

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

aus dem  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, FRCA

betreut am  
Asklepios Klinikum Wandsbek

**Stellenwert der Teststreifen-basierten Analyse der INR für die Behandlung von  
Blutungskomplikationen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Gesche Marie-Louise Lindner

aus Lüneburg

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:

Prof. Dr. Josef Pfeilschifter

Referent:

Prof. Dr. Christian Weber

Korreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Meinem Vater gewidmet  
In dankbarer Erinnerung

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>11</b>
2.1 Untersuchungsdesign .....	11
2.1.1 Studienart .....	11
2.1.2 Ethikvotum .....	11
2.1.3 Patientenkollektiv .....	11
2.2 Einwilligung, Datenschutz und Risikoaufklärung .....	12
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.3.1 Einschlusskriterien .....	13
2.3.2 Ausschlusskriterien .....	13
2.4 Zielparameter .....	14
2.4.1 Primärer Endpunkt .....	14
2.5 Periprozedurales Management .....	16
2.6 Messmethoden.....	17
2.6.1 Datenerfassung .....	17
2.6.2 CoaguChek Pro II®.....	17
2.6.3 Laboranalyse .....	19
2.6.4. Qualitätsmanagement .....	19
2.6.5 Dokumentation der Ergebnisse .....	20
2.7 Fallzahlanalyse und Statistik.....	21
2.7.1 Fallzahlanalyse .....	21
2.7.2 Statistik.....	22
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>

3.1. Beobachtungszeitraum .....	23
3.2 Soziodemographische Daten .....	23
3.3 Ergebnisse des primären Endpunkts .....	25
3.3.1 INR Korrelation.....	25
3.3.2 Bland-Altman Analyse .....	29
3.3.3 Radar Plot.....	31
3.3.4 Analyse der Zeiten der Gesamtprozesskette .....	32
3.3.5 Gesamtdauer der einzelnen Verfahren .....	40
3.3.6 Ergebnisbereitstellungs- und Analysedauer in Abhängigkeit von den Wochentagen. .....	44
3.4 Ergebnisse des sekundären Endpunkts.....	45
3.4.1 Anzahl applizierter Hämotherapie-Produkte bei koagulopathischen Patienten .....	45
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse .....	48
4.2 Diskussion der Methodik .....	55
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>60</b>
<b>6. Summary .....</b>	<b>62</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>71</b>
8.1 Case report form.....	71
8.2 Aufklärung/Einwilligung .....	73
8.3 Lebenslauf .....	75
8.4 Danksagung .....	77
8.5 Schriftliche Erklärung .....	78

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographische Daten der beiden Gruppenkollektive .....	24
Tabelle 2: INR-Messwerte POCT versus konventionelle Laboranalyse .....	26
Tabelle 3: Zusammenfassung der Dauer der Ergebnisbereitstellung in Minuten der Teststreifen-basierten POC-Methode im Vergleich mit der Ergebnisbereitstellungsdauer des Zentrallabors in Minuten .....	32
Tabelle 4: Zusammenfassung der Analysedauer der POC-Diagnostik und der konventionellen Gerinnungsanalyse in Minuten.....	33
Tabelle 5: Vergleich der Transportdauer Rohrpost versus personengebundenem Transportdienst in Minuten .....	34
Tabelle 6: Analysedauer an Werk- und Wochenendtagen .....	44
Tabelle 7: Zusammenfassung der applizierten Hämotherapie- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrat-Produkten in Gruppe 1 (Schockraum) .....	45
Tabelle 8: Zusammenfassung der applizierten Hämotherapie- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrate in Gruppe 2 (Kreißsaal) .....	46

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG).....	18
Abbildung 2: CoaguChek Pro II® Teststreifen (Roche Diagnostics AG).....	19
Abbildung 3: Gruppenabhängige Assoziation von INR-Werten .....	27
Abbildung 4: INR-Korrelation .....	28
Abbildung 5: Bland Altman Plot.....	29
Abbildung 6: Radar Plot.....	31
Abbildung 7: Vergleich der Bereitstellungsdauer der INR-Messergebnisse gemessen durch POCT oder konventionelle Laboranalyse für Gruppe 1 in Minuten .....	35
Abbildung 8: Vergleich der Bereitstellungsdauer des INR-Ergebnisses, gemessen durch POCT oder konventioneller Laboranalyse für Gruppe 2. ....	36
Abbildung 9: Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Methode (1) versus Analysedauer des Zentrallabors in Minuten für Gruppe 1 .....	37
Abbildung 10: Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Methode versus Analysedauer des Zentrallabors in Minuten für Gruppe 2 .....	38
Abbildung 11: Vergleich der Transportdauer Rohrpost (Gruppe 1) versus personengebundenem Transport (Gruppe 2).....	39
Abbildung 12: Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC-Methode für Gruppe 1 .....	40
Abbildung 13: Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse für Gruppe 1 .....	41
Abbildung 14: Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC-Methode für Gruppe 2 .....	42
Abbildung 15: Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse für Gruppe 2.....	43

## Abkürzungsverzeichnis

APLS	Antiphospholipidsyndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
COAST	Coagulopathy of severe trauma Score
CT	Clotting-time
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
POC	Point of Care
POCT	Point of Care Testing
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
ROTEM	Rotations-Thromb-Elastogramm
rVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa
SD	Standardabweichung
TACO	Transfusion associated circulatory overload
TEG	Thrombelastometrie
TIK	Trauma induzierte Koagulopathie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusion related acute lung injury
TRIM	Transfusion related immunmodulation
TXA	Tranexamsäure
WHO	World Health Organisation



## 1. Einleitung

Hämorrhagie und Koagulopathie sind klinisch besonders relevante Komplikationen, die häufig im Zusammenhang mit Verletzungen, operativen Eingriffen, schweren Erkrankungen, antikoagulatorischer Medikation oder Schwangerschaften auftreten [1, 2]. Die Inzidenz von Blutungskomplikationen variiert dabei in Abhängigkeit von Patientenkollektiv und Erkrankungsschwere [3]; beispielsweise wird die Inzidenz einer klinisch relevanten Koagulopathie im Kollektiv polytraumatisierter Patienten mit bis zu 25 % beziffert [4, 5]. Peripartale Blutungen sind eine häufige geburtshilfliche Komplikation und stellen weltweit die häufigste Ursache maternaler Sterblichkeit dar [6]. Die Inzidenz peripartaler Blutungen beträgt weltweit ca. 3 % [7]; in ca. 1,8 % ist eine Massivtransfusion von Fremdblut notwendig [2].

Sowohl die Hämorrhagie als auch die Koagulopathie sind dabei unabhängige Prädiktoren für Morbidität und Mortalität [8-10]. Der Blutverlust selbst und auch die oftmals unvermeidbare Transfusion allogener Blutprodukte sind Prädiktoren für u.a. verlängerte intensivmedizinische Behandlungsdauer, Schlaganfall, Nierenversagen, Sepsis, Mesenterialischämie und Tod [9, 11].

Bei der Behandlung von Blutungskomplikationen sind die rasche Blutstillung (interventionell, chirurgisch, mechanisch oder medikamentös) und die zielgerichtete Behandlung einer Koagulopathie gleichwertige Therapieziele [12]. Je früher eine Koagulopathie diagnostiziert wird, umso früher kann eine zielgerichtete Therapie erfolgen.

Obwohl viskoelastische und aggregometrische Methoden ein größeres diagnostisches Spektrum aufweisen [13, 14] wird als hämostaseologische Standard-Diagnostik aus verschiedenen Gründen üblicherweise die sogenannte „konventionelle Labor-Gerinnungsdiagnostik“ durchgeführt [12, 15]. Neben der Analyse eines „kleinen Blutbildes“ gehört die Bestimmung der aktivierten partiellen Prothrombinzeit (aPTT), des Quick-Wertes (bzw. der International Normalized Ratio, INR) und der Fibrinogenkonzentration zum Standardprofil. Für die Diagnostik und Therapie von Koagulopathien kommt in diesem Zusammenhang dem INR-Wert besondere Bedeutung zu. Die INR wird einerseits zur Diagnosesicherung einer sogenannten „Trauma induzierten Koagulopathie“ herangezogen [16-18] und erlaubt andererseits Aussagen über einen Mangel an extrinsischen Gerinnungsfaktoren [19] oder die Wirkung

antikoagulatorischer Dauermedikation [20] zu treffen. Dabei ist die INR besonders geeignet, um die Wirkung von Vitamin-K Antagonisten (z.B. Marcumar®) zu quantifizieren [21], sie kann aber ebenso hilfreich sein, um das antikoagulatorische Niveau bei Patienten einzuschätzen, die mit Thrombininhibitoren [22] oder anderen Antikoagulantien (z.B. Rivaroxanban) [1] behandelt werden. Repetitive Messungen der INR werden zur Therapiekontrolle, z.B. nach Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) bei mit Vitamin-K Antagonisten antikoagulierten Patienten, durchgeführt [23]. Die konventionelle Laborgerinnungsdiagnostik und damit auch die Analyse der INR wird üblicherweise im Zentrallabor einer Klinik durchgeführt. Die Blutprobe muss dafür nach der Blutentnahme entweder personengebunden oder via Rohrpost in das Zentrallabor verbracht werden, wo dann präanalytische Schritte (Zentrifugation, Probenvorbereitung) erfolgen, bevor die eigentliche Analyse durchgeführt wird. Nach ärztlicher Validierung der Messergebnisse werden diese dann freigegeben und üblicherweise Software-basiert über das Krankenhausnetzwerk dem behandelnden Team zur Verfügung gestellt. Im Rahmen verschiedener Studien wurde diese als „bleed-to-treat“-Zeit oder „Turnaround-Time“ benannte Analysedauer quantifiziert – demnach nimmt eine INR-Analyse in Deutschland einen medianen Zeitaufwand von 53 Minuten in Anspruch [13]. Weil eine kürzere Analysedauer eine frühere Diagnose und damit den früheren Beginn einer zielgerichteten Therapie ermöglichen kann, besteht ein grundsätzlicher Bedarf an bettseitig verfügbarer Diagnostik mit kurzer Analysedauer. Noch schneller als viskoelastische Methoden wie das ROTEM®, das TEG® oder das ClotPro®, deren erste Messergebnisse circa 8 Minuten nach Analysebeginn vorliegen [14, 24], sind sogenannte „Teststreifen-basierte“ INR-Messgeräte, die häufig im ambulanten Sektor zur Überwachung der Therapie mit Vitamin-K Antagonisten genutzt werden, und deren Ergebnisse in weniger als einer Minute vorliegen. Die bettseitig durchführbare Teststreifen-basierte INR-Analyse würde sich grundsätzlich sehr gut als Methode für die Diagnostik und das Therapiemonitoring bei Hämorrhagie und Koagulopathie eignen. Bevor der Einsatz dieser diagnostischen Methoden empfohlen werden kann, muss die diagnostische Qualität der Teststreifen-basierten Methode im Vergleich mit dem Goldstandard bestätigt werden. Die diagnostische Qualität der Teststreifen-basierten INR-Diagnostik zu untersuchen und den zeitlichen Vorteil im Vergleich mit Rohrpost- und personengebundenen Transport zu quantifizieren, war Ziel der vorliegenden Studie.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchungsdesign**

#### **2.1.1 Studienart**

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die in Zusammenarbeit mit der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie (Prof. Dr. I. Marzi) sowie der Abteilung für Geburtshilfe (Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. Louwen) von der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski) am Universitätsklinikum Frankfurt durchgeführt wurde.

#### **2.1.2 Ethikvotum**

Der Ethikantrag mit dem Titel „Untersuchung zur Dauer von Point of Care Testing (POCT) und konventioneller Zentrallabor Analytik in der innerklinischen Patientenversorgung“ wurde am 24.10.2017 durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universitätsklinik Frankfurt am Main genehmigt. Es bestanden keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken. Das Geschäftszeichen lautet: 279/17. Die Studie wurde unter „ClinicalTrials.gov“ registriert (Identifizier: NCT03242525).

#### **2.1.3 Patientenkollektiv**

Gemäß der unten beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden hämorrhagische Patientinnen/Patienten aus dem Schockraum der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Frankfurt und aus dem Kreißaal der Klinik für Geburtshilfe in diese monozentrische Beobachtungsstudie inkludiert.

## **2.2 Einwilligung, Datenschutz und Risikoaufklärung**

Alle Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wurden ausführlich schriftlich und mündlich über den Umfang und die Ziele dieser Studie aufgeklärt. Die Einwilligungserklärung erfolgte schriftlich. War dies initial nicht möglich, erfolgte die nachträgliche Aufklärung und Einwilligung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter. Die Teilnahme an der hier beschriebenen Studie war freiwillig und jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufbar.

Die Daten wurden pseudonymisiert auf Datasheets (s. Anhang S. 71) erfasst sowie nach Abschluss der Datenerhebung anonymisiert in eine Datenbank eingetragen. Eine personalisierte Zuordnung der elektronischen Daten war somit nicht mehr möglich. Eine Weitergabe der Daten an Dritte erfolgte in keinem Fall. Die Datasheets wurden in einem Studienordner gesammelt und werden in der Studienambulanz der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt für mindestens 10 Jahre verwahrt.

Es existierten keine studienbedingten Risiken für die Patienten. Eine studienbedingte Venenpunktion war nicht notwendig, weil für die Blutentnahme ein Venenzugang verwendet wurde, der bereits im Vorfeld bei klinischer Notwendigkeit gelegt wurde. Zudem war die Menge des aus Studiengründen entnommenen Blutes so gering (1 ml), dass sich daraus kein erhöhtes Risiko für eine studienbedingte Indikation von Hämotherapie ergab.

## **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Einschlusskriterien definiert:

- Behandlungsbedürftige Hämorrhagie
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Risikoeinsichtsfähigkeit

### 2.3.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten folgende:

- Fehlende Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vormundes
- Schwangerschaft
- Vorbekannte Koagulopathie
- Einnahme antikoagulatorischer Dauermedikation
- Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ I und Typ II
- Antiphospholipid-Syndrom (APLS)

## **2.4 Zielparameter**

### **2.4.1 Primärer Endpunkt**

Als primärer Endpunkt wurde die Differenz zwischen zwei INR-Werten derselben Blutprobe definiert, von denen der eine bettseitig mittels Teststreifen-basierter POC-Methode und der andere nach Transport mit Rohrpost (Schockraum) oder Transportdienst (Kreißaal) mittels konventioneller Laborgerinnungsdiagnostik im Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt analysiert wurde.

Ebenso wurde die Zeitspanne zwischen dem Ende der Blutentnahme und der elektronischen Ergebnisbereitstellung bei beiden verwendeten Messmethoden als primärer Endpunkt definiert. Hierbei wurde die Dauer der Befundbereitstellung in Abhängigkeit von zwei unterschiedlichen Transportmöglichkeiten, der im Schockraum etablierten Rohrpost und einem hausinternen Transportdienst im Kreißaal, erfasst.

Die Zeit wurde in folgenden Intervallen gemessen:

- Vom Ende der Blutentnahme bis zur POC-Ergebnisbereitstellung (T1)
- Vom Ende der Blutentnahme bis zur Ergebnisbereitstellung der konventionellen Laboranalyse (T2)
- Analysedauer der POC-Messung (T3)
- Analysedauer der konventionellen Laboruntersuchung (T4)
- Transportdauer der Proben (T5)

## 2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Es wurden außerdem folgende Parameter dokumentiert und ausgewertet:

- Blutverlust vor Blutentnahme [ml]
- Art und Dosis applizierter Hämotherapie vor und nach der Blutentnahme
  - Erythrozytenkonzentrate (EK) [ml]
  - Fresh Frozen Plasma (FFP) [ml]
  - Thrombozytenkonzentrate (TK) [ml]
  - Fibrinogen [g]
  - 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) [µg]
  - Tranexamsäure (TXA) [g]
  - Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) [I.E.]
  - rekombinanter aktivierter Faktor VII (rVIIa) [mg]
- Tageszeit und Wochentag der Blutentnahme

Es wurde der Blutverlust vor der Blutentnahme, zwischen der Blutentnahme und der Bereitstellung des POC-Ergebnisses bzw. des Ergebnis der konventionellen Gerinnungsanalyse und auch nach dem Erhalt aller Ergebnisse geschätzt.

## **2.5 Periprozedurales Management**

Jedem in diese Studie inkludierten Patienten wurden Blutproben entnommen um das kleine Blutbild, den Elektrolytstatus und die Nierenretentionsparameter zu analysieren. Zusätzlich wurden Globaltests zur Beschreibung des hämostaseologischen Profils [aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), International Normalized Ratio (INR), Quick, Fibrinogen] durchgeführt. Die Blutproben für letztgenannte Analysen wurden in ein mittels Natriumcitrat antikoaguliertes 1,8 ml Röhrchen (S-Monovette®, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Es wurde zunächst ein Adapter (MultiAdapter für Sarstedt S-Monovette®, Sarstedt AG & Co. KG) auf den Leitungsanschluss des vorhandenen Venenkatheters bzw. auf den intravenösen Zugang ( $\geq 18G$ , Vasofix Safety®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gesetzt. Die Füllmenge entsprach streng den Herstellerangaben. Über eine 5 ml Einmalspritze (Injekt® Solo, B. Braun Melsungen AG) wurde den Patienten zusätzlich Blut in der Menge von 1ml für die Teststreifen-basierte POC-Methode entnommen. Im Anschluss an die Entnahme wurde das Blut auf den mittels Herstellerangaben kalibrierten Teststreifen des POC-Messgeräts' CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG, Mannheim, Deutschland) getropft. Bei ausreichender Blutmenge startete das Gerät die Analyse automatisch.

Die Blutproben wurden im Anschluss an die Entnahme mittels des zu Verfügung stehenden Transportweges in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt befördert und wurden dort mit der Priorität „Notfall“ ausgewertet. Alle Proben aus dem Schockraum der zentralen Notaufnahme wurden mittels hausinterner Rohrpost in das Zentrallabor übermittelt. Nach Abschluss der Blutentnahme bei Patientinnen aus dem Kreißaal der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe wurde mit der Priorität „Notfall“ ein personengebundener hausinterner Transportdienst bestellt, um die Blutproben an den Zielort zu bringen.

