

Quick-Messung aus Kapillar-Blut mittels CoaguChek® oder CoaguChek® Plus

Autoren:

Walter A. Willemin
Sascha Burri
Bernhard Lämmle

Hämatologisches
Zentrallabor
der Universität,
Inselspital,
3010 Bern

Einleitung

Der sogenannte «Quick» ist eine Thromboplastinzeitmessung benannt nach Armand Quick (1), der diesen Test 1935 erstmals beschrieben hat. Der Test wird traditionell (aber fälschlicherweise) auch Prothrombinzeit (prothrombin time) genannt und ist heute eine weitverbreitete und gut etablierte Labor-Methode. Diese Thromboplastinzeit wird üblicherweise im Citratplasma bestimmt. Dies setzt eine venöse Blutentnahme sowie Zentrifugation zur Plasma-Gewinnung voraus. Eine venöse Blutentnahme verlangt entsprechend ausgebildetes Personal, eine Zentrifugation und ein entsprechendes Gerät. Zudem ist nicht selten eine venöse Blutentnahme aus Patienten-Gründen schwierig oder fast unmöglich. Aus diesen Gründen wurde nach Möglichkeiten gesucht, um den Quick-Wert im Kapillarblut aus der Fingerbeere bestimmen zu können. Mit den beiden Geräten CoaguChek® und CoaguChek® Plus der Firma Boehringer Mannheim stehen gute Geräte zur kapillären Quick-Bestimmung zur Verfügung.

tor), Ca^{++} und Phospholipide. Das zum Plasma (im Falle einer Quick-Bestimmung in Zitratplasma) zugegebene Thromboplastin bindet Faktor VII, dieser wird zu Faktor VIIa aktiviert. Im weiteren Verlauf kommt es zur sequentiellen Aktivierung von Faktor X, Faktor II (Prothrombin), zur Thrombin-induzierten Umwandlung von Fibrinogen in Fibrinmonomere und zu deren Polymerisation, d.h. zur Gerinnsel-Bildung (Abbildung 1).

Die Quick-Bestimmung erfolgt einerseits als (präoperativer) Screening-Test zur Erfassung von Gerinnungsstörungen des Extrinsic Systems und Common Pathways, wie z.B. zur Erfassung einer Defizienz eines einzelnen Gerinnungsfaktors (FVII, FX, FV, FII oder Fibrinogen), zur Entdeckung eines Vitamin-K-Mangels (verminderte FII, FVII und FX), oder zur Erfassung einer generellen Verminderung der Faktoren im Rahmen einer Hepatopathie oder als Folge einer Plasma-verdünnung durch Gerinnungsfaktoren-freie Plasmaersatzlösungen (Abbildung 2). Andererseits ist der häufigste Grund für eine Quick-Bestimmung die Kontrolle der Intensität der oralen Antikoagulation.

vorwiegend Coumadine® (Warfarin) verwendet wird. Acenocoumarol wird mit einer Halbwertszeit von 8 bis 11 Stunden und Phenprocoumon mit einer Halbwertszeit von rund 160 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Aufgrund der längeren Halbwertszeit kann mit Phenprocoumon in der Regel eine stabilere Antikoagulation erreicht werden. Mit Acenocoumarol sind oft häufigere Quick-Kontrollen notwendig, um eine kontinuierlich adäquate Intensität der Antikoagulation zu garantieren.

