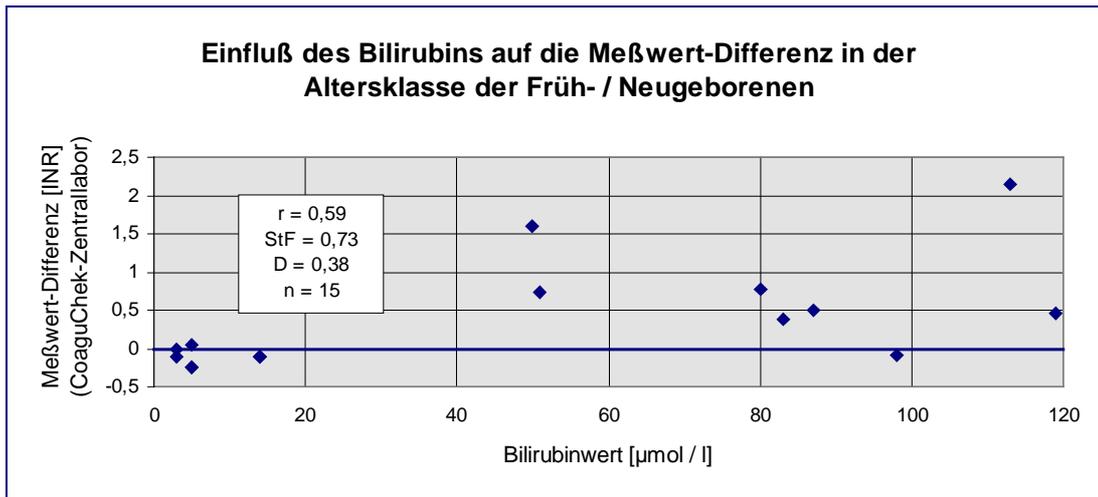


Abb. 73: Einfluß des Bilirubinwertes auf die Meßwert-Differenz CoaguChek / Zentrallabor aus kapillärem, venösem und arteriellem Blut, z.T. Heparintherapie; insgesamt  $n = 15$  Meßwerte.

Wie die Graphik 73 veranschaulicht, ergibt sich auch in der Altersklasse der Früh- und Neugeborenen kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Bilirubinwertes und der Meßwert-Differenz von CoaguChek und dem Kugelkoagulometer. Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,59, was statistisch nicht signifikant ist. Der Standardfehler ist mit 0,73 INR extrem hoch, die Regressionsgleichung nähert sich mit  $y = 0,009x - 0,07$  der x-Achse an. Allerdings sei auch hier auf die sehr niedrige Anzahl der Meßwerte ( $n = 15$ ), was die Aussagekraft einschränkt, hingewiesen.

## 11.14 Meßfehler, Gesamtwert- und Einzelwert-Betrachtung

### 11.14.1 Gesamtwert-Betrachtung

In der folgenden Darstellung untersuchten wir alle während unserer Studie ermittelten Meßwerte mit CoaguChek (n = 334) aus kapillären, venösen und arteriellen Blutproben und verglichen diese mit den PT-Bestimmungen aus unserem Zentrallabor (KC 10 / KC 40). Hierbei wurde nicht unterschieden, ob die Kinder zur Zeit der Erhebung einer antikoagulatorischen Therapie unterlagen oder nicht.

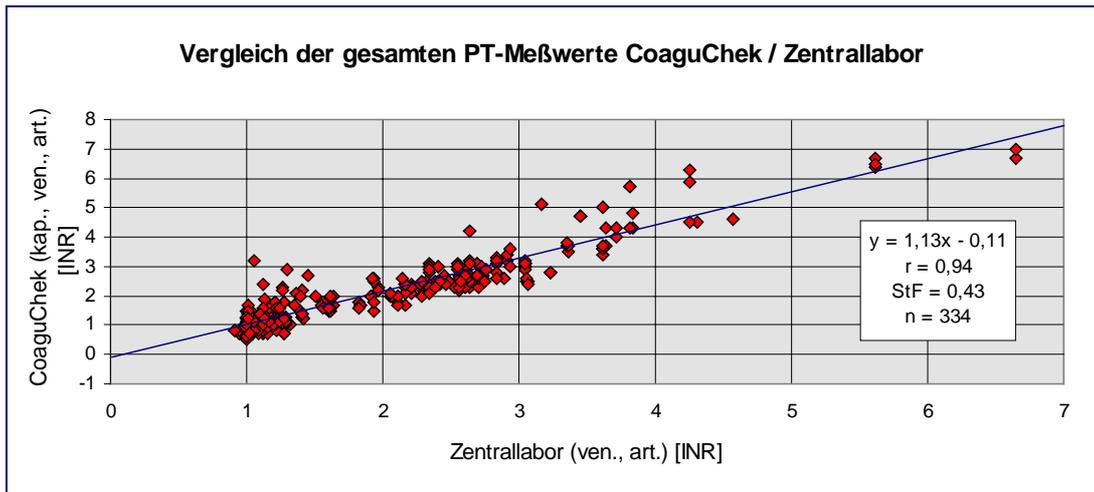


Abb. 74: Vergleich der gesamten PT-Meßwerte (kapillär, n = 175; venös, n = 149; arteriell, n = 10) von CoaguChek gegenüber den Werten des KC 10 / KC 40, insgesamt n = 334 Meßwerte.

Auffallend bei dieser Gesamtdarstellung ist die außerordentlich gute Korrelation der beiden Methoden mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,94$ , obwohl viele Meßwerte außerhalb der Zielgruppe des CoaguChek-Systems (= reine Marcumarpatienten) erhoben wurden.

Auch die entsprechende Regressionsgleichung  $y = 1,13x - 0,11$  nähert sich der Funktion  $y = x$  an, was die hohe Validität der Meßwerte mit CoaguChek unterstreicht.

### 11.14.2 Vergleich der Meßwert-Differenzen CoaguChek - Zentrallabor

Betrachtet man nun die Differenzen der PT-Bestimmungen von CoaguChek gegenüber den Meßwerten aus unserem Zentrallabor (n = 334), zeigt sich, daß insgesamt nur geringe Meßunterschiede bestehen. Die Meßwerte weichen nur gering zu beiden Seiten von der x-Achse ab.

Dabei stammen die Meßwerte 1-175 aus kapillärem Blut, die Werte 176-324 aus venösem und die Ergebnisse 325-334 aus arteriellen Blutproben.

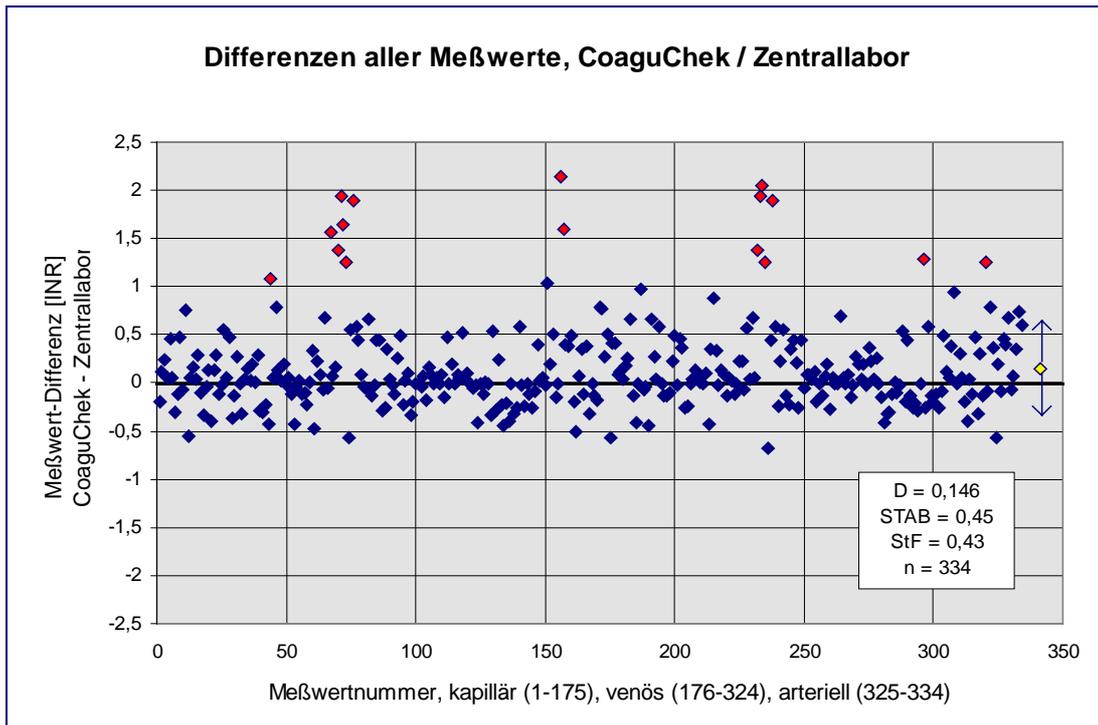


Abb. 75: Darstellung der Meßwert-Differenzen von CoaguChek / Zentrallabor; gelb markiert: durchschnittliche Meßwert-Differenz D; Pfeile: 1 Standardabweichung; rot markiert: Meßwerte > 2 Standardabweichungen; n = 334 Meßwerte.

Es fällt auf, daß die mit CoaguChek gemessenen Werte durchschnittlich eher etwas höher liegen (in INR) als die Referenzwerte des KC 10 / KC 40. So ergibt sich ein Mittelwert aller methodischen Differenzen von  $D = 0,146$  INR, in der Graphik gelb dargestellt. Auch die zugehörige Regressionsgleichung liegt mit  $y = 0,0002x + 0,12$  INR leicht im positivem Bereich.

Allerdings ist herauszustellen, daß in diese Aufstellung alle Meßwerte - also auch jene unter Heparintherapie, wodurch die Meßwerte überschätzt werden können - miteinbezogen sind. Der Standardfehler StF aller Messungen beträgt 0,43 INR.

Die Standardabweichung STAB beträgt 0,45 INR, graphisch mit einem blauen Pfeil (ausgehend von dem Mittelwert 0,146 INR, gelb) markiert.

Bei 273 von 334 Messungen liegt die methodische Differenz innerhalb einer Standardabweichung, das entspricht 82 %. 318 von 334 Messungen (= 95,2 %) liegen innerhalb von zwei Standardabweichungen, d.h. die methodische Differenz der beiden PT-Bestimmungen ist  $\leq 0,9 \pm 0,146 = 1,046$  INR bzw.  $-0,754$  INR.

Nur bei 16 von 334 Messungen (= 4,8 %) lag die Abweichung zwischen dem getesteten CoaguChek-System und dem KC 10 / KC 40 oberhalb von 2 Standardabweichungen (über 1,046 INR). Diese extremen Differenzen, sogenannte „Ausreißer“, sind in der Graphik rot dargestellt.

### 11.14.3 Einzelwert-Analyse

#### Betrachtung der Meßwerte mit extremer methodischer Differenz, > 2 STAB

Bei den insgesamt 334 durchgeführten Messungen mit CoaguChek erhielten wir 16 Meßwerte (in Abb. 75 rot markiert), die eine methodische Differenz von mehr als 2 Standardabweichungen (> 1.046 INR) aufwiesen. Mit diesen 16 Meßwerten möchten wir uns im folgenden beschäftigen und über mögliche Ursachen bzw. Einflußgrößen dieser starken Differenzen diskutieren.

Auffallend ist, daß bei allen 16 Werten die methodische Meßwert-Differenz CoaguChek - Zentrallabor im positiven Bereich liegt (vgl. Abb. 82), das heißt, daß das CoaguChek-System falsch zu hohe INR-Werte bzw. zu niedrige % Quick anzeigt.

#### a) Medikamenteneinnahme bei Meßwert-Differenzen > 2 STAB

Bei der Datenerhebung hatten wir alle zur Zeit der PT-Messung applizierten Medikamente erfaßt und diese in Anlehnung an die Rote Liste 55 Arzneimittel-Hauptgruppen zugeordnet.

Abbildung 76 zeigt, wie viele von den Patienten mit extremen Meßwert-Unterschieden bestimmte Medikamente eingenommen haben.

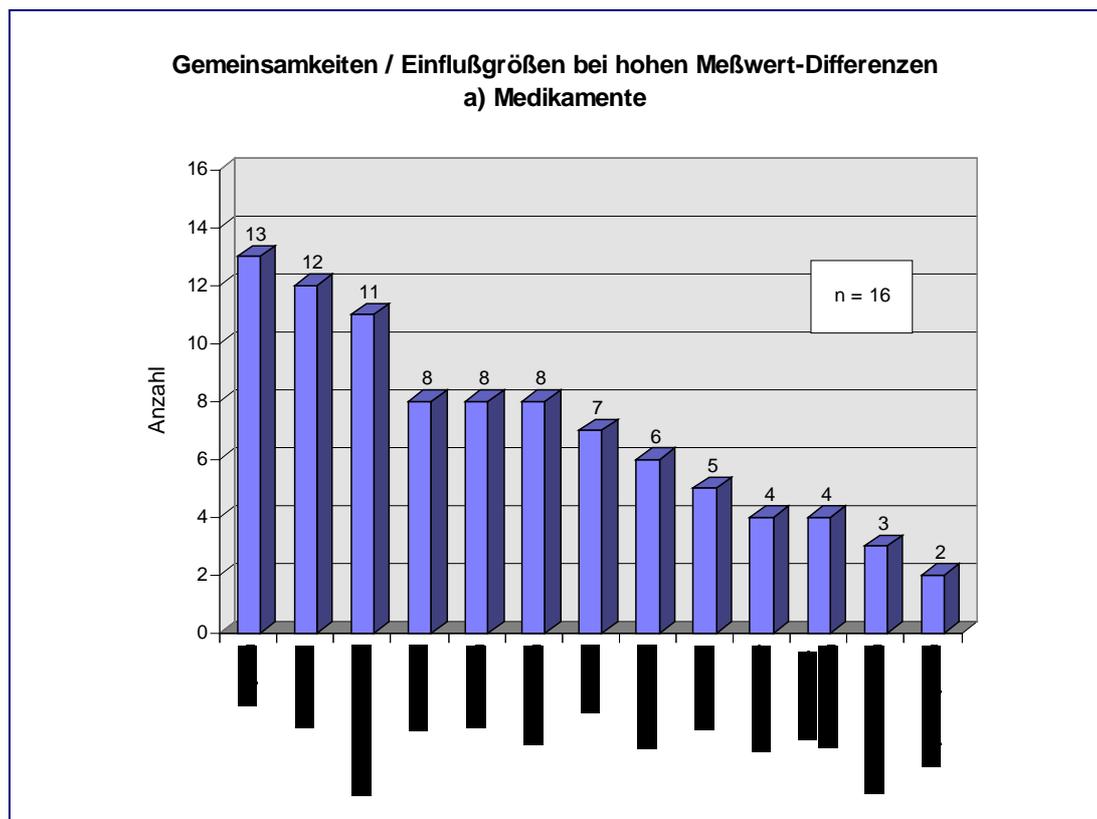


Abb. 76: Gemeinsamkeiten der Fälle mit hohen Meßwert-Differenzen > 2 STAB bezüglich der Medikamenteneinnahme zur Zeit der Prothrombinzeitmessung; insgesamt n = 16 Meßwerte.

