

Anaesthesist 2013 · 62:213–224
DOI 10.1007/s00101-012-2136-8
Online publiziert: 15. Februar 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion
U. Kaisers, Leipzig

O. Grottké¹ · T. Frietsch² · M. Maas³ · H. Lier⁴ · R. Rossaint¹

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Aachen

² Anästhesie und Intensivmedizin, Robert Bosch Klinikum Schillerhöhe, Gerlingen

³ Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster

⁴ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln

Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen

Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Einleitung

Die massive Blutung mit hämorrhagischem Schock und Koagulopathie (definiert als Störung des „Organsystems Gerinnung“) stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar und erfordert ein standardisiertes Vorgehen und organisiertes Management. In mehreren Studien konnte eine verbesserte Überlebensrate für schwer traumatisierte Patienten nach Einführung eines standardisierten Massivtransfusionsprotokolls beobachtet werden [1, 2, 3]. Dieser Effekt war insbesondere auf die frühzeitige Korrektur der Koagulopathie und auch die geordnete strukturelle sowie organisatorische Vorbereitung auf die Massivtransfusionssituation zurückzuführen. Die Notwendigkeit einer strukturierten Vorgehensweise wurde 2010 auch in der Helsinki-Deklaration zur Patientensicherheit der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie (ESA, European Society of Anaesthesiology) hervorgehoben, indem die Einführung eines klinikspezifischen Protokolls zur Behandlung einer Massivblutung gefordert wird [4]. Mit der vorliegenden Handlungsempfehlung wurde im Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) ein Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit lebensbedrohli-

chen Blutungen erstellt, der im Detail an lokale Gegebenheiten und Ressourcen angepasst werden muss. Dabei kann in dem erarbeiteten Algorithmus nicht auf jedes ursachenspezifische Behandlungskonzept eingegangen werden, da massive Blutungen aus vielen unterschiedlichen Entitäten entstehen können. In der aktuellen Literatur werden bei (poly-)traumatischer und bei perioperativer Massivblutung sowohl die pathophysiologischen Hintergründe wie auch die daraus abgeleiteten Therapieoptionen als vergleichbar angesehen. Mit zunehmendem Volumen des massiven Blutverlusts scheint der Anteil der komplexen Koagulopathie in Relation zu den sonstigen assoziierten pathophysiologischen Elementen wie Volumenmangelschock, anämische/ischämische Myokardkontraktilitätsstörung, akutes prärenales Nierenversagen, endokrines Stresssyndrom und intestinale, hepatische sowie zerebrale Minderperfusion eine führende Rolle einzunehmen. Daher wird in der vorliegenden Handlungsempfehlung davon ausgegangen, dass jede Massivblutung (Definitionen: ■ **Infobox 1**) eine gemeinsame pathophysiologische und deshalb ähnlich zu therapierende Endstrecke besitzt, die in einem einheitlichen Algorithmus abgebildet werden kann [5, 6]. Der Algorithmus beruht deshalb auf der europäischen Empfehlung zur Behand-

lung von polytraumatisierten Patienten, der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten und der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Behandlung von polytraumatisierten Patienten [7, 8, 9]. Die spezifischen, aktuellen Empfehlungsgrade und die Evidenzlevel (den Originalpublikationen zu entnehmen) sind mit entsprechender Vorsicht auf andere Blutungsentitäten anzuwenden.

Organisatorische Aspekte

Während der Akutphase einer massiven Blutung gilt es, mehrere Aufgaben gleichzeitig bzw. unmittelbar nacheinander abzarbeiten. Das Vorliegen einer auch diesbezüglichen Verfahrensweisung, „standard operating procedure“ (SOP) oder eines Massivtransfusionsprotokolls für Labor und Blutbank wird empfohlen [10, 11]. Zu diesem Zweck müssen Teams mit unterschiedlich definierten Aufgabstellungen unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit personeller Ressourcen und lokaler Gegebenheiten (Distanz zum Blutdepot, Übermittlung und Anforderung von Labordiagnostik) gebildet werden. Der komplexe Aufgabenbereich der

Infobox 1 Definitionen der Massenblutung bzw. Massivtransfusion

- Verlust des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von 24 h
- Verlust von 50% des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von 3 h
- Anhaltender Blutverlust mit 150 ml/min
- Transfusion von ≥ 10 Erythrozytenkonzentraten (EK) in 24 h, ggf. 4 EK in 6 h
- Substitutionsbedarf >2 EK in 15 min

Überwachung, Narkoseführung, Diagnostik und Therapie umfasst im Wesentlichen folgende Aufgaben, die von einem „team leader“ oder einer interdisziplinären Führungsgruppe zu organisieren sind:

1. Kreislaufüberwachung, Volumen- und Katecholamintherapie, Analgosedierung, ggf. Intubation und Beatmung,
2. Anlage und Fixierung arterieller und großlumiger venöser Zugänge,
3. Abnahme und Transport von gekennzeichneten Blutproben für die Labor Diagnostik und Bestimmung der blutgruppenserologischen Merkmale,
4. Abnahme und Durchführung von „Point-of-care“(POC)-Diagnostik [Blutgasanalyse (BGA), ggf. Thrombelastographie/Thromboelastometrie, Thrombozytenfunktion, Impedanzaggregometrie],
5. Anforderung sowie Transfusion von Blut- und Gerinnungsprodukten sowie auch deren Dokumentation und Erfolgskontrolle,
6. Transport von Blut- und Gerinnungsprodukten sowie die Bedienung von Druckinfusions- und Ultraschallgeräten.

Perioperative Massenblutung

Diagnose und Monitoring

Zur diagnostischen Bestandsaufnahme von Patienten mit Massenblutungen ohne lokalisierte Blutungsursache (z. B. polytraumatisierte Patienten) gehört die systematische, sonographische Untersuchung nach dem Konzept „Focused Assessment with Sonography for Trauma“ (FAST). Sollte trotz des Blutverlusts eine Diagnose möglich erscheinen und die Blutungsquelle nicht bekannt sein, sollte die Blutungsquelle ohne großen Zeitverzug mithilfe des Ultraschalls oder der Mehrschicht-Spiral-Computertomogra-

phie (Mehrschicht-Spiral-CT) lokalisiert werden. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik intraabdomineller Verletzungen sollte die Mehrschicht-Spiral-CT insbesondere nach Abdominaltrauma durchgeführt werden. Neben der initialen bildgebenden Bestandsaufnahme wird zur Einschätzung der Schwere des Schocks die laborchemische Erhebung der Laktatkonzentration und des Basendefizits empfohlen [12]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass erhöhte Laktatwerte mit einer erhöhten Letalität korrelieren und die Höhe des Basendefizits mit einem vermehrten Transfusionsbedarf korreliert [13, 14]. Im Weiteren werden regelmäßige Bestimmungen des Hämatokritwerts empfohlen. Zur Einschätzung der Schwere des Schocks und des Ausmaßes des Blutverlusts sollte der Hämatokrit oder die Hämoglobinkonzentration nicht isoliert betrachtet werden, da ein wechselnder Volumenstatus durch den Blutverlust und die Infusion von Volumenersatzmitteln schwerlich gemessen und mitbeurteilt werden kann. Die nichtinvasive Analyse der Schlagvolumenvarianz aus der arteriellen Pulskurve beispielsweise hat sich jedoch als hinreichend genaues Beurteilungskriterium beim beatmeten und nichtarrhythmischen Patienten erwiesen. Als Prädiktor einer Massivtransfusion sollte außerdem der „Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) Score“ des Deutschen Trauma-Registers (DGU) verwendet werden (■ Tab. 1; [15, 16]).