Nach Messung und Validierung der im Zentrallabor analysierten Parameter erfolgte die elektronische Übermittlung der Ergebnisse.



## 2.6 Messmethoden

### 2.6.1 Datenerfassung

Für die Analyse der Blutgerinnungsparameter (INR, Quick, aPTT) wurde aus dem vorhandenen venösen Gefäßzugang des Patienten eine Blutprobe entnommen. Diese Analyse erfolgte mit einem mittels Natriumcitrat antikoaguliertem Röhrchen (S-Monovette®, 1,8 ml, Sarstedt AG & Co. KG). Im Anschluss wurde mit einer Spritze (Injekt® Solo, B Braun Melsungen AG) 1 ml Blut aus demselben Zugang entnommen und auf einen nach Herstellerangaben kalibrierten Teststreifen des CoaguChek Pro II® Messgerätes (Roche Diagnostics AG) aufgebracht.

### 2.6.2 CoaguChek Pro II®

Das CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG) ist ein mobiles Messgerät, das u.a. der quantitativen Analyse der Thromboplastinzeit bzw. Prothromboplastinzeit in den Einheiten Quick, INR bzw. Sekunden dient. Hierfür wird eine Mindestmenge von 8 µl Blut benötigt. Nach Aktivierung der Blutgerinnung mit humanrekombinantem Thromboplastin erfolgt, basierend auf dem Prinzip einer elektrochemischen Messung, die Analyse der Thromboplastinzeit. Die Messung der partiellen Thromboplastinzeit erfolgt ebenso elektrochemisch nach Aktivierung der Hämostase mit Celite. Das Blut (arteriell, venös oder kapillär) ist auf Teststreifen aufzubringen, welche nicht sensitiv gegenüber fraktioniertem und unfraktioniertem Heparin in Konzentration bis 3 I.E./ml Blut und zudem relativ unempfindlich gegenüber Umwelteinflüssen, wie z.B. Wärme (+12 bis +32°C) und Lichteinstrahlung etc. sind. Die Messbereiche befinden sich für die INR von 0,8 bis 8,0 und für den Quick-Wert von 5-120%. Für die Thromboplastinzeit Plasmaäquivalente liegen die Messbereiche innerhalb von 9,6-96 Sekunden. Die Teststreifen werden in einer isolierten Dose aufbewahrt, um sie vor Luftfeuchtigkeit zu schützen. Jeder Teststreifen hat eine Code-Chip, auf dem Informationen wie Chargenzugehörigkeit und Haltbarkeit des Teststreifens hinterlegt sind. Die Blutprobe kann mittels eines Barcodes individuell den Patientinnen/Patienten zugeordnet werden. Nachdem das Gerät eingeschaltet wurde, ist die Option „Patiententest“ anzuwählen und der die Patientenidentifikation durch Scannen eines Barcodes durchzuführen. Im Anschluss wird der Teststreifen, mit dem schwarzen Schriftzug „CoaguChek PT“ nach oben, in das unten befindliche Aufnahmefach eingeführt. Nach Aufwärmen des

Teststreifens wird ein Blutstropfen (mind. 8µl) aufgetragen. Bei einer ausreichenden Menge an Blut beginnt die Messung automatisch. Das Messergebnis erscheint in gewählter Einheit und wird automatisch gespeichert.

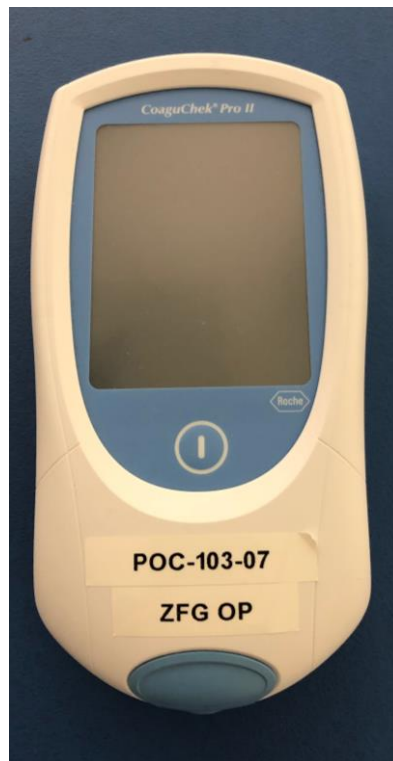


Abbildung 1: CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG).

Oben ein monochromes Touch-Display und Barcodescanner, eine Ein- und Ausschalttaste und unten die Aufnahme­stelle für die Teststreifen. Eigentümerin der Rechte am Foto: Frau Marie-Louise Lindner.

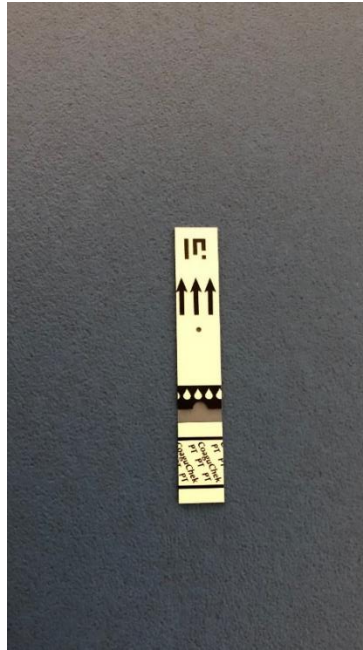


Abbildung 2: CoaguChek Pro II® Teststreifen (Roche Diagnostics AG).

Oben der Codechip zur elektronischen Zuordnung und Chargeninformationskontrolle. Die schwarzen Pfeile symbolisieren die Applikationsrichtung, Auftragefeld für das Patientenblut, Schriftzug „CoaguChek PT“ zur Orientierung. Eigentümerin der Rechte am Foto: Frau Marie-Louise Lindner.

### 2.6.3 Laboranalyse

Zusätzlich zur Teststreifen-basierten Messmethode des INR erfolgte eine konventionelle Analytik der Gerinnungsparameter. Diese beinhaltet INR, Quick und aPTT. Hierfür wurde durch oben beschriebenes Procedere eine Blutprobe gewonnen und im Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt analysiert. Hierfür wurde der vollautomatische Gerinnungsanalysator ACL TOP 700 (Hemostasis testing System, Werfen GmbH, München, Deutschland) verwendet.

### 2.6.4. Qualitätsmanagement

Das Gerät CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG) erfüllt die Richtlinien der Bundesärztekammer in Bezug auf die von ihr geforderten Qualitätskontrollmessungen [25]. Das System beinhaltet integrierte Kontrollfunktionen wie die Überprüfung der elektrochemischen Komponenten und die dazugehörigen Funktionen beim Einschalten des Gerätes. Des Weiteren überprüft es die Temperatur des Teststreifens während des

Messvorgangs. Wenn dieser beispielsweise einer zu hohen Luftfeuchtigkeit ausgesetzt war, zeigt das Gerät eine Fehlermeldung an. Das Gerät überprüft automatisch die Haltbarkeit des Teststreifens sowie die Chargeninformation durch den etablierten Code-Chip. Sollte eine unzureichende Menge von Blut aufgetragen worden sein, zeigt das Gerät ebenso automatisch eine Fehlermeldung an. Gemäß der Richtlinien der Bundesärztekammer (Abschnitt 3.3.2, f.) [25] wird das Gerät einmal täglich durch eine integrierte Geräteprüfung kontrolliert. Besteht das Gerät diesen physikalischen und elektronischen Test nicht, wird eine Fehlermeldung angezeigt und das Gerät für weitere Messungen gesperrt.

Das CoaguChek Pro II® (Roche Diagnostics AG) wird zusätzlich in wöchentlichen Intervallen von darin eingewiesenen Mitarbeitern mit den dazu vorgesehenen Kontrollreagenzien des Herstellers einer Qualitätskontrolle unterzogen.

Seit dem 17. August 2004 erfolgen regelmäßige Qualitätskontrollen des Zentrallabors der Universitätsklinik Frankfurt am Main nach einem implementierten Qualitätsmanagement-System (QM- System) nach der DIN EN ISO 15189 (Akkreditierung medizinischer Laboratorien). Die DIN EN ISO 15189 erfüllt auch die Forderungen der DIN EN ISO 9001:2015.

#### 2.6.5 Dokumentation der Ergebnisse

Es wurden alle für diese Studie relevanten Daten in einem Case report form (s. S. 71) eingetragen. Im Anschluss wurden sämtliche Daten in einer Datentabelle gespeichert. Es erfolgte eine statistische Auswertung der Daten mittels SigmaPlot 12 und SigmaStat 3.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

## 2.7 Fallzahlanalyse und Statistik

### 2.7.1 Fallzahlanalyse

Die Fallzahlberechnung der vorliegenden Studie basierte auf den Ergebnissen einer Multi-Center Studie von Toulon et al. [26] sowie auf eigenen Daten, die im Vorfeld in Kooperation mit dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt erhoben wurden. Am Universitätsklinikum Frankfurt liegen die Ergebnisse konventioneller Gerinnungsdiagnostik in  $45 \pm 9$  Minuten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) vor. Der genannte Wert reflektiert die Dauer zwischen dem Beginn des Probentransportes und der elektronischen Verfügbarkeit der Messergebnisse. Die Dauer zwischen Ende der Blutentnahme und der Ergebnisbereitstellung nach Verwendung von Teststreifen-basierter POC-Methode wurde mit  $60 \pm 5$  Sekunden, auf Grundlage von vorangegangenen Untersuchungen, angegeben.

Die Fallzahlanalyse basierte auf einer Gegenüberstellung der oben beschriebenen Analysedauern der verschiedenen Messmethoden. Es wurde ein Gruppenunterschied von 44 Minuten angenommen. Bei Verwendung eines gepaarten t-Tests und bei einer gewünschten Teststärke (Power) von 0.8 wären weniger als fünf Patienten pro Gruppe notwendig gewesen, um Gruppenunterschiede mit  $p < 0.05$  zu analysieren. Nach Absprache mit dem Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt (Frau Prof. Dr. E. Herrmann), sollten letztlich  $n=12$  Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden, um einerseits Konfidenzintervalle mit hinreichender Genauigkeit von jeweils ca.  $\pm 0.5$  Standardabweichung (SD) (etwa  $\pm 5$  Minuten) angeben zu können und um (mit Blick auf den zweiten primären Endpunkt dieser Studie) andererseits auch signifikante Messabweichungen zwischen den verschiedenen Messmethoden beschreiben zu können. Grundlage hierfür war eine Publikation von Mitra et al., der eine Abweichung im Bland-Altman Plot von -1,6 bzw. 1,3 zwischen INR-Werten, die mittels Teststreifen-basierter POC-Diagnostik bzw. konventioneller Labordiagnostik analysiert wurden, detektierte [27].

### 2.7.2 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Sigmaplot 12 und SigmaStat 3.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Die Daten wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow Test auf Normalverteilung getestet und davon abhängig entweder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median (25/75 Perzentil) dargestellt.

Um die Assoziation zwischen den Ergebnissen der konventionellen Blutentnahme und der Teststreifen-basierten POC-Methode zu analysieren, wurden Spearman Korrelationskoeffizienten ermittelt sowie eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt.

Für den Vergleich der Transport- und Analysedauern wurde der t-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Beobachtungszeitraum**

Die Datenerfassung der hier aufgeführten Studie erfolgte im Zeitraum vom 26. August 2018 bis 28. Januar 2019.

#### **3.2 Soziodemographische Daten**

Das Studienkollektiv bestand aus n=24 hämorrhagischen Patienten, die in zwei Gruppen mit je n=12 Patientinnen/Patienten eingeteilt wurden. Die erste Gruppe (Gruppe 1) bildeten Patientinnen/Patienten die im Schockraum der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikum Frankfurt stationär aufgenommen und behandelt wurden. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe lag bei  $65\pm 19$  Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße betrug  $175\pm 10$  cm. Das mittlere Gewicht der Gruppe lag bei  $84\pm 26$  kg und der durchschnittliche BMI betrug  $27\pm 6$  kg/m<sup>2</sup>.

Die zweite Gruppe (Gruppe 2) bestand aus Patientinnen, bei denen nach stattgehabter Geburt im Kreißsaal der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt eine behandlungsbedürftige Hämorrhagie vorlag. Hier betrug das durchschnittliche Alter der Patientinnen  $31\pm 4$  Jahre, die durchschnittliche Körpergröße lag bei  $170\pm 7$  cm, das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen lag bei  $69\pm 12$  kg und als durchschnittlicher BMI wurde  $24\pm 4$  kg/m<sup>2</sup> errechnet.

Für das Gesamtkollektiv (n=24) ergab sich ein durchschnittliches Alter von  $48\pm 22$  Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße war  $173\pm 9$  cm. Für das gesamte Kollektiv betrug der Mittelwert des Körpergewichts  $76\pm 21$  kg und es wurde eine durchschnittliche Körpergröße von  $173\pm 9$ cm errechnet. Mit Hilfe der Körpergröße ergab sich ein durchschnittlicher BMI von  $25\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>. Für alle erhobenen demographischen Parameter dient Tabelle 1 (s. S. 24) als Zusammenfassung.

### Zusammenfassung der demographischen Daten des Studienkollektivs

	Gruppe 1 (Schockraum)	Gruppe 2 (Kreißaal)	Gesamtkollektiv
n	12	12	24
Alter (Jahre)	65±19	31±4	48±22
Geschlecht (%)			
Männlich	66,6 (n=8)	0 (n=0)	33,3 (n=8)
Weiblich	33,3 (n=4)	100 (n=12)	66,6 (n=16)
Körpergröße (cm)	175±10	170±7	173±9
Körpergewicht (kg)	84±26	69±12	76±21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27±6	24±4	25±5

Tabelle 1: Demographische Daten der beiden Gruppenkollektive. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung, bzw. prozentualer Anteil angegeben.



### **3.3 Ergebnisse des primären Endpunkts**

Die Ergebniskonsistenz, bzw. die Abweichung der Ergebnisse von konventioneller versus POC-basierter INR-Messung zu untersuchen war der primäre Endpunkt dieser Studie. Weiterhin wurde die Dauer der gesamten Prozesskette nach Abschluss der Blutentnahme bis zur Ergebnisbereitstellung durch entweder POCT oder durch konventionelle Gerinnungsdiagnostik gemessen und als primärer Endpunkt analysiert.

Es wurden während des gesamten Zeitraumes weder Messfehler detektiert, noch wurden Patienten im Verlauf aus der Studie exkludiert. Die Korrelation der INR-Messergebnisse der beiden beschriebenen Methoden wurde sowohl auf Gruppenebene als auch im Gesamtkollektiv untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden als Median und (25/75 Perzentile) dargestellt.

#### **3.3.1 INR Korrelation**

Für die im Schockraum aufgenommenen hämorrhagischen Patienten ergab sich in der konventionellen Laboranalyse bzw. in der Teststreifen-basierten POC-Messmethode der Median des INR-Wertes von 1,06 (0,98/1,13) bzw. von 1 (0,9/1). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug für diese Gruppe  $r=0,91$ . Die Werte korrelierten signifikant ( $p<0,001$ ).

Der Median des INR der Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe betrug für die konventionelle Laboranalyse 0,96 (0,88/1,02) bzw. für die Teststreifen-basierte POC-Messmethode 0,95 (0,9/1). Der Spearman Korrelationskoeffizient für dieses Kollektiv betrug  $r=0,83$ . In Gruppe 2 zeigte sich ebenso eine signifikante Korrelation der Ergebnisse der beiden Messverfahren ( $p<0,001$ ).

Für das Gesamtkollektiv ergab sich ebenso ein positiver Spearman-Korrelationskoeffizient von  $r=0,79$ . Die mediane INR betrug für die bettseitige POC-Diagnostik 0,98 (0,95/1,09) bzw. für die konventionelle laborchemische Gerinnungsdiagnostik 1 (0,9/1). Damit korrelieren die beiden Messmethoden im Gesamtkollektiv signifikant ( $p<0,001$ ).

INR-Messwertergebnisse durch Teststreifen-basierte POC-Methode versus  
konventioneller Laborgerinnungsdiagnostik

	Methode	Median (25/75 Perzentile)	Minimum- Maximum	r	p
Gruppe 1 n=12 (Schockraum)	CoaguChek II Pro®	1 (0,9/1)	1,6-0,9	0,91	<0,001
	Laboranalyse	1,06 (0,98/1,13)	2,6-0,95		
Gruppe 2 n=12 (Kreißaal)	CoaguChek II Pro®	0,95 (0,9/1)	1,1-0,9	0,83	<0,001
	Laboranalyse	0,96 (0,88/1,02)	1,27-0,8		
Gesamtkollektiv (n=24)	CoaguChek II Pro®	0,98 (0,95/1,09)	0,9-1,6	0,79	<0,001
	Laboranalyse	1 (0,9/1)	0,8-2,6		

Tabelle 2: INR-Messwerte POCT versus konventionelle Laboranalyse. Darstellung der Werte als Median (25/75 Perzentile), Minimum-Maximum Werte, Spearman-Korrelationskoeffizient (r).