Bei 13 von den 16 Fällen mit Meßwert-Differenzen größer als 2 Standardabweichungen wurde eine Antikoagulation mit Heparin durchgeführt. (Es gingen hier alle Meßwerte unter Heparintherapie bis 3 Tage nach Absetzen einer solchen Therapie mit in die Auswertung ein, da ab dem 4. Tag keine signifikante Meßwert-Differenz mehr nachweisbar war, vgl. Abb. 38). In einem von den 16 Fällen erfolgte die Blutentnahme für das CoaguChek-System aus einem zentralen Zugang, in dem Vetren (Heparin) zum Freispülen enthalten war.

Wie wir bereits ausführlich dargestellt haben, beeinflußt eine Heparintherapie die Meßwerte dahingehend, daß die PT-Werte bei der Bestimmung mit CoaguChek überschätzt werden. Der INR-Wert liegt höher als bei der zugehörigen Prothrombinzeit-Bestimmung mit dem Kugelkoagulometer. Somit ist dieser Zusammenhang nicht weiter verwunderlich, sondern bestätigt unsere bisherigen Ergebnisse.

Eine Marcumartherapie beeinflußt die Meßergebnisse hingegen nicht, wie wir in Kapitel 11.5.1 und 11.5.2 zeigen konnten. Der Korrelationskoeffizient unter Marcumartherapie lag zwischen  $r = 0,92$  und  $r = 0,96$ .

Interessant erscheint die Tatsache, daß in 11 von 16 Fällen mit herausfallenden Meßwerten Konaktion zur neonatalen Vitamin K-Prophylaxe appliziert wurde. Wir untersuchten daher, ob das CoaguChek-System störanfällig auf das gerinnungsfördernde Vitamin K reagiert. Wir erhielten aus 54 Fällen, in denen die Vitamine K und D verabreicht wurden, 89 Meßwerte mit CoaguChek. Bei 78 von den 89 Messungen unter Vitamingabe (= 88 %) betrug die Meßwert-Differenz weniger als 2 Standardabweichungen. Somit besteht hier kein Zusammenhang zwischen der Meßwert-Differenz und einer Vitamin K Gabe.

Die Applikation von Medikamenten (vgl. Abb. 76) wie Antitussiva, Infusionen (u.a. Glukose), Antimykotika, Diuretika, Aminosäuren, Elektrolyte, ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Sympathomimetika und Cephalosporine scheint das CoaguChek-System ebenso nicht zu beeinträchtigen.

Zwar fanden sich bei den 16 Messungen mit extremen Meßwert-Differenzen häufig die oben angeführten Medikamente. Wir konnten jedoch nachweisen, daß es weitaus mehr Fälle gab, bei denen das jeweilige Medikament zwar appliziert wurde, aber keine starken Meßwert-Differenzen (deutlich unterhalb von 2 Standardabweichungen) auftraten. Somit ist das häufige Auftreten dieser Arzneimittel in den Fällen mit einer Meßwert-Differenz  $> 2$  Standardabweichungen als zufällig anzusehen.

## b) Sonstige Gemeinsamkeiten bei Meßwert-Differenzen > 2 STAB

Außerdem überprüften wir die 16 Meßwerte mit einer methodischen Meßwert-Differenz oberhalb von 2 Standardabweichungen auf sonstige Gemeinsamkeiten bzw. Ursachen für diese starken Abweichungen.

Nachdem wir in Teil a (Abb. 76) Medikamente als mögliche Einflußgrößen untersucht hatten, achteten wir hier auf die Zusammensetzung der Patientenkollektive sowie auf die besondere Konstellation von Laborparametern.

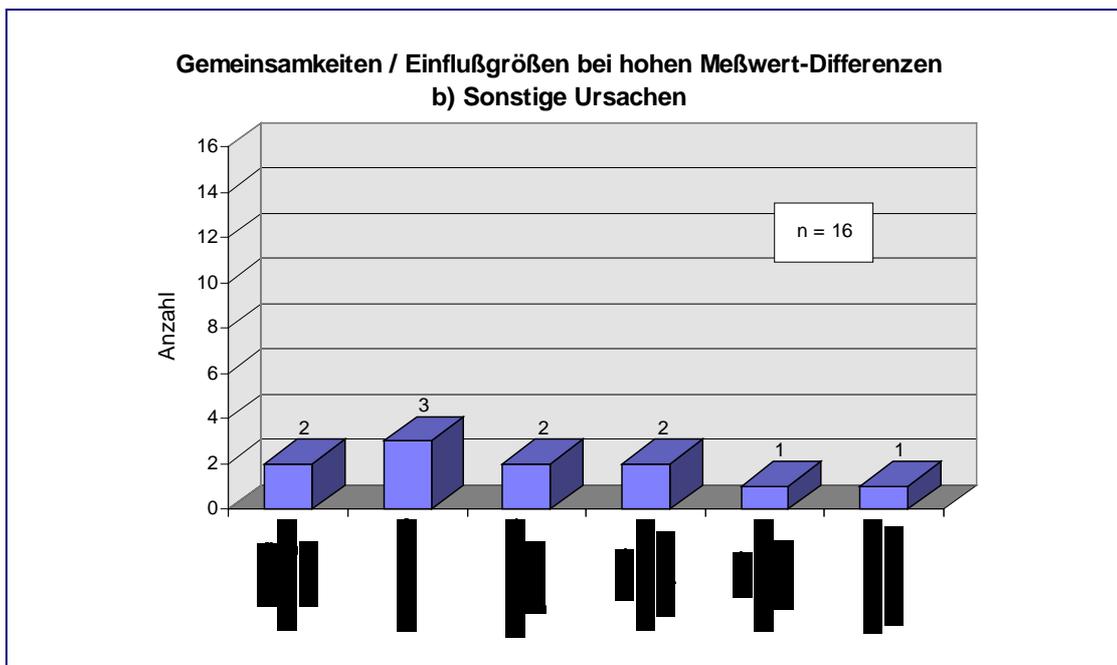


Abb. 77: Gemeinsamkeiten der Fälle mit hohen Meßwert-Differenzen > 2 STAB bezüglich sonstiger Einflußgrößen (Patientenkollektive und Laborparameter); insgesamt n = 16 Meßwerte.

Allem voran, sei die Gruppe von Kindern mit normalen Gerinnungswerten < 1,2 INR erwähnt, bei denen das CoaguChek-Gerät zwar mißt, aber die Messungen in den - wie bereits vom Hersteller festgestellt und von uns bestätigt - insensiblen Bereich fallen (vgl. Kap.11.5.4). 2 von den 16 Extrema fallen in diese Gruppe und lassen sich so hinreichend erklären.

3 Meßwerte wurden auf der Kinderintensivstation, 2 Meßwerte bei Früh- und Neugeborenen erhoben. Jeweils ein Wert befindet sich in beiden Gruppen ebenso in dem Wertebereich < 1,2 INR.

Wir konnten gemäß Abbildung 77 keinen Zusammenhang zwischen Fällen mit hohen Meßwert-Differenzen > 2 Standardabweichungen weder bezüglich eines bestimmten Patientenkollektivs (Kinderintensiv, Früh-/ Neugeborene) noch gegenüber der Höhe der Laborparameter (Bilirubin, Hämatokrit, Leukozyten) nachweisen. Eine Thrombozytose lag in keinem der 16 Fälle vor.

## 11.15 Qualitätskontrolle

Während unserer Studie führten wir zur Qualitätssicherung  $n = 75$  Kontrollmessungen mit den CoaguChek PT Controls durch (vgl. Kap. 8.3). Es wurden zwei verschiedene Chargen (A und B) mit unterschiedlichen Sollwerten und Kontrollbereichen verwendet.

### Charge A:

Sollwert: 4,2 INR (11 %); Kontrollbereich: 3,2 - 5,7 INR (9% - 15 %)

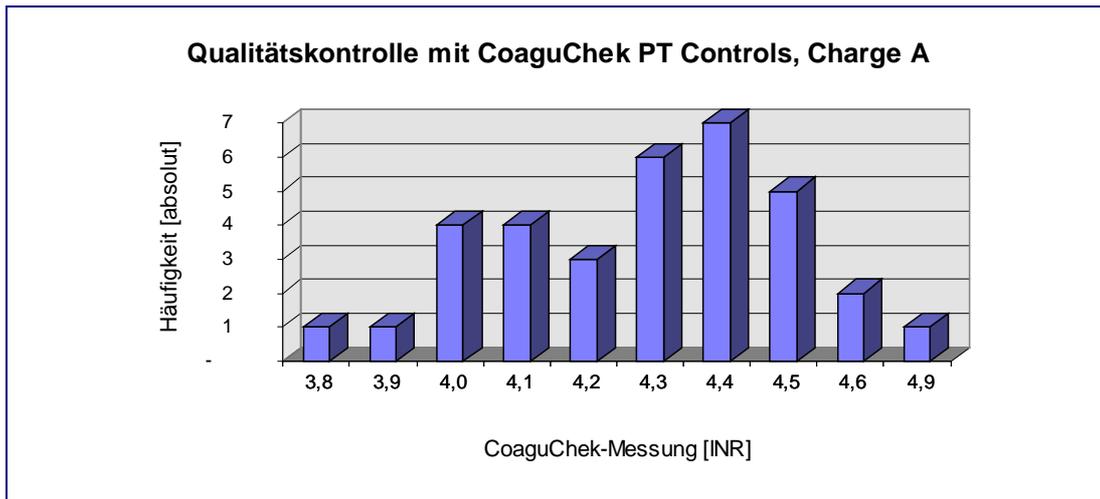


Abb. 78: Kontrollmessungen mit dem CoaguChek-System zur Qualitätssicherung, Charge A in Gebrauch vom 06.09.93 bis 15.12.93;  $n = 34$  Messungen.

Bei den 34 Messungen ergab sich ein Mittelwert  $\bar{D}$  von 4,3 INR, die Extremwerte lagen bei 3,8 und 4,9 INR. Damit wurde der Sollwert von 4,2 INR fast genau getroffen. Alle Werte lagen innerhalb des Kontrollbereichs.

**Charge B:**

Sollwert: 4,3 INR (9 %); Kontrollbereich: 3,4 - 5,3 INR (7 % - 13 %)

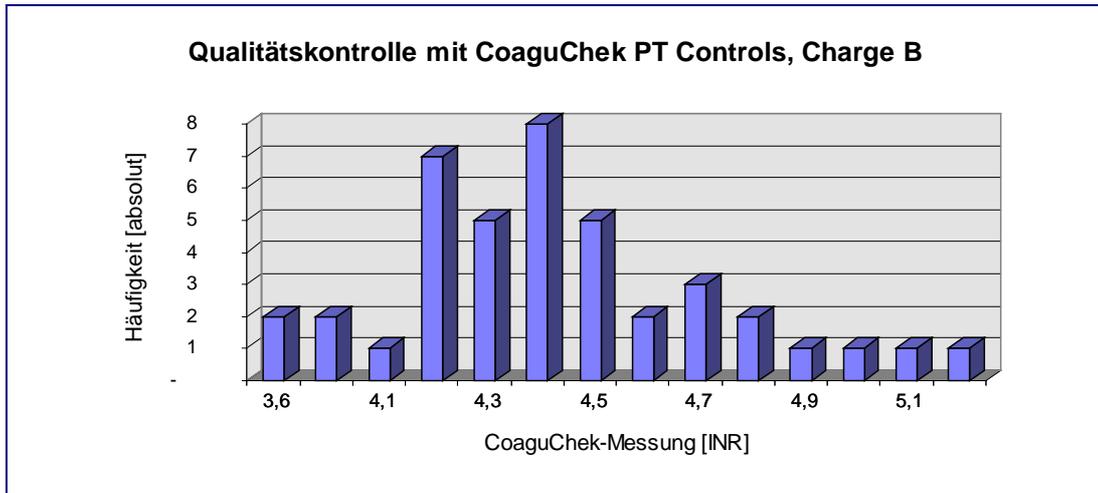


Abb. 79: Kontrollmessungen mit dem CoaguChek-System zur Qualitätssicherung, Charge B in Gebrauch vom 16.12.93 bis 16.05.94; n = 41 Messungen.

In der Charge B ermittelten wir aus den n = 41 Meßwerten einen Durchschnittswert D von 4,5 INR bei einem Sollwert von 4,3 INR. Extremwerte fanden sich bei 3,6 und 5,2 INR. Alle Werte lagen ebenso innerhalb der Grenzen des Vertrauensbereiches.

## 11.16 Die Handhabung des CoaguChek-Systems im Test, Vor- und Nachteile von CoaguChek

### 11.16.1 Vorteile des CoaguChek-Systems:

- Die **Bedienung** des CoaguChek-Gerätes ist mit nur drei Funktionstasten und dem Anzeigefeld, in dem Informationen und Meßergebnisse erscheinen, sehr einfach möglich und leicht erlernbar. Bei falscher Durchführung erscheint eine Fehlermeldung im Anzeigefeld mit der zu treffenden Korrekturmaßnahme [19,21,96,111].

- Weit im Vordergrund steht jedoch die **Selbstbestimmung** und zurückgewonnene Unabhängigkeit der Patienten, die durch die eigene Gerinnungsbestimmung möglich wird [18,19,20]. Die Patienten bzw. deren Eltern können zu jeder Tageszeit zu Hause oder im Urlaub die gerinnungshemmende Therapie engmaschig überprüfen. Werte außerhalb des therapeutischen Bereiches, z.B. hervorgerufen durch Krankheit, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Streß oder Klimawechsel können früh erkannt werden. Es kann gegebenenfalls eine Dosiskorrektur durchgeführt werden. So liegen die Gerinnungswerte von geschulten Patienten wesentlich häufiger im therapeutischen Bereich, die Komplikationsrate einer antikoagulatorischen Therapie nimmt ab [18,96,111].