Eine Messung der Prothrombinzeit [(PT), International Normalized Ratio (INR), Quick-Wert], der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) sowie die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration können Anhalt für eine komplexe Gerinnungsstörung geben, obwohl die Ergebnisse nur bedingt mit der Schwere der

Blutung und der Konzentration der Gerinnungsfaktoren korrelieren [17]. Unterhalb einer PT von 50%, einer aPTT länger 45 s und einer Fibrinogenkonzentration, gemessen nach Clauss, <100 mg/dl (<1 g/l) sind mikrovaskuläre Blutungen zu erwarten. Allerdings ist die Beschränkung auf diese Routinelaborparameter nicht ausreichend, da die PT und aPTT nur die initiale Phase der plasmatischen Gerinnung widerspiegeln. Informationen zur primären Hämostase, zu korpuskulären Aspekten der Gerinnung (Interaktion der Thrombo- und Erythrozyten mit dem Gefäßepithel) und auch zu Gerinnungsinhibitorenaktivität sowie Gerinnselfestigkeit bzw. Hyperfibrinolyse sind nicht zu erhalten.

Im Gegensatz zu den plasmatischen Gerinnungstests ermöglicht die Thrombelastographie (TEG™)/-Thromboelastometrie (ROTEM™) als Viskoelastizitätstest die Verwendung von Vollblut. Somit erlauben diese Verfahren eine zeitnahe (POC-)Einschätzung des Gerinnungsstatus des Patienten und liefern Informationen zur Fibrinpolymerisation sowie Gerinnselfestigkeit [18]. Daher werden diese Messverfahren zur Ergänzung und Differenzialdiagnose einer Koagulopathie sowie zur Steuerung einer individuellen Gerinnungstherapie empfohlen [7]. Erste kontrollierte und retrospektive Studien aus der Herz- und Unfallchirurgie zeigen einen reduzierten Transfusionsbedarf durch die Anwendung eines thromboelastometriegesteuerten Gerinnungsmanagements [19, 20]. Allerdings sind weitere aussagekräftige prospektive Studien zu diesem Thema ausständig und der Einsatz der Thrombelastographie/Thromboelastometrie ist mit einem relativ hohen Personalaufwand verbunden [21]. Einzelfaktorenbestimmungen bei anamnestisch bekanntem Mangel an den Faktor (F)V, FVIII, Willebrand-Faktor, FIX und/oder FXI geben Hilfestellungen bei der Wahl von Art und Dosierung der Substitution.

Während eine laborchemisch begründete Diagnose „Koagulopathie“ schwierig bleibt, ist die visuelle Identifikation von nichtchirurgischen, diffusen Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen, Blutungen aus den Einstichstellen intravasaler Katheter sowie Blutungen

aus liegenden Blasenkathetern oder Magensonden möglicherweise die verlässlichste, weil klinisch relevante und sichtbare Diagnose der mikrovaskulären Koagulopathie [22].

Therapie

Gewebeoxygenierung und Volumentherapie

Permissive Hypotension. Nach dem Konzept der permissiven Hypotension wird ein niedriger arterieller Mitteldruck („mean arterial pressure“, MAP) >65 mmHg (systolischer Blutdruck 80–100 mmHg) in der initialen Behandlung polytraumatisierter Patienten ohne Schädel-Hirn-Trauma bzw. ohne Rückenmarkverletzung mit persistierendem Blutverlust aus inneren, also nicht-komprimierbaren Blutungsquellen angestrebt [7]. Ziele dieser Strategie sind die Unterstützung der Thrombusbildung, die Verringerung der Gefahr frühzeitiger Gerinnselablösung und, durch restriktive Volumentherapie, die Vermeidung der iatrogenen Dilution. Obwohl systematische Studien an Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen anderer Ursachen nicht vorliegen, kann diese Empfehlung auch für andere lebensbedrohliche Blutungssituationen ohne Schäden bzw. Eingriffe am zentralen Nervensystem übernommen werden. Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks bei ischämischen Schäden oder nach Eingriffen am zentralen Nervensystem ist zum Erhalt der zerebrovaskulären Autoregulation ein höherer MAP anzustreben. Ein Zielbereich für den MAP ist bei diesen Patienten allerdings nicht näher definiert [7].

Volumentherapie. Die Volumenersatztherapie bei schweren Blutungen sollte primär mit balancierten Kristalloidlösungen durchgeführt werden [7, 23]. Inwieweit kolloidale Lösungen, hier insbesondere die modernen balancierten Hydroxyäthylstärke(HAES)- und Gelatinelösungen, Vor- oder Nachteile bieten, ist Thema kontroverser Diskussionen. Hypertone Lösungen scheinen keine Reduktion der Morbidität bzw. Letalität zu ermöglichen. Insbesondere bei

Anaesthesist 2013 · 62:213–224 DOI 10.1007/s00101-012-2136-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

O. Grottko · T. Frietsch · M. Maas · H. Lier · R. Rossaint

Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Zusammenfassung

Die massive Blutung mit hämorrhagischem Schock und begleitender Koagulopathie stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Die Verhinderung der Exsanguination fulminant blutender Patienten erfordert die optimale, standardisierte und patientenorientierte Behandlung sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Dabei können insbesondere die Einführung standardisierter Massivtransfusionsprotokolle und ein zielgerichtetes Gerinnungsmanagement zur Reduzierung sekundärer Folgeschäden beitragen. In der Helsinki-Deklaration zur Patientensicherheit der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie (ESA, European Society of

Anaesthesiology) wird die Einführung eines klinikspezifischen Protokolls zur Behandlung einer Massivblutung bereits ausdrücklich gefordert. Daher wurde mit der vorliegenden Handlungsempfehlung im Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) ein Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen erstellt, der an lokale Gegebenheiten und Ressourcen im Detail angepasst werden muss.

