

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/51115138>

# Hemostasis management based on ROTEM® Contra

Article in *Zeitschrift für Anästhesiologie und Intensivmedizin* · May 2011

DOI: 10.1055/s-0031-1277973 · Source: PubMed

---

CITATION

1

---

READS

277

1 author:



[Beate E Kehrel](#)

University of Münster

195 PUBLICATIONS 9,125 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

# Gerinnungsoptimierung mit ROTEM®

## Contra

Beate Kehrel

**Die Thrombelastometrie/grafie wird heute bei vielen OPs als Globaltest der Gerinnung eingesetzt, und therapeutische Maßnahmen werden aus den Ergebnissen der Tests abgeleitet. Im Rahmen der Pro- und Contra-Beiträge beleuchtet dieser Artikel kritisch, warum eine patientennahe Gerinnungsoptimierung, welche allein auf Untersuchungen mit dem ROTEM® basiert, zurzeit nicht empfohlen werden kann. Die Autorin sieht dagegen einen hohen Stellenwert der Thrombelastometrie als wertvolle Ergänzungsmethode für die Diagnostik von perioperativen Gerinnungsstörungen direkt durch einen Hämostaseologen oder in enger Kooperation mit einem erfahrenen Hämostaseologen.**

**Warum patientennahe Sofortdiagnostik in der Hämostaseologie?** Intra- und perioperativ auftretende gefährliche Blutungen und thromboembolische Ereignisse im Rahmen von chirurgischen Eingriffen stellen für die behandelnden Ärzte eine große Herausforderung dar. Die Zentralisierung der Labordiagnostik, weg von den vielen kleinen Speziallaboratorien hin zu Zentrallaboratorien, ermöglichte eine kosteneffektivere Labordiagnostik.

- ▶ Dieser Trend kehrt sich heute um.
- ▶ Der Wunsch nach patientennahe Sofortdiagnostik wird immer lauter und drängender geäußert.

Auch vor der Gerinnungsdiagnostik hat dieser Trend nicht Halt gemacht. Hinter dem Trend steht in erster Linie die Vorstellung, dass eine patientennahe Sofortdiagnostik, auf dem Weg über eine kurzfristigere und gezieltere, ärztliche Therapie-maßnahme, dem Patienten nachhaltig nutzt [1]. Zusätzlich mögen auch Motivationen, wie dass der Behandler auch die Diagnostik gern in eigener Hand haben möchte oder dass ein neuer Diagnostiktrend die Durchführung vieler kleiner Studien erlaubt (Stichwort Habilitationsmaschine), eine gewisse Rolle spielen.

**Über 60 Jahre Thrombelastografie** 1948 publizierte Prof. Dr. Hellmut Hartert seine geniale Methode zur Messung der Gerinnselfestigkeit mittels Thrombelastografie [2]. Die Thrombelastografie war seit dem eine von vielen Hämostaseologen genutzte Ergänzungsmethode für die Diagnostik von Gerinnungsstörungen. Aus rechtlichen Gründen heißt das Verfahren mit dem ROTEM heute Thrombelastometrie und nicht mehr Thrombelastografie. Später fand die Thrombelastometrie Einzug in Operationssäle – als Globaltest zur patientennahen Gerinnungsanalyse durch Anästhesisten und Chirurgen.

**Funktionsprinzip** In die Vollblutprobe taucht ein Stempel ein, welcher gefedert mit einem Aufnahmesystem verbunden ist. Gemessen wird die Fähigkeit des Blutes/Gerinnselfestigkeit, die Drehbewegung des Stempels zu vermindern [3]. Während der Messung erfolgt eine kontinuierliche grafische Aufzeichnung der Gerinnselfestigkeit. An dieser Aufzeichnung können wichtige Parameter abgelesen werden:

- ▶ die Gerinnungszeit (CT), definiert als die Zeit von Beginn der Messung bis zum Einsatz der Gerinnung
- ▶ die Gerinnselfestigkeit (CFT), definiert als die Zeit ab Beginn der Gerinnung bis eine