Orale Antikoagulantien: Wirkungsmechanismus

Acenocoumarol, Phenprocoumon und Warfarin sind Coumarin-Derivate und wirken als Vitamin-K-Antagonisten (3). Sie hemmen die Reduktion von Vitamin K1-Epoxid und von Vitamin K1 (in der Chinon-Form) und führen so zu einem Mangel des Vitamin K1 (Hydrochinon-Form) im Enzymsystem der Leber, welches physiologischerweise für die sogenannte γ -Carboxylierung gewisser Gerinnungsfaktoren verantwortlich ist. Die Faktoren II (Prothrombin), VII, IX, und X sowie die antikoagulatorisch wirksamen Proteine, Protein C und Protein S, werden posttranslationell carboxyliert: an mehrere Glutaminsäurereste im N-terminalen Bereich dieser Proteine wird in γ -Stellung eine Carboxylgruppe angehängt. Diese γ -Carboxylase ist Vitamin-K abhängig und benötigt Vitamin K1-Hydrochinon als Kofaktor. Eine Behandlung mit den Vitamin-K-Antagonisten Acenocoumarol, Phenprocoumon oder Warfarin führt damit zu einer Hemmung dieser Carboxylierung, analog zu einem Vitamin-K-Mangel. Es resultieren funktionsuntüchtige Gerinnungsfaktoren, denn die γ -Carboxylierung ist für die Interaktion der genannten Faktoren mit Ca^{++} -Ionen und mit Phospholipiden notwendig.

Abbildung 1

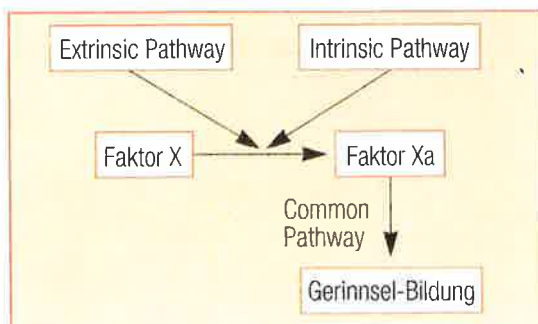
Schema der Blutgerinnung. Aktivierungswege (extrinsic pathway und intrinsic pathway) und gemeinsamer Weg (common pathway) der Blutgerinnung.

Quick: Globaltest der Gerinnung

Der Quick (oder Thromboplastinzeit) ist ein Globaltest des Extrinsic Systems und des Common Pathway (2). Das Quick-Reagenz enthält Thromboplastin (tissue fac-

Orale Antikoagulation

Zahlreiche Herz-Kreislauf-erkrankungen, z.B. künstliche Herzklappen oder Vorhofflimmern, und (rezidivierende) venöse thromboembolische Ereignisse erfordern eine prophylaktische Antikoagulation über Monate bis Jahre, eventuell sogar eine Dauerantikoagulation. Eine über längere Zeit durchzuführende Antikoagulation wird in der Regel mit oral verabreichbaren Medikamenten durchgeführt, den sogenannten oralen Antikoagulantien. Die in der Schweiz am häufigsten gebrauchten Medikamente zur oralen Antikoagulation sind Sintroms® (Acenocoumarol) und Marcoumar® (Phenprocoumon), während in USA



