

Notfall Rettungsmed
<https://doi.org/10.1007/s10049-017-0361-z>

© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

J. Hinkelbein, Köln



CrossMark

H. Lier^{1,2,3} · M. Bernhard^{2,4} · P. Hilbert-Carius^{2,5}

¹Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

²Arbeitskreis Trauma- und Schockraummanagement, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Nürnberg, Deutschland

³DIVI-Sektion Hämotherapie und Hämostasemanagement, Berlin, Deutschland

⁴Zentrale Notaufnahme, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin, Schmerztherapie, Bergmannstrost BG Klinikum Halle GmbH, Halle (Saale), Deutschland

Das Gerinnungssystem in der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwer- verletzten-Behandlung 2016

Update über die neusten Konzepte der suffizienten Blutstillung

„Blutungen zu behandeln heißt Blutungen zu stoppen!“ (Übersetzung aus dem Englischen, nach [3])

Eine Überarbeitung des Kapitels „Gerinnung“ der ersten, 2011 veröffentlichten Auflage der AWMF-S3-Leitlinie 012/019 „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ [1] wurde bei der Vorbereitung der Revision für 2016 als notwendig erachtet. Der Überarbeitungsbedarf dieses Kapitels ergab sich aus der Vielzahl an Studien, die, wie in kaum einem Bereich der Polytraumaversorgung, innerhalb der letzten Jahre zu einer rasanten Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse beigetragen haben. Die Entwicklung ist auch aktuell keinesfalls abgeschlossen und hält weiterhin an. Während sich der Text der überarbeiteten S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ von 2016 noch auf die dritte Version der Europäischen Richtlinie zum Management von Blutungen bei schwerem Trauma [31] bezieht, ist mittlerweile bereits die vierte Version [26] publiziert worden. Im Folgenden werden neben den Kernaussagen der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ von 2016 [2] auch aktuellere Publikationen berücksichtigt.

Definition und Diagnostik

Das Verbluten steht nach dem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) an zweiter Stelle der Todesursachen ziviler Schwerverletzter. Während der Tod als unmittelbare Verletzungsfolge oft innerhalb der ersten Stunde eintritt und eine Therapie nicht möglich ist, ist ein letaler Ausgang bei der Hämorrhagie im Laufe der zweiten bis sechsten Stunde (gelegentlich auch später) zu erwarten und damit potenziell therapierbar. Daten aus dem Trauma-Register DGU® der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie zeigen, dass etwa ein Viertel der Patienten mit Polytraumata den Schockraum mit einer bereits nachweisbaren Gerinnungsstörung erreicht [19].

In der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ [2] wird bereits im Abschnitt „Präklinik“ auf die Blutstillung durch die Erweiterung des bekannten ABCDE-Schemas eingegangen: Die Anwendung von manueller Kompression, Druckverband und Tourniquet sowie eventuell Hämostyptika beruht auf der Betonung der Wichtigkeit der frühzeitigen Versorgung stärkster, lebensbedrohlicher Blutungen (modifiziertes <C>ABCDE-Schema, wobei das

erste <C> für „catastrophic haemorrhage“ steht; [12]).

Durch die Kombination von massiver Gewebeerstörung und zellulärer Minderperfusion wird eine eigenständige Gerinnungsstörung, die traumainduzierte Koagulopathie (TIK), erzeugt, die sich innerhalb von Minuten nach dem Unfall entwickeln kann – und deren Auftreten nicht auf das Trauma begrenzt ist [23]. Die TIK ist das Ergebnis einer Vielzahl pathophysiologischer Aspekte. Zu diesen zählen (Abb. 1)

- die fibrinolytische Aktivierung,
- die hypoperfusionsbedingte Aktivierung von Protein C,
- die endotheliale und thrombozytäre Dysfunktion,
- Blutverlust,
- Verdünnung,
- Verbrauch,
- Azidose,
- Hypothermie und
- Hypokalzämie.

Auch scheint es einen individuell unterschiedlichen, fließenden Wechsel zwischen Hyper- und Hypokoagulabilität zu geben [7, 20, 21].