### Glossar

|        |                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------|
| ADP    | Adenosin-Diphosphat                                     |
| APTEM  | Aktivierung wie EXTEM + Blockade der Fibrinolyse        |
| CFT    | „Clot Formation Time“, Gerinnselfestigungszeit          |
| CT     | „Coagulation Time“, Gerinnungszeit                      |
| EXTEM  | Aktivierung der Gerinnung im TEM durch Tissue-Faktor    |
| FIBTEM | Aktivierung wie EXTEM + Blockade der Thrombozyten       |
| HEPTEM | Aktivierung wie INTEM + Blockade des Heparins           |
| INR    | „International Normalized Ratio“                        |
| INTEM  | Aktivierung der Gerinnung im TEM durch die Kontaktphase |
| MFC    | „Maximum Clot Firmness“, Gerinnselfestigkeit            |
| ROTEM  | Rotationsthrombelastometrie                             |
| TEM    | Thrombelastometrie                                      |

Gerinnselfestigkeit erreicht wird, welche in der Aufzeichnung 20 mm entspricht

- ▶ die Gerinnselfestigkeit (MFC), definiert als die maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels
- ▶ die Stabilität des Gerinnsels oder die Fibrinolyse, wiedergegeben in der maximalen Lyse (%)

#### Differenzialdiagnose durch verschiedene Tests

Die Möglichkeit, Störungen der Gerinnung zu differenzieren, wurde verbessert durch:

- ▶ Einsatz von aktivierenden oder hemmenden Substanzen wie Tissue-Faktor/Gewebsaktivator im EXTEM,
- ▶ Aktivatoren der Kontaktphase im INTEM,
- ▶ Verdeutlichung der Bedeutung des Fibrinogens durch Blockade des thrombozytären Zytoskeletts (Zytochalin D) im FIBTEM,
- ▶ Blockade der Fibrinolyse zur Darstellung des hemmbaren fibrinolytischen Anteils des EXTEM im APTEM und
- ▶ Zusatz von Heparinase zur Erfassung einer Heparinwirkung im HEPTM [4].

**Fragen, die das ROTEM beantworten soll** Das ROTEM wurde und wird für ganz unterschiedliche Fragestellungen benutzt.

- ▶ So versucht man prä- und intraoperativ eine **zukünftige** Blutungsneigung [5] oder Thrombosegefährdung [6] abzuschätzen.
- ▶ Andererseits wird die Thrombelastometrie zur intra- und postoperativen Analyse einer **akuten** Blutung/Blutungsneigung und einer **akuten** Thrombosegefährdung genutzt.

Die Messung soll dabei eine sichere Grundlage für die Therapieentscheidung liefern.

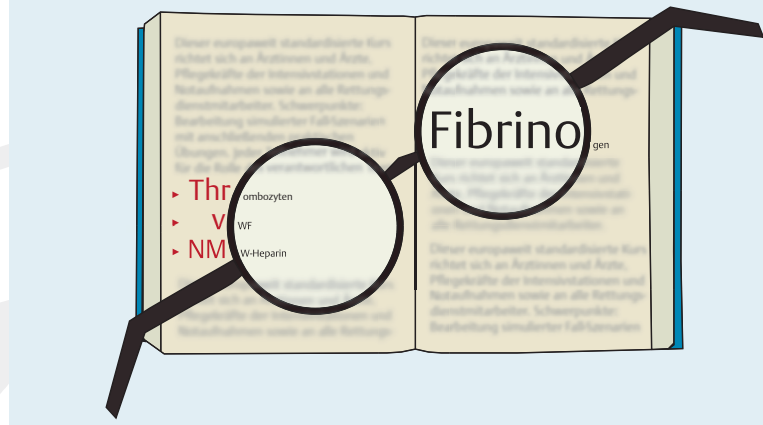
#### Thrombelastometrie: Was können wir messen?