Schlüsselwörter

Trauma · Bluttransfusion · Koagulopathie · „Damage-Control“-Chirurgie · Reanimation

Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy. Recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

Abstract

Massive bleeding with coagulopathy and hemorrhagic shock poses a potential threat to life in numerous clinical settings. Optimal treatment including the prevention of exsanguination necessitates a standardized and interdisciplinary approach. Several studies have shown the importance of massive transfusion protocols and standardized coagulation algorithms to improve survival of severely bleeding patients and to avoid secondary complications. Thus, the Helsinki declaration for patient safety in anesthesiology demands the

implementation of clinical practice guidelines for the treatment of patients requiring massive transfusion. This paper introduces a standardized algorithm for the treatment of patients with massive bleeding which was developed in consensus with the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI).

Keywords

Trauma · Blood transfusion · Coagulopathy · Damage control surgery · Resuscitation

traumatisch bedingten Blutungen konnte ein verbessertes Outcome weder für hypertone noch für die kolloidalen Lösungen im Vergleich zur kristalloiden Volumenersatztherapie belegt werden [24, 25, 26, 27, 28]. Lediglich bei penetrierendem Trauma konnte in einer kleinen Studienpopulation eine schnellere Normalisierung des Laktatpiegels nach der Infusion von HAES-Lösungen im Vergleich zu der Gabe von 0,9%iger NaCl-Lösung gezeigt werden [29]. Andererseits zeigte eine Metaanalyse, dass auch bei Traumatikern die Gabe von HAES-Lösungen mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen und einer erhöhten Letalität einhergeht [30].

Rahmenbedingungen zur Aufrechterhaltung der Hämostase

Hypothermiebedingte plasmatische Gerinnungsstörungen sind bei Temperaturen <34°C bzw. eine Verminderung der thrombozytären Funktion bei Temperaturen <33°C zu erwarten [31]. Beim massiv transfundierten Patienten kann eine gestörte Thermoregulation durch Narkose, Exposition einer kühlen Umgebungstemperatur und Infusion nicht-vorgewärmter Infusionslösungen sowie Blutprodukte begünstigt werden. Aufgrund der hohen Letalität hypothermer Patienten sollen die iatrogene Auskühlung vermieden und Maßnahmen zur Erzielung der Normothermie (z. B. die In-

Tab. 1 Berechnung des „Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) Score“.
(Nach [15, 16])

| Variable | Wert | Punkt | Score | Score | P (%) |
|--|------------|-------|-------|-------|-------|
| Hämoglobin (g/dl; mmol/l) | <7; <4,34 | 8 | | 1–8 | <5 |
| | <9; <5,59 | 6 | | 9 | 6 |
| | <10; <6,21 | 4 | | 10 | 8 |
| | <11; <6,83 | 3 | | 11 | 11 |
| | <12; <7,45 | 2 | | 12 | 14 |
| Basenabweichung (mmol/l) | <-10 | 4 | | 13 | 18 |
| | <-6 | 3 | | 14 | 23 |
| | <-2 | 1 | | 15 | 29 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | <100 | 4 | | 16 | 35 |
| | <120 | 1 | | 17 | 43 |
| Herzfrequenz | >120 | 2 | | 18 | 50 |
| Freie intraabdominale Flüssigkeit („FAST“) | Ja | 3 | | 19 | 57 |
| | Nein | 0 | | 20 | 65 |
| Klinisch instabile Beckenfraktur | Ja | 6 | | 21 | 71 |
| | Nein | 0 | | 22 | 77 |
| Offene/dislozierte Femurfraktur | Ja | 3 | | 23 | 82 |
| | Nein | 0 | | 24+ | >85 |
| Männliches Geschlecht | Ja | 1 | | | |
| | Nein | 0 | | | |
| Summe der Punkte (TASH Score) | | | | | |

Aus der Summe des TASH-Scores kann die Wahrscheinlichkeit („probability“, P) für eine Massentransfusion abgeschätzt werden. FAST Focused Assessment with Sonography for Trauma“.

fusion vorgewärmter Lösungen, Anwendung von Infusionswärmern) frühzeitig ergriffen werden.

Die durch Hypovolämie und Schock beeinträchtigte Minderperfusion führt zu einer Gewebhypoxie mit Bildung von Laktat und einer Acidose. Weiterhin kann im Rahmen einer Massivtransfusion die Transfusion von gelagerten Erythrozytenkonzentraten (EK) und zitrat-haltigen Blutprodukten die Acidose verstärken [32]. Unterhalb eines pH $\leq 7,15$ ist eine Beeinträchtigung der Hämostase und Thrombozytenfunktion sowie auch eine Minderaktivität aller Gerinnungsfaktoren zu beobachten [33, 34]. Ursächlich ist die Beobachtung auf die Wechselwirkung der Protonen mit den kalziumabhängigen Gerinnungsfaktoren und den negativ geladenen Phospholipiden der Thrombozytenmembran zurückzuführen. Daher sollte vor der Gabe von gerinnungsaktiven Medikamenten ein pH $\geq 7,2$ angestrebt und insbesondere eine weitere Gewebhypoxie vermieden werden [35, 36]. Erniedrigte Plasmaspiegel des ionisierten Kalziums führen zu einer Beeinträchtigung der Hämostase [37]. Im Rahmen von Massivtransfu-

sionen kann die zügige Gabe von EK bzw. gefrorenem Frischplasma („fresh frozen plasma“, FFP) durch die Zufuhr von Zitrat und die Bindung mit Kalzium zu einer Hypokalzämie führen. Auch geht eine steigende Laktatkonzentration mit einer linearen Abnahme des ionisierten Kalziums einher [38]. Kalzium wirkt u. a. als Ligand zwischen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, Phospholipiden und dem Endothel. Entsprechend soll der Kalziumspiegel engmaschig kontrolliert und bei nachgewiesener Reduktion des ionisierten Kalziums ($\leq 3,6$ mg/dl bzw. $\leq 0,9$ mmol/l) entsprechend substituiert werden.

Da die Routinetests der Gerinnung im Labor (wie PT und PTT) bei 37°C, gepuffert und im Kalziumüberschuss im Plasma untersucht werden, finden dabei die erheblichen Einflüsse von Hypothermie, Acidose, Hypokalzämie und Anämie keine Berücksichtigung [37]. Somit kann die Gerinnung in vivo erheblich beeinträchtigt sein, während die globalen Gerinnungstests normwertig oder nur geringe pathologische Werte zeigen.

Gerinnungstherapie der Massivblutung mit perioperativer Koagulopathie

In **Tab. 2** ist beispielhaft ein Algorithmus zu Diagnose und Behandlung von Patienten mit Massenblutungen und perioperativen Gerinnungsstörungen zusammengestellt.