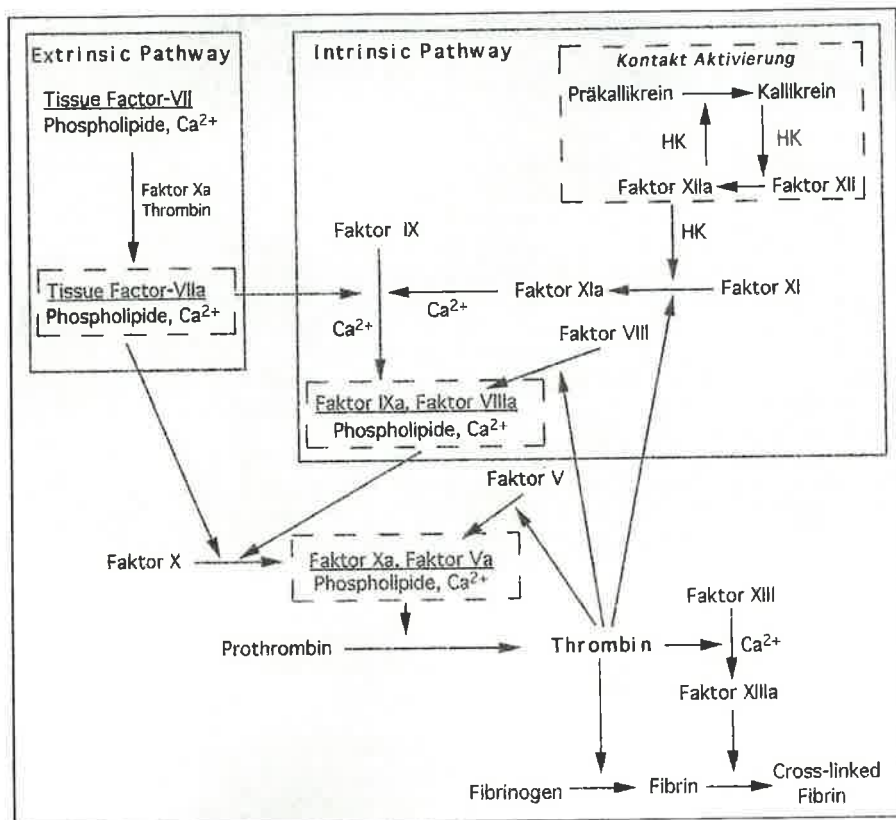


Abbildung 2

Kaskaden-Modell der Blutgerinnung. Die Pfeile bezeichnen einerseits Aktivierung und andererseits Uebergang eines Faktors in seine aktivierte Form. Beachte: Die übliche Quickbestimmung ist ein Globaltest für die Faktoren VII, X, V, II (Prothrombin) und Fibrinogen. Bei der hohen Konzentration des Thromboplastins im Reagens ist die Thromboplastinzeit unabhängig von Faktor IX. HK: hochmolekulares Kininogen.

Intensität der oralen Antikoagulation: INR

Die Intensität der oralen Antikoagulation wird mittels Quick kontrolliert. Um den gewünschten Effekt der Antikoagulation zu erreichen (Prophylaxe venöser oder arterieller thromboembolischer Ereignisse), muss eine gewisse minimale Intensität der Antikoagulation erreicht werden. Ebenso ist die häufigste Nebenwirkung der Antikoagulation, nämlich die Blutungskomplikation (4), abhängig von der Intensität der Antikoagulation: je höher die Intensität, desto häufiger die Blutungs-Nebenwirkungen (5). Daraus ergibt sich, dass die optimale Intensität der Antikoagulation immer ein Kompromiss ist zwischen Wirksamkeit und Sicherheit.

Die Intensität der oralen Antikoagulation wurde früher als Quick-% oder als Thromboplastinzeit in Sekunden angegeben, in USA meist als Ratio (= Prothrombinzeit in Sekunden des Patienten/Prothrombinzeit in Sekunden des Normalplasmas). Diese Resultatangaben sind untaugliche Mittel, da die verschiedenen Thromboplastinreagentien eine sehr unterschiedliche

Sensitivität für den Coumarin-induzierten Gerinnungsdefekt zeigen, wofür weder die Quickangabe in Prozent (Vergleich mit einer Eichkurve beruhend auf Normalplasma-Verdünnungen) noch diejenige als Ratio korrigieren. Eine adäquate Intensität der oralen Antikoagulation würde mit dem einen Reagens z.B. einem Quick von 8% entsprechen, mit einem anderen Reagens würde dieses Resultat jedoch eine gefährliche Überantikoagulation bedeuten. Die bisher beste Lösung dieses Problems stellt die von der WHO empfohlene Intensitäts-Angabe als INR (International Normalized Ratio) dar. Die diversen Thromboplastine werden von den Herstellern

gegen einen WHO-Standard kalibriert, daraus lässt sich der sogenannte ISI-Wert (International Sensitivity Index) als Mass der Sensitivität des Thromboplastins ermitteln. Der INR errechnet sich dann aus der Formel: $\text{INR} = (\text{Thromboplastinzeit-Ratio})^{\text{ISI}}$. Die Angabe der Intensität der oralen Antikoagulation als INR ermöglicht den methodenunabhängigen Vergleich zwischen Labors, Arztpraxen und Ziel-Bereich-Angaben aus Studien. Der Ziel-INR-Bereich, also die gewünschte Intensität der oralen Antikoagulation, hängt von deren Indikation ab (Tabelle 1).