In der Basisdiagnostik sollen frühzeitig, das heißt innerhalb von 15 min nach Klinikaufnahme [26], und wie

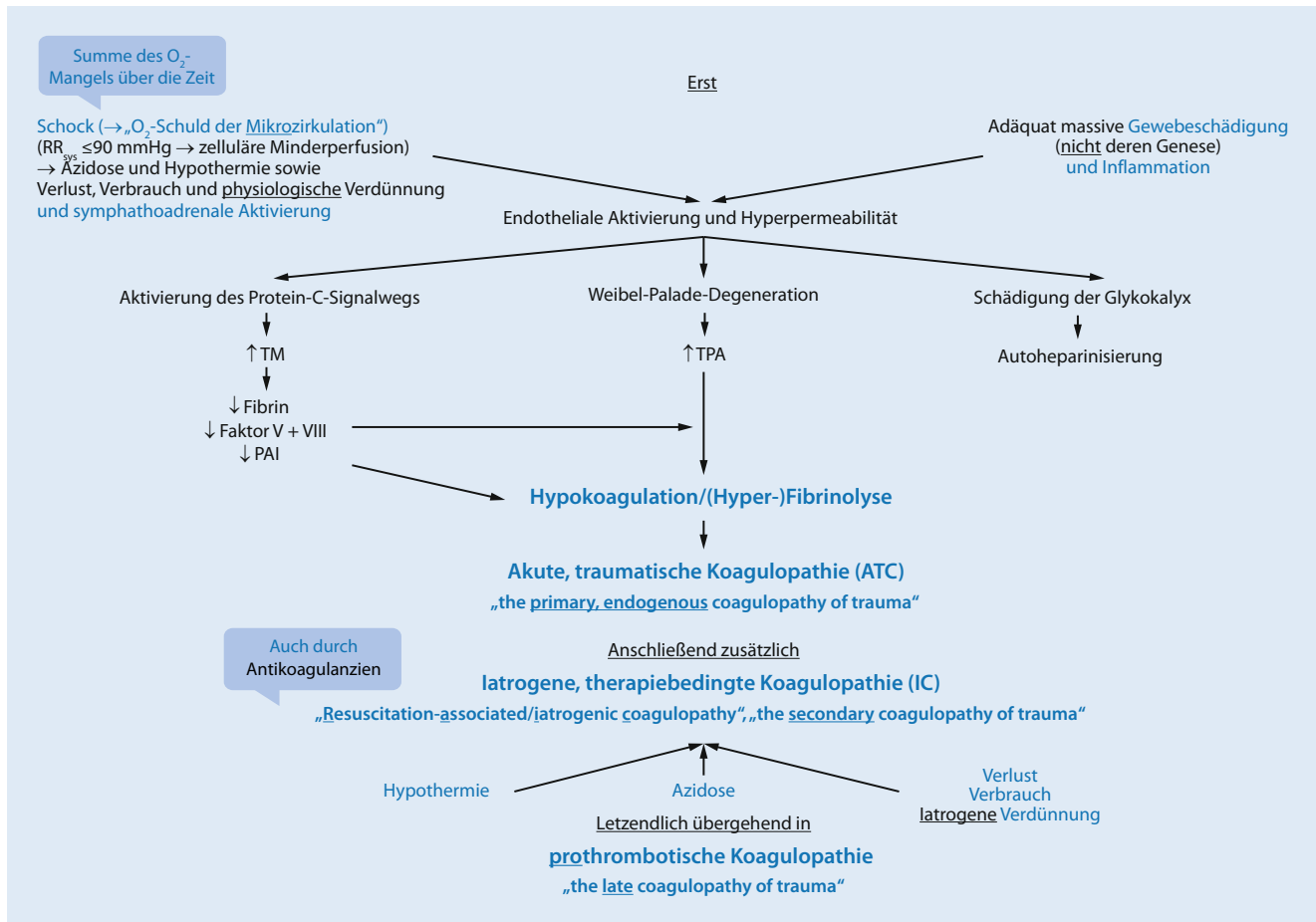


Abb. 1 Pathophysiologie der traumainduzierten Koagulopathie. PAI/Plasminogenaktivatorinhibitor; TM Thrombomodulin; tPA Gewebe-Plasminogenaktivator. (Aus [2])