Korpuskuläre Elemente. *Erythrozytenkonzentrate.* In Ermangelung an prospektiv-kontrollierten Studien zum optimalen Trigger für die Transfusion von EK bei massiv-blutenden Patienten sollten Hämoglobinwerte von $\geq 7-9$ g/dl ($\geq 4,34-5,59$ mmol/l) nach Terminierung der Blutung angestrebt werden [7, 9]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der multizentrischen Studien von Hébert et al. zeigt eine Cochrane-Analyse, dass ein restriktives Transfusionsregime für nichtkardiovaskulär vorerkrankte Patienten keinen Nachteil bringt [39, 40]. Als Argumente gegen ein liberales Transfusionsregime werden die unerwünschten Effekte wie die Übertragung infektiöser Erreger, Transfusionsreaktionen und Immunsuppression sowie Verwechslungsgefahr der Transfusion angeführt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Bluttransfusion ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit und ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines posttraumatischen Multiorganversagens (MOV; [41, 42]) ist. Dabei war auch die Lagerdauer der EK bei traumatisierten Patienten mit einer signifikanten Verschlechterung des Überlebens assoziiert [43].

Obwohl im Notfall EK auch AB0-ungleich („major-kompatible“ Präparate) transfundiert werden können, sollten EK nach Möglichkeit AB0-kompatibel verabreicht werden. Die Beachtung des Rhesusfaktors wird lediglich für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, kann aber bei dringenden Indikationen aus logistischen Gründen ohne negative Akuteffekte für die Empfängerin missachtet werden. Ein Bedside-Test und die Überprüfung der Konserve sind in jedem Fall zwingend erforderlich.

Thrombozytenkonzentrate. Thrombozytenkonzentrate (TK) sind leukozytendepletiert und stammen entweder als Pool-Thrombozyten von mehreren

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 2 Diagnose und Behandlung von Patienten mit Massenblutungen und perioperativen Gerinnungsstörungen

| Gerinnungsmanagement bei Massivblutungen und Koagulopathie | |
|--|---|
| Rahmenbedingungen | Körperkerntemperatur ≥ 34 °C pH $\geq 7,2$ Ionisiertes Kalzium $\geq 3,6$ mg/dl ($\geq 0,9$ mmol/l) |
| Korpuskuläre Bestandteile | Hämoglobin: $\geq 7-9$ g/dl ($\geq 4,34-5,59$ mmol/l): Zielwert nach Beendigung der Therapie Thrombozyten (Zielwerte) – $\geq 100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (Massivblutungen oder beim Vorliegen eines SHT) – $\geq 50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (mäßiger Blutverlust) |
| Antifibrinolytische Therapie | 15–20 mg/kgKG (1–2 g) Tranexamsäurebolus und ggf. kontinuierliche Infusion von 1–5 mg/kgKG/h bei diffuser Blutung, Verdacht oder nachgewiesener Hyperfibrinolyse (ROTEM) |
| Frischplasma | 15–20 ml/kgKG, ggf. 30 ml/kgKG nach klinischer Notwendigkeit <i>Alternativ</i> FFP/EK 1:1-Ratio |
| Gerinnungsfaktoren | Fibrinogenkonzentrat – Zielwert 150–200 mg/dl (1,5–2 g/l; in der Regel 30–60 mg/kgKG Fibrinogen) Ggf. PPSB – 20–25 IE/kgKG (zur Therapie ohne vorbestehende Marcumartherapie, <i>Cave</i> : Kontrolle der Antithrombinspiegel) – Antagonisierung einer Marcumartherapie nach INR bzw. Quick-Wert (%) titrieren Ggf. Desmopressin – 0,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ über 30 min (bei Verdacht auf Thrombozytopathie, Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers) |
| Rekombinante Gerinnungsfaktoren „Last-rescue“-Therapie | 90 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa (bei persistierender Blutung, die nicht mit anderen konventionellen Maßnahmen zu beherrschen ist; „Ultima Ratio“) – Rahmenbedingungen beachten – Keine zugelassene Indikation, „off label“ |

INR International Normalized Ratio, SHT Schädel-Hirn-Trauma.

oder als Apherese-TK von einem Spender. Es stehen 2 Präparate zur Verfügung: Das Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Zahl gepoolter Einheiten (von 4 bis 6 Spendern) $240-360 \cdot 10^9$ Thrombozyten, das Apherese-TK enthält durchschnittlich $200-400 \cdot 10^9$ Thrombozyten. Der zu erwartende Anstieg nach der Transfusion eines Apheresekonzentrats ohne bestehenden Blutverlust beträgt ca. $20-30 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Im Rahmen von lebensbedrohlichen Massivblutungen oder einer Blutung und dem gleichzeitigen Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas wird die Transfusion von Thrombozyten beim Unterschreiten eines Werts von $100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ empfohlen. In klinischen Situationen mit mäßigem Blutverlust scheinen Thrombozytenwerte $>50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ausreichend zu sein. Bei initialer Blutung fallen Thrombozyten in der Regel erst spät auf kritische Werte [8]. Eine Thrombozytenfunktionsstörung ist bei anhaltenden Blutungen trotz ausreichender Zahl der Thrombozyten, des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation oder der intraaortalen Gegenpulsation und einer Me-

dikamentenanamnese mit Thrombozytenaggregationshemmern wahrscheinlich. In experimentellen Ansätzen konnte eine aspirininduzierte sowie eine hypothermiebedingte verminderte Thrombozytenfunktion durch die Applikation von Desmopressin (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP, Minirin®) in einer Dosierung von $0,3 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ über 30 min verbessert werden [44]. Zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion sollte ein Thrombozytenfunktionstest (z. B. Impedanzaggregometrie, PFA-100) durchgeführt werden. Insbesondere bei bekannter, medikamentös erworbener Thrombozytenfunktionshemmung wird die Erweiterung der Diagnostik empfohlen. Aus pathophysiologischer Überlegung kann bei diffus blutenden Patienten mit Verdacht auf Thrombozytopathie ein Therapieversuch in Erwägung gezogen werden [8, 9].

Gerinnungspräparate. *Gefrorenes Frischplasma.* Frischplasmen enthalten alle pro- und antikogulatorischen Proteine im physiologischen Gleichgewicht.