Die Stärke der Thrombelastometrie liegt in der Erkennung von Fibrinogen-Mangelzuständen. Da es bei einem großen Blutverlust oder einer Hämodilution frühzeitig zu einer kritischen Grenze für das Fibrinogen kommt als für andere Gerinnungsfaktoren, weist die Methodik eine schnelle und zuverlässige negative Prädikation einer Blutungsneigung infolge von Blutverlust bzw. Hämodilution auf [7, 8].

- ▶ Da es auch für erfahrene Anästhesisten und Chirurgen oft schwierig ist, einen Blutverlust abzuschätzen [9], ist das ROTEM dabei hilfreich.
- ▶ Auch das Auflösen eines Gerinnsels, nach anfänglicher Bildung, kann aus der Thrombelastometrie abgelesen werden.

Der Vergleich von EXTEM und APTEM zeigt eine massive Hyperfibrinolyse an und erlaubt die Abgrenzung zu einer ausgeprägten Hypofibrinogenämie, wenn die Störung so ausgeprägt ist, dass im ROTEM keine Gerinnselfestigkeit mehr nachweisbar ist [10].

#### Blick auf die Gerinnungssituation mittels ROTEM



Bildnachweis: Beate Kehrel / Anne Lichtenheldt

**Abb. 1** Es liegt nahe, dass das ROTEM uns einen Blick auf die Gerinnungssituation des Patienten durch eine optische Brille erlaubt, welche Parameter wie Fibrinogen und Hyperfibrinolyse überdeutlich zeigt, während andere schlechter erkannt werden.

#### Thrombelastometrie – diagnostische Lücken

**Der „blinde Fleck“** Die Thrombelastometrie hat konzeptionsbedingt diagnostische Lücken. Es ist sehr wichtig, diese Limitationen des Verfahrens zu kennen und zu verstehen, dass die ROTEM-Messung nur einen Teilaspekt der Gerinnungsvorgänge im Patienten erfasst [10].

- ▶ Allzu gern ist man geneigt zu glauben, dass Normalwerte im ROTEM mit einer normalen Hämostase im Patienten gleichzusetzen sind.

Der „blinde Fleck“ der Thrombelastometrie als Methode der „Globalgerinnungsdiagnostik“ liegt insbesondere in der Erfassung der primären Hämostase [10]. Hier werden Störungen entweder nicht oder nicht ausreichend sicher erkannt.

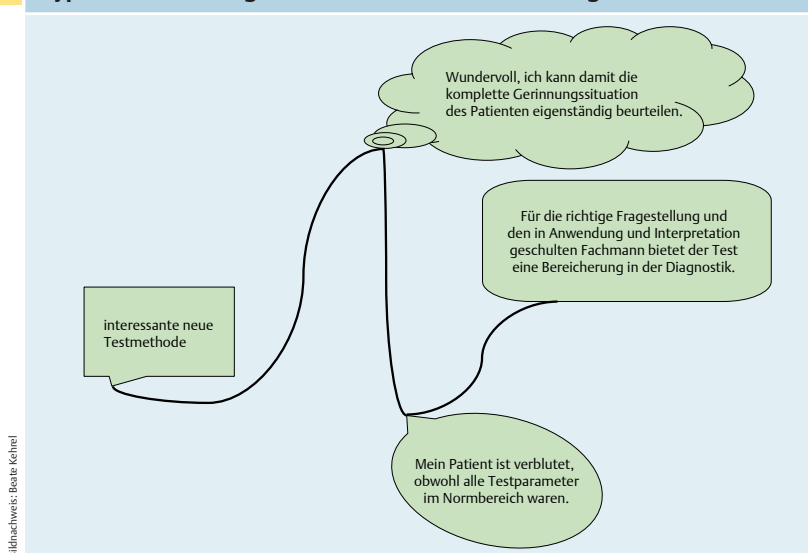
**Voraktivierung von Thrombozyten** Aber gerade Störungen der primären Hämostase treten in der perioperativen Phase besonders gehäuft auf. So schädigen z.B. Herz-Lungen-Maschinen die Thrombozyten erheblich.