derholt eine Blutgasanalyse (BGA), die Messung von Quick-Wert (Prothrombinzeit, möglichst mit International Normalized Ratio), aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen und Thrombozytenzahl sowie eine Blutgruppenbestimmung durchgeführt werden [2]. Die BGA dient unter anderem der diagnostisch und therapeutisch wichtigen wiederholten Messung von Basenüberschuss (BE) und/oder Laktat [2]. Als kritische Grenzwerte können ein BE negativer als -6 mEq/l [31] und ein Laktat ≥ 4 mmol/l [4] angenommen werden. Laktat und BE sind bei alkoholisierten Patienten mit Vorsicht zu beurteilen [10].

Für die Nutzung der oben angegebenen diagnostischen Standardlaboruntersuchung aus Quick, aPTT und Thrombozytenzahl gibt es weiterhin keine positive Datengrundlage. Sie ist aber besser als gar keine Messung. In diesem Zusam-

menhang ist wichtig zu wissen, dass die Standardgerinnungstests Quick und PTT nur den Beginn der Gerinnung messen und keine Aussage über Clot-Bildung, Clot-Festigkeit, Clot-Lyse und Thrombozytenfunktion zulassen.

» Die Blutgasanalyse dient unter anderem der wichtigen Messung von Basenüberschuss und Laktat

In zunehmendem Maße werden zur Diagnostik (und Therapie) der TIK die sogenannten viskoelastischen Tests (VET), also TEG® (Haemonetics, Braintree, USA) oder ROTEM® (Tem International GmbH, München, Deutschland) [2], sowie die Bestimmung der Thrombozytenfunktion [26], also Multiplate® oder ROTEM® platelet, empfohlen. In **Abb. 2**

ist eine mittels ROTEM® gemessene physiologische Gerinnungssituation einer komplexen Gerinnungsstörung beim Polytrauma gegenübergestellt. Während die frühe Störung der Thrombozytenfunktion als gesicherter Bestandteil der Pathophysiologie der TIK angesehen wird [35], bleibt die Thrombozytenzahl initial oft im Normbereich. Diese Funktionstests basieren auf der Aktivierung der Plättchen durch bestimmte Oberflächenrezeptoren. Welche dieser Rezeptoren nun traumaspezifisch beeinträchtigt sind, ist noch nicht eindeutig geklärt; empfohlen wird zumindest die Durchführung der ADP- und TRAP-vermittelten Ansätze [24, 29]. Die visuelle Diagnostik der TIK mit nicht-chirurgischen diffusen Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen ist derzeit am einfachsten (**Abb. 3**).

H. Lier · M. Bernhard · P. Hilbert-Carius

Das Gerinnungssystem in der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung 2016 . Update über die neusten Konzepte der suffizienten Blutstillung

Zusammenfassung

Neben dem schweren Schädel-Hirn-Trauma sind starke Blutungen eine der typischen Todesursachen beim Trauma. Hämorrhagien zählen daneben zu den häufigsten vermeidbaren Todesursachen, dies unterstreicht die Wichtigkeit einer frühen und konsequenten Blutstillung. Die aktuelle S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ weist daher auch in verschiedenen Bereichen auf die Wichtigkeit und Möglichkeiten einer suffizienten Blutstillung hin. Neben der reinen Blutung ist beim Trauma auch eine Störung des „Organsystems Gerinnung“ (traumainduzierte Koagulopathie (TIK)) häufig, weshalb die aktuelle Leitlinie diesem Bereich ein eigenes Kapitel widmet, das im

Vergleich zur Vorgängerversion aus dem Jahr 2011 deutlich überarbeitet und erweitert wurde. Entscheidend sind die frühe Diagnostik und Therapie der Gerinnungsprobleme, wobei diagnostisch neben der frühzeitigen Bestimmung von Globaltests der Gerinnung und von Schockparametern viskoelastische Testverfahren deutlich an Bedeutung gewinnen. Etabliert werden sollen Massivtransfusions- und Gerinnungsprotokolle, die an die Strukturen der Kliniken angepasst sind. Therapeutisch ist auf die Optimierung der Rahmenbedingungen Normovolämie, Normothermie, Normokalzämie und ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt zu achten, wenn dies auch oft schwierig ist. Für die Therapie der