### Korrelation INR POC vs. konv. Labor

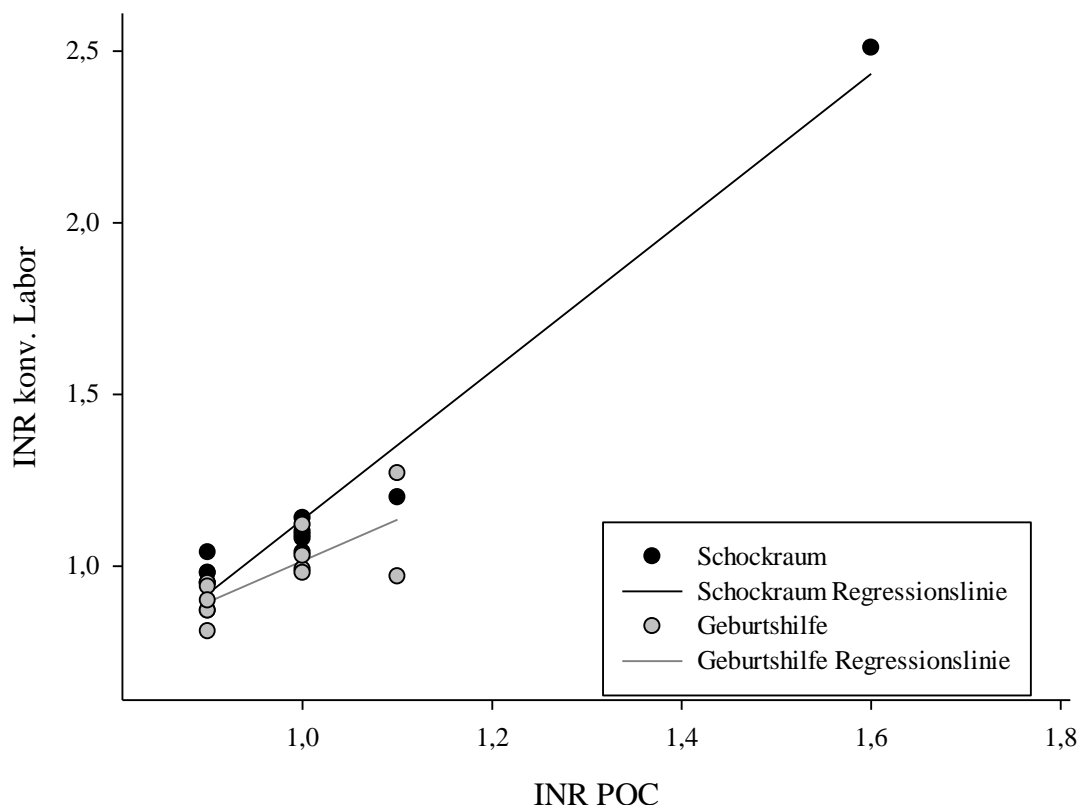


Abbildung 3: Gruppenabhängige Assoziation von INR-Werten, welche mittels Teststreifen-basierter POC-Diagnostik und konventioneller Laborgerinnungsdiagnostik analysiert wurden.

Für beide Gruppen zeigte sich ein positiver Korrelationskoeffizient. Während der Großteil der durchgeführten INR-Messungen in beiden Kollektiven eine Methodenabhängige Differenz von  $< 0,2$  zeigte, gab es in Gruppe 1 einen Patienten (Nr. 7), bei welchem die Differenz zwischen POC-Teststreifen analysiertem INR (1,6) und dem mittels konventioneller Laborgerinnungsdiagnostik erfassten INR (2,61) 1,01 betrug. Es resultierte eine gruppenabhängige Varianz in der Steigung der Regressionslinien, wie sie in der obigen Abbildung ersichtlich ist.

Die im Zentrallabor analysierten INR-Werte korrelierten mit den mittels POC-Diagnostik analysierten INR-Werten im Gesamtkollektiv mit einem Median von 1 (0,9/1) bzw. von 0,98 (0,95/1,09). Für das Gesamtkollektiv ergibt sich ein Spearman Korrelationskoeffizient von  $r=0,79$ . Die INR-Messergebnisse der Patientinnen aus dem Kreißaal der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt betragen im Median 0,95 (0,9/1) für die Teststreifen-basierte INR-Messung und

für die konventionelle Gerinnungsdiagnostik 0,96 (0,88/1,02). Keiner der postpartalen Patientinnen bot in der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik einen INR über 1,2. In der konventionellen Laboranalyse betrug die Spanne der gemessenen INR-Werte 1,27-0,8.

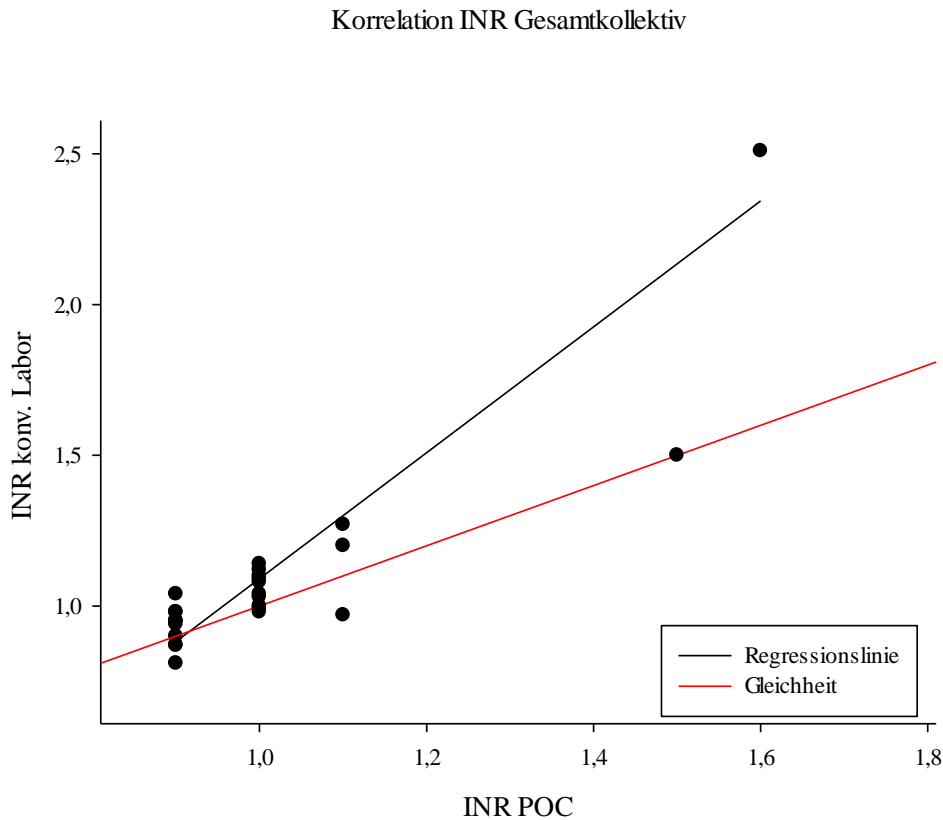
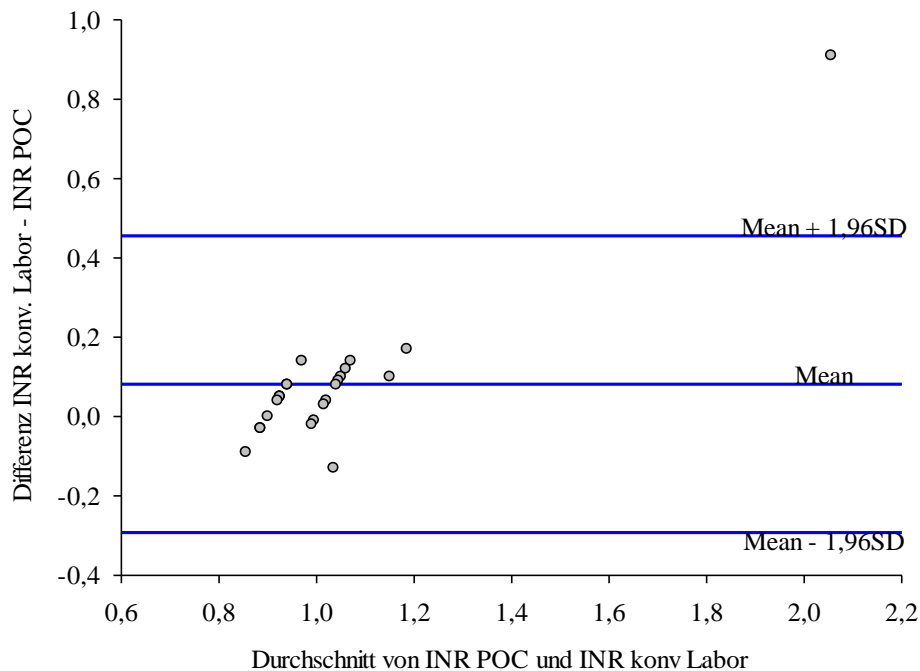


Abbildung 4: INR-Korrelation der beiden angewandten Messmethoden des Gesamtkollektivs. Es wurde eine Illustration der Gleichheit (rot) zwischen den Ergebnissen ergänzt.

Abbildung 4 präsentiert neben der Regressionslinie auch eine Linie zur Illustration von Gleichheit zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Messmethoden. Es fällt auf, dass die Regressions- und Gleichheitslinien nicht deckungsgleich verlaufen, wobei die Regressionslinie deutlich steiler verläuft. Die Spanne (Maximum-Minimum) der Ergebnisse der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik waren niedriger (INR 1,6-0,9) als die der durch konventionelle Labordiagnostik ermittelte INR-Werte (2,5-0,95). Die deskriptive Statistik und Abbildung 4 verdeutlichen, dass die mittels POC-Diagnostik analysierten INR-Werte durchschnittlich eher niedriger sind als solche, die mittels konventioneller Labordiagnostik analysiert wurden.

### 3.3.2 Bland-Altman Analyse



Bias = ,0817  
Standardabweichung = ,1907  
Untere Grenze der Vereinbarkeit = -,2922, ,4555  
Bias KI  
95% KI = 0,0009 bis 0,1624  
Untere Grenze der Vereinbarkeit KI  
95% KI = -0,432 bis -0,1523  
Obere Grenze der Vereinbarkeit KI  
95% KI = 0,3156 bis 0,5954

Abbildung 5: Unterschiedsanalyse der beiden Messverfahren des primären Endpunktes mittels Bland Altman Plot. Der Mittelwert der Differenzen (Mean) sowie die untere (Mean-1,96 SD) und obere Grenze (Mean+1,95SD) sind angegeben; SD bzw. Std Dev = Standardabweichung KI = Konfidenzintervall.

Die Übereinstimmung der beiden verwendeten INR-Messverfahren wurden in einem Bland-Altman Plot dargestellt. Die graphische Darstellung des Bland-Altman Plots stellt die Differenzen der einzelnen Messungen (y-Achse) in Abhängigkeit des INR-Durchschnittes (x-Achse) dar. Der Mittelwert der Differenzen (Mean) betrug  $-0,0817 \pm$

0,19. Es zeigte sich somit, dass die Ergebnisse nach Teststreifen-basierter POC-Analyse um  $0,082 \pm 0,19$  geringer waren als die der durch konventionelle Laboranalyse gemessenen Ergebnisse. Die Limits of Agreements befanden sich im Bereich von -0,29-0,45. Die Mehrheit der Messwerte befindet sich im unteren Bereich des Mittelwertes der Differenzen. Die Messwerte der beiden angewandten Verfahren weichen voneinander ab.

### 3.3.3 Radar Plot

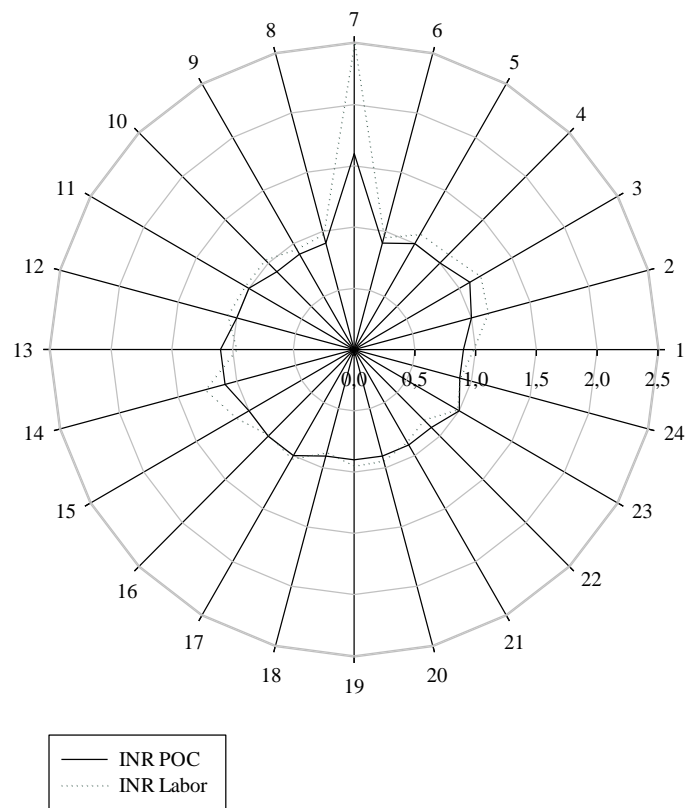


Abbildung 6: Diskrepanz der Messergebnisse des primären Endpunktes im Radar Plot. Die Messergebnisse der Teststreifenbasierten POC-Methode sind hier gegen die der konventionellen Laboranalyse aufgetragen.

Abbildung 6 visualisiert mittels Radar Plot die Diskrepanz zwischen den INR-Werten, welche mittels Teststreifen-basierter POC-Diagnostik oder konventioneller Laboranalyse gemessen wurden. Es wurden die Messergebnisse des Gesamtkollektivs gegeneinander aufgetragen. Die INR-Werte von 0,8-2,5 sind kreisförmig in 360° gleichmäßig angeordnet. Die POC-Messergebnisse befinden sich in 18 Fällen unterhalb der Analyseergebnisse der konventionellen Laboruntersuchung und in 6 Fällen darüber. Deutlich wird diese Tendenz beispielsweise bei dem weiter oben schon beschriebenen Patient Nr. 7 aus Gruppe 1. Während bei diesem Patienten die konventionelle Laborgerinnungsanalyse einen INR von 2,61 ergab, wurde mittels Teststreifen-basierter POC-Methode einen INR von 1,6 gemessen. Die Differenz der beiden gemessenen INR-Werte betrug somit 1,01.

### 3.3.4 Analyse der Zeiten der Gesamtprozesskette

Die analysierten Zeiten wurden in Abschnitte unterteilt und für beide Kollektive (Gruppe 1 und Gruppe 2) erhoben. Als T1 wurde die Dauer von der Beendigung der Blutentnahme bis zur POC-Ergebnisbereitstellung definiert. Als T2 wurde die Dauer vom Ende der Blutentnahme bis zur elektronischen Ergebnisbereitstellung des Zentrallabors definiert. T3 und T4 stellten die Analysedauern des POC-Messverfahrens bzw. der Analysedauer des Zentrallabors dar. Als die Zeit T5 wurde die Transportdauer der Blutproben in das Zentrallabor der Universitätsklinik Frankfurt (Rohrpost im Schockraum der zentralen Notaufnahme versus personengebundener Transportdienst im Kreißaal) definiert. Alle Zeiten wurden in Minuten angegeben und als Median (25/75 Perzentile) dargestellt.

Zusammenfassung der Dauer der Ergebnisbereitstellung in Minuten

	T1- Ende der Blutentnahme bis POC-Ergebnisbereitstellung (min)	T2- Ende der Blutentnahme bis Ergebnisbereitstellung Zentrallabor (min)	p
Gruppe 1 (Schockraum)	1,08 (0,4/2,4)	39,6 (34,02/56,9)	<0,001
Gruppe 2 (Kreißaal)	2 (2/9)	75 (58,25/108,5)	<0,001
Gesamtkollektiv	2 (1,04/2,85)	58,2 (38,3/88)	<0,001

Tabelle 3: Zusammenfassung der Dauer der Ergebnisbereitstellung in Minuten (min) der Teststreifen-basierten POC-Methode (T1) im Vergleich mit der Ergebnisbereitstellungsdauer des Zentrallabors (T2) in Minuten. Darstellung der Werte als Median mit (25/75 Perzentile).

Die Bereitstellungsdauer der POC-Messergebnisse (T1) betrug in Gruppe 1 1,08 (0,4/2,4) Minuten, wohingegen die Verfügbarkeit der Messergebnisse des Zentrallabors (T2) 39,6 (34,02/56,9) Minuten dauerte und signifikant ( $p < 0,001$ ) länger war. Dieser Unterschied zeigte sich ebenso in Gruppe 2, in welcher die Dauer der Ergebnisbereitstellung nach der



Teststreifen-basierten POC-Diagnostik 2 (2/9) Minuten und nach konventioneller Laboranalyse 75 (58,25/108,5) Minuten betrug. Auch hier war der Zeitunterschied signifikant ( $p < 0,001$ ) länger.

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv ebenso ein signifikanter ( $p < 0,001$ ) Unterschied der Bereitstellungsdauer zwischen der Teststreifen-basierten POC-Methode (2 (1,04/2,85) Minuten) und der konventionellen laborchemischen Gerinnungsdiagnostik (58,2 (38,3/88) Minuten).

Zeiten der Ergebnisbereitstellung beider Messverfahren

	T3- Analysedauer POC (min)	T4- Analysedauer Zentrallabor (min)	p
Gruppe 1 (Schockraum)	0,3 (0,2/0,5)	24 (23/44)	<0,001
Gruppe 2 (Kreißaal)	0,5 (0,3/0,8)	45 (31/65)	<0,001
Gesamtkollektiv	1 (0,5/8)	32,5 (23/52,5)	<0,001

Tabelle 4: Zusammenfassung der Analysedauer der POC-Diagnostik (T3) und der konventionellen Gerinnungsanalyse in Minuten (min) (T4). Darstellung der Werte als Median mit (25/75 Perzentile).

Zudem betrug die Analysedauer des INR-Messwertes durch POC-Diagnostik in Gruppe 1 0,3 (0,2/0,5) Minuten, die des Zentrallabors mittels konventioneller Messverfahren 24 (23/44) Minuten. In Gruppe 2 zeigte sich ein ebenso signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Hier betrug die Analysedauer durch POCT 0,5 (0,3/0,8) Minuten und im Zentrallabor 45 (31/65) Minuten. Die Analysedauer des Zentrallabors war in beiden Gruppen signifikant länger ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterscheid zwischen den Analysedauern der beiden Messmethoden ließ sich auch im Gesamtkollektiv beobachten. Während die Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Messmethode 1 (0,5/8) Minuten in Anspruch nahm, benötigte die konventionelle Gerinnungsdiagnostik für die reine Probenanalyse 32,5 (23/52,5) Minuten.

Vergleich der Transportdauer der Blutproben in das Zentrallabor

	T5-Transportauer (min)	p
Gruppe 1 (Schockraum mit Rohrpost)	8 (3,25/10,1)	<0,001
Gruppe 2 (Kreißaal mit personenengebundenem Tranportdienst)	18,5 (14,5/33)	

Tabelle 5: Vergleich der Transportdauer Rohrpost versus personengebundenem Transportdienst in Minuten (min), dargestellt als Median mit (25/75 Perzentile).