- ▶ Eine Voraktivierung am falschen Ort führt dabei u.a. zu einem Verlust der Granula-Inhaltstoffe.

Thrombozyten, welche aber ihr „Pulver schon teilweise verschossen“ haben, sind keine guten Abwehrwaffen gegen Blutungen mehr. Zudem führt eine Voraktivierung der Thrombozyten durch Trauma, OP-Maßnahmen oder künstliche Oberflächen zu einer Desensibilisierung der Rezeptoren auf den Thrombozyten für ADP und Thrombin.

**Von-Willebrand-Faktor** Eine Störung des Von-Willebrand-Faktors (Konzentration, Funktion) kann angeboren sein oder aber auch z.B. durch Herzunterstützungssysteme oder Herzklappenersatz erworben. Ein Hinweis auf eine Störung des Von-Willebrand-Faktors aus der Thrombelas-

## Hypothetische Erfolgskurve eines „Global“-Gerinnungstests



Bildnachweis: Beate Kohnel

**Abb. 2** Das ROTEM kann die Labordiagnostik der Gerinnung nicht ersetzen, sondern nur ergänzen. Die Abbildung zeigt provokativ die persönliche Sicht der Autorin zum Stellenwert der ROTEM-Diagnostik.

tometrie ist nur in Einzelfällen bei zugleich massivem Faktor-VIII-Aktivitätsmangel möglich.

### Was kann im ROTEM übersehen werden?

- Der Einfluss der Strömungsdynamik des Blutes auf die Funktion des Von-Willebrand-Faktors und der Thrombozyten wird bei der Thrombelastometrie nicht berücksichtigt.
- Auch werden die Wirkungen der am häufigsten benutzten Anti-Platelet-Drugs, des Aspirins und der ADP-Rezeptorantagonisten vom ROTEM nicht erfasst [10]. Selbst GPIIb/IIIa-Antagonisten führen in therapeutischen Dosen nicht zwingend zu „pathologischen“ Werten im ROTEM.
- Ebenso werden die meisten Thrombozytopathien nicht erkannt, wie ein mäßig ausgeprägter Morbus Glanzmann oder eine Storage-Pool-Erkrankung.
- Auch ein Defekt in der Fähigkeit der Thrombozyten, an der verletzten Gefäßwand zu adhären, wird nicht erkannt.

**Cave** Eine ausgeprägte Thrombozytopenie geht in die durch ROTEM gemessene Gerinnselfestigung ein. Diese kann aber durch Zusatz von erhöhten Mengen Fibrinogen kaschiert werden [10].

### Effekt von Marcumar mit ROTEM nicht abschätzbar

Auch bei Störungen außerhalb der primären Hämostase zeigt die Thrombelastometrie Lücken:

- So korrelieren Quick/INR bei Marcumarpatienten nur schlecht mit der Gerinnselfestigung und -festigkeit im ROTEM.

Eine am Universitätsklinikum Marburg durchgeführte Dissertation zeigt, dass selbst der Effekt von Marcumar mit dem ROTEM nicht eindeutig abgeschätzt werden konnte [11]. Vereinzelt hatten Patienten mit sehr hoher INR im ROTEM eine normale Gerinnungszeit (CT).

### Keine Aussage über zukünftige Blutungen möglich

Die diagnostischen Lücken des ROTEM machen klar, warum die Thrombelastometrie nicht verwendet werden kann, um eine zukünftige Blutungsneigung zu prognostizieren. Unbestritten für die präoperative Abschätzung einer zukünftigen Blutungsneigung ist dagegen der Wert einer sorgfältigen Eigen- und Familienanamnese.

- Die Verwendung des ROTEM als „Globaltest“ zur Absicherung führt zur Gefahr der trügerischen Sicherheit, welche dem Patienten Schaden zufügen kann.

Roizen beschreibt diese Gefahr der präoperativen Analytik eindringlich [12].