TIK stehen neben der sog. „damage control resuscitation“ mit dem verhältnisbasierten und dem faktorkonzentratbasierten Konzept unterschiedliche Regime zur Verfügung. Unabhängig vom bevorzugten Konzept sollte beim blutenden Schwerverletzten an den frühen Einsatz von Tranexamsäure gedacht werden. Die vorliegende Arbeit fasst die wichtigsten Punkte des Kapitels zusammen und geht auf aktuelle Publikationen zum Thema ein.

Schlüsselwörter

Hämorrhagie · Massivtransfusion · Tranexamsäure · Gefrorenes Frischplasma · Point-of-care-Tests

The Coagulation system in the German S3 guideline on treatment of polytrauma and severely injured patients 2016. Update on the latest concepts for sufficient hemostasis

Abstract

Traumatic brain injury and massive bleeding are the most frequent causes of death in severely injured patients. Uncontrolled hemorrhage is still a major cause of preventable death after trauma. The current German S3 trauma guideline on the treatment of polytrauma and severely injured patients emphasize the importance of early bleeding control in various areas. Besides uncontrolled hemorrhage, subsequent trauma-induced coagulopathy (TIC) is a second frequent problem after trauma; therefore, the current guideline addresses TIC in a separate and dedicated chapter. The key factors in management of TIC are early

detection and aggressive therapy. Apart from standard coagulation tests and parameters indicating shock, viscoelastic tests are of increasing interest in the diagnostics of TIC. Trauma centers are urged to establish massive transfusion and coagulation protocols, which are individually adapted to the structure of the hospital. For treatment an optimization of the preconditions of coagulation, such as normothermia, normovolemia, normocalcemia and prevention of acidosis must be considered, even if sometimes hard to establish. Besides damage control resuscitation, two therapeutic approaches are possible: a ratio-driven

and a coagulation factor-based regimen for treatment of TIC. Independent of the preferred concept, the early use of tranexamic acid should be taken into consideration for bleeding trauma patients. The present article summarizes the coagulation chapter of the current German guideline and gives a brief overview of current publications on this topic.

Keywords

Hemorrhage · Blood transfusion, massive · Tranexamic acid · Fresh frozen plasma · Point-of-care testing

Therapie

Jedes Krankenhaus sollte ein, im Detail an lokale Gegebenheiten angepasstes, spezifisches Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll mit einem eskalierenden Algorithmus und vordefinierten Interventionstriggern anwenden ([2]; **Tab. 1**).

„Damage control“

Unter dem Begriff „damage control“ wird die, im Folgenden geschilderte, operative und notärztlich/anästhesiologische

Therapie polytraumatisierter Patienten zusammengefasst. Das Vorliegen einer Koagulopathie, also einer diffusen Blutungsneigung, wird dabei als eine Indikation für die „damage control resuscitation“ (DCR) und „damage control surgery“ (DCS) angesehen [25, 26]. Der Erhalt der Rahmenbedingungen der Gerinnung, also das Anstreben von Normothermie und Normokalzämie sowie die Vermeidung einer Azidämie, wird in der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ [2] betont.

Blutdruckregulation

Seit dem Ersten Weltkrieg ist bekannt, dass Schwerverletzte mit normalem Blutdruck mehr bluten als mit niedrigerem Blutdruck [6]. Bei aktiver Blutung und (nur) bis zur chirurgischen Blutstillung sollte daher eine permissive Hypotension angestrebt werden (mittlerer arterieller Druck [MAP] ~ 65 mm Hg, systolischer arterieller Druck ~ 90 mm Hg, altersadaptiert bei Kindern; [2]). Obwohl die permissive Hypotension in internationalen Leitlinien [16, 26] empfohlen wird und in kleinen Fallserien [22] sinn-