- Durch den Codechip kann der Wert in jeder beliebigen **Einheit** % Quick, INR, Nordamerikanische Sekunden, Ratio, was vor allem im Ausland hilfreich sein kann, umgerechnet und angezeigt werden [20,21,24].

- Die Selbstbestimmung und Mitverantwortlichkeit der Patienten verringert die Zahl der Arztbesuche. Trotz der recht hohen Anschaffungs- und laufenden Materialkosten können hierdurch die **Gesamtkosten** für das Gesundheitssystem / Krankenkassen herabgesetzt werden [10,98].

- Ein weiterer großer Vorteil des CoaguChek-Systems gegenüber herkömmlichen Bestimmungsmethoden ist die **Zeitersparnis**, die vor allem in Notfällen, z.B. intraoperativ bei großem Blutverlust, wichtig ist. Die Gerinnungszeit kann mit CoaguChek innerhalb von 3-4 min. ermittelt werden. Im Vergleich benötigt dazu ein Zentrallabor ca. 40 min. bei Notfallbestimmungen [98].

- Die kapilläre Blutentnahme mit einer Stechhilfe wie Softclicx wird meist als schmerzärmer und weniger traumatisierend empfunden, als das Einstechen mit einer normalen Lanzette oder bei einer Venenpunktion [2,23,32,57,111]. Die Venen werden geschont und vernarben nicht so schnell. Hierdurch kann es weniger Probleme bei eventuell anstehenden Krankenhausaufenthalten (beispielsweise einer Herzkatheter-Untersuchung oder bei Operationen) geben.

### 11.16.2 Nachteile/ Kritik am CoaguChek-System:

Der benutzerfreundlichen Bedienung des CoaguChek-Gerätes mit guter Praktikabilität und leichter Erlernbarkeit steht vor allem die **Störanfälligkeit** gegenüber.

- Sobald der Testträger beim Auftragen der Probe bewegt wird, wird die Messung unterbrochen. Es kann mit derselben Blutprobe keine neue Messung durchgeführt werden, so daß der Patient neu gestochen werden muß. Das Gerät ist ferner empfindlich gegenüber zu starker Neigung und Lichteinfall [21].

- Für die praktische Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen wäre es wünschenswert, die benötigte Menge von 25 µl Blutvolumen noch weiter zu reduzieren. (Anmerkung: Das aktuelle CoaguChek Modell von Boehringer (jetzt Firma Roche) benötigt nur noch 10 µl. [24])

- Wählte man die Ergebniseinheit % Quick, wurden Meßwerte außerhalb des Meßbereiches (sowohl  $< 5\%$  als auch  $> 70\%$  Quick) nur mit der Meldung „! Meßbereich!“ angezeigt und nicht als numerischer Wert erfaßt [21]. Theoretisch blieb es für den Patienten unklar, ob er stark über- oder unterantikoaguliert war. In der neueren Version von CoaguChek sind die Werte mit einem erhöhtem Blutungsrisiko im Meßbereich  $< 5\%$  daher zusätzlich mit einem Stern \* gekennzeichnet. Außerdem ist in der Ergebniseinheit INR eine Anzeige als Dezimalzahl innerhalb der Grenzen 0,7 -13 INR möglich.

- Ein weiterer Kritikpunkt ist die relativ schlechte Möglichkeit das Gerät zu reinigen. Insbesondere die Meßkammer, die gelegentlich mit Blut verschmutzt, ist nicht gut zugänglich, das Blut ist von dem verwendeten Außenmaterial nur schlecht zu entfernen.

- Ferner ist der recht häufig notwendige Batterienwechsel zu nennen. Vom Hersteller werden 60 mögliche Messungen mit 6 Batterien a 1,5 V angegeben. In unserer Studie, in der wir fast ausschließlich batteriebetriebene Messungen durchführten, reichte die Energie oft nur für 30 Meßwerte. Für den Hausgebrauch, wo bei weitem nicht so häufige Kontrollen anfallen und man den Netzbetrieb nutzen kann, ist dies eher von untergeordneter Bedeutung.

- Man kann gerade bei Kindern, wo nicht alles voraussehbar ist und oft viel Geduld angewandt werden sollte, bei der Meßanordnung unter leichten Zeitdruck geraten. Die Probe sollte innerhalb von 4 Minuten nach dem Öffnen der Testträger-Siegeltasche auf das Probenauftragsfeld gebracht werden [21]. Da wir als Zwischenschritt das Blut in die Kapillarröhrchen geben, ist dies etwas knapp bemessen, in der Regel jedoch ausreichend.

## 12 Diskussion

Die Therapie mit oralen Antikoagulationen erfordert eine strenge Überwachung, um das Risiko einer Thrombose oder Blutung zu minimieren. Gerade bei Kindern, die mit Phenprocoumon behandelt werden, ist die praktische Organisation der Therapiekontrolle wegen oft schwankender INR-Werte und häufiger Blutentnahmen problematisch [39,69,70]. Gründe hierfür sind häufige Infektionen, Medikamenteneinflüsse, Ernährung und die Altersabhängigkeit der Phenprocoumondosis. Ein weiteres Problem stellen die oft schlechten Venenverhältnisse bei kleinen und / oder multimorbiden Kindern mit langen Krankenhausaufenthalten und häufigen Punktionen dar; entsprechend hoch ist der Leidensdruck.

Eine wesentliche Erleichterung der Therapieführung läßt sich durch tragbare Patientenkoagulometer, die eine Bestimmung der INR aus kapillärem Blut ermöglichen, erreichen [17,39,69]. Patienten bzw. deren Eltern können mit dieser Methode die kapilläre PT-Messung selbstständig durchführen.

Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien an antikoagulierten Erwachsenen, bei denen tragbare Patientenkoagulometer zur kapillären PT-Bestimmung verwendet werden und die eine gute Übereinstimmung mit den herkömmlichen Verfahren zeigen [2,11,15,16,18,19,25,28,31,32,35,36,37,47,48,53,54,56,57,59,61,62,66,75,85,90,96,98,99,103,106,107,108,110,111].

Es wurden dabei unterschiedliche Patientenkoagulometer verwendet: Das Koagulometer KC 1A der Firma Amelung mit der Hepato-Quick-Kapillar-Citratblut-Methode [18,108], das auch von uns verwendete CoaguChek-System der Firma Boehringer-Mannheim [19,32,36,47,48,54,57,59,96,99,103,111], das CoaguChek-Plus, Boehringer [15,25,28,31,37,85,90,98] bzw. das amerikanische Modell von Ciba Corning, Biotrack 512 [2,11,35,53,66,75,110] und der Coumatrack Monitor, Dupont, Inc. [16,56,62,106,107].

Die in den verschiedenen Studien ermittelten Korrelationskoeffizienten lagen alle in einem signifikanten Bereich zwischen 0,83 und 0,97.

### *Patientenkollektiv:*

Im Unterschied zu den oben genannten Studien an Erwachsenen, untersuchten wir die kapillären Prothrombinzeiten von Kindern mit dem CoaguChek-System [39]. Wir bestimmten die PT-Zeit aus kapillären Blutproben von 94 Kindern mit und ohne Marcumartherapie im Alter vom 1. Lebenstag bis zum 18. Lebensjahr. Es imponierte eine hochgradige Übereinstimmung von CoaguChek mit dem Referenzwert (Zentrallabor der RWTH Aachen: Thromborel / KC 10 / 40) bei Kindern unter reiner Phenprocoumontherapie mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,96$ . Die Regressionsgleichung lautet  $y = 1,12x - 0,28$ .

Vergleichbare Studien mit Kindern gibt es in der Literatur nur wenige [17,69,81]: Eine kanadische Studie von Massicotte et al. [69] mit dem Biotrack Monitor zeigte ähnlich gute Ergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,93$  und einer Regressionsgeraden von  $y = 0,76x + 0,38$ . Bei der von Bergmann et al. durchgeführten Untersuchung [17] in Hannover und Braunschweig, bei der ebenso das CoaguChek-System verwendet wurde, fand sich ein etwas niedrigerer Korrelationskoeffizient von  $r = 0,89$  ( $y = 0,89x + 0,27$ ). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß in der Studie von Bergmann et al. jeder Proband seine

kapilläre Prothrombinzeit selbst bestimmte und nicht wie in unserer Studie alle Meßwerte von einer Doktorandin erhoben wurden, was die Variation in der Präanalytik stark herabsetzt. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß in der von Bergmann untersuchten Gruppe die Patienten mit steigender Routine eine immer bessere Übereinstimmung erreichten als in der Anlernphase.

Die besten Meßergebnisse wurden bei einigen Autoren [2,17,36,69] mit dem PT Monitor bei INR-Werten um 3 erzielt. In der Studie von Massicotte et al. [69] bei Kindern zeigte der Biotrack Monitor bei Werten zwischen 2,5 und 3,5 INR die höchste Korrelation. Ebenso postulierten Bergmann et al. [17] und Douketis et al. [36], daß mit steigenden INR-Werten die Meßwert-Differenz geringfügig zunimmt. Für diesen Effekt machte Bergmann den relativ hohen ISI-Wert (2,2 - 2,5) des im CoaguChek-Gerät verwendeten Thromboplastins verantwortlich.

In unserer Studie ergab sich eine nahezu lineare 1:1 Korrelation in einem Bereich von 1,3 bis 6,7 INR für Patienten unter reiner Phenprocoumontherapie (vgl. Kap.11.5.2, Abb. 28). Allerdings kann der Bereich hoher INR-Werte nur eingeschränkt beurteilt werden, da in dieser Gruppe nur 3 Meßwerte in den Wertebereich  $> 4,5$  INR fielen.

#### *Altergruppen:*

Wir konnten in unserer Studie Meßwerte in allen Altersklassen untersuchen: So erhoben wir 18 kapilläre PT-Meßwerte mit CoaguChek bei Neu- und Frühgeborenen, 17 bei Säuglingen, 36 bei Kleinkindern und 104 Meßwerte bei Schulkindern. Der Median lag bei 6 Jahren und 11 Monaten. Die Übereinstimmung der kapillären PTZ mit dem Referenzwert war in den Altersgruppen der Säuglinge, Kleinkinder und Schulkinder hoch signifikant (Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen 0,92 und 0,96.). In der Gruppe der Neu- und Frühgeborenen erhielten wir eine nur unzureichende Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten  $r$  zwischen 0,38 und 0,65. Die Regressionsgerade zeigte mit  $y = 2,51x - 1,24$  einen sehr steilen Verlauf (vgl. Kap. 11.8.1, Abb. 45-48).

In der Studie von Bergmann et al. [17] war der jüngste Patient bei Beginn der Untersuchung bereits 4 Monate alt. Werte bei Neugeborenen wurden nicht erhoben. Bergmann beobachtete jedoch, daß die Abweichungen der gemessenen INR-Werte bei sehr jungen Kindern sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgeprägter waren als bei den Schulkindern und Jugendlichen, was am ehesten auf die Problematik der Selbstkontrolle bei diesen sehr kleinen Kindern und die Schwierigkeiten in der Präanalytik zurückgeführt wurde. Insgesamt fand sich bei Bergmann et al. eine gute Korrelation ( $r = 0,89$ ) bei allen untersuchten Altersklassen.

Bei Massicotte et al. [69] wurden Kinder im Alter von 5 Monaten bis 18 Jahren untersucht. Die Übereinstimmung der kapillären Meßwerte mit dem Referenzwert war auch hier in allen untersuchten Altersklassen (Säuglinge bis Schulkinder) hoch signifikant,  $r = 0,93$ . Neugeborene wurden nicht untersucht.

Mc Glasson et al. [71] berichten von der Anwendung des Biotrack 512 (CoaguChek Plus) bei 38 Neonaten. Hier imponierte eine signifikante Korrelation mit  $r = 0,81$ .

Unserer Meinung nach kann die kapilläre PT-Bestimmung in den Altersklassen der Säuglinge, Klein- und Schulkinder uneingeschränkt vorgenommen werden. Auch die Anwendung bei Neu- und Frühgeborenen scheint möglich, wie die Studie vor allem von Mc Glasson et al. zeigt [71].

Eine umfassende Erklärung für die schlechte Korrelation in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen in unserer Untersuchung konnte nicht eruiert werden. Auffallend war nur, daß ein Teil der Meßwerte während einer Heparintherapie abgenommen worden war, wodurch die Gerinnungswerte überschätzt werden. Aber auch nach Elimination des bekannten Störfaktors Heparin war der Korrelationskoeffizient  $r$  nur auf 0,65 angestiegen, was definitionsgemäß noch nicht signifikant ist. Außerdem fanden sich physiologischerweise erhöhte Bilirubinwerte in dieser Altersklasse, was aber nach unserer Analyse keinen sicheren Einfluß auf die Meßgenauigkeit von CoaguChek hat (s.u.). Weiterhin sollte die geringe Anzahl an Meßwerten ( $n = 18$ ) erwähnt werden, wodurch einzelne abweichende Meßwerte stark ins Gewicht fallen. Die gezielte Untersuchung der PT-Meßwerte bei Neu- und Frühgeborenen mit CoaguChek könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### *Therapeutischer Bereich:*

Bei den von niedergelassenen Ärzten bzw. den Ambulanzen der Herzzentren alle vier Wochen durchgeführten herkömmlichen, venösen Gerinnungskontrollen antikoagulierter Patienten befanden sich nach Literaturangaben nur 50 - 66 % der Werte innerhalb des therapeutischen Zielbereichs [59,65,108,111].

Bei der kapillären Prothrombinzeit-Bestimmung durch den Patienten (oder deren Eltern) mittels Patientenkoagulometer konnten weitaus bessere Ergebnisse erzielt werden: So lagen 75 % bis 93,8 % der kapillär bestimmten Meßwerte bei verschiedenen Autoren [18,48,56,59,108,111] innerhalb des therapeutischen Bereichs.

In einer Studie an der Herz-Kreislauf-Klinik Bad Berleburg lagen von 65 antikoagulationspflichtigen in der Hepato-Quick-Kapillar-Citratblut-Methode geschulten Erwachsenen zur Quickwert-Selbstbestimmung nahezu 80-90% der Werte im therapeutischen Bereich [18]. Jüngeren Patienten unter 40 Jahren gelang es dabei etwas besser, die Werte im therapeutischen Bereich zu halten (88,8%) als älteren. Bei keinem der Patienten traten in dem Beobachtungszeitraum, durchschnittlich 14,6 Monate / Patient bzw. 534 Patientenmonate insgesamt, schwere Blutungen oder thromboembolische Komplikationen auf.