### Spiegelt die Thrombelastometrie die Gerinnungssituation im Patienten 1:1 wider?

**Fibrinogen im Fokus** Wie oben erwähnt, ist die Gerinnselfestigkeit in besonders hohem Maße vom Fibrinogengehalt des Blutes abhängig.

- Daher überrascht es nicht, dass angeborene oder erworbene Fibrinogenmängel mit dem ROTEM besonders gut erfasst werden können.
- Auch der Einfluss von kolloidalen Volumenersatzmitteln auf das Fibrinogen wird durch ROTEM besser erkannt als durch konventionelle Standardlabormethoden.

Warum dies so ist, wurde noch nicht ausreichend geklärt. Der negative Einfluss von kolloidalen Volumenersatzmitteln auf das Fibrinogen sollte Hinweis für die Forschung und Industrie sein, bessere Volumenersatzmittel zu entwickeln.

Stutzig macht in diesem Zusammenhang, dass der übliche Substitutionstrigger für Fibrinogen, welcher aus dem ROTEM abgeleitet wird, mehr als doppelt so hoch liegt, wie der von der Bundesärztekammer in ihren Leitlinien angegebene Wert von  $<1,5 \text{ g/l}$  [13, 14].

### Blutung gestoppt, Thrombose provoziert?

Es liegt nahe, dass das ROTEM uns einen Blick auf die Gerinnungssituation des Patienten durch eine optische Brille erlaubt, welche Parameter wie Fibrinogen und Hyperfibrinolyse überdeutlich zeigt, während andere schlechter erkannt werden (Abb. 1).

- Die auf das ROTEM gestützten Off-Label-Substitutionen mit extrem hohen Fibrinogenkonzentrationen stillen zwar, wie viele Studien gezeigt haben, die Blutungsneigung des Patienten – wir wissen aber noch nicht mit Sicherheit, ob nicht durch diese „Substitution“ eine erhöhte Thrombosegefahr induziert wird.

Die „Northwick Park Heart“-Studie [15] und die „ECAT“-Studie [16] haben gezeigt, dass eine Hyperfibrinogenämie ein Prädiktor für einen zukünftigen Myokardinfarkt bei Patienten mit KHK und Angina pectoris ist. Es ist dringend notwendig, die

Indikation, Effektivität, Dosierung und mögliche unerwünschte Wirkungen der aus ROTEM deduzierten Therapie mit Fibrinogen in kontrollierten, multizentrischen, prospektiven Studien zu untersuchen. Flapsig gesagt:

- Wir können uns nicht auf die Sichtweise beschränken, dass Anästhesisten und Chirurgen die intra- und postoperativen Blutungen stillen, aber die thrombotischen Ereignisse vom „lieben Gott“ kommen.

### Qualitätsmanagement und Kosten



**Qualitätsmanagement** Der routinemäßige patientennahe Einsatz des ROTEM im klinischen Alltag ist, wie bei allen patientennahen Laboruntersuchungen, problematisch [17]. Die Standardisierung und Qualitätssicherung der OP-nahen Thrombelastometrie stellen insbesondere bei wechselnden Bedienern eine große Herausforderung dar.

- Im Regelfall ist das übliche Qualitätsmanagement im Speziallabor wesentlich besser [18–20]. Besonders problematisch ist, dass nicht jeder im OP arbeitende Arzt, welcher das Gerät potenziell bedient, genügend Kenntnisse hat, die Befunde korrekt zu interpretieren und alle Variablen zu erfassen, welche im Einzelfall zu verfälschten Ergebnissen führen.

Es ist unabdingbar, die Bedienung des Gerätes in die Hand einiger weniger erfahrener Mitarbeiter zu legen und bei der Interpretation der Ergebnisse eng mit Hämostaseologen zusammenzuarbeiten. In einem Krankenhaus, in dem dies nicht gewährleistet ist, sollte ROTEM nicht patientennah genutzt werden.