Nach Aufbereitung der FFP beträgt die Konzentration der Gerinnungsfaktoren zwischen 70–100%. Konzentrationsunterschiede sind insbesondere bei den Akute-Phase-Proteinen Fibrinogen und FVIII zu beobachten. Obwohl die Transfusion von FFP im Rahmen von Massivblutungen intuitiv folgerichtig scheint, konnte in einer Metaanalyse kein Vorteil für die Transfusion von FFP gezeigt werden [45]. Insbesondere bezüglich der Massivtransfusion werden die zu transfundierenden FFP-Volumina sowie auch das Transfusionsverhältnis von EK zu FFP kontrovers diskutiert. Trotz mangelnder Evidenz werden von den verschiedenen Fachgesellschaften initiale FFP-Volumina von 15–20 ml/kgKG angegeben [8]. Allerdings wird in den Empfehlungen auch darauf hingewiesen, dass die klinische Situation (z. B. Zeichen einer bestehenden Koagulopathie) die Transfusion höherer FFP-Volumina erfordert. Neben den klinischen Zeichen einer erfolgreichen FFP-Transfusion (z. B. Sistieren der Blutung aus Einstichstellen) sollen engmaschige Gerinnungskontrollen

der globalen Gerinnungstests, des Fibrinogenspiegels und der Thromboelastometrie erfolgen. In einer retrospektiven Datenanalyse an 466 Patienten konnten Holcomb et al. [46] eine signifikant verbesserte 30-Tage-Überlebensrate für Patienten mit einem erhöhten FFP-EK-Transfusionsverhältnis nachweisen. Im Einklang mit diesen Studienergebnissen konnte eine signifikant reduzierte hämorrhagiebedingte Letalitätsrate an 246 Soldaten mit einem hohen FFP-EK-Verhältnis gezeigt werden [47]. Im Kontrast zu diesen Untersuchungen deuten andere Analysen darauf hin, dass die nachgewiesenen positiven Effekte einer hohen FFP-EK-Ratio durch ein signifikantes Überlebensbias zu erklären waren [48]. Ob ein hohes FFP-EK-Verhältnis oder eher die frühzeitige Therapie der Koagulopathie für das Überleben vorteilhaft ist, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden [49, 50]. Gegen die alleinige Verwendung von FFP zur Gerinnungstherapie sprechen die niedrige gerinnungsaktive Potenz im blutungsbedingten Faktorendefizit und v. a. der Mangel an Thrombussubstrat (bedeutet hauptsächlich Fibrinogen), der weitere Verdünnungseffekt durch Volumensubstitutionslösungen sowie die ungünstige Logistik (Auftauprozess). Für die Mitverwendung von FFP auf der anderen Seite plädieren die Transfusion von allen Gerinnungsfaktoren im physiologischen Gleichgewicht und die Nichtverfügbarkeit von industriell hergestellten Konzentraten der Gerinnungsfaktoren V und XI.

Ebenso ist im Gegensatz zu der Anwendung von Gerinnungsfaktoren die Transfusion von FFP u. a. mit einem erhöhten Risiko für ein akutes transfusionsassoziiertes Lungenversagen und dem Auftreten postoperativer Infektionen assoziiert [51, 52]. Entsprechend restriktiv muss die Transfusion von FFP unter Abwägung von Risiko und Benefit mit Hinblick auf die klinische Anforderlichkeit bzw. mögliche therapeutische Alternativen erfolgen. Insbesondere bei Massivtransfusionen ist darauf zu achten, dass die FFP-Gabe nicht AB0-kompatibel, sondern möglichst AB0-identisch erfolgt [53, 54].

Medikamentöse Therapie

Antifibrinolytische Therapie. Bei akut massiv-blutenden Patienten mit Zeichen einer diffusen Gerinnungsstörung wird zum unmittelbaren Ausschluss einer Hyperfibrinolyse die Thromboelastometrie empfohlen [55]. Insbesondere bei auffallend niedrigen Fibrinogenkonzentrationen sollte eine Hyperfibrinolyse in Erwägung gezogen werden. Deren Häufigkeit wird bei polytraumatisierten Patienten mit ca. 15% angegeben [56, 57]. Dabei korreliert das Ausmaß der Hyperfibrinolyse mit der Größe des Operationstraumas bzw. der Verletzung. Patienten mit Thoraxtrauma, stumpfem Bauchtrauma sowie Becken- und Schädel-Hirn-Trauma zeigen überproportional häufig Zeichen der Hyperfibrinolyse. Eine Hyperfibrinolyse infolge einer überschießenden Freisetzung von Gewebeplasminogenaktivator („tissue-type plasminogen activator“, t-PA) ist auch bei einer Verletzung von bzw. bei Operationen an Lungen, Pankreas, Plazenta, Prostata, Gehirn und Leber möglich. Nachdem Aprotinin zur antifibrinolytischen Therapie nicht mehr zugelassen ist, steht in Deutschland nur noch Tranexamsäure als antifibrinolytisches Therapeutikum zur Verfügung. Durch die irreversible Blockierung des Plasminogens an der Lysinbindungsstelle hemmt Tranexamsäure die Hyperfibrinolyse. In Folge wird Plasminogen nicht mehr durch t-PA aktiviert. In der Therapie der Hyperfibrinolyse wird Tranexamsäure mit einer initialen Dosis von 15–20 mg/kgKG (Bolus 1–2 g) verabreicht und bei klinischer Notwendigkeit durch eine kontinuierliche Infusion von 1–5 mg/kgKG/h unterstützt [58]. In der Studie Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (CRASH)-2 konnte an über 20.000 randomisierten Patienten gezeigt werden, dass der Einsatz von Tranexamsäure mit einer signifikanten Reduktion der Gesamt- und der blutungsbedingten Sterblichkeit assoziiert war [59]. Im Rahmen dieser multizentrischen Studie wurde keine erhöhte Rate von thromboembolischen Ereignissen notiert. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie wird der frühzeitige Einsatz von Tranexamsäure (möglichst innerhalb 1 h nach Trauma) bei massiv-bluten-

den Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Hyperfibrinolyse empfohlen [60]. In einer Metaanalyse von Henri et al. [61] war die Anwendung von Antifibrinolytika mit einer Reduktion des Blutverlusts assoziiert (insbesondere in der Herzchirurgie) und führte auch zu einer Reduktion der Transfusionshäufigkeit. Allerdings ist nicht klar, ob die Gabe von Tranexamsäure grundsätzlich bei Massenblutungen unterschiedlicher Ätiologie einen Nutzen hat.

Therapie mit Gerinnungsfaktoren und Faktorkonzentrat (Prokoagulatoren)

Fibrinogen. Fibrinogen ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein, das für die Bildung des Fibrinnetzwerks essenziell ist und als Ligand für den Glykoprotein(GP)IIB/IIIa-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche zur Thrombozytenaggregation beiträgt. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 96–120 h. Die normale plasmatische Fibrinogenkonzentration liegt je nach Referenzkollektiv zwischen 150–450 mg/dl (1,5–4,5 g/l); der Normwert am Ende der Schwangerschaft beträgt 450–600 mg/dl (4,5–6 g/l, [62]). Da Fibrinogen ein Akute-Phase-Protein ist, können bei Infektionen oder postoperativ Plasmaspiegel >1000 mg/dl (>10 g/l) Plasma erreicht werden. Erworbene Fibrinogenmangelzustände treten bei Massivblutungen durch den blutungsassoziierten Verlust, Verbrauch und Dilution über zugeführte Infusionen bzw. die Transfusion von allogenen Blutprodukten auf. Obwohl die mit der Massivblutung assoziierte Koagulopathie durch eine Reduktion aller Prokoagulatoren bedingt wird, sind kritisch niedrige Fibrinogenkonzentrationen laborchemisch als Erstes zu messen [63]. Tierexperimentelle Studien haben u. a. gezeigt, dass die frühzeitige exogene Substitution von Fibrinogen zu einer signifikanten Reduktion eines traumabedingten Blutverlusts führt und auch das Vorliegen einer Thrombozytopenie kompensiert [64, 65, 66]. Klinisch konnte diese Beobachtung durch verschiedene Studien aus unterschiedlichen Versorgungsgebieten bestätigt werden [67]. Obwohl hämostatisch wirksame Mindestspiegel Gegenstand aktueller Forschung und kontroverser