Eine Untersuchung von Wittstamm / Benesch [108] an zwei unterschiedlich geschulten Patientenkollektiven konnte zeigen, daß durch eine intensiviertere Schulung das Ergebnis deutlich verbessert werden kann. In der Patientengruppe, die nur an einer allgemeinen Schulung im Labor über die Gerätehandhabung teilgenommen hatte, befanden sich lediglich 80,5 % der Meßwerte innerhalb des therapeutischen Bereichs. In der Vergleichsgruppe, bei der die Patienten neben der Gerätehandhabung auch über die Grundzüge der Blutgerinnung und der Antikoagulation informiert wurden und an regelmäßigen Treffen teilnahmen, lagen 93,8 % der Meßwerte innerhalb des therapeutischen Bereichs.

In unserer Studie bei Kindern unter oraler Antikoagulation lagen nur 61 % der kapillär mit CoaguChek bestimmten Meßwerte innerhalb des von Boehringer angegebenen therapeutischen Bereichs 2,5 bis 4,5 INR (vgl. Kap. 11.7). Dies kann jedoch darauf zurückgeführt werden kann, daß sehr viele Meßwerte perioperativ ermittelt wurden. Prä- und postoperativ erfolgte eine gleichzeitige Phenprocoumon- und Heparintherapie in aus- bzw. einschleichender Dosierung. So lagen in der Phase

der Umstellung oder Neueinstellung auf Marcumar naturgemäß viele PT-Meßwerte zwischen 2,5 und 1,0 INR und damit außerhalb des therapeutischen Bereichs.

*Kinder mit normaler Blutgerinnung:*

Im Vergleich zu den Kindern unter Phenprocoumontherapie hatten wir in unserer Studie kapilläre PT-Messungen auch bei Kindern ohne Antikoagulation mit zu erwartender normaler Gerinnung ermittelt (vgl. Kap. 11.5.3 und 11.5.4). Wir stellten fest, daß in diesem Patientenkollektiv die Übereinstimmung der von CoaguChek gemessenen Werte und dem Zentrallabor für den Wertebereich zwischen 0,9 und 1,3 INR unzureichend ist. Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag hier - je nach Patientenkollektiv - zwischen 0,36 und 0,44.

Auch Zalanardo et al. [112] konnten in ihrer Untersuchung über die perioperative Anwendung des CoaguChek-Plus-Systems zur Gerinnungsbestimmung bei nicht antikoagulierten Erwachsenen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen. Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag in dieser Studie zwischen 0,49 und 0,55 und war damit ebenso nicht signifikant.

Bei Massicotte et al. [69] hingegen war die Übereinstimmung der kapillären Meßwerte mit dem Biotrack Monitor und dem Referenzwert (ACL, Thromborel S) in der Kontrollgruppe gesunder Kinder mit normalen Gerinnungszeiten hoch signifikant, der Korrelationskoeffizient  $r$  betrug 0,93.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die kapillär ermittelten Meßwerte mit Hilfe tragbarer Koagulometer bei Patienten mit normalen Gerinnungswerten ungenau sein können. Es ist jedoch anzumerken, daß Meßwerte um 1,0 INR (= 70 % Quick) in den zwar vom Hersteller meßbaren, aber insensiblen Bereich fallen und das CoaguChek-System für diesen Wertebereich nicht konzipiert ist.

Für den Marcumarpatienten erscheint dies unproblematisch: Die meisten von ihm ermittelten Meßwerte werden sich im therapeutischen Bereich (4,5 bis 2,5 INR) befinden oder zumindest nicht sehr weit davon abweichen. Falls die antikoagulierten Patienten mit ihren Gerinnungswerten doch einmal in den Meßbereich um 1,0 INR fallen sollten, reicht die ungenaue Angabe aus, um eine venöse PT-Bestimmung vornehmen zu lassen und die Marcumardosis zu überprüfen.

*Der Einfluß des Heparins auf die Prothrombinzeit:*

Einer der wichtigsten bekannten Störfaktoren auf das CoaguChek-System ist das Heparin, ein Antikoagulan, das wegen seiner guten Steuerbarkeit oft perioperativ verwendet wird.

Die Herstellerfirma Boehringer hatte bereits auf das Problem aufmerksam gemacht und empfiehlt wegen der Verfälschung der Gerinnungswerte bei der gleichzeitigen Anwendung von Heparin und Phenprocoumon die Gerinnungskontrollen mit CoaguChek - wenn unbedingt erforderlich - unmittelbar vor der nächsten Heparinabgabe durchzuführen [20].

Der Einfluß einer Heparintherapie auf die Prothrombinzeit wird von verschiedenen Autoren beschrieben [7,20,26,28,67,86,88]: Durch Heparin wird die PT-Zeit verlängert, insbesondere bei der gleichzeitigen Gabe von Vitamin-K-Antagonisten. Eine amerikanische Studie [88] zeigte, daß in einem therapeutischen Bereich von Heparindosen 0,2 - 0,4 U/ml die prozentuale Abweichung der PT-Zeit in 95 % der Fälle bei Patienten mit überlappender Warfarintherapie zwischen -6 - 12 % (bei 0,2

U/ml) und 2-20 % (bei 0,4 U/ml Heparin) liegt. Die durchschnittliche Verlängerung der PT-Zeit durch Heparin betrug 1,2 s [86] bzw. 1,6 s [88].

Auch in unserer Untersuchung mit CoaguChek fielen unter Heparintherapie erniedrigte Quickwert bzw. zu hohe INR-Werte gegenüber dem Referenzwert auf. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Abweichung von CoaguChek gegenüber dem Referenzwert unter Heparintherapie bei kapillärer Messung +0,25 INR (bzw. -13,6 % Quick) und +0,31 INR-Einheiten (bzw. -17,4 % Quick) bei den gesamten Messungen unter Heparintherapie (kapillär, venös, arteriell). Die Standardabweichung betrug 0,43 INR. Die Korrelation war mit  $r = 0,95$  (kapillär) und  $r = 0,94$  (gesamt) hoch signifikant. Die Regressionsgerade verläuft sehr steil, die y-Achse wird im negativen Bereich geschnitten:  $y = 1,55x - 0,75$  für die kapillären Meßwerte;  $y = 1,50x - 0,58$  für die gesamten Meßwerte unter Heparintherapie (vgl. Kap. 11.5, Abb. 34 und 35).

Die Verlängerung der PT-Zeit unter einer Heparintherapie kann dazu führen, daß ein Patient unter Warfarin / Marcumar unzureichend antikoaguliert ist, wenn die Heparinabgabe eingestellt wird. Es gibt Verfahren, wie z.B. die Chromatographie (ECTEOLA) bei der Heparin keinen Effekt auf die Analyse zeigt oder Heparininhibitoren wie das Polybren, die den Heparineffekt aufheben und es so ermöglichen, den Einfluß einer Cumarintherapie auf die PT isoliert zu beurteilen [26].

Schultz et al. [88] erzielten mit herkömmlichen Bestimmungsmethoden eine lineare Regression zwischen der Heparinkonzentration (0,1 - 1,0 U/ml) und der prozentualen Abweichung der Prothrombinzeit (Korrelationskoeffizient  $r = 0,86$  bei Patienten unter gleichzeitiger Warfarintherapie,  $r = 0,72$  bei reiner Heparintherapie). Das bedeutet: Je höher die Heparinkonzentration, desto größer ist der Anstieg der Prothrombinzeit.

Auch bei der von uns durchgeführten Untersuchung entsteht der Eindruck, daß die Meßwert-Differenz von CoaguChek und dem Referenzwert mit steigender Heparinkonzentration zunimmt (vgl. Kap.11.5.10). Der Einfluß einer Heparintherapie auf die Meßwerte von CoaguChek scheint bis zu 3 Tagen nach Absetzen des Heparins fortbestehen zu können (vgl. Kap. 11.5.9).

Wegen der Gefahr einer unzureichenden Antikoagulation mit Thromboembolierisiko nach Absetzen einer Heparintherapie, hat sich bei uns folgendes Therapieregime bewährt [39]: Interessant ist dabei der Meßbereich zwischen 1,0 und 2,5 INR, da nur in diesem Wertebereich Heparin und Phenprocoumon simultan verwendet werden. In Anlehnung an Andrew et al. [6] stellen wir üblicherweise unsere Patienten bei Erreichen eines INR-Wertes von 2 auf eine alleinige Phenprocoumontherapie um. In diesem Bereich wirkt sich die Überschätzung des INR-Wertes durch CoaguChek noch nicht maßgeblich aus. Auf der Basis unserer Berechnungen unter Heparintherapie entspräche ein kapillärer INR-Wert von 2,4 einem venösen Referenzwert von 2. Unterstellt man eine Abweichung von 2 Standardabweichungen von 0,8 INR-Einheiten, so kann der INR-Wert maximal zwischen 1,6 und 3,2 variieren. Hält man sich an die Empfehlung von Andrew et al. [6], erst bei kapillär gemessenen INR-Werten  $>2$  an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Umstellung auf alleinige Phenprocoumontherapie vorzunehmen, so ist unserer Meinung nach eine Thromboemboliegefährdung der Patienten nicht gegeben. Dementsprechend

praktizieren wir die kapilläre INR-Messung mit CoaguChek auch unter begleitender Heparintherapie [39].

Zur Überwachung einer überlappenden Heparin- und Phenprocoumontherapie oder sogar einer reinen Heparintherapie scheint das CoaguChek-Plus-System (identisch mit dem amerikanischen Modell Biotrack 512) noch genauere Meßergebnisse erzielen zu können als das CoaguChek, wie die Untersuchungen anderer Autoren [25,28,31,85,90,98] zeigen.

Das CoaguChek-Plus ist ein Laser-Photometer und kann wahlweise die PT sowie die aPTT messen. Die Korrelationskoeffizienten für die bestimmte PT-Zeit mit dem CoaguChek-Plus unter Heparintherapie liegen bei verschiedenen Autoren in einem signifikanten Bereich zwischen 0,83 und 0,99 [28,85,98]. In zwei Untersuchungen war - wie in unserer Untersuchung - die Korrelation der Meßwerte unter einer Heparintherapie zwar deutlich niedriger als bei Meßwerten von Patienten, die nicht-heparinisiert waren ( $r = 0,84$  mit Heparin versus  $0,90$  [98] ohne gleichzeitige Heparintherapie bzw.  $r = 0,93$  versus  $0,83$  [28]). Die Regressionsgerade ist mit  $y = 0,87x + 0,27$  [28] bei CoaguChek-Plus jedoch deutlich weniger verschoben als es in unserer Studie mit CoaguChek unter Heparintherapie der Fall war ( $y = 1,55x - 0,75$ , s.o.).

#### *Vergleich Kapillär / Venöse / Arterielle Meßwerte:*

Die Beziehung zwischen der CoaguChek-Thromboplastinzeit aus Kapillarblut und venösem Blut von demselben Patienten war in unserer Studie hoch signifikant mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,98$  (siehe Kap. 11.4). Die Regressionsgleichung lautet  $y = 1,01x + 0,025$ , was einer nahezu 1:1 Korrelation entspricht. Aus diesem Grunde konnten wir zur Erzielung einer höheren Anzahl von Meßwerten und damit höheren Aussagekraft die venös und kapillär gewonnenen CoaguChek-Meßwerte zusammenfassen.

Die Übereinstimmung zwischen Quickwert-Bestimmungen aus kapillären und venösen Blutproben wurde von anderen Autoren [17,61,66,77,84] bestätigt. Die Korrelationskoeffizienten bei der PT-Bestimmung venöser Blutproben versus Kapillarblut waren mit  $r = 0,98$  [66] und  $r = 0,994$  [84] hoch signifikant, die Steigung der Regressionsgeraden lag wie in unserer Studie bei  $1,0$  [66]. Auch die Streuung um die Regressionsgerade war nur geringfügig größer  $S = \pm 2,62\%$  als die Streuung bei Doppelbestimmungen  $S = \pm 1,31\%$  [84].

Nur ein Autor [74] kam zu dem Ergebnis, daß bei der Verwendung eines humanen Thromboplastins (Manchester Comparative Reagent) der venöse INR-Wert bei derselben Methodik niedriger war als der kapillär gemessene. Bei dem Gebrauch von Kaninchen-Thromboplastin (Thrombotest Reagent) waren der kapilläre und der venöse INR wiederum vergleichbar und entsprach interessanterweise dem kapillär gemessenen mit dem Manchester-Thromboplastin. Die Vergleichbarkeit scheint hier vom verwendeten Thromboplastin abhängig zu sein.

Auch bei dem Vergleich der kapillären mit den arteriellen Blutproben desselben Patienten, die von CoaguChek bestimmt wurden, ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung, wobei wir jedoch nur zwei Wertepaare betrachten konnten (Abb. 25). Diese gute Korrelation mit arteriell gewonnenen Meßwerten wurde in der Literatur bestätigt [25,98].

Für die Praktikabilität bedeutet dies, daß sowohl aus einer venösen als auch aus einer arteriellen Blutprobe die Prothrombinzeit mit Hilfe des CoaguChek-Systems sicher bestimmt werden kann.

#### *Qualität der Blutentnahme:*

Risch [84] konnte in einer Studie zeigen, daß durch „Herauspressen“ des Kapillarblutes die Thromboplastinzeit-Werte höher ausfallen als bei freifließendem Blut. Dies ist durch den höheren Anteil an Gewebsflüssigkeit, der die Gerinnung beschleunigt, zu erklären. In der Untersuchung von Risch waren die Werte durch Auspressen von Kapillarblut durchschnittlich um 9 % erhöht (Signifikanz  $p < 0,01$ ).

Auch in der Multicenter-Evaluierung, die von der Firma Boehringer selbst zur Erprobung des CoaguChek-Systems durchgeführt wurde [96,111], wird als häufige Ursache für falsch hohe Meßergebnisse (in % Quick) das Drücken bzw. Herauspressen des Blutstropfens genannt.

Bei den von uns mit CoaguChek ermittelten 181 Fällen zeigte sich kein entsprechender Unterschied durch die Güte der kapillären Blutentnahme (siehe Kap. 11.11). Die Meßergebnisse bei guter, mittelmäßiger und schlechter kapillärer Blutentnahme waren vergleichbar.

#### *Einfluß verschiedener Laborparameter:*

In unserer Studie hatten wir mögliche Einflußgrößen wie verschiedene Laborparameter auf die kapilläre Prothrombinzeit-Bestimmung mittels CoaguChek untersucht.

Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Höhe des Hämatokritwertes und der Meßwert-Differenz von dem CoaguChek-System und dem Referenzlabor (siehe Kap. 11.12.1). Der Korrelationskoeffizient betrug  $r = 0,26$ . Der von uns untersuchte Hämatokritbereich erstreckte sich dabei von 0,22 bis 0,63 l / l.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der Untersuchung von Bergmann et al. [17], bei der ein Anstieg des Hämatokrits  $> 0,45$  l / l bei Kindern mit zyanotischen Vitien einen Störfaktor für die Kapillarblutmessung mit CoaguChek darstellte. Allerdings waren hier nur 2 Patienten mit Polyglobulie betroffen, was die Aussagekraft sicherlich einschränkt.

In allen anderen Untersuchungen [28,66,96,111] konnte kein Einfluß zwischen dem Hämatokritwert und dem Meßergebnis von CoaguChek nachgewiesen werden.

So zeigte die Höhe des Hämatokrits in einer Multicenter-Evaluierung von Boehringer [96,111] im getesteten Hämatokritbereich von 0,35 bis 0,55 l / l keinen Effekt auf die kapilläre Prothrombinzeit. Ebenso konnten Lucas et al. [66] bei einem Vergleich von 393 Proben in einem Bereich von 0,234 bis 0,538 l / l mittels Biotrack keinen Zusammenhang zwischen dem Hämatokritwert und gemessener Prothrombinzeit feststellen. Der Korrelationskoeffizient lag bei  $r = 0,08$  und war damit - wie auch in unserer Studie - nicht signifikant. Burri et al. [28] demonstrierten außerdem, daß auch die Hämoglobinkonzentration die Meßergebnisse von CoaguChek nicht beeinträchtigt.

Weiterhin hatten in unserer Studie die Leukozyten- und Thrombozytenzahl keinen Einfluß auf die kapillär bestimmte Prothrombinzeit.

Auch die Höhe des Bilirubins hatte keinen Einfluß auf die Meßwert-Differenz von CoaguChek und dem Referenzwert, was im folgenden aber näher erläutert werden muß (vgl. Kap. 11.13.4, Abb. 70-73): Es ergab sich zunächst eine scheinbare Korrelation (Korrelationskoeffizient  $r$  bis 0,79) zwischen der Meßwert-Differenz CoaguChek / Referenzwert und der Höhe des Bilirubins in der Gruppe ohne eine Heparintherapie (vgl. Abb. 71). Das würde bedeuten, daß mit steigendem Bilirubingehalt der Probe die Meßwert-Differenz zwischen dem CoaguChek-Meßwert und dem Referenzwert zunehmen würde. Dies wäre auch eine Erklärung für die schlechte Korrelation in der Altersgruppe der Neu- und Frühgeborenen gewesen, bei der physiologisch hohe Bilirubinwerte auftreten. Bei genauerer Betrachtung fiel jedoch auf, daß diese vermeintlich gute Korrelation zwischen Bilirubinwert und Meßwert-Differenz vor allem durch zwei extrem herausfallende Meßwerte verursacht wird, die bei der geringen Anzahl von Meßwerten zu stark ins Gewicht fallen.

Boehringer hatte in ihrer Multicenter-Studie [96,111] außerdem festgestellt, daß das Meßergebnis von CoaguChek weder durch den Fibrinogengehalt der Probe noch durch die Blutsenkungsgeschwindigkeit verändert wird.

#### *Meßwerte auf der Kinderintensivstation:*

Für die unzureichende Korrelation der CoaguChek-Meßwerte in unserer Untersuchung auf der Kinderintensivstation fand sich keine allgemeingültige Erklärung. Die Anzahl der möglichen Einflüsse auf die Meßergebnisse (Vielzahl an Medikamenten, u.a. Heparintherapie, Blutentnahme aus zentralen Kathetern, großer Anteil an Frühgeborenen etc.) war zu komplex und die Anzahl der Daten im Verhältnis zu gering ( $n = 41$ ), um einen eindeutigen Zusammenhang herzustellen (Kap. 11.9).

In der Literatur fanden wir unterschiedliche Meinungen hinsichtlich der Anwendbarkeit portabler Koagulometer unter intensivmedizinischen Bedingungen bei Erwachsenen [25,98,112]. Zalanardo et al. [112] konnten ebenso keine zufriedenstellenden Ergebnisse bei der intraoperativen Gerinnungsbestimmung mit dem CoaguChek-Plus-System erzielen. Zwei der drei untersuchten Gruppen waren jedoch Patienten mit normalen Gerinnungszeiten mit geringem bzw. hohem Blutverlust (Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag zwischen 0,49 und 0,55). In der dritten Gruppe, die entweder mit Phenprocoumon oder Heparin antikoaguliert war, war die Korrelation ausreichend ( $r = 0,84$ ). Zwei andere Autoren, die intra- bzw. postoperativ bei kardio- und abdominalchirurgischen Eingriffen die PTZ bestimmten, berichten über gute Ergebnisse mit dem CoaguChek-Plus-System [25,98]. Hier ergab sich trotz vielfältiger, möglicher Stör- und Streßfaktoren wie Medikamenteneinflüsse (Sedativa, Heparin, Aprotinin, u.a.), Blutungsverlusten, Abnahme aus zentralen Kathetern (arteriell und venös) etc. eine ausgezeichnete Korrelation ( $r = 0,92$ ).

#### *Beurteilung des Schmerzereignisses:*

Die meisten befragten Patienten, die das CoaguChek-System kennengelernt hatten, bevorzugten wegen des geringeren Schmerzereignisses das Einstechen in die Fingerbeere gegenüber der herkömmlichen Venenpunktion [2,32,57,111].

Auch in unserer Untersuchung wurde die kapilläre Blutentnahme mittels Softclicx von den meisten Kindern (58%) als relativ schmerzarm empfunden. Bei sehr kleinen Kindern war die Beurteilung der Schmerzempfindung schwierig, zwei Säuglinge schliefen jedoch bei der kapillären Blutentnahme weiter. Bei den Kindern, die einer Dauerantikoagulation unterlagen und somit an häufige Venenpunktionen „gewöhnt“ waren, gaben sogar 68 % der Kinder an, die Kapillarblutentnahme als schmerzarm zu empfinden. Bei 14 % der Kinder fiel es schwer, das Schmerzereignis zu beurteilen und nur 18 % der Kinder unter Marcumartherapie beurteilten den Einstich in die Fingerbeere als äußerst schmerzhaft.

#### *Praktikabilität für den Patienten:*

Wie verschiedene Untersuchungen bei Erwachsenen belegen, ist das CoaguChek-System für den Patienten gut zu handhaben und bietet ihm genügend Sicherheit bei der INR-Selbstbestimmung [19,47,48,54,96,108,111]. In einer von der Herstellerfirma durchgeführten Studie beherrschte fast die Hälfte aller Patienten sofort nach der Schulung die Gerinnungsbestimmung mittels CoaguChek [19,96,111]. Bis zum Ende der Studie konnten 60 % der Patienten mit dem Gerät umgehen. Bei 20 % traten gelegentlich Meßprobleme auf, nur 20 % kamen nach der Schulung nicht mit dem CoaguChek-System zurecht. Durch weiteres Üben nach Ende der Studie konnten einige dieser Patienten richtige Werte mit CoaguChek erhalten. Somit konnte bei etwa 90 % der geschulten Patienten das CoaguChek-Gerät mit großem Nutzen und ohne medizinisches Risiko eingesetzt werden. Die Hauptprobleme traten bei der Präanalytik wie Verwendung der Stechhilfe, Größe des Blutstropfens, Probenauftragung etc. auf, und nicht bei der Handhabung des Gerätes selbst.

Auch in der von uns - im Anschluß an unsere Studie - durchgeführten Schulung kamen die meisten Schulkinder, die einer Marcumartherapie unterlagen, und deren Eltern schnell mit dem CoaguChek-System zurecht. Bei kleineren Kindern ist die Technik der kapillären Blutentnahme durch den Zwischenschritt mit der Kapillare etwas schwerer, aber nach einer kurzen Einarbeitungszeit ebenso gut erlernbar.

#### *Kosten-Nutzen-Analyse:*

Auch aus wirtschaftlicher Sicht können wir die Anwendung eines Patientenkoagulometers zur PT-Bestimmung befürworten. Neben den geringeren Laborkosten kann auch mit zunehmender Sicherheit des Patienten (oder dessen Eltern) bei entsprechender Schulung mit der kapillären Bestimmungsmethode die Anzahl der Arztbesuche reduziert werden.

Dieses Ergebnis wurde in der Literatur bestätigt [10,98]: In einer Studie von Ansell et al. [10] wurden die Kosten einer Standardüberwachung bei Cumarinpatienten einem kapillären Monitoring mittels Coumatrak gegenübergestellt. Einkalkuliert wurde der gesamte Ablauf einer PT-Bestimmung, einschließlich Zeit der Krankenschwester, Verwaltung, Wartezeiten sowie die direkten Laborkosten. Die Kosten der kapillären PT-Bestimmung pro Test betragen nur etwa die Hälfte (US \$ 7,55 kapilläre PT versus US \$ 15,64 Standard PT) derer der venösen Standardbestimmung, obwohl die

von der Krankenschwester aufgewendete Zeit pro Test durchschnittlich länger war (12,4 Minuten gegenüber 8,3 Minuten).

Tschaikowsky et al. [98] berichten von einer großen US-amerikanischen Studie, zur Kostenanalyse von Gerinnungsbestimmungen, in der neben den Materialkosten ebenso Arbeitszeit und Lohnkosten berechnet wurden. Es ergaben sich auch hier bereits Einsparungen bei den direkten Meßkosten der PT-Kapillarblutbestimmung gegenüber der Messung im Labor. Hinzu kommen Einsparungen bei den Folgekosten wie die Vermeidung von nicht-indizierten Gaben von Gefrierplasma / Faktorenkonzentraten perioperativ und auf den Intensivstationen durch die Möglichkeit der Gerinnungsbestimmung innerhalb von nur wenigen Minuten mit Hilfe eines portablen Koagulometers wie CoaguChek und Einsparungen durch die Reduktion von posttransfusionellen Infektionen [98].

### 13 Zusammenfassung

Die praktische Organisation der Therapiekontrolle von Kindern, die mit Phenprocoumon (Marcumar) behandelt werden, ist wegen oft schwankender INR-Werte und der häufigen Blutentnahmen, die einen Arztbesuch notwendig machen, für Patienten und ihre Eltern oft aufwendig und schwierig [39].

In den letzten Jahren wurden von der Industrie vermehrt Patientenkoagulometer angeboten, die es ermöglichen, die Prothrombinzeit aus kapillärem Blut zu bestimmen. Weit im Vordergrund steht hierbei die Selbstbestimmung und die zurückgewonnene Unabhängigkeit des Patienten, die durch die eigene Gerinnungsbestimmung möglich wird. Wesentlich ist aber auch die erniedrigte Komplikationsrate einer Antikoagulationstherapie durch die bessere Anpassung an den therapeutischen Bereich und die erleichterte Therapieführung. Allerdings lagen zu Beginn unserer Untersuchung lediglich Angaben über die Anwendbarkeit dieser Methode bei Erwachsenen vor.

So war es Anliegen unserer prospektiv angelegten Studie, die Validität der kapillären PT-Bestimmung bei Kindern aller Altersklassen mit und ohne Phenprocoumontherapie zu überprüfen und mögliche Störfaktoren herauszufinden. Außerdem überprüften wir die Meßgenauigkeit des CoaguChek-Systems bei venösen und arteriellen Blutproben, den Einfluß einer begleitenden Heparintherapie sowie die Abhängigkeit der PT-Meßwerte von verschiedenen Laborparametern (Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Bilirubinwert) [39].

Zur Durchführung unserer Studie verwendeten wir das Patientenkoagulometer CoaguChek, ein Reflexions-Photometer der Firma Boehringer Mannheim (siehe Kap. 8.2, Prinzip der Messung) [21,24].

Zwischen August 1993 und Mai 1994 entnahmen wir bei insgesamt 94 Kindern im Alter vom 1. Lebenstag bis zum 18. Lebensjahr (Median: 6 Jahre, 11 Monate) 175 kapilläre, 149 venöse und 10 arterielle Blutproben zur PT-Messung mittels CoaguChek (insgesamt 334 Meßwerte). Von den kapillären Meßwerten stammten 18 von Früh-/Neugeborenen, 17 von Säuglingen, 36 von Kleinkindern und 104 von Schulkindern. 13 der untersuchten Kinder waren zum Zeitpunkt der Studie entweder bereits mit Phenprocoumon behandelt oder wurden nach einer erfolgten Herzklappenoperation neu auf Marcumar eingestellt. Weitere Indikationen zur Marcumartherapie waren seltenere Vitien wie eine Transposition der großen Arterien (TGA) und eine Trikuspidalatresie (vgl. Kap. 9.1.1). Mit den 13 marcumarisierten Kindern konnten wir ambulant oder während eines stationären Aufenthaltes 96 kapilläre PT-Messungen (173 Messungen unter Phenprocoumontherapie insgesamt) durchführen. Außerdem bestimmten wir mit CoaguChek 79 kapilläre Blutproben (bzw. 158 Proben insgesamt) von Kindern, die kein Phenprocoumon zur Zeit der Untersuchung erhalten hatten und bei denen eine normale Prothrombinzeit zu erwarten war.

Die kapilläre Blutentnahme erfolgte bei großen Kindern mit einer Stechhilfe Softclix von Boehringer [23] oder mit einer Lanzette in die seitliche Fingerbeere. Durch leichtes Ausstreichen der Fingerbeere erzeugten wir einen hängenden Blutropfen (25 µl), der auf einen CoaguChek-Testträger aufgetragen wurde. Bei kleineren Kindern, bei denen es aufgrund der geringeren Fingergröße schwieriger war, einen großen hängenden Blutropfen zu erzielen, und sich die Applikation der Probe auf den

Testträger bei unruhigen Kindern problematisch darstellte, mußte die Methode modifiziert werden. Hierzu sammelten wir das Blut in einem nicht-heparinisierten Kapillärröhrchen, um es dann in ausreichender Menge und erschütterungsfrei auf dem Testträger applizieren zu können.