### Kostenersparnis oder Antreiben der Kosten?

Das ROTEM kann die Labordiagnostik der Gerinnung nicht ersetzen, sondern nur ergänzen. Die  Abb. 2 zeigt provokativ die persönliche Sicht der Autorin zum Stellenwert der ROTEM-Diagnostik.

- Im Bereich Diagnostik werden durch ROTEM keine Kosten gespart.

Das hämostaseologische Fachlabor muss weiterhin im Krankenhaus bestehen bleiben und die Kosten für Verbrauchsmittel, Reagenzien und Personal zur Bedienung des ROTEM müssen zusätzlich bezahlt werden.

- Die Verwendung des ROTEM als patientennahe „Globaltest“ der Gerinnung hat zu einem sprunghaften Anstieg der Therapie mit Fibrinogen geführt. Ob diese Kosten gerechtfertigt sind, muss erst eine Kosten-Nutzen-Analyse zeigen.

Es fehlt in diesem Zusammenhang auch eine kontrollierte, prospektive Untersuchung, welche die Kosten der ROTEM-geleiteten Therapie mit den Kosten der Therapie vergleicht, welche ohne Kenntnis von ROTEM-Daten durchgeführt wird.

### Fazit

Der medizinische Nutzen der ROTEM-gesteuerten Therapie von Gerinnungsstörungen muss in kontrollierten, prospektiven, multizentrischen Studien kritisch hinterfragt werden. Insbesondere fehlen bisher Studien, welche untersuchen, ob ein Patient durch ROTEM-gesteuerte Therapie von Gerinnungsstörungen einen Nutzen hat – oder ob ihm eine solche Therapie nicht vielleicht auch Schaden kann. Vergleichsweise harte Parameter wie die Länge des Krankenhausaufenthaltes, die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die Mortalität sollten dabei erfasst werden. Erst wenn solche Daten zur Verfügung stehen, kann eine Kosten-Nutzen-Analyse erfolgen und möglicherweise eine generelle Empfehlung dieser Diagnostik-Methode gegeben werden. ◀

## Kernaussagen

- Grundsätzlich ist die Thrombelastometrie mittels ROTEM für die richtige Fragestellung und den in Anwendung und Interpretation geschulten Fachmann eine Bereicherung der Diagnostik. Aber:
  - Patientennahe Diagnostik mit ROTEM im OP führt nicht zu Kostensenkung, sondern treibt die Kosten weiter an.
  - Das ROTEM ist zur prä- und intraoperativen Abschätzung einer zukünftigen Blutungsneigung oder Thrombosegefährdung nicht geeignet.
  - ROTEM ist als allein stehender Globaltest nicht in der Lage, alle Ursachen für Blutungsneigungen aufzuzeichnen; wesentliche Ursachen werden übersehen.
  - ROTEM spiegelt die Veränderungen der Hämostase im Patienten nicht 1:1 wider.
  - Nur in seltenen Fällen sind Anwender und Auswerter der ROTEM-Analytik geschulte Hämostaseologen. Daher ist unbedingt eine Zusammenarbeit zwischen dem Personal im OP und den Hämostaseologen notwendig. Nicht Konkurrenz, sondern vertrauensvolle Kooperation ist hier das Motto.
  - Es fehlen prospektive, kontrollierte und möglichst multizentrische Studien, die belegen, dass eine ROTEM-basierte Therapie von Gerinnungsstörungen dem Patienten hinsichtlich harter Parameter wirklich nutzt und nicht schadet.
  - Erst nach solchen Untersuchungen kann eine Kosten-Nutzen-Analyse erfolgen.
  - Daher sollte eine ROTEM-basierte Diagnostik zur Optimierung der therapeutischen Maßnahmen zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich in prospektiven, kontrollierten Studien erfolgen, welche die Auswirkungen der ROTEM-geleiteten Therapie während und insbesondere auch nach der OP über einen längeren Zeitraum erfassen.
  - Generell sollten Laborwerte eine Therapieentscheidung immer nur unterstützen, aber nie allein als Rechtfertigung für eine Therapie dienen. Anamnese, Komorbiditäten, erwarteter Verlauf, Situation, körperliche Untersuchung, die Fragen, ob überhaupt eine verstärkte Blutung zu beobachten ist und ob der Befund plausibel ist, sollten stets berücksichtigt werden.