ser Diskussion sind, wird im Rahmen von akuten massiven Blutungen ein Fibrinogenspiegel von 150–200 mg/dl (1,5–2,0 g/l, [7, 8]) empfohlen. Bei Vorliegen oder Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse muss vor der Supplementierung mit Fibrinogen eine antifibrinolytische Therapie eingeleitet werden. Die Substitution von exogenem Fibrinogen kann mit Fibrinogenkonzentrationen erfolgen (in der Regel 3–4 g, 30–60 mg/kgKG, [7]). In Abhängigkeit von der laborchemischen Messmethode, z. B. nach Clauss, können die Fibrinogenkonzentrationen nach der Infusion von kolloidalen Lösungen falsch-hoch gemessen werden [68]. Für das Erreichen suffizienter Fibrinogenspiegel ist die Therapie mit FFP aufgrund der niedrigen Fibrinogenkonzentrationen und der mit dieser Therapie assoziierten weiteren Dilution häufig nicht ausreichend [8].

Prothrombinkomplexkonzentrat. Prothrombinkomplexkonzentrate (PPSB) enthalten die Proenzyme (Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X) des Prothrombinkomplexes. Des Weiteren sind die antikoagulatorischen Proteine Protein S, C, Antithrombin und Heparin enthalten. (Kein Heparin enthält in der Bundesrepublik nur das PPSB-Präparat vom Hersteller Biotest.) Die Standardisierung der Faktorkonzentrationen erfolgt ausschließlich auf den Faktor IX, d. h., alle anderen Pro- und Antikoagulatoren können in von physiologischen Verhältnissen abweichender Zusammensetzung der Faktorenaktivitäten vorliegen [69]. Rezente Leitlinien empfehlen die Applikation von PPSB zur akuten Aufhebung cumarininduzierter Koagulopathien oder bei schwerem Vitamin-K-Mangel [7]. Obwohl nicht alle essenziellen Gerinnungsfaktoren in PPSB-Präparaten enthalten sind, konnte in retrospektiven Studien ein Nutzen von PPSB zur Behandlung komplexer Koagulopathien gezeigt werden [19, 70, 71]. Die Ergebnisse konnten in tierexperimentellen Traumastudien bestätigt werden [72, 73, 74]. Allerdings weisen die Resultate kürzlich veröffentlichter experimenteller Studien auf ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse bzw. das Auftreten einer disseminierten intravasalen Koagulopathie („disseminated intravascular coagulation“, DIC)

nach der Anwendung höherer Konzentrationen von PPSB hin [75, 76]. Eine Imbalance des pro- und des antikoagulatorischen Potenzials zugunsten einer mangelnden Gerinnungsinaktivierung durch Prothrombin (FII) konnte als Ursache für die adversen Reaktionen identifiziert werden. Da zurzeit keine geeigneten praktikablen Messungen der Thrombingenerierung erhältlich sind, wird von einigen Autoren die Thromboelastometrie zur Steuerung einer PPSB-Therapie vorgeschlagen [77]. Allerdings wird dieses Vorgehen kontrovers diskutiert [76]. Aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen von PPSB außerhalb der Indikation cumarininduzierter Koagulopathien muss die Anwendung von PPSB im Rahmen komplexer Koagulopathien unter strenger Abwägung des potenziellen Benefits und des Risikos möglicher adverser Reaktionen erfolgen. Sofern PPSB zur Antagonisierung einer cumarininduzierten Koagulopathie verwendet wird, sollte aufgrund der langen Halbwertszeit der Cumarine zusätzlich Vitamin K appliziert werden [7].

Rekombinanter aktivierter Faktor VII. Durch die Gabe von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) wird die Konzentration des Gerinnungsfaktors VII um ein Vielfaches angehoben. Infolge der supraphysiologischen Konzentrationen nach Gabe von rFVIIa bindet dieser mit geringer Affinität an aktivierte Thrombozyten und aktiviert FX. Die Gerinnungsaktivierung erfolgt unabhängig von dem Gewebefaktor und führt letztlich zu einem „Thrombin-Burst“ [78]. In Deutschland ist rFVIIa zur Behandlung von schweren Blutungsereignissen oder zur Vorbeugung von Blutungen nur bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie mit Hemmkörpern, bei Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie, kongenitalem FVII-Mangel und Glanzmann-Thrombasthenie zugelassen. Abhängig von der hämostaseologischen Beeinträchtigung werden Dosierungen von 40–120 µg/kgKG angegeben. Zahlreiche Kasuistiken haben außerhalb der zugelassenen Indikationen die Effektivität von rFVIIa bei der Behandlung lebensbedrohlicher Massivblutungen beschrieben [79]. Insbesondere konnte bei schweren peri- und postpartalen Blutungen durch den Einsatz von rFVIIa eine

Hysterektomie als Ultima-Ratio-Therapie verhindert werden [80]. In der Behandlung von traumatisierten Patienten führte die Anwendung von rFVIIa in einer multizentrischen Studie zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarfs und der Anzahl von Massivtransfusionen bei Patienten mit stumpfem Trauma [81]. Die Phase-III-Folgestudie „Control“ an traumatisierten Patienten wurde nach einer Interimsanalyse frühzeitig abgebrochen, da eine signifikante Reduktion in Bezug auf den primären Endpunkt (Sterblichkeit) nach Einbeziehung aller Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht erreicht worden wäre [82]. Basierend auf den Studien und Erfahrungen zum rFVIIa wird dessen Einsatz nur im Rahmen lebensbedrohlicher Blutungen, die nicht durch chirurgische und andere Interventionen (z. B. radiologische Embolisation) sowie nach der Ausschöpfung aller anderen hämostaseologischer Maßnahmen terminiert werden können, als *Ultima-Ratio*-Therapie empfohlen. Da insbesondere im Rahmen der „Off-label“-Verwendung von rFVIIa vermehrt über thrombembolische Ereignisse im arteriellen und im venösen Gefäßsystem berichtet worden ist, besteht eine Dokumentations- und Aufklärungspflicht (ggf. nachträglich) über die potenziellen Gefahren thrombembolischer Ereignisse [83, 84, 85].