Simultan mit jeder kapillären Messung erfolgte eine Venenpunktion. Mit einem Tropfen dieses venös gewonnenen Blutes erfolgte eine erneute PT-Bestimmung mit CoaguChek. Außerdem wurde aus dieser venösen Probe die PTZ im Zentrallabor der RWTH Aachen nach dem herkömmlichen Verfahren mit den Kugelkoagulometern KC 10 und KC 40 der Firma Amelung bestimmt, welche uns als Referenzwert diente. Anschließend wurden die gemessenen Prothrombinzeiten - gemessen in INR - von CoaguChek und dem Gerinnungslabor der RWTH Aachen in einer Korrelationsanalyse gegenübergestellt.

Zur Qualitätssicherung wurde täglich eine Kontrollmessung mittels einer vom Hersteller gelieferten Lösung mit definiertem INR-Sollwert durchgeführt [22].

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, daß die mit CoaguChek gemessenen PT-Werte bei Marcumarisierten Patienten mit denen aus unserem Zentrallabor vergleichbar sind. Bei reiner Marcumartherapie ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,96 (StF = 0,30 INR; vgl. Kap. 11.5.2. Abb. 28); Die Regressionsgleichung  $y = 1,12x - 0,28$  nähert sich der idealen Gleichung von  $y = x$  an. Diese gute Übereinstimmung zwischen kapillären Patientenkoagulometern und Referenzwert entspricht auch den Erfahrungen zahlreicher anderer Untersuchungen bei Erwachsenen und Kindern [2,11,15,16,17,18,19,25,28,31,32,35,36,37,47,48,53,54,56,57,59,61,62,66,69,75,81,85,90,98,99,103,106,107,108, 110,111].

Es konnte gezeigt werden, daß für die Messung mit dem CoaguChek-System es nicht entscheidend ist, ob kapilläres, venöses oder arterielles Blut verwendet wird. Diese unterschiedlich gewonnenen Blutproben sind untereinander vergleichbar [17,25,61,66,77,84,98].

Im Weiteren stellten wir fest, daß die Meßergebnisse mit CoaguChek in der Gruppe der Kinder ohne Antikoagulation mit normalen Gerinnungswerten zwischen 0,9 und 1,3 INR (vgl. Kap. 11.5.4) ungenau werden. Es ergab sich ein nicht signifikanter Korrelationskoeffizient von  $r = 0,36$  (StF = 0,44). Ab Meßwerten  $> 1,4$  INR war die Korrelation wieder ausreichend. Der vom Hersteller angegebene Meßbereich des Gerätes beträgt 8,0 bis 1,0 INR [24]. Der therapeutische Bereich antikoagulierter Patienten liegt zwischen 4,5 und 2,5 INR. Wir halten es für den Geräte-Nutzer für ausreichend, zu wissen, daß seine Prothrombinzeit schlecht eingestellt ist bzw. sich im Bereich einer normalen Gerinnung befindet, um weitere Schritte zur Therapiekontrolle veranlassen zu können. Dabei spielt die Genauigkeit der Messung in diesem Bereich unserer Meinung nach eine eher untergeordnete Rolle. Andererseits belegt dieses Ergebnis, daß die Anwendbarkeit des CoaguChek-Gerätes auf ein Patientenkollektiv unter Antikoagulation beschränkt werden sollte. In Anlehnung an Zalunardo [112] scheint es nicht geeignet, eine normale Gerinnungsdiagnostik zu betreiben.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie war es, Heparin als Störfaktor auf die PT-Messungen mit CoaguChek hervorzuheben. Diese Problematik einer begleitenden Heparintherapie wurde bereits vom Hersteller [20,21,96,111] und anderen Autoren [7,26,28,67,86,88] beschrieben. Wir konstatierten, daß eine Heparintherapie die Meßwerte systematisch beeinflusst. Die mit CoaguChek gemessenen Werte werden gleichmäßig verschoben, im Sinne falsch niedriger

Quickwerte bzw. zu hoher INR Werte (Regressionsgleichung  $y = 1,55x - 0,75$ ; StF = 0,45,  $r = 0,95$ ; siehe auch Kap. 11.5.5). Von praktischer Bedeutung ist unserer Ansicht nach nur der Meßbereich zwischen 1 und 2,5 INR, da nur hier Heparin und Phenprocoumon simultan appliziert werden. Erst bei kapillär gemessenen INR-Werten  $> 2,0$  an zwei aufeinander folgenden Tagen, stellen wir in Übereinstimmung mit Andrew [6] auf eine reine Phenprocoumontherapie um. Wir können daher trotz der Überschätzung der INR-Werte eine Messung mit CoaguChek befürworten, da aufgrund unseres antikoagulatorischen Therapieregimes zu keiner Zeit eine Thromboemboliegefährdung des Patienten gegeben ist.

Ein Einfluß anderer Medikamentenklassen auf die Meßergebnisse von CoaguChek konnte nicht festgestellt werden (vgl. Kap. 11.14.3).

Die kapilläre Blutentnahme mittels Softclix-Stechhilfe wird subjektiv meist als schmerzärmer empfunden als eine Venenpunktion, insbesondere von Kindern unter Marcumartherapie, die an häufige Schmerzereignisse gewöhnt sind (vgl. Kap. 11.11). Laborparameter wie der Hämatokritwert, die Leukozyten- und Thrombozytenzahl zeigten in unserer Studie keinerlei Auswirkungen auf die Validität der kapillären PT-Werte. Ob eine Abhängigkeit von der Höhe des Bilirubinwertes besteht, konnte nicht abschließend geklärt werden. Es scheint aber unserer Ansicht nach, keinen Zusammenhang zwischen dem Bilirubingehalt der Probe und der Meßwert-Differenz CoaguChek / Referenzwert zu geben. (Kap. 11.13.4).

Die miteinander verglichenen Wertepaare stammten von Kindern aller Altersklassen. Wir postulierten, daß die Meßergebnisse des CoaguChek-Systems altersunabhängig sind (Kap. 11.8). So erhielten wir sehr starke Korrelationen ( $r > 0,9$ ) in den Altersgruppen der Säuglinge, Klein- und Schulkinder. Große Meßwert-Differenzen zwischen CoaguChek und unserem Zentrallabor traten jedoch in der Gruppe der Neu- und Frühgeborenen auf. Der Korrelationskoeffizient  $r$  lag hier zwischen 0,38 und 0,65, was unzureichend ist (siehe Kap. 11.7.1). Allerdings ist die Anzahl der Meßwerte in dieser Gruppe außerordentlich klein ( $n = 18$ ), so daß einzelne abweichende Werte stark ins Gewicht fallen. Außerdem erhielten auch einige Kinder dieser Altersgruppe Heparin, was die Meßwerte in der oben genannten Weise beeinträchtigt. Ein anderer Autor [71] konnte hingegen mit dem CoaguChek-Plus-System auch bei Neonaten eine gute Korrelation ( $r = 0,81$ ) nachweisen. Eine abschließende Beurteilung der Anwendbarkeit des CoaguChek-Systems auf die Altersklasse der Neu- und Frühgeborenen kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden. Wir denken jedoch, daß die Anwendbarkeit des CoaguChek-Systems zur PT-Zeit-Bestimmung bei Neonaten ebenso möglich ist. Eine genauere Betrachtung dieser Altersgruppe könnte Inhalt weiterführender Studien sein.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen [84,96,111] konnten wir keine Abhängigkeit zwischen der Güte der kapillären Blutentnahme und dem Meßergebnis von CoaguChek nachweisen. Bei uns war die Meßgenauigkeit bei guter, mittelmäßiger oder schlechter Qualität der Blutentnahme vergleichbar.

Insgesamt konnte in unseren Untersuchungen gezeigt werden, daß die Methode der kapillären Prothrombinzeit-Bestimmung mit CoaguChek zur Überwachung einer Marcumartherapie auch für Kinder hervorragend geeignet ist und einen wichtigen Schritt zur Selbstbestimmung und Unabhängigkeit antikoagulierter Patienten darstellt.

## 14 Anhang

### Patientenbogen zur Quickwert Bestimmung mit dem CoaguChek-Testgerät

Neu- \ Frühgeborenes  Säugling  Kleinkind  Schulkind

Diagnose .....

z.Zt. eingenommene Medikamente .....

Blutbildparameter : Hämatokrit .....  
Leukozyten .....  
Thrombozyten.....  
Bilirubin .....

Datum\Uhrzeit der Blutentnahme .....  
Kapillarblut  Einstichtiefe (1-6).....  
Venöses Blut   
Subjektive Beschwerden .....

<u>Ermittelter QUICK-Wert</u>	<u>in %</u>	<u>in INR</u>
CoaguChek, Kapillarblut	.....	.....
CoaguChek, Venöses Blut	.....	.....
Zentrallabor, Venöses Blut	.....	.....

Besonderes\Probleme bei Blutentnahme .....

Nr. ....

### Thromborel® S

Table of values for conversion of the prothrombin time (PT) into % and INR\* for measurements with

Fibrintimer (dual channel)  
Schnitger & Gross coagulometer  
Becton Dickinson Fibrrometer  
Hook method  
Amelung KC 10

Lot No. **505493**

### Thromborel® S

Wertetabelle zur Umwandlung der Thromboplastinzeit (TPZ) in % und INR\* für Messungen mit

Fibrintimer (Zweikanal)  
Coagulometer nach Schnitger & Gross  
Fibrrometer Fa. Becton Dickinson  
Häkchenmethode  
KC 10 Fa. Amelung

Ch.-B. **505493**

### Thromborel® S

Tableau de valeurs pour la conversion du Temps de Quick (TQ) en % et INR\* pour les mesures effectuées sur

Fibrintimer (deux canaux)  
Coagulomètre selon Schnitger & Gross  
Fibromètre (Becton Dickinson)  
Méthode au crochet  
KC 10 (Amelung)

Lot **505493**

[415]

Fibrintimer (Factor/facteur): 68			Coagulometer n. Schnitger & Gross Fibrrometer Häkchenmethode/Hook method			KC 10/KC 40		
TPZ/PT/TQ in sec	%	INR	TPZ/PT/TQ in sec	%	INR	TPZ/PT/TQ in sec	%	INR
11.0	120	0.90	11.0	120	0.90	10.3	120	0.91
11.2	115	0.92	11.2	115	0.92	10.5	115	0.93
11.5	110	0.95	11.5	110	0.95	10.7	110	0.95
11.8	105	0.97	11.8	105	0.97	11.0	105	0.97
12.1	100	1.00	12.1	100	1.00	11.3	100	1.00
12.5	95	1.03	12.5	95	1.03	11.6	95	1.03
12.9	90	1.07	12.9	90	1.07	12.0	90	1.06
13.3	85	1.11	13.3	85	1.11	12.3	85	1.10
13.8	80	1.15	13.8	80	1.15	12.8	80	1.14
14.4	75	1.20	14.4	75	1.20	13.3	75	1.19
15.0	70	1.26	15.1	70	1.26	13.9	70	1.24
15.8	65	1.32	15.8	65	1.33	14.5	65	1.31
16.6	60	1.40	16.7	60	1.41	15.3	60	1.38
17.7	55	1.49	17.7	55	1.50	16.2	55	1.47
18.9	50	1.60	19.0	50	1.61	17.3	50	1.57
19.5	48	1.65	19.6	48	1.66	17.8	48	1.62
20.1	46	1.71	20.2	46	1.72	18.3	46	1.67
20.8	44	1.77	20.9	44	1.78	18.9	44	1.73
21.5	42	1.84	21.6	42	1.85	19.6	42	1.79
22.3	40	1.91	22.4	40	1.92	20.3	40	1.86
23.2	38	1.99	23.4	38	2.01	21.1	38	1.94
24.2	36	2.08	24.4	36	2.10	22.0	36	2.03
25.3	34	2.18	25.5	34	2.20	23.0	34	2.12
26.9	32	2.30	26.8	32	2.32	24.1	32	2.23
28.0	30	2.43	28.2	30	2.45	25.3	30	2.35
28.7	29	2.50	29.0	29	2.52	26.0	29	2.42
29.6	28	2.58	29.8	28	2.60	26.8	28	2.50
30.5	27	2.66	30.7	27	2.69	27.5	27	2.57
31.4	26	2.75	31.7	26	2.78	28.4	26	2.66
32.5	25	2.85	32.8	25	2.88	29.3	25	2.75
33.6	24	2.95	33.9	24	2.98	30.3	24	2.85
34.9	23	3.07	35.2	23	3.10	31.4	23	2.96
36.2	22	3.19	36.6	22	3.23	32.6	22	3.08
37.7	21	3.33	38.0	21	3.37	33.9	21	3.21
39.3	20	3.48	39.7	20	3.52	35.3	20	3.35
41.1	19	3.65	41.5	19	3.69	36.9	19	3.51
43.1	18	3.84	43.5	18	3.88	38.7	18	3.69
45.3	17	4.05	45.8	17	4.10	40.6	17	3.89
47.8	16	4.29	48.3	16	4.34	42.9	16	4.11
50.6	15	4.56	51.2	15	4.61	45.4	15	4.37
53.9	14	4.87	54.5	14	4.93	48.2	14	4.66
57.6	13	5.22	58.3	13	5.29	51.5	13	5.00
61.9	12	5.64	62.7	12	5.72	55.4	12	5.40
67.1	11	6.14	67.9	11	6.22	59.9	11	5.87
73.3	10	6.74	74.2	10	6.83	65.4	10	6.44
80.8	9	7.48	81.8	9	7.58	72.1	9	7.14
90.3	8	8.41	91.4	8	8.53	80.4	8	8.02
102.4	7	9.62	103.7	7	9.75	91.2	7	9.16
118.6	6	11.24	120.2	6	11.39	105.5	6	10.69
141.2	5	13.52	143.1	5	13.72	125.5	5	12.85

\* INR - PR<sup>®</sup>

ISI for/für/pour Lot No./Ch.-B./Lot 505493 = 1.06

Each batch of Thromborel S is standardized against human brain thromboplastin. The standardization is effected on plasmas of anticoagulated patients.

Jede Charge Thromborel S wird standardisiert. Als Referenz dient humanes Hirnthromboplastin. Die Standardisierung erfolgt an Plasmen antikoagulierter Patienten.

Chaque lot de Thromborel S est standardisé. La référence est une thromboplastine de cerveau humain. La standardisation se fait sur des plasmas de patients sous anticoagulants.

France: Fabriqué par Behringwerke AG, Marburg (Allemagne), et commercialisé en France par S.p.b. Hoechst-Behring, 260, Avenue Napoléon Bonaparte, 92500 Rueil-Malmaison

Feb 1993 OJHP TC4 00595 (0607)



115

Behringwerke AG  
D-3550 Marburg



Abb. 80: Beispiel einer Umrechnungstabelle des vom Zentrallabor der RWTH Aachen verwendeten Thromboplastins Thromborel® S der Firma Behring; als Referenzmethode für die PT-Bestimmung diente das Kugelkoagulometer KC 10 / KC 40 (rechte Spalte).