Die Transportdauer via Rohrpost (Gruppe 1) betrug 8 (3,25/10,01) Minuten, wohingegen die Dauer des personengebundenen Transports aus dem Kreißaal (Gruppe 2) 18,5 (14,5/33) Minuten dauerte. Auch dieser Zeitunterschied zeigte sich als signifikant länger ( $p < 0,001$ ).

## Bereitstellungsdauer der Messergebnisse POC versus Zentrallabor (Gruppe 1)

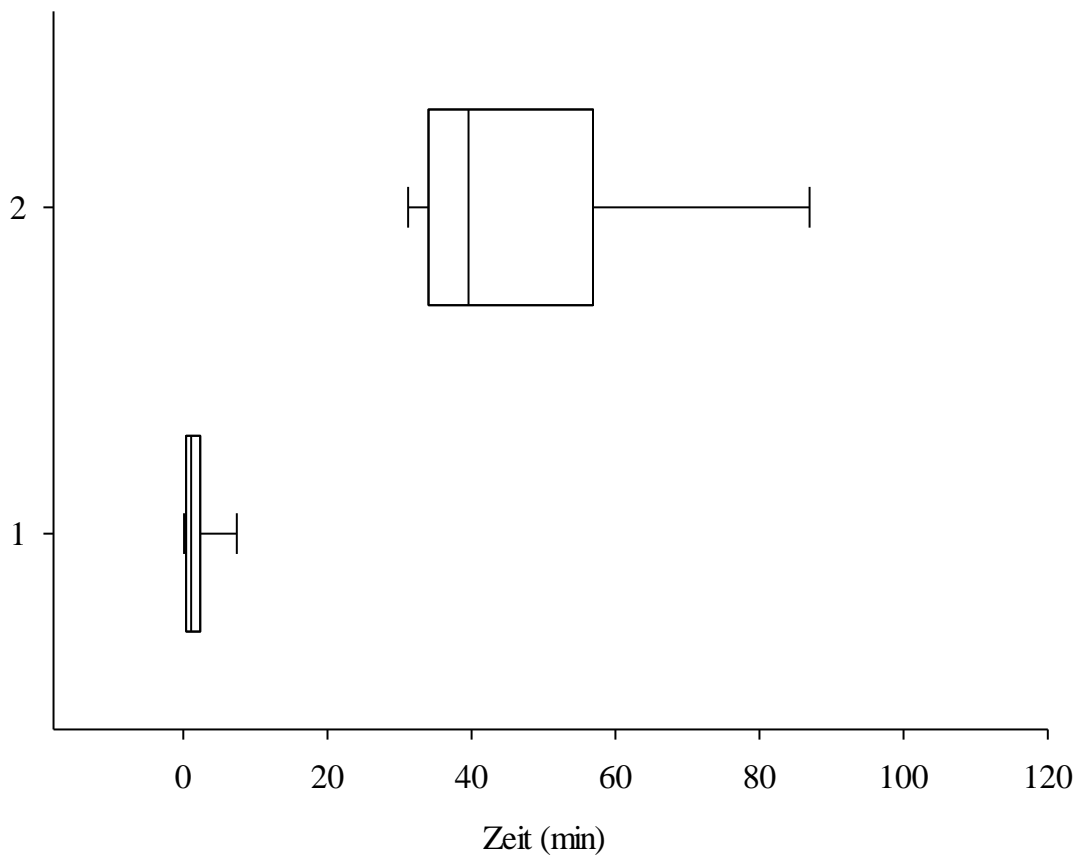


Abbildung 7: Vergleich der Bereitstellungsdauer der INR-Messergebnisse gemessen durch POCT (1) oder konventionelle Laboranalyse (2) für Gruppe 1 in Minuten (min). Darstellung der Werte als Box-Plot mit Median, (25/75 Perzentile) und Whisker.

Abbildung 7 veranschaulicht die Bereitstellungsdauer der Messergebnisse nach Analyse mit Teststreifen-basierter POC-Diagnostik bzw. mit einer konventionellen Laborgerinnungsdiagnostik. Die Bereitstellungsdauer der Teststreifen-basierten POC-Methode war signifikant kürzer mit 1,08 (0,4/2,4) Minute als die des Zentrallabors mit 39,6 (34,02/56,9) Minuten.

## Bereitstellungsdauer der INR Messergebnisse POC versus Zentrallabor (Gruppe 2)

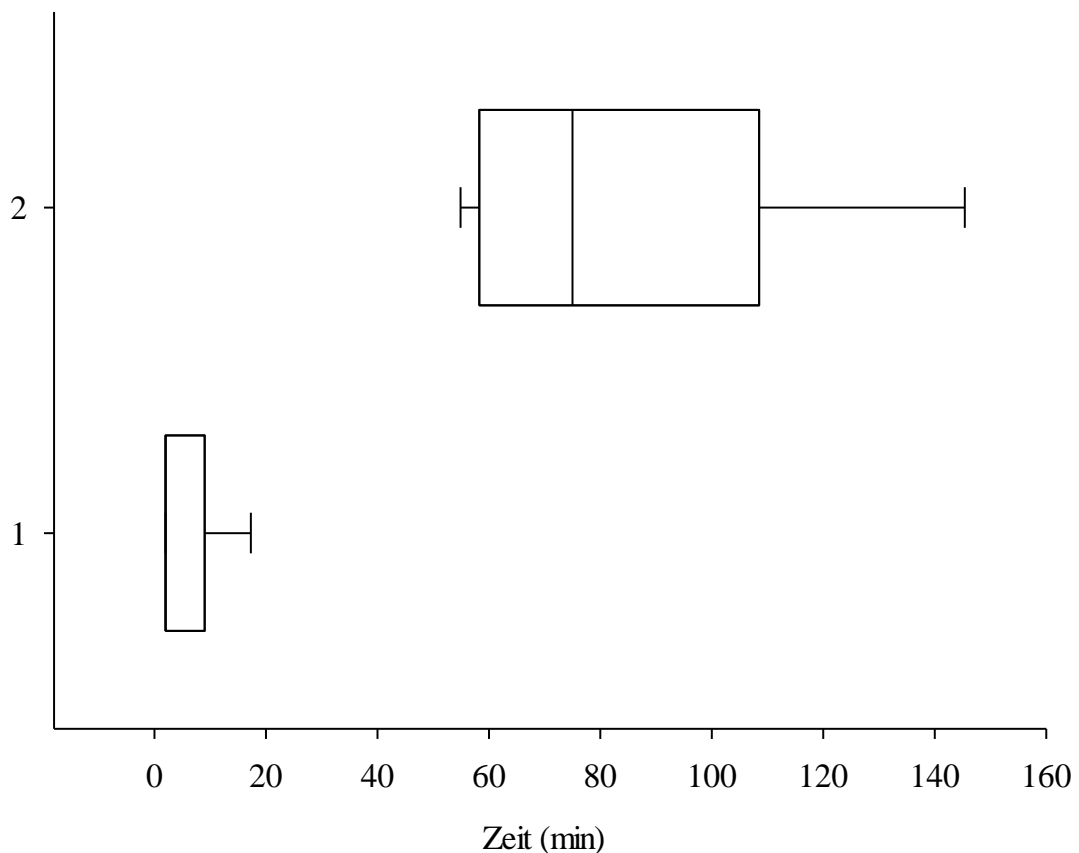


Abbildung 8: Vergleich der Bereitstellungsdauer des INR-Ergebnisses, gemessen durch POCT (1) oder konventioneller Laboranalyse (2) für Gruppe 2. Darstellung der Werte als Box-Plot mit Median, (25/75 Perzentile) und Whisker.

Abbildung 8 veranschaulicht die kürzere Bereitstellungsdauer der POC-Diagnostik im Vergleich zur konventionellen Laboranalyse für die Gruppe 2 (Kreißsaal). Hier verdeutlicht die graphische Darstellung die kürzere Bereitstellungsdauer durch die Teststreifen-basierte POC-Diagnostik von 2 (2/9) Minuten im Vergleich zur konventionellen Gerinnungsanalyse durch das Zentrallabor, welche insgesamt 75 (58,25/108,5) Minuten in Anspruch nahm.

### Analysedauer POC versus Zentrallabor (Gruppe 1)

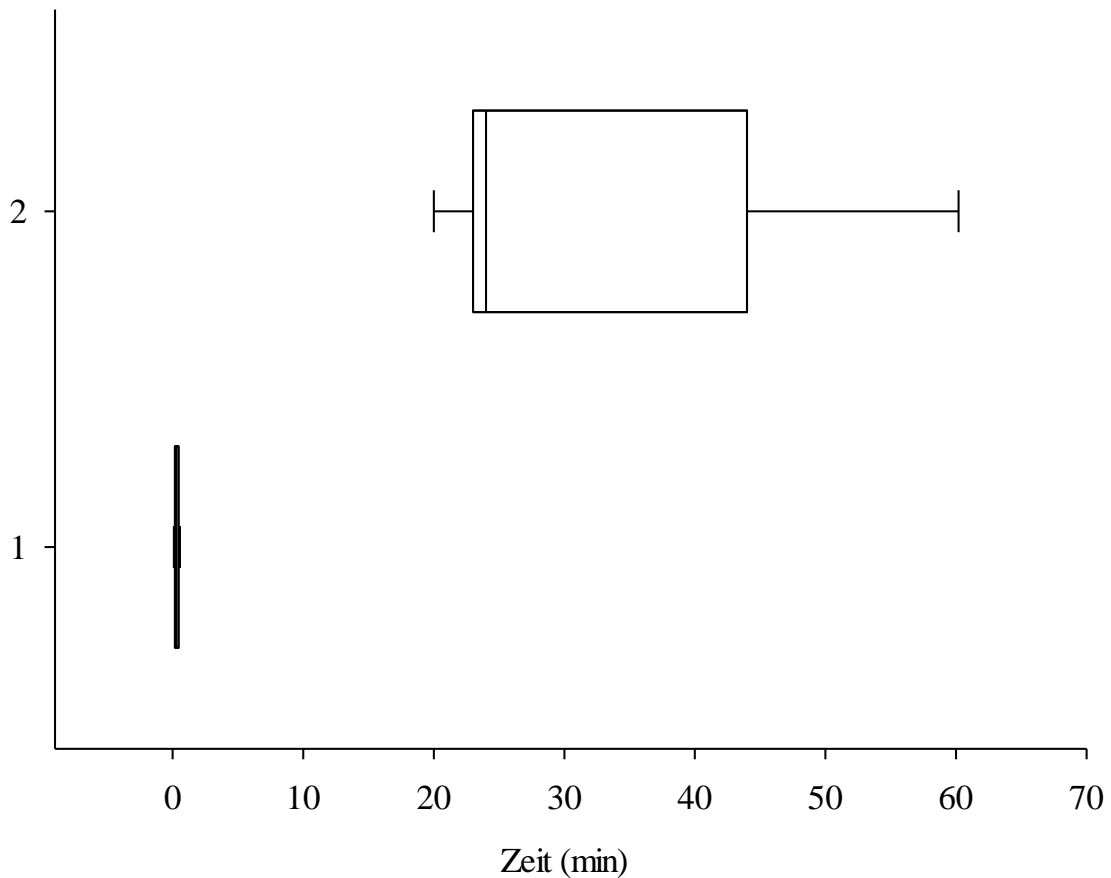


Abbildung 9: Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Methode (1) versus Analysedauer des Zentrallabors (2) in Minuten (min) für Gruppe 1. Darstellung der Werte als Box-Plot mit Median, (25/75 Perzentile) und Whisker.

Der Vergleich zwischen der Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik (T3) versus Analysedauer des Zentrallabors (T4) ergab für Gruppe 1 (Schockraum) einen signifikanten Zeitunterschied. Abbildung 9 verdeutlicht die deutlich kürzere Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik. Letztere nahm 0,3 (0,2/0,5) Minuten in Anspruch, wohingegen die Analysedauer des Zentrallabors des Universitätsklinikum Frankfurt 24 (23/44) Minuten betrug.

### Analysedauer POC versus Zentrallabor (Gruppe 2)

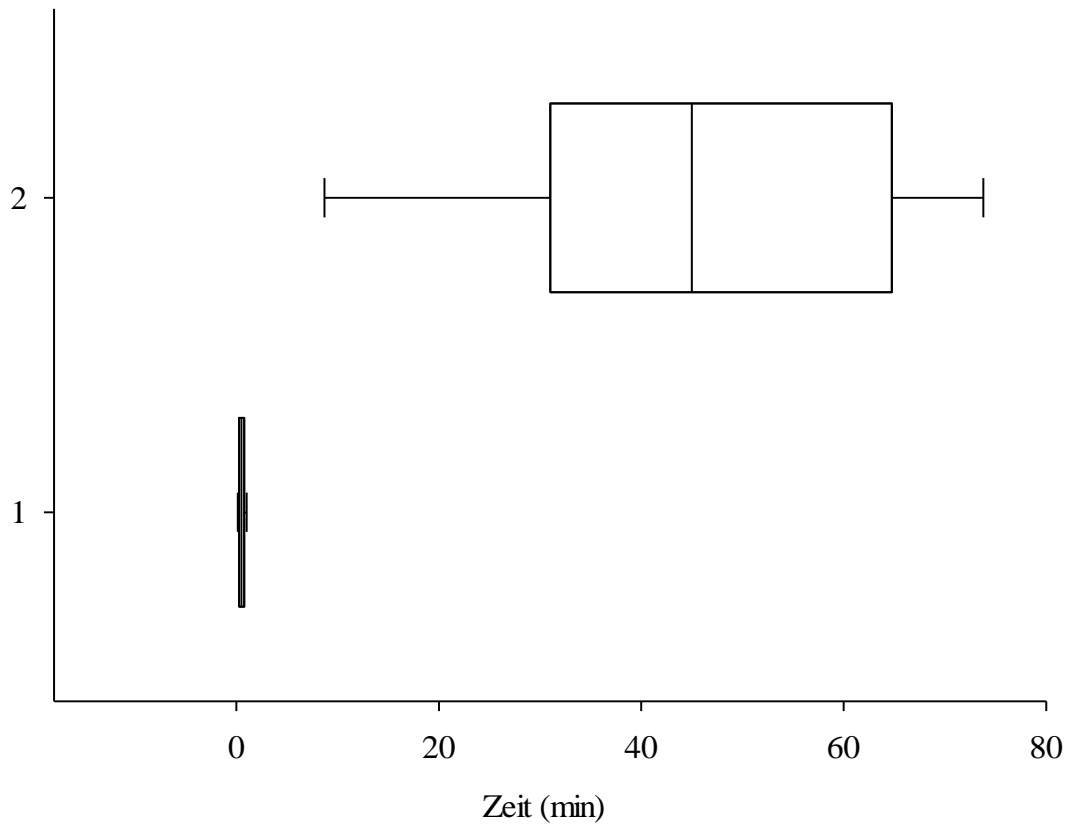


Abbildung 10: Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Methode (1) versus Analysedauer des Zentrallabors (2) in Minuten (min) für Gruppe 2. Darstellung der Werte als Box-Plot mit Median, (25/75 Perzentile) und Whisker.

Die graphische Darstellung der Analysedauer der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik und der des Zentrallabors verdeutlicht einen zeitlichen Unterschied auch für Gruppe 2 (Kreißaal). Während die POC-Diagnostik 0,5 (0,3/0,8) Minuten in Anspruch nahm, benötigte das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt 45 (31/65) Minuten für die Analyse des INR.

### Vergleich der Transportarten (Gruppe 1 vs. Gruppe 2)

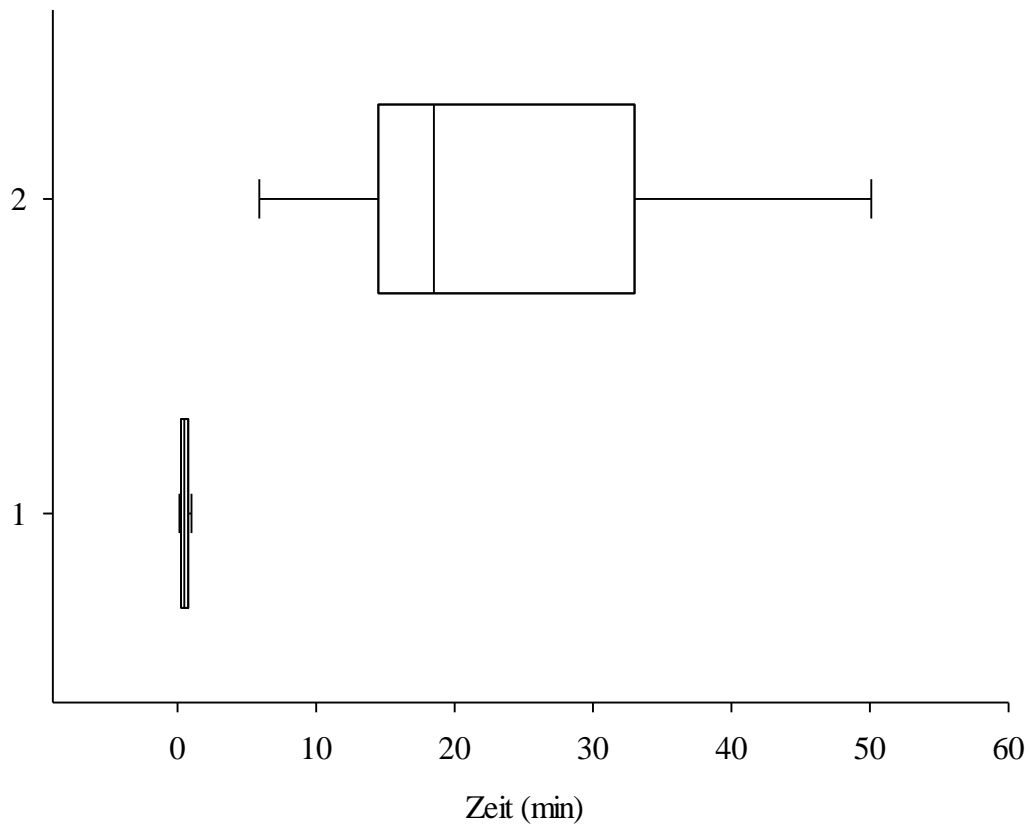
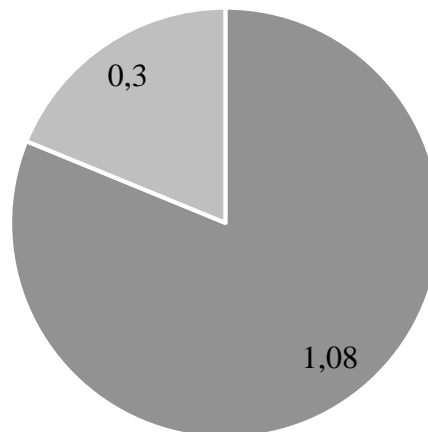


Abbildung 11: Vergleich der Transportdauer Rohrpost (Gruppe 1) versus personengebundenem Transport (Gruppe 2). Darstellung der Werte als Box-Plot mit Median, (25/75 Perzentile) und Whisker.