Mittlere Dosisanwendungen für nicht-zugelassene Indikationen wurden mit 90 µg/kgKG ermittelt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit kann eine Repetitionsdosis nach 2 h erwogen werden. Voraussetzungen für eine effiziente rFVIIa-Wirksamkeit sind ein Fibrinogenwert von ≥ 100 mg/dl (≥ 1 g/l), eine Thrombozytenzahl $\geq 50.000 \times 10^9/l$ und ein pH-Wert $\geq 7,2$ sowie der Ausschluss eines Heparineffekts [86].

Medikamentös erworbene Gerinnungsstörungen

Thrombozytenaggregationshemmer

Die Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen kann durch die präoperative Einnahme einer antikoagulatorischen Therapie erschwert werden. Bei bekannter Einnahme eines Thrombozytenaggregations-

Hier steht eine Anzeige.



hemmers [Acetylsalicylsäure (ASS); Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonisten; GP-IIb/IIIa-Antagonisten] und resistenter intraoperativer Blutung sollte zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. Da kein Antidot zur Aufhebung eines Thrombozytenaggregationshemmers verfügbar ist, erfolgt die Therapie mithilfe der Transfusion von Thrombozyten. Bei bekannter Einnahme von ASS und/oder eines ADP-Rezeptor-Antagonisten kann eine medikamentöse Therapie mit Desmopressin die Thrombozytenfunktion verbessern. Die vermehrte Expression des thrombozytären GP-Ib-Rezeptors und Freisetzung des Willebrand-Faktors führen zu einer unspezifischen Thrombozytenaktivierung. Allerdings konnte in einer Cochrane-Analyse keine Wirksamkeit zur prophylaktischen Gabe von Desmopressin nachgewiesen werden [87]. Systematische Studien zur Behandlung mit Desmopressin bei Traumapatienten oder Patienten mit Massivblutungen liegen nicht vor.

Direkte Thrombininhibitoren und Xa-Inhibitoren

Durch die Einführungen von Rivaroxaban, Apixaban (direkter Inhibitor von FXa) und Dabigatranetexilat (direkter Thrombininhibitor) stehen neue orale Antithrombotika zur Verfügung. Pharmakologische Besonderheiten ergeben sich u. a. aus der raschen Aufsättigung und den Halbwertszeiten, die nur unwesentlich länger sind als die der niedermolekularen Heparine [88]. Obwohl die PT und aPTT eine Alterierung in Korrelation mit den Plasmaspiegeln der direkten Thrombininhibitoren zeigen, können die Absolutwerte der PT bzw. aPTT nicht im Sinne einer klinischen Wirkungskorrelation interpretiert werden. Die Interpretation der Gerinnungstests wird durch das gleichzeitige Vorliegen einer komplexen Koagulopathie bei einer Massivblutung zusätzlich erschwert. Somit ist die Differenzierung einer medikamentös induzierten Gerinnungsveränderung nicht möglich, und es sollte entsprechend der klinischen Gerinnungssituation bzw. der Verlaufsbeobachtung gehandelt werden. Zurzeit ist kein spezifisches Antidot für die Aufhebung der Wirkung der

Thrombininhibitoren und Xa-Inhibitoren erhältlich. Für die Antagonisierung der Wirkung der Xa-Inhibitoren kann die Gabe von PPSB, aktiviertem PPSB (FEIBA) oder rFVIIa versucht werden. Zur Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatranetexilat (Thrombininhibitor) wird nach Angabe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in akuten Blutungssituationen nur die medikamentöse Gabe von FEIBA bzw. rFVIIa empfohlen [89]. In einer klinischen Studie an gesunden Probanden von Eerenberg et al. [90] führte die Anwendung von PPSB zu einer Normalisierung der aPTT und Thrombingenerierung nach Rivaroxabaneinnahme [90]. Dieser Effekt konnte nach Dabigatranetexilaeinnahme nicht beobachtet werden. In einer weiteren klinischen Studie konnte die Wirkung von Fondaparinux (indirekter Thrombininhibitor) mit FEIBA antagonisiert werden [91]. Im Gegensatz zu rFVIIa werden durch die Verabreichung von PPSB bzw. FEIBA die Konzentrationen der reversibel inhibierten Faktoren erhöht. Dies ist zwar eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit von PPSB bzw. FEIBA, allerdings existieren keine systematischen Studien zur klinischen Antagonisierung der neuen Antikoagulanzen.

Fazit für die Praxis

Die unterschiedlichen Ursachen lebensbedrohlicher Blutungen und die Komplexität der zugrunde liegenden Koagulopathien erfordern ein zielgerichtetes und standardisiertes Vorgehen. Ziel der Therapie ist, die Exsanguination zu verhindern und sekundäre Folgeschäden zu vermeiden. Dies erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Erstellung klinikinterner Algorithmen, die unter Berücksichtigung hausinterner Gegebenheiten zu erstellen sind.

Korrespondenzadresse

PD Dr. O. Grottke
Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
ogrottke@ukaachen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: O.G. erhielt Forschungsförderung von den Firmen Novo Nordisk, Biotest, Nycomed, CSL Behring und Honorare für Vorlesungen bzw. Beratertätigkeiten von den Firmen Bayer und Böhlinger Ingelheim. T.F. Honorare und Aufwandsentschädigungen für Vorträge und Beraterfunktionen als auch im Rahmen von Studien von den Firmen Haemonetics, Sorin, CSL Behring und Novo Nordisk. H.L. erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von CSL Behring, Mitsubishi Pharma, Novo Nordisk und TEM International. M.M. berichtet keinen Interessenkonflikt. R.R. erhielt von den Firmen CSL Behring, Novo Nordisk, Bayer, Air Liquide Honorare für Vorlesungen und Beratertätigkeiten. Außerdem erhielt R.R. Forschungsförderung von den Firmen AGA-Linde, Air Liquide, Novo Nordisk, Eli Lilly und Glaxo Wellcome.

Literatur

1. Cotton BA, Au BK, Nunez TC et al (2009) Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 66:4–48
2. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al (2008) Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 64:1177–1182
3. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM et al (2009) Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 66:1616–1624
4. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF (2010) The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27:592–597
5. Levy J (2010) Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 376:3–4
6. Johansson P, Stensballe J (2010) Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets – a review of current literature. *Transfusion* 50:701–710
7. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 14:R52
8. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2011-07_01.pdf. Zugriffen: 06. Feb. 2012
9. http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf. Zugriffen: 06. Feb. 2012
10. Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, Cotton BA (2010) Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. *J Trauma* 68:1498–1505
11. O’Keeffe T, Refaai M, Tchorz K et al (2008) A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg* 143:686–690
12. Van den Elsen M, Leenen LP, Kesecioglu J (2010) Hemodynamic support of the trauma patient. *Curr Opin Anaesth* 23:269–275
13. Vincent JL, Dufaye P, Berre J et al (1983) Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 11:449–451
14. Davis JW, Parks SN, Kaups KL et al (1996) Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 41:769–774