## 15 Literaturverzeichnis

- [1] AMELUNG (1997): Produktinformation Kugelkoagulometer, KC 1 A, KC 4 A Micro, KC 10 A Micro. Heinrich Amelung GmbH, Lemgo
- [2] ANDERSON DR, HARRISON L, HIRSH J (1993): Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 153: 1141-1447
- [3] ANDREW M, PAES B, MILNER R, JOHNSTON M, MITCHELL L, TOLLEFSEN DM, POWERS P (1987): Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 70(1): 165-172
- [4] ANDREW M, PAES B, JOHNSTON M (1990): Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatric Hematology/ Oncology.* 12(1): 95-104
- [5] ANDREW M, VEGH P, JOHNSTON M, BOWKER J, OFOSU F, MITCHELL L (1992): Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 80(8): 1998-2005
- [6] ANDREW M., MARZINOTTO V., BROOKER L.A., ADAMS M., GINSBERG J., FREEDOM R., WILLIAMS W. (1994) : Oral anticoagulation therapy in pediatric patients : a prospective study. *Thromb Haemost.* 265-269
- [7] ANDREW M., MARZINOTTO V., MASSICOTTE P., BLANCHETTE V., GINSBERG J., BRILL-EDWARDS P., BURROWS P., BENSON L., WILLIAMS W., DAVID M., POON A., SPARLING K. (1994) : Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* 35(1): 78-83
- [8] ANDREW M (1995): Developmental hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost.* 74(1): 415-425
- [9] ANGELOS MG, HAMILTON GC (1986): Coagulation studies: Prothrombin time, partial thromboplastin time, bleeding time. *Emerg Med Clin North Am.* 4(1): 95-113
- [10] ANSELL J, HAMKE AK, HOLDEN A, KNAPIC N (1989): Cost effectiveness of monitoring warfarin therapy using standard versus capillary prothrombin times. *Am J Clin Pathol.* 91(5): 587-589
- [11] ANSELL J, TIARKS C, HIRSH J, McBEHEE W, ADLER D, WEIBERT R (1991): Measurement of the activated partial thromboplastin time from a capillary (fingerstick) sample of whole blood. A new method for monitoring heparin therapy. *Am J Clin Pathol.* 95: 222-227

- [12] BAIN B., FORSTER T., SLEIGH B. (1978) : Control of oral anticoagulants by the prothrombin time. A plea for uniformity. Med J Aust. 2: 459-461
- [13] BARTHEL W (1984): A pharmakokinetic model of the adjustment of Phenprocoumon (Falithrom) dosage. Folia Haematol., Leipzig. 6: 838-850
- [14] BECK E.A. (1985) : Von „Quick-Prozenten“ zur „INR“ - ein wesentlicher Fortschritt in der Kontrolle der oralen Antikoagulantien. Schweiz Med Wschr. 115(40): 1378-1380
- [15] BECKER RC, BALL SP, EISENBERG P, BORZAK S, HELD AC, SPENCER F., VOYCE SJ, JESSE R., HENDEL R., MA Y., HURLEY T., HEBERT J. (1999): A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J. 137(1): 59-71
- [16] BELSEY RE, FISCHER PM, BAER DM (1991): An evaluation of a whole blood prothrombin analyzer designed for use by individuals without formal laboratory training. J Fam Pract. 33(2): 266-271
- [17] BERGMANN F, EBERL W, BERTRAM H, PAUL T (1997): Erfahrungen mit der Quick-Wert-Selbstbestimmung bei Kindern und Jugendlichen; In: Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter. Sutor AH (Hrsg.). Stuttgart: Schattauer Verlag. 109-117
- [18] BERNARDO A (1993) : Quickwert-Selbstbestimmung durch den Patienten nach Herzklappenersatz. Herz/Kreislauf 25. 2/93, 52-55
- [19] BERNARDO A, BERNARDO A, LEINBERGER R, TABORSKI U, ZERBACK R (1995) : Thromboplastinzeit-Selbstbestimmung mit dem CoaguChek System. Herz/Kreislauf 27. 2/95, 71-75
- [20] BERNARDO A, HALHUBER C (1995): CoaguChek und CoaguChek-Plus. Die Quickwert-Selbstbestimmung. Aktive Lebensgestaltung trotz Gerinnungshemmung. Boehringer Mannheim GmbH (ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.), Thieme Hippokrates Enke, Stuttgart. 2. Aufl., 7-88
- [21] BOEHRINGER MANNHEIM (1992): Gebrauchsanweisung CoaguChek. Beschreibung des gesamten CoaguChek Systems. 1483692, 2-99
- [22] BOEHRINGER MANNHEIM (1993): Qualitätskontrolle CoaguChek. Funktionskontrolle des CoaguChek Systems. 693-1575 163-3
- [23] BOEHRINGER MANNHEIM : Softclix. Blutentnehmen auf die sanfte Tour. 1 536 311 Bz.

- [24] BOEHRINGER MANNHEIM (1995): CoaguChek und CoaguChek Plus, Arztinformation, Präzise Gerinnungsdiagnostik, 1 678 574
- [25] BOLD J, WALZ G, TRIEM J, SUTTNER S, KUMLE B (1998): Point-of-care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. *Intensive Care Med.*, 24: 1187-1193
- [26] BRANSON HE, SLATER LM, ANDERSON MG, PIRKLE H (1979): Prothrombin time after heparin removal. Application to monitoring simultaneous anticoagulation with heparin and coumarins. *Am J Clin Pathol.* 71(6): 665-667
- [27] BRADLOW BA (1983): Warfarin therapy - a practical guide. *S Air Med J.* 64: 317-319
- [28] BURRI S, DEMARMELS BIASIUTTI F., LAMMLE B., WUILLEMIN WA (1998): Vergleich der Quick-/INR-Werte aus kapillärem Vollblut (CoaguChek Plus) und venösem Citratplasma bei Patienten mit und ohne orale Antikoagulation. *Schweiz Med Wschr.* 128(44): 1723-1729
- [29] BUSSEY HI, FORCE RW, BIANCO TM, LEONARD AD (1992): Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med.* 152: 278-282
- [30] CAROL E., PETERSON MD., HAU C., KWAAN MD. (1986) : Current concepts of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 146: 581-584
- [31] CAVANAGH SP, HAINE L, AMMORI B, TATE G, BRAITHWAITE P, GOUGH MJ, HOMER-VANNIASINKAM S (1998): Monitoring the effects of heparin: evaluation of a new portable device. *Cardiovasc Surg.* 6(5): 496-499
- [32] CHAPMAN DC, STEPHENS MA, HAMANN GL, BAILEY LE, DORKO CS (1999): Accuracy, clinical correlation, and patient acceptance of two handheld prothrombin time monitoring devices in the ambulatory setting. *Ann Pharmacother.* 33(7-8): 775-780
- [33] DAZ (1993) : Zerebrale Blutungen nach Gabe von Cumarin-Derivaten, Bewertung und Hinweise zur Therapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 133(12): 1090-1091
- [34] DE BOER-VAN DEN BERG M, THIJSEN H, VERMEER C (1986) : The in vivo effects of acenocoumarol, phenprocoumon and warfarin on vitamin K epoxide reductase and vitamin K-dependent carboxylase in various tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta.* 884(1): 150-157
- [35] DEHARA K, YOSHIBA M, INOUE K, SUGATA F (1994): A simple method for evaluating prothrombin time in severe liver disease. *Am J Clin Pathol.* 101: 358-360

- [36] DOUKETIS JD, LANE A, MILNE J, GINSBERG JS (1998): Accuracy of a portable International Normalized Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1. 92(1): 11-17
- [37] EISWIRTH G, WALCH S, BOMMER S (1998): New bedside test for monitoring anticoagulation during hemodialysis. *Artif Organs*. 22(4): 346-348
- [38] ENGELHARDT W, MÜHLER E, VON BERNUTH G (1989) : Antikoagulation mit Phenprocoumon im jungen Kindesalter: Dosierung, Komplikationen, Effektivität. *Klin Pädiatr*. 201: 21-27
- [39] ENGELHARDT W, COUSIN K, VON BERNUTH G (1997) : Kapilläre Bestimmung des INR-(Quick-) Wertes bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Phenprocoumontherapie - eine Validisierungsstudie; In: Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter. Sutor AH (Hrsg.). Schattauer Verlag, Stuttgart. 99-108
- [40] ENGELHARDT W, VON BERNUTH G (1997) : Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aus der Sicht des Kinderkardiologen; In: Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter. Sutor AH (Hrsg.). Schattauer Verlag, Stuttgart. 123-132
- [41] FIRKIN B (1978) : Anticoagulants and prothrombin time. *Med J Aust*. 2(10), 472-473
- [42] FISCHER G (1995) : Störungen der Blutgerinnung. *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*. 157-165
- [43] FORTH W, HENSCHLER D, RUMMEL W (1987) : Antikoagulantien, Aggregationshemmer, Fibrinolytika und Hemmstoffe der Fibrinolyse. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban Fischer Verlag, ISBN 3-437-42520-X, 311-326
- [44] GIROLAMI A, PATRASSI GM, SCHIVAZAPPA L, SARTORI MT (1993): Thrombotic and Haemorrhagic complications in patients with heart valve prosthesis: A more complex matter than proper prothrombin time ratios. *Thromb Haemost*. 70(5): 878-881
- [45] GREILING H, KEHREN H (1991/92): Hämostase und Fibrinolyse, In: *Anleitung zum Praktikum der Klinischen Chemie und Hämatologie*, Klinisch-chemisches Zentrallaboratorium der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen. *Praktikumsskriptum*. 4. Auflage, 160-183
- [46] GUGLIELMONE HA, VIDES MA (1990): Prothrombin time in the monitoring of oral anticoagulant: A comparison of results using different thromboplastins. *Ann Biol clin*. 48: 547-550

- [47] HASENCAM JM, KNUDSEN L, KIMOSE HH, GRONNESBY H, ATTERMANN J, ANDERSEN NT, PILEGAARD HK (1997): Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the International Normalized Ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation. *Thromb Res.* 85(1): 77-82
- [48] HASENCAM JM, KIMOSE HH, GRONNESBY H., ANDERSEN NT, HALBORG J, ATTERMANN J, KNUDSEN L, CHRISTENSEN TD, PEDERSEN AM, LYNGBAK M, PILEGAARD HK (1998): Self management of peroral anticoagulant therapy in patients with artificial heart valves. *Ugeskr Laeger* 16. 160(47): 6811-6815
- [49] HAUSTEIN KO, HÜLLER G (1994): Pharmacokinetics of phenprocoumon. *Intern J Clin Pharmacology and Therapeutics.* 32(4): 192-197
- [50] HELD H, VON BUSSE G, MEIßNER J (1980) : Beobachtungen bei Phenprocoumon-(Marcumar-)Vergiftung. *Dtsch med Wschr.* 105: 860-863
- [51] HOWARD PA (1994): Monitoring warfarin therapy with the International Normalized Ratio. *Ann Pharmacother.* 28: 242-244
- [52] HUSTED S, ANDREASEN F (1977) : Individual variation in the response to phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol.* 11: 351-358
- [53] JENNINGS I, LUDDINGTON RJ, BAGLIN T (1991): Evaluation of the Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol.* 44: 950-953
- [54] KAPIOTIS S, QUEHENBERGER P, SPEISER W (1995): Evaluation of the new method CoaguChek for the determination of prothrombin time capillary blood: comparison with Thrombotest on KC-1. *Thromb Res.* 15: 77(6): 563-567
- [55] KINAWI A, TELLER C (1978) : Zur Interaktion von Phenprocoumon mit Diazepam und Nitrazepam. *J Clin Chem Clin Biochem.* 16: 313-314
- [56] KNOWLTON CH, THOMAS OV, WILLIAMSEN A, GAMMAITONI AR, KIRCHAIN WR, BUTTARO ML, ZARUS S (1999): Establishing community pharmacy-based anticoagulation education and monitoring programs. *J Am Pharm Assoc.* 39: 368-374
- [57] KOERNER SD, FULLER RE (1998): Comparison of a portable capillary whole blood coagulation monitor and standard laboratory methods for determining International Normalized Ratio. *Mil Med.* 163(12): 820-825
- [58] KROGMANN ON, RAMMOS S, HELLER F, V. KRIES R, VRIES JX, GÖBEL U, BOURGEOIS M (1992): Phenprocoumon-Therapie im Kindesalter. In: *Thrombosen im Kindesalter.* Sutor AH (Hrsg.), Editions Roche, Basel. 295-299

- [59] KUBITSCHKEK J (1995): Antikoagulation - Quickwert-Selbstkontrolle senkt das Blutungsrisiko. *Therapiewoche*. 45(5): 314 - 315, 2S
- [60] KUSCHINSKY G, LÜLLMANN H, MOHR K (1993) : Blutgerinnung, Fibrinolyse. In: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, ISBN 3-13-368514-7, 213-223
- [61] LAM-PO-TANG P.R.L.C., STARR H (1979) : A micromethod prothrombin time for oral anticoagulant control. *Pathology*. 11: 39-44
- [62] LE DT, WEIBERT RT, SEVILLA BK, DONNELLY KJ, RAPAPORT SI (1994): Thr International Normalized Ratio (INR) for monitoring Warfarin therapy : Reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med*. 120: 552-558
- [63] LOELIGER EA (1976): Orale Antikoagulation. Qualitätskontrolle und Standardisierung der Prothrombinzeitbestimmung. *Schweiz. med. Wschr*. 106(24): 809-812
- [64] LOELIGER EA, VAN DIJK-WIERDA C, ROOS J (1996): Qualitätskontrolle und Standardisierung der Prothrombinzeitbestimmung zur Kontrolle oraler Antikoagulation, Zusammenfassender Bericht. *Blut*, 34: 147-157
- [65] LORENZ P, HAASIS R (1990) : Problem der Marcumartherapie in der ärztlichen Praxis. Vortrag vom 27.01.1990 in Mannheim.
- [66] LUCAS F, DUNCAN A, JAY R, COLEMAN R, CRAFT P, CHAN B, WINFREY L, MUNGALL D, HIRSH J (1987) : A Novel Whole Blood Capillary Technic for Measuring the Prothrombin Time. *A J C P*. 88(4): 442-446
- [67] LUTOMSKI DM, DJURIC PE, DRAEGER RW (1987): Warfarin therapy - The effect of heparin on prothrombin time. *Arch Intern Med*. 147: 432-433
- [68] MATHUR GP, MATHUR S, GOENKA R, BHALLA JN, TRIPATHI VN (1990): Prothrombin time in first week of life with special reference to vitamin K administration. *Indian Pediatr*. 27: 723-725
- [69] MASSICOTTE P, MARZINOTTO V, VEGH P, ADAMS M, ANDREW M (1995): Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr*; 127: 389-393
- [70] MASSICOTTE P, BROOKER LA, MARZINOTTO V, ANDREW M (1994): Oral anticoagulant therapy in pediatric patients. Hamilton Civic Hospitals Research Centre. *Thromb Haemost*. 71(13): 265-269