CoaguChek®

Das Gerät wiegt rund 600 g und hat eine Grösse von rund 6 x 14 x 22 cm (Abbildung 3). Die Messung wird gestartet, indem nicht-antikoagulierte Kapillarblut aus der Fingerbeere auf einen Testträger aufgetropft wird. Jeder Packung Testträger ist ein Code-Chip beige-fügt. Dieser enthält die für die Messung wichtigen Kalibrations-Informationen und wird vorgängig ins Gerät eingeschoben. Nach Einführen des Testträgers ins Gerät wird ein Tropfen Kapillarblut aus der Fingerbeere (ca. 25 µl) direkt aufgetragen. Dieser Gerinnungsmonitor ist sehr einfach in der Bedienung, er wurde speziell für die Patienten-Selbstbestimmung bzw. für das Patienten-Selbstmanagement entwickelt.

Der CoaguChek®-Testträger enthält Reagenzien (Kaninchenhirn-thromboplastin, ISI 0.93) und Eisenoxid-Partikel. Wenn die Blut-Probe aufgetragen wird, vermischt sie sich mit den Reagenzien und Eisen-

Indikation, Dauer und Intensität der oralen Antikoagulation (OAK): Beispiele

Indikation	Orale Antikoagulation	
	Dauer (Monate)	Ziel INR-Bereich
Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	3 - 6	2 - 3
Rezidivierende venöse Thromboembolien (mit/ohne hereditäre Thrombophilie)	Dauer-OAK	2 - 3
Vorhofflimmern	Dauer-OAK	2 - 3
künstliche Herzklappen	Dauer-OAK	3 - 4.5

Tabelle 1



Abbildung 3
Der CoaguChek®-
Gerinnungsmonitor.

oxid-Partikeln. Gleichzeitig beginnt das Messgerät die Zeitmessung. Die Eisenpartikel bewegen sich aufgrund eines oszillierenden magnetischen Feldes. Sobald die Blutgerinnung (d.h. die Fibrinpolymerisation) einsetzt, wird die Bewegung der Eisenoxid-Partikel zunehmend eingeschränkt. Sobald wegen der Gerinnungsbildung reflexionsphotometrisch keine Bewegung mehr feststellbar ist, endet die Zeitmessung. Mit Hilfe der auf dem Code-Chip enthaltenen Informationen wird die gemessene Zeit in % Quick und INR umgerechnet.

Die mittels CoaguChek® ermittelten Quickwerte wurden mit einer Laborstandardmethode (HepatoQuick®) verglichen. Bei 41 Patienten mit stabiler oraler Antikoagulation fand sich in 142 Messungen eine Korrelation von $r = 0.84$ (6). Diese guten Resultate konnten bei 60 Patienten mit 231 Parallel-Messungen (7), sowie in verschiedenen anderen Untersuchungen bestätigt werden (8-10).

Der CoaguChek®-Gerinnungsmonitor ist in der Schweiz noch nicht erhältlich. Die Einführung ist gemäss Angaben der Firma von der IKS-Zulassung abhängig, die im Laufe des Jahres 1998 erwartet wird. Eine Quick-Bestimmung auf diesem Gerät wird auf rund sFr. 5.– bis 6.– zu stehen kommen.