Die Transportzeit via Rohrpost (Gruppe 1) war mit 8 (3,25/10,1) signifikant kürzer als die des personengebundenen Transportes mit 18,5 (14,5/33) Minuten aus dem Kreißaal in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt ( $p < 0,001$ ). Die graphische Darstellung des Vergleichs der Transportdauer der Blutproben veranschaulicht das Ergebnis.

### 3.3.5 Gesamtdauer der einzelnen Verfahren

Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC Methode (Gruppe 1)



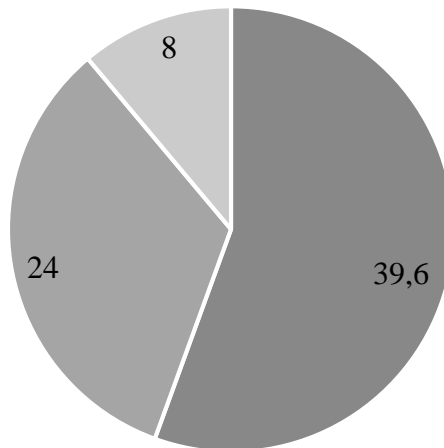
- Ende der Blutentnahme bis POC Ergebnisbereitstellung (min)
- Analysedauer POC (min)

Abbildung 12: Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC-Methode für Gruppe 1. Die Zeiten wurden im Median und in Minuten (min) angegeben.

Für die Teststreifen-basierte POC-Diagnostik und für die konventionelle Gerinnungsanalyse im Zentrallabor wurde für jede der beiden Gruppen die Gesamtdauer eines jeden Verfahrens dargestellt. Abbildung 12 verdeutlicht den zeitlichen Anteil der Analysedauer sowie die Dauer bis zur Ergebnisbereitstellung des Teststreifen-basierten POC-Messergebnisses. Die Analysedauer des POC-Verfahrens nahm 0,3 (0,2/0,5) Minuten und die Gesamtdauer bis hin zur Ergebnisbereitstellung 1,08 (0,4/2,4) Minuten in Anspruch.



### Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse (Gruppe 1)

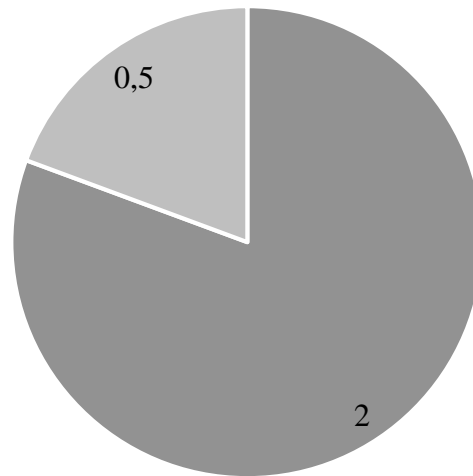


- Ende der Blutentnahme bis Ergebnisbereitstellung Zentrallabor (min)
- Analysedauer Zentrallabor (min)
- Transportdauer (min)

Abbildung 13: Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse für Gruppe 1. Die Zeiten werden im Median und in Minuten (min) angegeben.

Analog zu Abbildung 12 stellt Abbildung 13 die Analysedauer mit 24 (23/44) Minuten, die Transportdauer via Rohrpost mit 8 (3,25/10,1) Minuten und die Gesamtdauer im Median bis zur Ergebnisbereitstellung mit 39,6 (34,02/56,9) Minuten bei der konventionellen Gerinnungsanalytik dar. Die Methoden unterschieden sich zeitlich signifikant in jedem Schritt ( $p < 0,001$ ).

### Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC Methode (Gruppe 2)



- Ende der Blutentnahme bis POC Ergebnisbereitstellung (min)
- Analysedauer POC (min)

Abbildung 14: Gesamtzeiten der Teststreifen-basierten POC-Methode für Gruppe 2. Die Zeiten werden im Median und in Minuten (min) angegeben.

Abbildung 14 demonstriert die Gesamtdauer der Prozesskette der zweiten Gruppe. Es zeigt sich eine ähnliche Tendenz wie in Gruppe 1. Die Analysedauer der POC-Diagnostik betrug hier im Median 0,5 (0,3/0,8) Minuten und die Dauer bis zur Ergebnisbereitstellung insgesamt im Median 2 (2/9) Minuten.

### Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse (Gruppe 2)

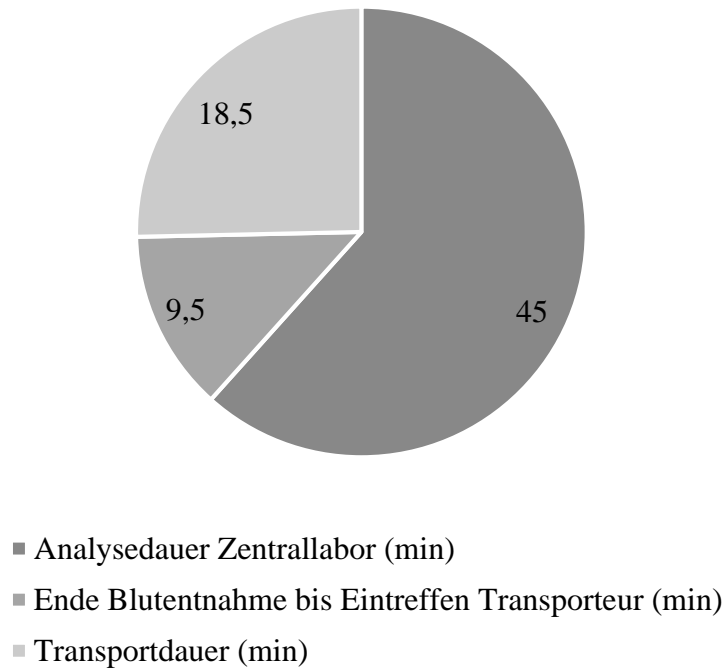


Abbildung 15: Gesamtzeiten der konventionellen Laboranalyse für Gruppe 2. Die Zeiten werden im Median und in Minuten (min) angegeben.

Abbildung 15 demonstriert die Tendenz einer deutlich kürzeren Gesamtzeit bei Teststreifen-basierten POC-Verfahren im Vergleich mit konventionellen Verfahren wie der Gerinnungsanalyse im Zentrallabor. Die Analysedauer betrug für die zweite Gruppe im Median 45 (31/65) Minuten. In der zweiten Gruppe des Studienkollektives wurden die Blutproben mittels personengebundenem Transportdienst in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt übermittelt. Zwischen Abschluss der Blutentnahme und Eintreffen des Transporteurs lagen im Median 9,5 (6/17,5) Minuten. Die Transportdauer betrug zusätzlich im Median 18,5 (14,5/33) Minuten. Damit unterschieden sich auch in Gruppe 2 die beiden in dieser Studie untersuchten Verfahren zur INR-Diagnostik zeitlich signifikant ( $p < 0,001$ ) zu Gunsten des POC-Verfahrens.

### 3.3.6 Ergebnisbereitstellungs- und Analysedauer in Abhängigkeit von den Wochentagen.

In der gesamten Datensammlung erfolgte eine Dokumentation des Wochentages, an welchem die Analyse durchgeführt wurde. Während zufälligerweise sämtliche Patienten aus Gruppe 1 an Werktagen in die Studie eingeschlossen wurden, wurden in Gruppe 2 n=5 Patientinnen an Werktagen und n=7 Patientinnen am Wochenende (Samstag/Sonntag) in die Studie inkludiert. Ein Vergleich der Analysedauer des Zentrallabors ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Werk- und Wochenendtag ( $p=0,02$ ). Die Analysedauer war am Wochenende kürzer als an Werktagen. Zur Übersicht dient Tabelle 6.

Die Analyse der Ergebnisbereitstellungsdauer und Transportdauer für Gruppe 2 ergab keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse und wurden hier daher nicht aufgeführt.

Analysedauer an Werktagen versus Wochenendtagen

	n Werktag	n Wochenendtag	Analysedauer Zentrallabor Werktag	Analysedauer Zentrallabor Wochenendtag	p
Gruppe 1	12	0	24 (23/44)	-	-
Gruppe 2	5	7	45 (31/64,75)	32 (9/51)	0,0201

Tabelle 6: Analysedauer an Werk- und Wochenendtagen. Die Werte sind als Median mit (25/75 Perzentile) angegeben.

### 3.4 Ergebnisse des sekundären Endpunkts

Als sekundäre Endpunkte wurden die Analysen der Mengen von applizierten Hämotherapieprodukten bzw. Gerinnungsfaktorkonzentraten definiert. Die Erfassung des geschätzten Blutverlustes erfolgte vor-, zwischen- und nach Ergebnisbereitstellung der POC-; bzw. konventionellen Gerinnungsdiagnostik.

#### 3.4.1 Anzahl applizierter Hämotherapie-Produkte bei koagulopathischen Patienten

Sechs von 24 in diese Studie inkludierten Patienten erhielten Hämotherapie- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrat-Produkte. Zu den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Blutprodukten bzw. Gerinnungsfaktorkonzentraten gehörten EK, TK, FFP, PPSB, DDAVP, TXA, Fibrinogen und rVIIa. Es wurde der Blutverlust vor der Blutentnahme, zwischen der Blutentnahme und der Bereitstellung des POC-; bzw. des laborchemischen Ergebnisses und auch nach dem Erhalt aller Ergebnisse geschätzt. Aus Gruppe 1 (Schockraum) erhielten insgesamt zwei Patienten Blutprodukte bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrate. Ein Patient erhielt im Zeitraum zwischen der abgeschlossenen Blutentnahme und Bereitstellung des POC-Ergebnisses 2000 I.E. PPSB bei einem geschätzten Blutverlust von insgesamt 800 ml. Der zweite Patient des Gruppenkollektivs erhielt nach Erhalt des konventionellen Gerinnungslaborergebnis bei einem geschätzten kumulativen Blutverlust von 900 ml vier TK, 2g Fibrinogen, 1g TXA sowie 2000 I.E. PPSB.

Zusammenfassung applizierter Hämotherapieprodukte Gruppe 1

Gruppe	Approximativer Blutverlust [ml]	EK [ml]	TK [ml]	FFP [ml]	TXA [g]	Fibrinogen [g]	PPSB [I.E.]	rVIIa [mg]
1								
Patient 1	800						2000	
Patient 2	900		4 Stück (800ml)		1	2	2000	

Tabelle 7: Zusammenfassung der applizierten Hämotherapie- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrat-Produkten in Gruppe 1 (Schockraum). EK=Erythrozytenkonzentrat; TK=Thrombozytenkonzentrat; FFP=Fresh Frozen Plasma; TXA=Tranexamsäure; PPSB=Prothrombinkomplex; rVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

Des Weiteren erhielten vier unterschiedliche Patientinnen des geburtshilflichen Kollektivs (n=12) Blut- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrat-Produkte. Zwei erhielten bereits vor der Blutentnahme 1 g TXA bei einem geschätzten Blutverlust von insgesamt 900 bzw. 1100 ml. Eine weitere Patientin erhielt 1 g TXA zwischen der abgeschlossenen Blutentnahme und der Bereitstellung des POC-Ergebnisses bei einem kalkuliertem Blutverlust von 1000 ml. Die vierte Patientin erhielt nach Bereitstellung des konventionellen Laborergebnisses 2g Fibrinogen, 2g TXA sowie 1500 I.E. PPSB bei einem kumulativen Blutverlust von 1300 ml.

Der Blutverlust der Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe war nicht zu quantifizieren, weil trotz des regelhaften Einsatzes skalierter Auffangbehälter nicht exakt messbare Mengen von Blut bzw. Fruchtwasser neben den Behälter und u.a. in Laken, Tücher oder auf den Boden flossen.

#### Zusammenfassung applizierter Hämotherapieprodukte Gruppe 2

Gruppe 1	Geschätzter Blutverlust [ml]	EK [ml]	TK [ml]	FFP [ml]	TXA [g]	Fibrinogen [g]	PPSB [I.E.]	rVIIa [mg]
Patientin 1	900				1			
Patientin 2	1100				1			
Patientin 3	1000				1			
Patientin 4	1300				2	2	1500	

Tabelle 8: Zusammenfassung der applizierten Hämotherapie- bzw. Gerinnungsfaktorkonzentrate in Gruppe 2 (Kreißaal). EK=Erythrozytenkonzentrat; TK=Thrombozytenkonzentrat; FFP=Fresh Frozen Plasma; TXA=Tranexamsäure; PPSB=Prothrombinkomplex; rVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

## 4. Diskussion

In diese prospektive, nicht randomisierte Mono-Center Studie wurden insgesamt 24 hämorrhagische Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder im Schockraum der zentralen Notaufnahme (Gruppe 1, n=12) oder dem Kreißsaal (Gruppe 2, n=12) behandelt wurden. Das Ziel dieser Studie war es, unter Berücksichtigung infrastruktureller Besonderheiten den Stellenwert der Teststreifen-basierten INR-Diagnostik für das Management von Blutungskomplikationen zu untersuchen. Als ein primärer Endpunkt dieser Studie wurde die Übereinstimmung der Ergebnisse von INR-Messungen die entweder mittels konventionellem Gerinnungslabor oder Teststreifen-basierten POC-Methodik durchgeführt wurden, analysiert. Ferner wurden die Transport- und Analysezeiten der verschiedenen Methoden analysiert und verglichen.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie zeigte, dass die Ergebnisse der konventionellen Gerinnungsdiagnostik und der Teststreifen-basierten POC-Methode differierten ( $-0,082 \pm 0,19$ ) aber dennoch signifikant korrelierten ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ). Dies galt ebenso für die Korrelationen auf Gruppenebene (Gruppe 1  $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ; Gruppe 2  $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ). Zudem führte die bettseitige POC-Methode signifikant schneller zu einem Messergebnis als die konventionelle Gerinnungsdiagnostik. Der zeitliche Vorteil und die dargelegte relativ geringe methodenbedingte Abweichung der Messergebnisse lassen uns darauf schließen, dass der Einsatz Teststreifen-basierter Verfahren zur INR-Messung im Kollektiv hämorrhagischer Patienten sinnvoll sein kann, weil er eine rasche und zielgerichtete Hämotherapie ermöglichen kann.

#### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Von besonderer Bedeutung für das Management von Hämorrhagien und Koagulopathien ist der zeitnahe und zielgerichtete Einsatz von hämotherapeutischen Maßnahmen [26, 28-31]. Für Diagnostik und Therapie von Blutungskomplikationen werden seit den 1990er Jahren zunehmend POC-Methoden eingesetzt, da diese eine im Vergleich zur konventionellen Gerinnungsdiagnostik schnellere und teilweise umfassendere Analyse von Koagulopathien ermöglichen [32].

Die Routinetests zur laboranalytischen Gerinnungsdiagnostik (Quick, INR, aPTT, Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenzahl) weisen bedeutende diagnostische Lücken auf [15]. Die konventionelle Gerinnungsanalyse fokussiert auf die plasmatische Hämostase und bildet u.a. das hämostaseologische Potential zellulärer Komponenten der Blutgerinnung nur unzureichend ab. Normalbefunde schließen eine hämorrhagische Diathese nicht aus [13, 33, 34]. Diese diagnostischen Lücken und die methodenimmanenten zeitlichen Verzögerungen zwischen Blutentnahme und Ergebnisbereitstellung können dazu führen, dass eine insuffiziente bzw. nicht bedarfsgerechte Hämotherapie eingeleitet wird [26].

Trotz der beschriebenen Limitationen der Globaltests mit Blick auf das Therapiemanagement kommt insbesondere der INR eine herausragende diagnostische Bedeutung in der Frühphase der Versorgung hämorrhagischer bzw. koagulopathischer Patienten zu. Die INR kann geeignet sein, um das Ausmaß einer Trauma-induzierten Koagulopathie abzuschätzen [15, 18]. Zudem kann die INR frühzeitig Hinweise auf eine eventuell bestehende Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombininhibitoren geben [20]. Zusammenfassend kann eine rasche Ermittlung der INR für die Differentialdiagnostik und die zielgerichtete Therapie hämorrhagischer bzw. koagulopathischer Patienten von besonderer klinischer Relevanz sein.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die mittels Teststreifen-basierter POC-Methode ermittelten INR-Werte mit den konventionell im Labor analysierten INR-Werten korrelierten ( $r=0,79$ ), wobei die Ergebnisse um durchschnittlich  $-0,082 \pm 0,19$  voneinander abwichen. Die INR-Ergebnisse, gemessen durch die Teststreifen-basierte POC-Methode boten sowohl Gesamtkollektiv als auch auf Gruppenebene im Median diskret geringere Werte als die konventionelle laborchemische Gerinnungsdiagnostik (s. Tabelle 2, S. 26).

Studien, die den Stellenwert Teststreifen-basierter POC-Methodik zur INR-Analyse in anderen Patientenkollektiven untersuchten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [35-39].