- [71] Mc GLASSON DL, PAUL J, SHAFFER K (1993) : Whole Blood Coagulation Testing in Neonates using the Biotrack 512 (CoaguChek Plus) Coagulation Monitor. *Clin Lab Science*. 6(2): 76-77
- [72] MEINERTZ T, GILFRICH H-J, GROTH U, JONEN HG, JÄHNCHEN E (1977): Interruption of the enterohepatic circulation of phenprocoumon by cholestyramin. *Clin Pharm Ther*. 21(6): 731-735
- [73] MICHELSON AD, BOVILL E, ANDREW M (1995) : Antithrombotic therapy in children. *Chest*. 108(4): 506S-522S
- [74] MORRISON M, FIMLS, CALDWELL A, McQUAKER G, MBChB & FITZSIMONS EJ, MD, MRCPPath, (1989): Discrepant INR values: A comparison between Manchester and Thrombotest reagents using capillary and venous samples. *Clin Lab Haemat*. 11: 393-398
- [75] NUTTALL GA, OLIVER WC, BEYNEN FM, DULL JJ, MURRAY MJ, NICHOLS WL (1993): Intraoperative measurement of activated partial thromboplastin time by a portable laser photometer in patients following cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 7(4): 402-409
- [76] OATES JA, WOOD Alastair JJ, (1991) : Review Article, Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 324(269): 1865-1875
- [77] OWREN PA (1959): Thrombotest, A new method for controlling anticoagulant therapy, *Lancet*. 2: 754-758
- [78] PAINTER TD (1983): Anticoagulation. Current approach to heparin and warfarin therapy. *Postgrad Med*. 74(3): 341-345
- [79] PETERSON CE, KWAAN HC (1986): Current concepts of Warfarin therapy. *Arch Intern Med*. 146: 581-584
- [80] PRESTON FE (1995) : Quality control and oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 74(1): 515-520
- [81] REGER SI, SMITH BM, UPDIKE OL (1976): A photometric coagulometer. *Med Biol Eng*. 19-23
- [82] RENNER D (1989): GK 2 Biomathematik, Edition Medizin, 5. Auflage, ISBN 3 527 15604 6, Beschreibende Statistik, 1-25
- [83] RIES M (1997): Besonderheiten der Gerinnung und Fibrinolyse im Neugeborenenalter; In: Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter. Sutor AH (Hrsg.). Stuttgart: Schattauer Verlag; 87-97
- [84] RISCH GM (1974): Thromboplastinzeit nach Quick aus Kapillarplasma. *Schweiz. Rundschau Med*. 63: 1282-1285

- [85] RUZICKA K, KAPIOTIS S, QUEHENBERGER P, HANDLER S, HORNYKEWYCZ S, MICHITSCH A, HUBER K, CLEMENS D, SUSAN M, PABINGER I, EICHINGER S, JILMA B, SPEISER W (1997): Evaluation of bedside prothrombin time and activated partial thromboplastin time measurement by coagulation analyzer CoaguChek Plus in various clinical settings. *Thromb Res.* 87(5): 431-440
- [86] SAWYER WT, RAASCH RH (1984): Effect of heparin on prothrombin time. *Clin. Pharm.* 3: 192-194
- [87] SCHMIDT RF, THEWS G (1990) : Blutungsstillung und Blutgerinnung. In: *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, 24. Auflage, ISBN 3-540-52643-9, 439-447
- [88] SCHULTZ NJ, SLAKER RA, ROSBOROUGH TK (1991): The influence of heparin on the prothrombin time. *Pharmacotherapy* 11(4): 312-316
- [89] SITZMANN FC (1995): Erkrankungen in der Neugeburtsperiode, Definitionen. In: *Pädiatrie*, Sitzmann (Hrsg.), MLP Duale Reihe, Hippokrates Verlag, ISBN 3-7773-1014-X, 113
- [90] SOLOMON HM, MULLINS RE, LYDEN P, THOMPSON P, HODOFF S (1998): The diagnostic accuracy of bedside and laboratory coagulation: procedures used to monitor the anticoagulation status of patients treated with heparin. *Am J Clin Pathol.* 109(4): 371-378
- [91] SUTOR AH (1997): Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter - Ausgangssituation, In: *Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter*. Sutor AH (Hrsg.). Stuttgart: Schattauer Verlag, 1-11
- [92] SWAIM WR (1993): Prothrombin time reporting and the International Normalized Ratio System. Improvements are needed. *Am J Clin Pathol.* 99(6): 653-655
- [93] TABERNER DA, POLLER L, THOMSON JM (1990): Quality control of the prothrombin time and International Normalized Ratios. National an international schemes. *Res Clin Lab* 20: 59-69
- [94] TOON S, HEIMARK LD, TRAGER WF, O'REILLY RA (1985) : Metabolic Fate of Phenprocoumon in Humans. *J Pharm Sci.* 74(10): 1037-1040
- [95] TRENK D, BEERMANN D, OESCH F, JÄHNCHEN E (1980) : Age dependent differences in the effect of phenprocoumon on the vitamin K-epoxide cycle in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 32: 828-832

- [96] TRITSCHLER W, ZERBACK R (1996): CoaguChek PT Test, Bericht von der Erprobung eines neuen Systems zur Kontrolle der oralen Antikoagulantientherapie (Dauertherapie mit Cumarinderivaten), Boehringer Mannheim GmbH, 1 576844 - 3. Sb., 3-35
- [97] TSAO C, NEOFOTISTOS D (1994): The use and limitations of the INR system. *Am J Haemat.* 47: 21-26
- [98] TSCHAIKOWSKY K, BALINT R, PSCHIEDL E, BREMER F (1998): Prothrombinzeit und Thromboplastinzeit, On-site Messung der Prothrombinzeit und der Aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit bei operativen Eingriffen mittels Laserphotometrie. *Anaesthesist*; 47(4): 295-302
- [99] VACAS M, LAFUENTE PJ, CUESTA S, IRIARTE JA (1998): Comparative study of a portable monitor for prothrombin time determination, CoaguChek, with three systems for oral anticoagulant treatment. *Haemostasis*; 28(6): 321-328
- [100] VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P. (1987) : Kontrolle der oralen Antikoagulantientherapie: Standardisierung der Thromboplastinzeit. *Diagnose und Labor* 37: 7-14
- [101] VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P. (1991) : The significance of the International Normalized Ratio (INR) for oral anticoagulant therapy. *JIFCC*. 3(4): 146-153
- [102] VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P., LEWIS SM, MANNUCCI PM, POLLER L (1993): Status of present and candidate international reference preparations (IRP) of thromboplastin for the prothrombin time. A report of the subcommittee for control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 69(1): 85
- [103] VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P., BREDDIN K, LUTZE G, PARKER\_WILLIAMS J, TABORSKI U, VOGEL G, TRISCHLER W, ZERBACK R, LEINBERGER R (1995): Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 6(8): 726-732
- [104] VAN DEN BESSELAAR A.M.H.P. (1985): Standardisation of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis*. 15(4): 271-277
- [105] WALLEMBERG B, (1992): The INR: Friend not foe in the anticoagulant jungle. *Pharmacology Focus*. 45(12): 347-348
- [106] WEIBERT RT, ADLER DS (1989): Evaluation of a capillary whole blood prothrombin time measurement system. *Clin Pharm.* 8: 864-867
- [107] WHITE R, Mc CURDIE S, VON MARENSDORFF H, WOODRUFF D, LEFTGOFF L (1989) : Home Prothrombin Time Monitoring after the Initiation of Warfarin Therapy. *Ann Int Med*. 111(9): 730-736

- [108] WITTSTAMM FJ, BENESCH L (1992) : Sicheres Quickwert-Management durch Selbstbestimmung. Zeitschrift für Kardiologie 81: 176-179
- [109] WITTSTAMM FJ : Patientenleitfaden CoaguChek, Selbstkontrolle der Gerinnungswerte mit CoaguChek. Boehringer Mannheim GmbH 1679 635, 1-23
- [110] YANO Y, KAMBAYASHI J, MURATA K, SHIBA E, SAKON M, KAWASAKI T, MORI T (1992): Bedside monitoring of warfarin therapy by a whole blood capillary coagulation monitor. Thromb Res. 66: 583-590
- [111] ZERBACK R., HORSTKOTTE D. (1998): Patienten-Selbstkontrolle in der Überwachung der Antikoagulantien-Dauertherapie; Boehringer Mannheim GmbH. Z Kardiol; 87 Suppl 4: 68-74
- [112] ZALANARDO MP, ZOLLINGER A, SEIFERT B, PATTI M, PASCH T (1998): Perioperative reliability of an on-site prothrombin time assay under different haemostatic conditions. Br J Anaesth. 81(4): 533-536
- [113] ZURBORN KH, (1997): Stand der Antikoagulation beim Erwachsenen, In: Antikoagulation bei Thrombosen im Kindesalter. Sutor AH (Hrsg.). Stuttgart: Schattauer Verlag, 13-21

## 16 Abkürzungsverzeichnis

ASS = Acetylsalicylsäure

HIT = Heparin induzierte Thrombozytopenie

INR = International Normalized Ratio

ISI = International Sensitivity Index

NAK = Nabelarterienkatheter

PIVKA-Faktoren = „Protein induced by vitamin K absence or antagonists“, nicht oder fehlerhaft carboxylierte Gerinnungsfaktoren, die bei Mangel an Vitamin K hergestellt werden und eine Antikoagulation bewirken.

PT = Prothrombin

PTT = Partielle Thromboplastinzeit

PTZ = Prothrombinzeit

s = Sekunde

vgl. = Vergleiche

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Götz von Bernuth für die interessante Themenstellung, die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie für seine Unterstützung während des Promotionsverfahrens.

Herrn Dr. med. Wolfgang Engelhardt, der mich während der gesamten Arbeit in der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie hervorragend betreut und unterstützt hat. Vielen Dank für die stets vorhandene Zeit und Diskussionsbereitschaft sowie für die wertvollen Ratschläge, ohne die diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Helmut Hörnchen für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Den Mitarbeitern der Firma Boehringer Mannheim, heute Roche Diagnostics, Frau Dr. rer. nat. Geuß, Herrn Dr. Deickert, Herrn Koch, Herrn Sebastian, Frau Kleinsteiber, Frau Brechthold, Herrn Dr. rer. nat. Spenny, Herrn Dr. rer. nat. Bulenda u.a., für die Bereitstellung von Test- und Informationsmaterial des CoaguChek-Systems sowie für die gute Zusammenarbeit auch während der durchgeführten Patientenschulung.

Den vielen kleinen Patienten und deren Eltern, die an der Studie teilgenommen haben und teilweise weite Anreisewege in Kauf genommen haben, um ambulante Termine zur Gerinnungsmessung mit CoaguChek wahrzunehmen.

Dem Pflegepersonal der Kinderkardiologie und der anderen Kinderstationen des Klinikums der RWTH Aachen für ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Studie.

Den Mitarbeitern der Gerinnungsabteilung des Zentrallabors des Klinikums der RWTH Aachen, insbesondere Herrn Willi Bisschops für die gute Zusammenarbeit und Sachkenntnis in der Gerinnungsdiagnostik.

Herrn Ralf Minkenberg, Diplomphysiker im Institut für Biometrie der RWTH Aachen, für die statistische Beratung.

Den Unternehmen Amelung und Behring für die Zusendung von Informationsmaterial über Kugelkoagulometer und Thromboplastine.

Herrn Dr. med. Rudolf Weitz für die Bereitstellung seiner Praxisräumlichkeiten und Nutzung des Computers während meiner Assistenzarztzeit bei ihm.

Meinen Eltern Christa und Klaus Cousin für ihre liebevolle sowie finanzielle Unterstützung.

Frau Nathalie Parameritis und Herrn Uwe Giese für deren Hilfe beim Einscannen der Fotos.

Nicht zuletzt meinem lieben Mann Dr. med. Andreas Cousin, der mich während meiner ganzen Arbeit unterstützt, Motivationslöcher gestopft, Korrektur gelesen, Computerprobleme gelöst und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Kirsten Inga Cousin
Geburtsdatum und -ort	11.02.1970 in Herne
Eltern	Christa Cousin, geb. Gabel Klaus Cousin
Familienstand	verheiratet
Religion	evangelisch

### Schulbildung

1976 - 1980	Grundschule an der Marienstraße, Recklinghausen
1980 - 1989	Theodor-Heuss-Gymnasium, Recklinghausen

### Berufsausbildung

10.1989 - 04.1995	Medizinstudium an der RWTH Aachen
05.09.1991	Ärztliche Vorprüfung
23.03.1993	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
27.03.1995	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.04.96	Ärztliche Prüfung
<b>- Praktisches Jahr</b>	
24.04.95- 30.04.96	Städt. Krankenhaus Düren, Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen, Wahlfach: Pädiatrie, CA Dr. Johannsen
<b>- Ärztin im Praktikum</b>	
01.06.96 - 30.11.97	St. Marien-Hospital, Abteilung für Kinder und Jugendliche, CA Dr. Wegner / Dr. Eßer, Düren-Birkesdorf
<b>- Assistenzärztin</b>	
01.03.98 - 31.10.99	GP für Kinder- und Jugendmedizin, Dr. Weitz / Schröteler, Jülich
02.11. - 26.11.99	Kinderkrankenhaus Köln, Hospitation, CA PD Dr. Groneck
01.01. – 31.07.2000	Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut, CA Dr. Hofweber Neonatologischer Schwerpunkt mit Perinatalzentrum
15.09.- 30.11.2000	Elisabeth-Krankenhaus Essen, CA PD Dr. Mallmann, Neonatologie
seit 01.12.2000	Bethlehem-Krankenhaus, Stolberg, CA Dr. Achilles, Kinderklinik