CoaguChek® Plus

Der CoaguChek®Plus-Gerinnungsmonitor war ursprünglich als «Coumatrac Protime Monitor» der Firma Du Pont Pharmaceuticals, USA, auf dem Markt. Das Gerät wurde dann leicht modifiziert und von der Firma Ciba Corning Diagnostics, USA, als «512 Coagulation Monitor» oder «Biotrack 512» vertrieben. Im März 1994 wurde Biotrack von Boehringer Mannheim übernommen. Im folgenden Jahr wurde der «Biotrack 512» in die CoaguChek®-Linie integriert und wird nun als CoaguChek®Plus-Gerinnungsmonitor angeboten (Abbildung 4). Es handelt sich dabei um ein Gerät mit einem Gewicht von rund 500 g und einer Grösse von 5 x 9 x 17 cm. Neben der Thromboplastinzeit kann auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt werden. Auf diesen Aspekt wird hier nicht eingegangen.

Wie beim CoaguChek® wird auch beim CoaguChek®Plus-Gerinnungsmonitor ein Tropfen (rund 25 µl) nicht-antikoagulierte Kapillarblut aus der Fingerbeere auf eine Testkassette aufgetragen, welche vorher ins Gerät eingeschoben wurde. Beim CoaguChek®Plus ist die Kalibrations-Information elektronisch auf der Testkassette notiert. Das Messprinzip funktioniert beim CoaguChek®Plus anders als beim CoaguChek®. Das aufgetragene Kapillarblut fliesst mittels Kapillarkwirkung durch eine Reaktionskammer, welche mit dem Reagenz versetzt ist

(Kaninchenhirnthromboplastin, ISI 2.04). Der relativ hohe ISI-Wert des Thromboplastins kann theoretisch ein Problem sein (11, 12). Obwohl dieser Nachteil in der Praxis offenbar nicht zur Geltung kommt (siehe unten), sollte unseres Erachtens ein Thromboplastin mit einem ISI um 1.0 verwendet werden. Ein Laser-optisches System registriert den Blutfluss. Die Zeit bis zur Gerinnung, d.h. bis zum Stillstand des in der Kapillare fliessenden Blutes, wird angegeben, und, basierend auf der Kalibrations-Information, in Quick% oder INR-Werte umgerechnet.

Die Tauglichkeit dieses Gerätes bzw. seiner Vorgänger-Modelle wurde in vielen Studien dokumentiert (8, 13-15). Der Gerinnungsmonitor CoaguChek®Plus ist gemäss Angaben der Firma in rund 2500 bis 3000 Arzt-Praxen in der Schweiz im Einsatz. Unsere eige-



Abbildung 4
Der Coagu Chek®
Plus-Gerinnungs-
monitor.

nen Erfahrungen (16) bei hospitalisierten Patienten bestätigen die publizierten guten Resultate: bei 112 stabil oral antikoagulierten Patienten zeigten die mit CoaguChek® Plus und der Laborstandardmethode (Thromborel-S®) gemessenen INR-Werte eine Korrelation (r_s) von 0.93. Eine weniger gute Übereinstimmung zwischen den Resultaten des CoaguChek® Plus und den Resultaten der Laborstandardmethode aus venös gewonnenem Plasma fand sich alleine bei einigen Patienten in der Einstellungsphase der oralen Antikoagulation.

Der CoaguChek® Plus-Gerinnungsmonitor kostet in der Schweiz sFr. 2'490.-. Eine Quick Einzelbestimmung kostet rund sFr. 5.20.