15. Yücel N, Lefering R, Maegele M et al (2006) Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 60:1228–1236
16. Maegele M, Lefering R, Wafaisade A et al; Trauma Registry of Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU) (2011) Revalidation and update of the TASH-Score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. *Vox Sang* 100:231–238
17. Kozek-Langenecker SA (2010) Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:27–40
18. Ganter MT, Hofer CK (2008) Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 106:1366–1375
19. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G et al (2010) Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 14:R55
20. Weber CF, Görlinger K, Meininger D et al (2012) Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 117:531–547
21. Levi M, Fries D, Gombotz H et al (2011) Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox Sang* 101:154–174
22. Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J et al (2011) Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med* 37:572–582
23. Zander R (2010) Anaemia and massive bleeding apart from the aspect of oxygenation. *Wien Klin Wochenschr* 122:6–8
24. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT et al (2004) HTS study investigators. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1350–1357
25. Bulger EM, May S, Brasel KJ et al (2010) ROC investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:1455–1464
26. Bulger EM, May S, Kerby JD et al (2011) ROC investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg* 253:431–441
27. Morrison LJ, Baker AJ, Rhind SG et al (2011) The Toronto prehospital hypertonic resuscitation-head injury and multiorgan dysfunction trial: feasibility study of a randomized controlled trial. *J Crit Care* 26:363–372
28. Perel P, Roberts I (2011) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000567
29. James MF, Michell WL, Joubert IA et al (2011) Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 107:693–702
30. Lissauer ME, Chi A, Kramer ME et al (2011) Association of 6% hetastarch resuscitation with adverse outcomes in critically ill trauma patients. *Am J Surg* 202:53–58
31. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM III, Hoffman M (2004) A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 56:1221–1128
32. Spahn DR, Rossaint R (2005) Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 95:130–139
33. Schreiber MA (2004) Damage control surgery. *Crit Care Clin* 20:101–118
34. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M (2003) The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 55:886–891
35. Engstrom M, Schott U, Romner B et al (2006) Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *J Trauma* 61:624–628
36. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB et al (2007) Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 62:112–119
37. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F (2008) Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 65:951–960
38. Vivien B, Langeron O, Morell E et al (2005) Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 33:1946–1952
39. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
40. Carless PA, Henry DA, Carson JL et al (2010) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD002042
41. Beekley AC (2008) Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 36:267–274
42. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC et al (2006) Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014–2027
43. Hardy JF, Moerloose P de, Samama CM (2006) Members of the Groupe d'Intérêt en Hémostase Périscopérotaire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 53:40–58
44. Hanke AA, Dellweg C, Kienbaum P et al (2010) Effects of desmopressin on platelet function under conditions of hypothermia and acidosis: an in vitro study using multiple electrode aggregometry. *Anaesthesia* 65:688–691
45. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ et al (2004) Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 126:139–152
46. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al (2008) Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 248:447–458
47. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG et al (2007) The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 63:805–813
48. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr et al (2009) The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 66:358–362
49. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ et al (2010) The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 50:1370–1383
50. Spinella PC, Holcomb JB (2009) Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 23:231–240
51. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR et al (2008) An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 65:986–993
52. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L et al (2008) Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 36:1114–1118
53. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K et al (2009) Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* 96:316–323
54. Inaba K, Branco BC, Rhee P et al (2010) Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 145:899–906
55. Fries D, Innerhofer P, Schoberberger W (2009) Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 22:267–274
56. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C (2012) Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hamostaseologie* 32:22–27
57. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámor C (2009) Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 67:125–131
58. Cap AP, Baer DG, Orman JA et al (2011) Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma* 71:9–14
59. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R et al (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23–32
60. CRASH-2 trial collaborators (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 377:1096–1101
61. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al (2011) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001886
62. Henrich W, Surbek D, Kainer F et al (2008) Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J Perinat Med* 36:467–478
63. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM (1995) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 81:360–365
64. Fries D, Krismer A, Klingler A et al (2005) Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 95:172–177
65. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P et al (2007) The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 5:1019–1025
66. Grottko O, Braunschweig T, Henzler D et al (2010) Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care* 14:R62
67. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR (2011) Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 15:R239
68. Adam S, Karger R, Kretschmer V (2010) Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Hemost* 16:454-460

69. Kalina U, Bickhard H, Schulte S (2008) Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract* 62:1614–1622
70. Bruce D, Nokes TJ (2008) Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 12:R105
71. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN (2009) Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 13:R191
72. Dickneite G, Pragst I (2009) Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 102:345–354
73. Dickneite G, Doerr B, Kasperer F (2008) Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg* 106:1070–1077
74. Honickel M, Rieg A, Rossaint R et al (2011) Prothrombin complex concentrate reduces blood loss and enhances thrombin generation in a pig model with blunt liver injury under severe hypothermia. *Thromb Haemost* 106:724–733
75. Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W et al (2011) Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost* 9:729–737
76. Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM et al (2011) Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood* 118:1943–1951
77. Schöchl H, Forster L, Woidke R et al (2010) Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 65:199–203
78. Hedner U, Erhardtsen E (2003) Potential role of recombinant factor VIIa as a hemostatic agent. *Clin Adv Hematol Oncol* 1:112–119
79. Grottke O, Henzler D, Rossaint R (2010) Activated recombinant factor VII (rFVIIa). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:95–106
80. Franchini M, Franchi M, Bergamini V et al (2010) The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 53:219–227
81. Boffard KD, Riou B, Warren B et al; NovoSeven Trauma Study Group (2005) Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 59:8–15
82. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R et al; CONTROL Study Group (2010) Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 69:489–500
83. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D (2010) Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 363:1791–1800
84. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al (2006) Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 295:293–298
85. Yank V, Tuohy CV, Logan AC et al (2011) Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 154:529–540
86. Vincent JL, Rossaint R, Riou B et al (2006) Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 10:R120
87. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ et al (2004) Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001884
88. Liesenfeld KH, Schäfer HG, Trocóniz IF et al (2006) Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 62:527–537
89. <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/blut-Pradaxa/blutPradaxa-inhalt.html>. Zugegriffen: 19. Dez. 2012
90. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 124:1573–1579
91. Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B et al (2009) Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC. *Thromb Res* 123:796–798

Leserbriefe und Leserfragen in *Der Anaesthetist*

Liebe Leserinnen und Leser,

in Ihre Zeitschrift *Der Anaesthetist* nehmen wir gerne auch Ihre Leserzuschriften zu Beiträgen auf, zu denen Sie sich äußern möchten. dies trägt zur lebendigen Diskussion für Ihr Fachgebiet bei – Ihre Kollegen können davon profitieren.

Daneben gibt es die Möglichkeit, dass Sie Leserfragen an uns richten, zu Themen und Problemen die Sie in Ihrer alltägliche Arbeit beschäftigen. Die Schriftleitung lässt diese dann von Experten kompetent beantworten. Die Fragen werden dann der Zeitschrift veröffentlicht.

Richten Sie Ihre Briefe oder Fragen an die Redaktion:

Werner Rößling
werner.roessling@springer.com