Prof. Dr. Beate Kehrel ist Wissenschaftlerin an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Münster. Des Weiteren leitet sie an ihrer Klinik die Abteilung für „Experimentelle und Klinische Hämostaseologie“ und hat ein zusätzliches Lehrdeputat am interdisziplinären Studiengang „Molekulare Biomedizin“ der Fachbereiche Biologie und Medizin der Westfälischen Wilhelms Universität. E-Mail: [kehrel@uni-muenster.de](mailto:kehrel@uni-muenster.de)

**Interessenkonflikt** Der Klinik der Autorin wurde für einen begrenzten Zeitraum kostenfrei für Forschungszwecke ein ROTEM-Gerät zur Verfügung gestellt. Die Autorin schließt jedoch aus, dass diese Leihgabe einen Einfluss auf den Inhalt des Artikels hat.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1277973>

## Literaturverzeichnis

- 1 Calatzis A, Heesen M, Spannagl M. Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2003; 52: 229–237
- 2 Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift* 1948; 16: 257–260
- 3 Calatzis An, Fritzsche P, Kling M, Calatzis Al, Mielke L. A new technique for fast and specific coagulation monitoring. *European Surgical Research* 1996; 28(S1): 89
- 4 Mittermayr M et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem®): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 310–316
- 5 Davidson Sj, McGrowder D, Roughton M, Kelleher AA. Can ROTEM thromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22: 655–661
- 6 Artang R, Jensen E, Pedersen F, Frandsen NJ. Thrombelastography in healthy volunteers, patients with stable angina and acute chest pain. *Thromb Res* 2000; 97: 499–503
- 7 Innerhofer P, Streif W, Kühbacher G, Fries D. Monitoring of perioperative dilutional coagulopathy using the ROTEM® analyzer: basic principles and clinical examples. *Transfus Med Hemother* 2004; 31: 244–249
- 8 Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G. Dilutional coagulopathy, an underestimated problem? *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2004; 31: 237–242
- 9 A Meiser, O Casagrande, G Skipka, H Laubenthal. Quantifizierung von Blutverlusten. Wie genau ist visuelles Schätzen und wovon hängt die Genauigkeit ab? *Der Anaesthesist* 2001; 50: 13–20
- 10 Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thrombelastometry-graphy. *Hämostaseologie* 2006; 3 (Suppl. 1): 20–29
- 11 Daraktchiev AT. Evaluation eines neuen Thrombelastographie-Verfahrens – ROTEM™ (Rotationsthrombelastometrie). Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg, 2009, Betreuer: Prof. Dr. V. Kretschmer
- 12 Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. *N Engl J Med* 2000; 342: 204–205
- 13 Bundesärztekammer, Vorstand und wiss. Beirat (Hrsg.). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4., überarb. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009
- 14 Dempfle CE et al. Impact of fibrinogen concentration in severely ill patients on mechanical properties of whole blood clots. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2008; 19: 765–770
- 15 Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–4210
- 16 Thompson SG et al. Haemostatic factors and risk of myocardial infarction of sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–641
- 17 Jahn UR, Van Aken H. Near-patient testing – point-of-care or point of costs and convenience? *Br J Anaesth* 2003; 90: 425–427
- 18 Kost GJ. Preventing medical error in point of care testing: security, validation, safeguards, connectivity. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1307–1315
- 19 Jansen RTP, Blaton V, Burnett D et al. Essential criteria for quality systems of medical laboratories. *Eur J Clin Chem Biochem* 1997; 35: 121–32
- 20 Jansen RTP, Blaton V, Burnett D et al. Additional essential criteria for quality systems of medical laboratories. *Eur J Clin Chem Biochem Clin Chem Lab Med* 1998; 35: 249–252