Patienten-Selbstkontrolle

Die Bestimmung des Quickwertes durch den Patienten selbst, «Patienten-Selbstkontrolle» oder auch «Patienten-Selbstbestimmung» genannt, wurde 1986 erstmals in Deutschland eingeführt. Zunächst stand für die Patienten-Selbstkontrolle nur ein relativ schwierig zu handhabendes Gerät zur Verfügung (Kugelkoagulometer, KC1A, Firma Amelung, Lemgo, Deutschland). Seit 1991 steht in Deutschland der CoaguChek® zur Verfügung, dessen Handhabung bedeutend einfacher ist. In Deutschland wurden bis Ende 1995 rund 6000 Patienten in 90 Schulungszentren in der Quick-Selbstbestimmung geschult (17). Aufgrund der guten Akzeptanz hat sich die Anzahl der sich selbst kontrollierenden Patienten inzwischen praktisch verdoppelt. Schulung und Organisation verlaufen nach Standards der «Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der Antikoagulation» (ASA). Rund 65% der Zentren schulen nur am CoaguChek®, rund 35% auch am CoaguChek® Plus (18). Aus anderen Ländern liegen ebenfalls Berichte über eine erfolgreiche Patienten-Selbstkontrolle vor, so z.B. aus Kanada, USA und Dänemark (10, 13, 15). Die Patienten-Selbstkontrolle kann einzig die Quickbestimmung beinhalten, die Dosisanpassung für die oralen Antikoagulantien wird dann nach Rücksprache mit dem Hausarzt vorge-

nommen. Die Schulung in Deutschland zielt jedoch weiter, hin zum Patienten-Selbstmanagement. Unter der Obhut des Hausarztes (oder des betreuenden Arztes) messen die Patienten den Quick selber und verordnen sich auch selber die oralen Antikoagulantien. Patienten, welche in ein solches Programm eingeschlossen werden, durchlaufen vorgängig und während der Schulung eine sorgfältige Auswahl, und die Schulung wird mit einer Prüfung abgeschlossen. Dies führt zur Selektion einer hoch-motivierten Gruppe von gut ausgebildeten Patienten. Sie erreichen, in Zusammenarbeit mit ihren Ärzten, meistens eine überdurchschnittliche Sicherheit und Effektivität der Antikoagulation.

«Near-patient-testing»

Am Schluss sei kurz das «Near-patient-testing» erwähnt. Damit ist eine Analyse am Patientenbett gemeint, auch «Point-of-care testing» oder «Alternate-site testing» genannt. Die einfache Handhabung der besprochenen Gerinnungsmonitore ermöglicht die Quick-Bestimmung als «Near-patient testing», die Patienten-Selbstbestimmung fällt z.B. in diese Kategorie. Wie jedoch bei der oben diskutierten Patienten-Selbstbestimmung eine adäquate Schulung eminent wichtig ist, so ist auch bei jeder anderen Form von Quick Bestimmung als «Near-patient-testing», z.B. durch Ärzte oder Pflegepersonal an Spitälern, die Einhaltung von Richtlinien absolut notwendig. Solche Richtlinien müssen formuliert werden, ein Vorschlag wurde kürzlich von der Präsidentin der IAML (International Association of Medical Laboratory Technologists) publiziert (19).

Zusammenfassung

Die orale Antikoagulation hat verschiedene Indikationen. Davon abhängig ist die bezüglich Effektivität und Sicherheit angestrebte Intensität, der sogenannte therapeutische Bereich, der oralen Antikoagulation. Diese Intensität muss heute als INR angegeben werden. Sie errechnet sich aus der Sensitivität des verwendeten Reagens (Thromboplastins) und der Quick- bzw. Thromboplastinzeit-Bestimmung. Der Quick kann aus venös gewonnenem Zitratplasma bestimmt werden. Die Quick-Bestimmung aus Kapillarblut mittels CoaguChek® oder CoaguChek® Plus ist eine gute Alternative. Insbesondere für den Gebrauch in der Arztpraxis und für die Patienten-Selbstkontrolle überzeugen diese Geräte durch Einfachheit in der Handhabung und Zuverlässigkeit der Resultate.

**Walter A. Wuillemin,
Sascha Burri,
Bernhard Lämmle,
Bern**

Schweizerische Gesellschaft für
Hämatologie

Sonderdruck aus
LABOLIFE Nr. 3/97, Juni 1997