Beispielsweise untersuchte eine prospektive Mono-Center Studie von Moiz et al. unter Verwendung des CoaguChek Pro XS® (Roche Diagnostics AG) insgesamt 100 Patienten, von denen insgesamt 80 Patienten routinemäßig wegen ihrer antikoagulatorischen Dauertherapie mit Vitamin-K Antagonisten eine INR-Kontrolle erhalten haben. Die restlichen 20 Patienten waren gesunde Patienten eines Kontrollkollektivs. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,973$  zeigten die Ergebnisse eine deutliche Assoziation der Teststreifen-basierten POC-Methode mit der konventionellen Laboranalyse in beiden Kollektiven [40].

Christensen et al. untersuchten in ihrer Mono-Center Studie die INR von 24 mittels Vitamin-K Antagonisten antikoagulierten Patienten. Es wurden zwei POC-Geräte (CoaguChek S® und CoaguChek XS® von Roche Diagnostics AG) im Vergleich zur konventionellen laboranalytischen Gerinnungsdiagnostik getestet. Insgesamt variierten die INR-Ergebnisse der POC-Methode durchschnittlich um 3,4-2,3% und die Autoren bewerteten die Übereinstimmung der Ergebnisse von POCT mit dem Modell CoaguChek XS® (Roche Diagnostics, AG) im Vergleich zur konventionellen Labordiagnostik als befriedigend [35]. In einem späteren Review von Christensen et al. wurde die POC-Messmethode nach Analyse von 22 Studien in der Gesamtschau für akkurat und zuverlässig erklärt [41].

Von dieser These abweichende Ergebnisse erbrachte eine Studie von Mitra et al. [27]. Die Autoren verglichen bei 72 akuten traumatologischen und koagulopathischen Patienten die durch POCT oder konventionelle Labordiagnostik ermittelte INR. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine Spezifität der Teststreifen-basierten POC-Methode von 88,2% und eine Sensitivität von 63,1% im Vergleich zu konventionellen laboranalytischen Gerinnungstests. Mitra et al. verglichen die Ergebnisse ihrer Studie mit weiteren Studien und stellten fest, dass in der Mehrheit der publizierten Studien -im Gegensatz zu ihrer- keine oder nur teilweise tatsächlich koagulopathische Patienten inkludiert wurden. In deren Studie wurde das Vorliegen einer Koagulopathie mit Hilfe des „Coagulopathy-of-severe-Trauma-Score“ (COAST) ermittelt. Es wurden ausschließlich solche Patienten in die Studie inkludiert, bei denen anhand der Kriterien des COAST-Scores eine Koagulopathie vorlag. Mitra et al. definierten 100% der insgesamt 72 Patienten als tatsächlich koagulopathisch. Das Ergebnis dieser Studie hat unter diesen Bedingungen gezeigt, dass die Diskrepanz der INR-Werte von tatsächlich koagulopathischen Patienten, gemessen durch eine Teststreifen-basierte POC-Methode,

signifikant unterschiedlich zu der konventionellen Gerinnungsanalyse war und somit nicht für therapierelevante Entscheidungen in einer Akutsituation heranzuziehen sei.

In einer weiteren Studie von Poller et al. wurden die Ergebnisse von zwei Teststreifen-basierten POC-Methoden mit denen der konventionellen Gerinnungsdiagnostik im Zentrallabor verglichen. Zwischen den beiden POC-Geräten und dem konventionellem laboranalytischen Gerinnungstest differierte die INR um durchschnittlich 21,3%. Diese Abweichung begründeten Poller et al. in der nicht vorhandenen Vereinheitlichung der unterschiedlichen Herstellerreagenzien zur Teststreifen-basierten Ermittlung der INR. Als potentielles Instrument zur Optimierung der diagnostischen Qualität empfahlen die Autoren schlussendlich die Etablierung einer International Sensitivity Index (ISI) - Kalibration des jeweiligen Thromboplastinreagenz eines jeden POC-Gerätes [42]. Eine ISI-Kalibration des Thromboplastinreagenz auf den Wert 1,0 erfolgt auf Empfehlung der World Health Organisation (WHO) in jedem Zentrallabor zur Vereinheitlichung der INR.

Die Untersuchung der zeitlichen Differenz von Abschluss der Blutentnahme bis zur Ergebnisbereitstellung beider Verfahren war ein weiterer Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie. Die Teststreifen-basierte POC-Methode zur Ermittlung der INR führt weitergehend zu einer zeitnahen Beurteilung eines Teilbereichs der Hämostase und könnte somit zur schnelleren Entscheidungsfindung im Therapiemanagement bei hämorrhagischen Patienten führen. Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlichen zeitlichen Vorteil der Teststreifen-basierten POC-Methode gegenüber der konventionellen Laboranalyse. Während die POC-Messmethode im Median für Gruppe 1 1,08 (0,4/2,4) bzw. Gruppe 2 2 (2/9) Minuten bis zur Ergebnisbereitstellung benötigte, nahm die Prozesskette der konventionellen Analytik insgesamt für Gruppe 1 39,6 (34,02/56,9) bzw. Gruppe 2 75 (58,25/108,5) Minuten im Median bis zur Bereitstellung eines validierten Endbefundes in Anspruch. Die beiden Gruppenkollektive der vorliegenden Studie wurden unter anderem auch mit Blick auf infrastrukturelle Gegebenheiten der unterschiedlichen Klinikabschnitte gewählt. Während die Blutproben von Gruppe 1 im Schockraum über ein Rohrpostsystem und damit direkt in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt transportiert werden konnten, mussten die Blutproben aus dem Kreißsaal der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe mittels eines personengebundenen Transportdienstes in das Zentrallabor gebracht werden. Die Rohrpost war mit einer Zeit von 8 (3,25/10,1) Minuten im Median dem Transportdienst, welcher 18,5 (14,5/33) Minuten im Median benötigte, überlegen. Zusätzlich wurde eine deutliche Varianz der Transportdauer zwischen Werk- und Wochenendtagen beobachtet.

Während an Werktagen der Transportdienst vom Kreißsaal in das Zentrallabor im Median 45 (31/64,8) Minuten brauchte, wurden am Wochenende lediglich 32 (9/51) Minuten benötigt. Letzterer Umstand entsprach nicht unseren Erwartungen und ist am ehesten mit der hohen Arbeitsverdichtung durch die vermehrt durchgeführten Routinelabore in der Regelarbeitszeit zwischen Montag und Freitag zu begründen. Der eindeutige zeitliche Nachteil einer konventionellen Gerinnungsanalyse konnte auch in anderen Studien belegt werden. Toulon et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Analyse der Gerinnungsparameter im Zentrallabor eine Verzögerung von 88 Minuten (Zeitspanne 29-235 Minuten) im Vergleich zur Teststreifen-basierten POC-Methode bedeutete [26]. Toulon et al. definierten es als Ziel ihrer prospektiven Multi-Center-Studie, die Ergebnisse eines POC-Geräts (CoaguChek Pro DM®, Roche AG) mit den laboranalytischen Gerinnungstests bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko zu vergleichen. In diese Multi-Center Studie wurden insgesamt 93 hämorrhagische Patienten inkludiert, denen vor und teilweise während einer Operation (ab einem Blutverlust  $\geq 25\%$  des Gesamtblutvolumens) Blut zur laborchemischen Gerinnungsanalyse abgenommen wurde. Auch hier zeigte die POC-Diagnostik eine positive Korrelation, wobei der Korrelationskoeffizient in den drei untersuchten Zentren im Bereich zwischen  $r=0,711$  und  $r=0,960$  lag.

Andere Studien ermittelten eine zeitliche Differenz von 53 Minuten (45-63 Minuten Interquartilabstand) [13] oder 30 Minuten [43, 44] bis hin zu mehr als einer Stunde [45]. Ursächlich für die unterschiedlichen Zeiten der einzelnen Studien könnten unter anderem Transportzeiten, Bearbeitungszeiten, Triagen der Blutproben im Labor (z.B. Lebensgefahr, Cito, Routine), Menge an zu bearbeitenden Blutproben und die personelle Besetzung des Zentrallabors sein.

Die gesamte Prozesskette umfasste in der hier vorliegenden Studie die Gesamtdauer ab dem Abschluss der Blutentnahme über die Transportdauer mittels des jeweiligen etablierten Medium (Rohrpost vs. personengebundenem Probentransport) und letztlich bis zur Bereitstellung des elektronischen Ergebnisses. Die sogenannte „turn-around-time“ ist in der Literatur jedoch nicht einheitlich definiert. Teilweise ist sie kongruent mit unserer Definition gewählt, partiell inkludiert sie in manchen Studien weitere präanalytische Schritte wie die Dauer vom Eintreffen des Patienten bis zur Blutentnahme und letztlich bis hin zur ergebnisabhängigen Einleitung von therapeutischen Maßnahmen. Georg Lundberg hat versucht mit der Entwicklung seines „brain-to-brain-loop“ Modells ein einheitliches Konzept der „turn-around-time“ zu illustrieren. Dieses Modell definiert die Zeitspanne von der Entscheidungsfindung welche Laborparameter analysiert werden

sollten, bis hin zur Einleitung therapeutischer Maßnahmen als Antwort auf das jeweilige Ergebnis [46]. Es gibt derzeit noch keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich der Definition über eine optimale bzw. einzuhaltende maximale Dauer bis zur Ergebnisbereitstellung, welches die unterschiedlichen Zeitspannen in den einzelnen Studien erklären könnte.

Der Forderung nach Umsetzung einer zeitnahen, maßvollen und vor allem zielgerichteten Hämotherapie bei Blutungskomplikationen kann angesichts des zeitlichen Aufwands für die Durchführung konventioneller Laborgerinnungsdiagnostik nicht entsprochen werden, obwohl sie nachweislich von Vorteil ist [47].

Nach Auswertung einer Subgruppenanalyse der amerikanischen PROPPR-Studie konnten die Autoren zeigen, dass eine 15 minütige Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Diagnostik bis zur Korrektur einer ggf. bestehenden Gerinnungsstörung oder Therapie einer Blutung eine Mortalitätsreduktion (relatives Risiko (RR): 0,97%; 95%-Konfidenzintervall (0,94 ; 0,99)) und Reduktion des Auftretens von Multiorganversagens (RR: 0,94; (0,91; 0,97)) erzielen könnte [48]. Die „bleed-to-treat-time“ könnte durch Teststreifen-basierte POC-Diagnostik suffizient reduziert werden [24, 26, 45, 49].

Der zeitliche Vorteil gegenüber konventionellen Gerinnungstests kann nicht nur eine zügigere und bedarfsgerechte Einleitung von hämostaseologischen Maßnahmen (und damit mutmaßlich ein besseres klinisches Ergebnis) sondern auch einen ökonomischen Vorteil bedingen.

In einer Metaanalyse von Afshari et al. wurden 17 prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien einbezogen, welche den Einfluss von diagnostischen POC-Methoden wie viskoelastischen Verfahren wie das Rotations-Thromb-Elastogram ROTEM® (Werfen GmbH, München, Deutschland) oder Thrombelastographie TEG® (Haemonetics® AG, Braintree, USA) auf die Transfusionsrate bzw. Applikationsmenge von Gerinnungsfaktorkonzentraten und das klinische „Outcome“ der Patienten untersuchten. Die meisten Studien inkludierten kardiochirurgische Patienten, welche unter elektiven Bedingungen operiert wurden. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte, dass die Transfusionsrate bzw. die Substitutionsrate von Gerinnungsfaktorkonzentraten durch den Einsatz viskoelastischer POC-Diagnostik gesenkt werden konnte. Auch der Anteil der mit allogenen Blutprodukten transfundierten Patienten konnte am ehesten in Konsequenz von zeitnaher und umfassender Diagnostik mittels ROTEM® oder TEG® gesenkt werden (RR (95% CI) 0,86 (0,79-0,94); I<sup>2</sup> = 0%, 10 Studien, n=832). Ebenso konnte eine Reduktion der Transfusion von Blutplasma (RR (95% CI) 0,57 (0,33-0,96);

I<sup>2</sup> = 86%, 10 Studien, 832 Teilnehmer) und Thrombozytenkonzentraten (RR (95% CI) 0,73 (0,60-0,88); I<sup>2</sup> = 0%, 10 Studien, n=832) erzielt werden.

Weitere Untersuchungen zum klinischen und ökonomischen Stellenwert von viskoelastischer Gerinnungsdiagnostik zeigten, dass durch den Einsatz von POC-basierter Hämotherapie-Algorithmen die Rate von Re-Eingriffen sank (RR (95% CI) 0,75 (0,50-1,10); I<sup>2</sup> = 0%, 9 Studien, n=832) [50] und außerdem die primären Behandlungskosten gesenkt werden konnten [51, 52]. Auch die sekundären Behandlungskosten, hervorgerufen durch z.B. transfusionsassoziierte Komplikationen wie TRALI, TRIM oder TACO, ließen sich positiv durch den Einsatz viskoelastometrischer Gerinnungsdiagnostik beeinflussen [53].

Studien zeigten außerdem, dass der Einsatz von POC-basierter Gerinnungsdiagnostik mit einer Verkürzung der intensivmedizinischen Behandlungsdauer inkl. der Beatmungsdauer sowie der Krankenhausliegedauer assoziiert ist [54-57].

#### 4.1.2 Diskussion der sekundären Endpunkte

Aus Gruppe 1 (n=12) erhielten insgesamt zwei Patienten Hämotherapeutika (PPSB, Fibrinogen und TXA), von denen ein Patient auch vier Thrombozytenkonzentrate erhielt. Die Menge des Blutverlustes wurde bei diesen beiden Patienten auf 800 ml bzw. 900 ml geschätzt. EKs, FFPs, DDAVP, und rVIIa wurden nicht verabreicht. Die restlichen 10 Patienten dieser Gruppe erhielten keine Transfusion allogener Blutprodukte bzw. Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten.

Aus Gruppe 2 (n=12) erhielten insgesamt vier Patientinnen Gerinnungsfaktorkonzentrate (PPSB), Tranexamsäure und Fibrinogen, jedoch keine allogenen Blutprodukte. Der Blutverlust der Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe war nicht exakt zu quantifizieren, da er sich in Unterlagen, Bauchtücher und auf den Fußboden erstreckte und nicht wie im OP in skalierte Auffangbehälter. Der Blutverlust konnte somit lediglich geschätzt werden (900-1300ml Blut bei vier Patientinnen).

Die Tatsache, dass die Menge der applizierten Hämotherapieprodukte im Gesamtkollektiv sehr gering ist, lässt darauf schließen, dass das von uns untersuchte Studienkollektiv zwar hämorrhagisch aber nicht koagulopathisch war. Aus diesem Grund war der Einsatz von Blutprodukten oder Gerinnungsfaktorkonzentraten selten und im Gesamtkollektiv inhomogen verteilt.

Weiterführend zeigte sich in der von uns durchgeführten Subgruppenanalyse, dass die Dauer bis zur digitalen Ergebnisbereitstellung in Gruppe 2 (geburtshilfliches Patientenkollektiv) am Wochenende kürzer war als an Werktagen. In die Auswertung dieser Subgruppenanalyse flossen lediglich Daten aus dem geburtshilflichen Patientenkollektiv ein, da zufälligerweise nur in diesem Kollektiv Daten sowohl an Werktagen als auch an Wochenenden erhoben wurden. Die Blutproben dieser Gruppe wurden mittels personengebundenem Transportdienst in das Zentrallabor übermittelt. Die Gruppe 1 (Schockraum) bestand ausschließlich aus Patienten, die werktags behandelt wurden.

Dieses Ergebnis entsprach nicht unseren Erwartungen und muss kritisch hinterfragt werden, weil es mutmaßlich durch methodische Besonderheiten wie bspw. die geringe Fallzahl dieser Studie zustande gekommen sein kann. Zudem wurde bei der Fallzahlanalyse für diese Studie die hier durchgeführte Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt. Somit ist davon auszugehen, dass statistische Fehler (insbesondere  $\alpha$ -Fehler) vorliegen, welche die Aussagekraft des Werktag-Wochenend-Vergleiches stark einschränken.

## 4.2 Diskussion der Methodik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Mono-Center Studie, in die Daten von  $n = 24$  konsekutiv in die Studie eingeschlossenen Patienten zweier medizinischer Fachabteilungen eingeflossen sind. Es ist unbestritten, dass die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie durch die relativ geringe Fallzahl einerseits und die Fokussierung auf zwei Patientenkollektive andererseits eingeschränkt ist. Es war das primäre Ziel der Studie, den zeitlichen Vorteil und die diagnostische Qualität der Teststreifen-basierten INR-Messung im direkten Vergleich mit der INR-Messung in der konventionellen Laborgerinnungsdiagnostik zu untersuchen.

Eine im Vorfeld der Studie durchgeführte Fallzahlanalyse kam zu dem Ergebnis, dass nicht mehr als 24 Patienten nötig sein würden, um die Gruppenvergleiche mit ausreichender Teststärke durchzuführen. Die in der Studie ermittelten Ergebnisse sind konsistent und präsentieren sich mit geringer Abweichung, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Studie insbesondere mit Blick auf die als primären Endpunkt untersuchte Analysedauer bis zur Ergebnisbereitstellung vergleichbare Ergebnisse erbracht hätte, wenn man ein größeres und vielfältigeres Patientenkollektiv in einer Multi-Center-Studie eingeschlossen hätte.

Die vorliegende Studie verfügt über zwei primäre Endpunkte: Neben der Dauer bis zur Ergebnisbereitstellung wurde auch Differenz der ermittelten INR-Werte als primärer Endpunkt untersucht, wobei für diesen Endpunkt keine selbständige Fallzahlanalyse durchgeführt wurde. Dies begründet sich in der hohen (methodenabhängigen) Ergebnisvarianz, die unsere Literaturrecherche erbracht hat. Die in den Studien beschriebenen Assoziationen zwischen den Ergebnissen von Teststreifen-basierter oder konventioneller Laboranalyse variieren zwischen 0.44 [58] und 0.966 [21] wobei sich ein „roter Faden“ bei der Interpretation der beschriebenen z.T. hohen Varianz nicht erkennen lässt. Insbesondere wurde nicht demonstriert, dass die Varianz der Ergebnisse von der gewählten POC-Methode abhängt oder in den Randbereichen der Mess-Skala größer wird. Eine Fallzahlanalyse zu diesem Endpunkt hätte z.B. auf der Studie von Donaldson et al. basieren können, die an  $n = 53$  mittels Warfarin antikoagulierten Patienten die Ergebnisvarianz von INR-Werten untersucht haben, die mittels Teststreifen-basierter Methode oder konventioneller Labordiagnostik analysiert wurden [59]. Das Hauptergebnis zeigte signifikante Unterschiede mit therapeutischer Relevanz in 28 % (i-STAT®System-Abott, IMTR GmbH, München, Deutschland) bzw. 33 % (CoaguChek XS Plus®, Roche AG) der durchgeführten Messungen und hätte als Grundlage für eine

Fallzahlanalyse für die vorliegende Studie (Differenz im Durchschnitt: 0.5; Differenz in Standardabweichung 0.4, Teststärke 0.8) eine nötige Fallzahl von ebenfalls  $n = 24$  erbracht.

Unabhängig davon hätte die Aussagekraft der Ergebnisse davon profitiert, wenn ein größeres und vielfältigeres Patientenkollektiv in diese Studie eingeschlossen worden wäre.

Wir entschieden uns für die Kollektive aus „Kreißaal“ und „Schockraum“ vor allem deswegen, weil diese Behandlungsorte auf unterschiedliche Weise an das Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt angeschlossen waren (personengebundener Transportdienst versus Rohrpost) und wir uns von dieser Besonderheit erhofft haben, weitere Aussagen über potentielle Einflussgrößen auf die primären Endpunkte treffen zu können.

Ein weiterer Grund für die Auswahl dieser beiden Kollektive war, dass die verschiedenen Transportarten ihrerseits die Ergebnisqualität bzw. -varianz hätten beeinflussen können. Es ist bekannt, dass die präanalytische Probenlagerungsdauer (personengebundener Transport) einerseits [60, 61] und der pneumatisch getriebene Transport andererseits [62] (Rohrpost) die Ergebnisqualität von laboranalytischer Gerinnungsdiagnostik beeinflussen können. Dies zu untersuchen war zwar nicht das Ziel der vorliegenden Studie, wohl aber erhofften wir uns durch die Einschluss von Proben mit zwei verschiedenen Transportmethoden eine gewisse Homogenisierung des Kollektives, die sich durch die gruppenübergreifende Konsistenz der Ergebnisse auch bestätigt hat. Ein anderer Grund war, dass die in dieser Studie untersuchte Teststreifen-basierte POC-Methode bereits in die Routine-Diagnostik im Schockraum und im Kreißaal etabliert war, und dass studienbedingte Geräteeinweisungen und Neuanschaffungen durch die Beschränkung auf diese beiden Kollektive umgangen werden konnten.

Wir haben in unsere Studie konsekutiv Patienten eingeschlossen, die vom behandelnden Arzt als hämorrhagisch und deswegen akut (hämo)therapiebedürftig eingestuft wurden. Dies vor allem deswegen, weil genau dieses Kollektiv den „Alltag“ in Schockraum und Kreißaal repräsentiert und genau für dieses Kollektiv eine rasche Analyse der INR notwendig und therapieentscheidend ist. Eine „verlängerte“ INR kann Hinweise auf eine Trauma-induzierte Koagulopathie geben und kann beispielsweise die Applikation des Gerinnungsfaktorenkonzentrates PPSB indizieren. Dass kaum ein Patient aus dieser Studie tatsächlich eine deutlich „verlängerte“ INR aufwies, ist am ehesten darin begründet, dass die Patienten zwar hämorrhagisch, nicht aber koagulopathisch waren.



Keiner der Patienten war mittels Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien antikoaguliert. Eine „verlängerte“ INR als Ausdruck eines extrinsischen Gerinnungsfaktorenmangels tritt im Rahmen eines Blutungsereignisses erst sehr spät und nach massivem Blutverlust auf. Dies war im untersuchten Patientenkollektiv nicht einheitlich in großer Ausprägung zu erwarten, weil das Einschlusskriterium „behandlungsdürftige Hämorrhagie“ ein „frühes“ Einschlusskriterium ist und die häufig erst sekundär erworbene Dilutionskoagulopathie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch nicht vorgelegen hat [63]. Wenn überhaupt, dann wäre eine konsistent „verlängerte“ INR eher im Kollektiv der Trauma-Patienten zu erwarten gewesen, denn postpartale Blutungen sind in der initialen Phase fast nie durch einen Mangel an extrinsischen Gerinnungsfaktoren [64] sondern üblicherweise durch „Atonie“ und klassische Hämorrhagie (Verbluten durch fehlende Uteruskontraktur) oder Koagulopathie auf dem Boden einer Hypofibrinogenämie begründet [65]. Dennoch gehört der Ausschluss einer „verlängerten“ INR zur Standard-Notfalltherapie im Hämotherapiemanagement (postpartaler) Blutungen und der Einsatz von Teststreifenbasierten POC-Methoden zur INR-Analyse im nicht-pathologischen Referenzbereich zwischen 0.7 und 1.2 zum Alltag bei der Versorgung hämorrhagischer und mutmaßlich koagulopathischer Patienten im Kreißsaal des Universitätsklinikums Frankfurt.

Im Vergleich mit dem Kollektiv postpartaler Patientinnen, hat die zeitnahe Erfassung der INR im Kollektiv von Trauma-Patienten einen deutlich höheren Stellenwert. Zum einen, weil durch die Analyse der INR das Vorliegen einer iatrogenen Koagulopathie (Antikoagulation) bestätigt oder teilweise ausgeschlossen werden kann [66-69] und zum anderen, weil die INR regelhaft als Instrument zur Diagnostik der TIK genutzt wird. Beispielsweise nutzte eine Cochrane Metaanalyse zur Untersuchung des Stellenwertes viskoelastischer Methoden für das Gerinnungsmanagement bei traumatologischen Patienten [18] die INR zur Diagnostik einer TIK: Unter Bezugnahme auf zwei Studien [16, 17] galt eine INR von 1.2 als untere Grenze, ab deren Überschreitung definitionsgemäß eine TIK vorlag.

Die Ergebnisse der INR-Analysen in der vorliegenden Studie befanden sich größtenteils im Korridor zwischen 0.8 und 1.3; das - wie auch der relativ geringe Bedarf an Hämotherapeutika (z.B. Gerinnungsfaktorenkonzentraten) oder allogenen Blutprodukten (z.B. EK, FFP und TK) – bestätigt unsere These, dass die meisten der in die Studie eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht koagulopathisch gewesen waren. Dies ist nicht als methodische Limitation der vorliegenden Studie

anzusehen, weil die Untersuchung von Analysedauer und Ergebnisüberstimmung primäre Endpunkte waren, und nicht der klinische Stellenwert von POC-Diagnostik per se.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf andere als die untersuchten Patientenkollektive wäre belastbarer gewesen, wenn auch antikoagulierte, also z.B. mittels Vitamin-K Antagonisten behandelte Patienten, eingeschlossen worden wären, weil dadurch auch mehrere INR-Messungen im „pathologischen“ Bereich über 1.5 in die Auswertung eingeflossen wären. Die Methodik der vorliegenden Studie erlaubt es uns nicht, Aussagen über die diagnostische Qualität der Teststreifen-basierten INR-Messungen im Randbereich des diagnostischen INR-Spektrums treffen zu können. Die Konsistenz und die geringe Standardabweichung der Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die beobachtete positive lineare Assoziation auch außerhalb des von uns untersuchten Korridors vorliegt und die Teststreifen-basierten POC-Methode auch bei  $\text{INR} > 1.5$  zuverlässig und mit geringer Abweichung misst. Korrespondierende Ergebnisse erbrachten die Studien von Greenway et al., die auch im diagnostischen Randbereich mit  $r=0,810$  eine zufriedenstellende Ergebniskorrelation zeigten [70].

In der vorliegenden Studie wurde die Performance (Ergebnisqualität bzw. Zeitvorteil) eines Teststreifen-basierten POC-Systems im Vergleich mit dem Goldstandard (Zentrallabor) untersucht. Die durchgeführten Parallelmessungen an hämorrhagischen Patienten hätten grundsätzlich auch zu mehreren Meßzeitpunkten und mit verschiedenen POC-Methoden erfolgen können. Als additiv zu untersuchende Methoden wären mit dem TEG® 6s (Haemonetics® AG), dem ClotPro® (Enicor GmbH, München, Deutschland) oder dem ROTEM® Sigma (Werfen GmbH) verschiedene viskoelastische Methoden in Frage gekommen. Zur Fragestellung „Korrelation INR mit der Clotting-Time (CT) nach extrinsischer Aktivierung (CT ROTEM® und ClotPro®, R-Zeit in TEG®) viskoelastischer Methoden“ existieren einige Studie, deren Ergebnisse recht einheitlich darauf hinweisen, dass die CT- bzw. R-Zeiten zwar extrinsische Faktorendefizite anzeigen können, aber nicht geeignet sind, um als Prädiktoren für INR-Werte herangezogen zu werden [71-74]. Eine aktuelle Studie zeigte in diesem Zusammenhang an  $n=83$  traumatologischen Patienten, dass die mittels TEG® 6s gemessene R-Zeit in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zur INR steht ( $p=0.012$ ) [75]. Neben dem in unserer Studie untersuchten Teststreifen-basierten POC-System CoaguCheck Pro II® der Firma Roche AG hätten auch Teststreifen-basierte POC-Systeme anderer Hersteller in der vorliegenden Studie untersucht werden können; dies war uns aus ökonomischen Gründen leider nicht möglich.

## **Limitationen**

Die vorliegende Studie weist einige methodische Limitationen auf. Zwei der Hauptlimitationen sind die relativ geringe Gruppengröße und die Beschränkung auf zwei Patientenkollektive. Die Gruppengröße basierte auf einer im Vorfeld durchgeführten Fallzahlanalyse, die auf einer von zwei primären Endpunkten beruhte, aber – wie diskutiert - auch für den anderen sekundären Endpunkt zu einer vergleichbaren Gruppengröße geführt hätte. Die Beschränkung auf zwei Kollektive sollte mit Blick auf die Blutungsursachen einerseits zur Homogenisierung des Kollektives und mit Blick auf die Transportwege (Rohrpost vs. Personengebundenen Transport) andererseits zu zwei vergleichbaren gleichgroßen Gruppen führen. Die gruppenübergreifend geringe Ergebnisvarianz und der vergleichbare Unterschied zwischen den Ergebnissen der untersuchten Methoden weisen darauf hin, dass die Gruppengrößen ausreichend bemessen waren. Die Aussagekraft der Studie hätte davon profitiert, wenn mehr Patienten eingeschlossen worden wären, deren INR-Werte im therapierelevanten diagnostischen Randbereich ( $\text{INR} > 2$ ) gelegen hätten, denn insbesondere bei diesen Patienten ist eine rasche und reliable INR-Diagnostik von besonderer Relevanz.

Eine weitere methodische Limitation dieser Studie ist die fehlende Untersuchung einer Assoziation zwischen INR-Werten und klinischen Endpunkten wie dem Blutverlust oder der Transfusionsrate allogener Blutprodukte. Die Assoziation zu untersuchen hätte vorausgesetzt, dass das Kollektiv noch einheitlicher und nicht hämorrhagisch, sondern auch definitiv koagulopathisch gewesen wäre – hierfür wären die Kollektive „Mit Vitamin K – Antagonisten antikoagulierte Polytrauma-Patienten“ oder „rupturiertes Bauch-Aortenaneurysma“ möglicherweise besser geeignet gewesen. Die Assoziation „INR – klinischer Endpunkt“ zu untersuchen war kein Ziel der vorliegenden Studie – wir fokussierten stattdessen auf die Methodik zur INR-Messung.

Trotz der aufgezeigten methodischen Limitationen ist unsere Studie von klinischer Relevanz. In der Zusammenschau zeigt unsere Studie, dass die Ergebnisse von INR-Messungen in Abhängigkeit der verwendeten Messmethoden voneinander abweichen können. Trotz des diskreten Unterschiedes ist die diagnostische Qualität der Teststreifen-basierten POC-Diagnostik jedoch als ähnlich zu bewerten und sie könnten somit eine sinnvolle Erweiterung des diagnostischen Portfolios in der Behandlung von Patienten mit Hämorrhagie bzw. Koagulopathie sein um eine zügige und bedarfsgerechte (Hämo)therapie einzuleiten.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war es einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von konventioneller versus Teststreifen-basierter INR-Messung zu untersuchen und die Analysedauern der beiden Methoden zu vergleichen. Wir haben in dieser prospektiven Mono-Center Studie 24 hämorrhagische Patienten und Patientinnen inkludiert und aus infrastrukturellen Gesichtspunkten in zwei Gruppenkollektive aufgeteilt. Das eine Studienkollektiv bildeten 12 hämorrhagische Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt. Die Blutproben dieser Patientinnen wurden mittels einem personengebundenen Transportdienst in das Zentrallabor der Universitätsklinik geliefert. Das zweite Gruppenkollektiv bildeten 12 Patienten aus dem Schockraum der zentralen Notaufnahme. Die Blutproben dieses Kollektivs wurden mittels Rohrpost direkt in das Zentrallabor übermittelt. Wir untersuchten mittels konventioneller Gerinnungsdiagnostik und mittels Teststreifen-basierter POC-Diagnostik (CoaguChek II Pro®, PT Test, Roche Diagnostics AG) die INR eines jeden Patienten. Zudem erfolgte die Erfassung von Transport- und Analysedauer. Für die Auswertung der Daten errechneten wir die Spearman-Korrelationskoeffizienten sowohl auf Gruppenebene als auch für das Gesamtkollektiv und führten eine Bland-Altman Analyse zum direkten Methodenvergleich durch.

Es zeigte sich, dass die mittels POCT ermittelte INR im Gesamtkollektiv signifikant mit den im Zentrallabor gemessenen Werten korreliert ( $r=0,79$ ). Auch auf Gruppenebene zeigte sich in Gruppe 1 (Schockraum)  $r=0,91$  und in Gruppe 2 (Kreißsaal)  $r=0,83$  eine signifikante Korrelation. Die Bland-Altman Analyse ergab, dass die Ergebnisse der Teststreifen-basierten POC-Methode um  $0,082$  ( $SD\pm 0,19$ ) niedriger waren als die Ergebnisse der konventionellen Gerinnungstests. Die Untersuchung der Analyse- und Transportzeiten brachte hervor, dass die Bereitstellungsdauer der POC-Messmethode signifikant kürzer war ( $2$  ( $1,04/2,85$ ) Minuten) als die Dauer bis zur elektronischen Ergebnisbereitstellung nach laboranalytischen Untersuchungen ( $58,2$  ( $38,28/88$ ) Minuten). Es ergab sich zudem, dass die Transportdauer mittels Rohrpost mit  $8$  ( $3,25/10,1$ ) Minuten signifikant kürzer war als die des personengebundenen Transportdienstes  $18,5$  ( $14,5/33$ ) Minuten ( $p<0,001$ ).

Die in der Studie ermittelten konsistenten Ergebnisse lassen vermuten, dass Teststreifen-basierte Systeme als Methoden zur Notfalldiagnostik hämorrhagischer Patienten geeignet sein können, weil ihre Messergebnisse verglichen mit der klassischen

Gerinnungsdiagnostik im Zentrallabor deutlich schneller und mit vergleichbarer Ergebnisqualität vorliegen. Die Teststreifen-basierten Methoden können als diagnostische Elemente in Hämotherapie-Algorithmen eingesetzt werden und dazu beitragen, eine zeitnahe und zielgerichtete Hämotherapie umzusetzen, die sich positiv auf das klinische Ergebnis der Patienten auswirken kann.

## 6. Summary

The aim of this study was to investigate the correlation of the results of conventional versus test strip-based INR measurement and to compare the analysis times of the two methods. In this prospective mono-center study we consecutively included 24 haemorrhagic patients and divided them into two group collectives from an infrastructural point of view. The first group consisted of 12 haemorrhagic patients from the Department of Gynaecology and Obstetrics of the University Hospital Frankfurt. The blood samples of these patients were delivered to the central laboratory of the University Hospital by a personal transport service. The second group consisted of 12 patients from the central emergency room of the university hospital of Frankfurt. The blood samples from this group were sent directly to the central laboratory by pneumatic tube. We examined the INR of each patient using conventional coagulation diagnostics and test strip-based POC diagnostics (CoaguChek II Pro®, PT Test, Roche Diagnostics AG). In addition, the duration of transport and analysis was recorded. For the evaluation of the data we calculated the Spearman correlation coefficients both at group level and for the entire collective and performed a Bland-Altman analysis for direct method comparison.

It was shown that the INR determined by POCT in the total collective correlated significantly with the values measured in the central laboratory ( $r=0.79$ ). A significant correlation was also observed at group level in group 1 (shock room)  $r=0.91$  and in group 2 (delivery room)  $r=0.83$ . The Bland-Altman analysis showed that the results of the test strip-based POC method were  $0.082$  ( $SD\pm 0.19$ ) lower than the results of the conventional coagulation tests. The study of analysis and transport times showed that the analysis time of the POC method was significantly shorter (2 (1,04/2,85) minutes) than the time to electronic result retrieval after laboratory analysis (58,2 (38,28/88) minutes). It was also found that the transport time by pneumatic tube was 8 (3.25/10.1) minutes, significantly shorter than that of the personal transport service (18.5 (14.5/33 minutes) ( $p<0.001$ ).

The consistent results obtained in the study suggest that test strip-based systems may be suitable as methods for emergency diagnosis of haemorrhagic patients because their measurement results are available in the central laboratory much faster and with comparable result quality compared to classical coagulation diagnosis. The test strip-based methods can be used as diagnostic elements in haemotherapy algorithms and contribute to the implementation of timely and targeted haemotherapy, which can have a positive effect on the clinical outcome of patients.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Lindhoff-Last E. Direct oral anticoagulants (DOAC) - Management of emergency situations. *Hamostaseologie*. 2017;37(4):257-66.
2. Halmin M, Chiesa F, Vasan SK, Wikman A, Norda R, Rostgaard K, et al. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark. *Crit Care Med*. 2016;44(3):468-77.
3. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B. Acute traumatic coagulopathy in severe injury: incidence, risk stratification, and treatment options. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(49):827-35.
4. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1852-3.
5. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016;128(8):1043-9.
6. Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):323-33.
7. Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2001;13(6):595-603.
8. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1342-51.
9. MacLeod JB, Winkler AM, McCoy CC, Hillyer CD, Shaz BH. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): prevalence across the injury spectrum. *Injury*. 2014;45(5):910-5.
10. Stanworth SJ, Davenport R, Curry N, Seeney F, Eaglestone S, Edwards A, et al. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *Br J Surg*. 2016;103(4):357-65.
11. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):478-85.

12. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):98.
13. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmugge M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM(R)) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(1):36-41.
14. Winearls J, Reade M, Miles H, Bulmer A, Campbell D, Gorlinger K, et al. Targeted Coagulation Management in Severe Trauma: The Controversies and the Evidence. *Anesth Analg*. 2016;123(4):910-24.
15. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gutl M, Perger P, Fries D, et al. Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care. *Der Anaesthesist*. 2007;56(6):604-11.
16. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British journal of haematology*. 2006;135(5):634-41.
17. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):1919-25.
18. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2):Cd010438.
19. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl International*. 2007;104(21):A-1489.
20. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(6):83-91.
21. Kalcik M, Yesin M, GURSOY MO, Gunduz S, Karakoyun S, Astarcioglu MA, et al. Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(2):187-94.



22. Beynon C, Jakobs M, Rizos T, Unterberg AW, Sakowitz OW. Rapid bedside coagulometry prior to urgent neurosurgical procedures in anticoagulated patients. *British journal of neurosurgery*. 2014;28(1):29-33.
23. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(6):332-95.
24. Brenner T, Hofer S. Point-of-care-testing and haemostaseological treatment algorithms. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2013;48(5):336-45.
25. Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(51-52):A-2422.
26. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(2):394-401.
27. Mitra B, O'Reilly G, Collecute M, Cameron PA, Phillips L, Davis A. Prospective comparison of point-of-care international normalised ratio measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2012;24(4):363-8.
28. Lier H. ESA-Empfehlungen zum Management perioperativer Blutungen – 1. Aktualisierung. *JC AINS*. 2018;7(01):52-6.
29. Grottke O, Spahn DR, Rossaint R. Behandlung von polytraumatisierten Patienten. *Der Anaesthesist*. 2011;60(6):546-54.
30. Level 3 guideline on the treatment of patients with severe/multiple injuries : AWMF Register-Nr. 012/019. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2018;44(Suppl 1):3-271.
31. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Fullenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2019;269(5):794-804.
32. Wool GD. Benefits and Pitfalls of Point-of-Care Coagulation Testing for Anticoagulation Management: An ACLPS Critical Review. *American journal of clinical pathology*. 2019;151(1):1-17.

33. Houry S, Georgeac C, Hay JM, Fingerhut A, Boudet MJ. A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. The French Associations for Surgical Research. *American journal of surgery*. 1995;170(1):19-23.
34. Janvier G. Preoperative evaluation of hemorrhagic risk. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 1998;17 Suppl 1:2-5.
35. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, Maegaard M, Sorensen B. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(3):563-9.
36. Plesch W, van den Besselaar AM. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(1):20-5.
37. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thrombosis research*. 2008;123(2):381-9.
38. Biasiolo A, Rampazzo P, Furnari O, Filippi B, Pengo V. Comparison between routine laboratory prothrombin time measurements and fingerstick determinations using a near-patient testing device (Pro-Time). *Thrombosis research*. 2000;97(6):495-8.
39. Hur M, Kim H, Park CM, La Gioia A, Choi SG, Choi JH, et al. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *BioMed research international*. 2013;2013:213109.
40. Moiz B, Rashid A, Hasan M, Jafri L, Raheem A. Prospective Comparison of Point-of-Care Device and Standard Analyzer for Monitoring of International Normalized Ratio in Outpatient Oral Anticoagulant Clinic. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(7):1153-8.
41. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(2):251-60.
42. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Shiach C, et al. Reliability of international normalised ratios from two point of care test

- systems: comparison with conventional methods. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7405):30.
43. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva anesthesiologica*. 2007;73(7-8):401-15.
  44. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *The Journal of trauma*. 2006;60(6 Suppl):S51-8.
  45. Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox sanguinis*. 2003;84(4):251-5.
  46. Lundberg GD. Adding outcome as the 10th step in the brain-to-brain laboratory test loop. *American journal of clinical pathology*. 2014;141(6):767-9.
  47. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e258-e71.
  48. Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, Van Belle G, Fox EE, Cotton BA, et al. Earlier time to hemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: Results from the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratio trial. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2019;87(2):342-9.
  49. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Barnes P, Cox JL, et al. On-site prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and platelet count. A comparison between whole blood and laboratory assays with coagulation factor analysis in patients presenting for cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1994;80(2):338-51.
  50. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72(4):519-31.
  51. Dotsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(3):402-10.

52. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1179-91.
53. Straub N, Bauer E, Agarwal S, Meybohm P, Zacharowski K, Hanke AA, et al. Cost-Effectiveness of POC Coagulation Testing Using Multiple Electrode Aggregometry. *Clinical laboratory*. 2016;62(6):1167-78.
54. Hanke A, Herold U, Jakob H, Goerlinger K. A pilot study on transfusion rate, hospitalisation and economics after implementation of thrombelastometry for point-of-care coagulation management in aortic arch replacement after acute type A dissection. *Appl Cardiopulmon Pathophysiol*. 2009;13:179-84.
55. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33:1266-71.
56. Kaushal R, Bates DW, Franz C. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med*. 2007;35:2479-83.
57. Shander A. Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications. *Surgery*. 2007;142:20-5.
58. Mistral T, Boue Y, Bosson JL, Manhes P, Greze J, Brun J, et al. Performance of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2017;25(1):59.
59. Donaldson M, Sullivan J, Norbeck A. Comparison of International Normalized Ratios provided by two point-of-care devices and laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2010;67(19):1616-22.
60. Toulon P, Metge S, Hangard M, Zwahlen S, Piaulenne S, Besson V. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *International journal of laboratory hematology*. 2017;39(5):458-68.
61. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Scientific reports*. 2014;4:3868.

62. Nissen PH, Wulff DE, Topping N, Hvas AM. The impact of pneumatic tube transport on whole blood coagulation and platelet function assays. *Platelets*. 2018;29(4):421-4.
63. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81(2):360-5.
64. Green L, Knight M, Seeney F, Hopkinson C, Collins PW, Collis RE, et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study. *British journal of haematology*. 2016;172(4):616-24.
65. Gillissen A, van den Akker T, Caram-Deelder C, Henriquez D, Bloemenkamp KWM, de Maat MPM, et al. Coagulation parameters during the course of severe postpartum hemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. *Blood advances*. 2018;2(19):2433-42.
66. Peralta R, Thani HA, Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Current opinion in critical care*. 2019;25(6):668-74.
67. Ozturk M, Ipekci A, Kiyak SK, Akdeniz YS, Aydin Y, Ikizceli I, et al. Bleeding Complications in Warfarin-Treated Patients Admitted to the Emergency Department. *Journal of clinical medicine research*. 2019;11(2):106-13.
68. Kobayashi LM, Brito A, Barmparas G, Bosarge P, Brown CV, Bukur M, et al. Laboratory measures of coagulation among trauma patients on NOAs: results of the AAST-MIT. *Trauma surgery & acute care open*. 2018;3(1):e000231.
69. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(46):776-83.
70. Greenway A, Ignjatovic V, Summerhayes R, Newall F, Burgess J, DeRosa L, et al. Point-of-care monitoring of oral anticoagulation therapy in children. Comparison of the CoaguChek XS system with venous INR and venous INR using an International Reference Thromboplastin preparation (rTF/95). *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(1):159-65.
71. Schmidt DE, Chaireti R, Bruzelius M, Holmstrom M, Antovic J, Agren A. Correlation of thromboelastography and thrombin generation assays in warfarin-treated patients. *Thrombosis research*. 2019;178:34-40.

72. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of Haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational Elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC anesthesiology*. 2017;17(1):146.
73. David JS, Durand M, Levrat A, Lefevre M, Rugeri L, Geay-Baillat MO, et al. Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2016;81(2):319-27.
74. Dunham CM, Rabel C, Hileman BM, Schiraldi J, Chance EA, Shima MT, et al. TEG(R) and RapidTEG(R) are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: a prospective cohort study. *Thrombosis journal*. 2014;12(1):4.
75. Casado-Mendez M, Fernandez-Pacheco J, Arellano-Orden V, Rodriguez-Martorell FJ, Diaz-Martin A, Pastor de Las Heras A, et al. Relationship of thromboelastography and conventional clotting test values with severe bleeding in critically ill patients with coagulopathy: A prospective study. *International journal of laboratory hematology*. 2019;41(5):671-8.

## 8. Anhang

### 8.1 Case report form



#### Case Report Form

#### Untersuchung zur Dauer von Point of Care Testen (POCT) und konventioneller Zentrallabor Analytik in der innerklinischen Patientenversorgung

Patientencode:  DATUM (JJJJMMTT)_Letzte drei Zahlen der Fallnummer  CODE: _____  Bsp.: 20170715_524
--

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Geschlecht: \_\_\_\_\_ [m/w]  
Gewicht: \_\_\_\_\_ [kg]  
Größe: \_\_\_\_\_ [cm]  
Auftragsnummer: \_\_\_\_\_  
PID: \_\_\_\_\_

1.) Probenentnahme abgeschlossen um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Probematerial: <input type="checkbox"/> venös   <input type="checkbox"/> arteriell   <input type="checkbox"/> aus Katheter   <input type="checkbox"/> Punktion Sonstiges:
--

2.a) Konventionelle Analyse – Schockraum Proben mit Rohrpost versendet um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Eingang im Labor um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Ergebnisse in Lauris verfügbar um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss]
---

2.b) Konventionelle Analyse – Gynäkologie Transport bestellt um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Proben abgeholt um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Eingang im Labor um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Ergebnisse in Lauris verfügbar um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss]
--

3.) POC Analyse – Schockraum UND Gynäkologie Analyse gestartet um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Analyse abgeschlossen um: ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss] Analysefehler aufgetreten: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Anzahl an durchgeführten Analysen _____ [Anzahl] Eintrag in elektr. Patientenakte ____ : ____ : ____ [hh:mm:ss]
--

**DOKUMENTATION der Gerinnungspräparate/Blutverlust auf der Rückseite ►**

**Bitte wenden !!!**

CRF - Untersuchung zur Dauer von Point of Care Testen (POCT) und konventioneller Zentrallabor Analytik in der innerklinischen Patientenversorgung  
Version 4. vom 28.11.2017

#### 4.) Blutverlust / Gerinnungspräparate:

##### A) VOR Blutentnahme:

Blutverlust: \_\_\_\_\_ [ml]  
 EK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 FFP: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 TK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 Fibrinogen: \_\_\_\_\_ [g]  
 DDAVP: \_\_\_\_\_ [µg]  
 TXA: \_\_\_\_\_ [g]  
 PPSB: \_\_\_\_\_ [I.E.]  
 rVIIa: \_\_\_\_\_ [mg]

##### B) ZWISCHEN Blutentnahme und POC Ergebnis:

Blutverlust: \_\_\_\_\_ [ml]  
 EK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 FFP: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 TK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 Fibrinogen: \_\_\_\_\_ [g]  
 DDAVP: \_\_\_\_\_ [µg]  
 TXA: \_\_\_\_\_ [g]  
 PPSB: \_\_\_\_\_ [I.E.]  
 rVIIa: \_\_\_\_\_ [mg]

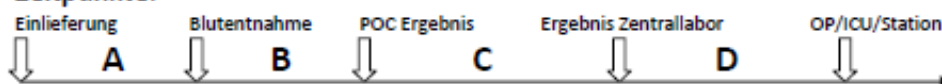
##### C) ZWISCHEN POC Ergebnis und Laborergebnis:

Blutverlust: \_\_\_\_\_ [ml]  
 EK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 FFP: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 TK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 Fibrinogen: \_\_\_\_\_ [g]  
 DDAVP: \_\_\_\_\_ [µg]  
 TXA: \_\_\_\_\_ [g]  
 PPSB: \_\_\_\_\_ [I.E.]  
 rVIIa: \_\_\_\_\_ [mg]

##### D) NACH Laborergebnis:

Blutverlust: \_\_\_\_\_ [ml]  
 EK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 FFP: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 TK: \_\_\_\_\_ [Stk.]  
 Fibrinogen: \_\_\_\_\_ [g]  
 DDAVP: \_\_\_\_\_ [µg]  
 TXA: \_\_\_\_\_ [g]  
 PPSB: \_\_\_\_\_ [I.E.]  
 rVIIa: \_\_\_\_\_ [mg]

##### Zeitpunkte:



Bei Fragen bitte an folgende Personen wenden:

Dr. Raimann – KAIS (171792)      Jennewein – GYN (170204)  
 Prof. Weber – KAIS (179777)      PD Dr. Lustenberger – UCH (171471)



## 8.2 Aufklärung/Einwilligung

### Informationen und Einverständniserklärung für gesetzlichen Vertreter

#### Untersuchung zur Dauer von Point of Care Testen (POCT) und konventioneller Zentrallabor Analytik in der innerklinischen Patientenversorgung

Sehr geehrte gesetzliche Vertreterin,  
sehr geehrter gesetzlicher Vertreter,

die von Ihnen vertretene Person befindet sich in stationärer Behandlung im Universitätsklinikum Frankfurt. Auf Grund der Erkrankung ist es notwendig zeitnah wichtige Parameter der Blutgerinnung zu bestimmen, da unter Umständen die Gabe von Gerinnungsprodukten notwendig ist.

Jeder Patient erhält hierfür eine Blutanalyse im jeweils zuständigen Labor.

Im Anschluss an die Analyse werden die Ergebnisse elektronisch übermittelt.

Probentransport, Analyse und das Bereitstellen der Ergebnisse kosten jedoch Zeit. Gerade bei der Versorgung von Notfallpatienten ist Zeit ein wichtiger Faktor, um eine schnelle, zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

Neben der Routine-Laboranalyse besteht die Möglichkeit bestimmte Parameter im Rahmen von Schnelltests zu analysieren – die hierfür benötigte Blutmenge ist geringer als 1 ml. Der Vorteil des Schnelltests ist das unmittelbare Vorliegen der Ergebnisse.

Der Zweck dieser Studie ist es die Dauer bis zum Vorliegen wichtiger Gerinnungswerte im Vergleich zwischen Schnelltest und konventioneller Laboranalyse zu untersuchen.

#### **Freiwilligkeit**

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass der von Ihnen vertretene Person dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

#### **Ablauf der Studie**

An dieser Studie werden in zwei Kliniken insgesamt 24 Personen teilnehmen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist mit einer einzigen Blutentnahme abgeschlossen, die gesamte Studie wird circa sechs Monate dauern.

Während dieser Studie wird der von Ihnen vertretene Person einmalig, zusätzlich zu der Routineabnahme, ein Blutvolumen von weniger als einem Milliliter Blut abgenommen. Da für die Routineentnahme eine Venenpunktion erfolgt, kann die für die Studie erforderliche Blutmenge ebenfalls hierüber gewonnen werden.

Sollte bereits ein entsprechender Katheter liegen, über den Blutentnahmen möglich sind, ist keine weitere Punktion nötig.

Es werden mit Hilfe des Analysegerätes der Quick/INR Wert im Blut bestimmt, der Aussagen über einen Teil des Gerinnungssystems trifft.

### **Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen**

Es bestehen keinerlei spezifische Risiken bezüglich der Teilnahme. Die Blutentnahme des zusätzlichen Blutvolumens von weniger als 1 ml erfolgt gemeinsam mit der Routineblutentnahme, sodass keine zusätzliche Punktion erforderlich ist. Die Blutmenge, die für die Untersuchung erforderlich ist, ist mit weniger als 1 ml sehr gering und birgt nicht das Risiko einer Notwendigkeit zur Fremdblutgabe. Für die von Ihnen vertretene Person ergeben sich kein Mehraufwand und auch keine zusätzlichen Belastungen.

### **Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie**

Durch die Teilnahme der von Ihnen vertretenen Person an dieser Studie entsteht ihr kein direkter Nutzen für die Gesundheit.

### **Vorzeitige Beendigung der Studie**

Sie waren eingangs darauf hingewiesen worden, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Bereitschaft widerrufen können. Hierdurch entstehen der von Ihnen vertretenen Person keine Nachteile in der ärztlichen Versorgung.

### **Ansprechpartner**

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

**Dr. med. Florian Raimann;** Assistenzarzt

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Tel.: 0151-17190152

**Lukas Jennewein;** Assistenzarzt

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Tel.: 0151-17190450

**Prof. Dr. med. Christian Weber;** Oberarzt

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Tel.: 0151-17190777

**PD. Dr. med. Thomas Lustenberger;** Oberarzt

Klinik für Hand-, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Tel.: 0151-17191095

## **8.4 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski für die Bereitstellung des Themas meiner Promotionsarbeit. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christian Weber. Ich danke ihm für die zuverlässige und lehrreiche Unterstützung insbesondere bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse sowie der Erstellung der Promotionsarbeit.

Zudem danke ich meiner Mutter Frau Ingrid Kjelstrup-Lindner sowie meinen Brüdern Herrn Christian und Fridtjof Kjelstrup und ihren Familien für deren Geduld und Unterstützung.

Diese Dissertation widme ich meinem Vater Dr. med. Reinhard Lindner in dankbarer Erinnerung an ihn und seinen bedingungslosen Glauben an mich.

## 8.5 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel: „Stellenwert der Teststreifen-basierten Analyse der INR für die Behandlung von Blutungskomplikationen“ in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt, betreut am Asklepios Klinikum Wandsbek, unter Betreuung, Anleitung und Unterstützung von Prof. Dr. Dr. Christian F. Weber, MHBA und ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

**Lindner ML**, Weber CF, Zacharowski K, Jennewein L, Lustenberger T, Raimann FJ  
Stellenwert der Teststreifen-basierten Analyse der INR für die Behandlung von Blutungskomplikationen  
HAI-Kongress, 20.09.2019, Berlin, PO 1.5

---

Hamburg den 17. Januar 2020

(Gesche Marie-Louise Lindner)