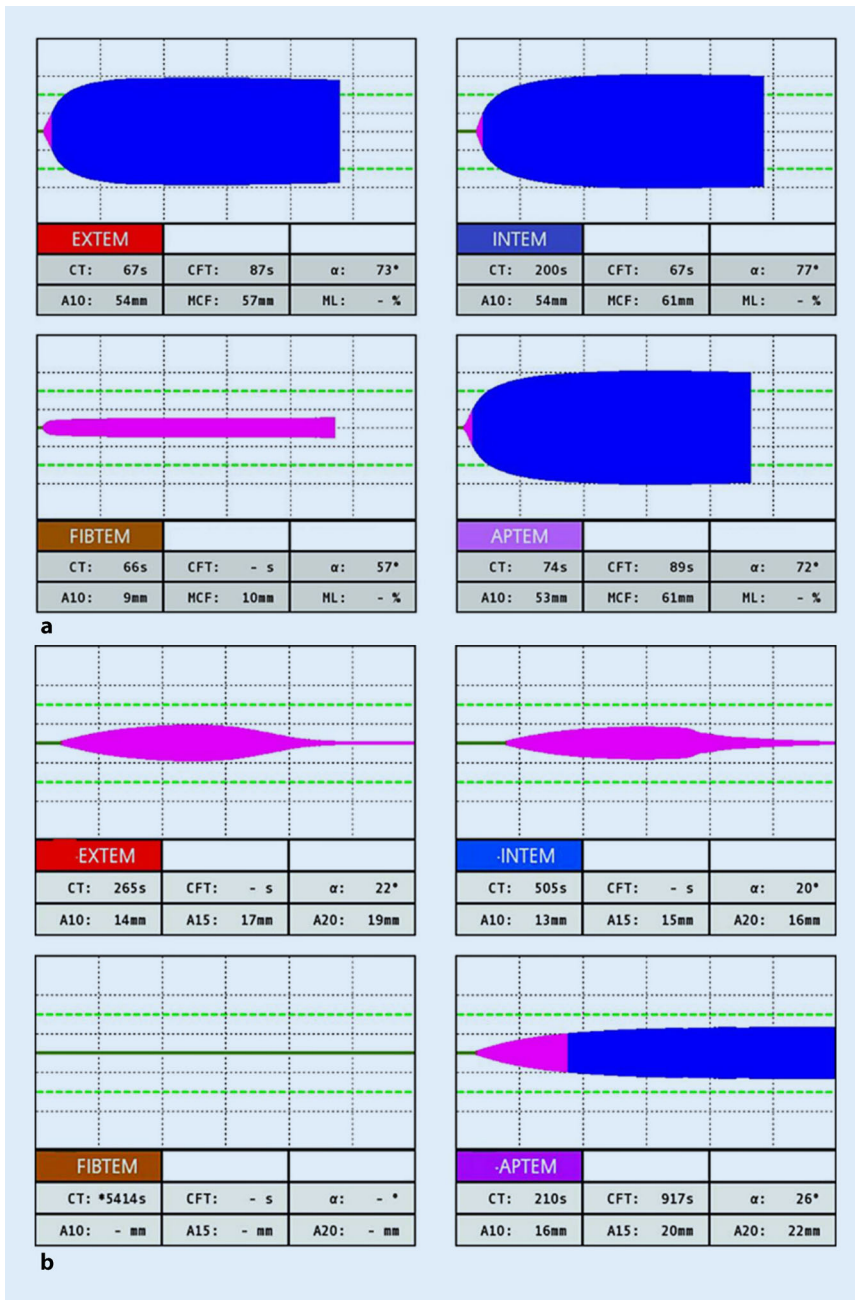


Abb. 2 ▲ Vergleich des normalen ROTEM® (Tem International GmbH, München, Deutschland; a) mit ROTEM® bei schwerem Polytrauma und komplexer Gerinnungsstörung (b). a Normale ROTEM® mit normalen „Gerinnungszeiten“ und normaler Gerinnselfestigkeit. b Deutlicher Faktorenmangel, nahezu fehlendes Fibrinogen und Hyperfibrinolyse sowie Thrombozytenmangel bzw. Thrombozytenfunktionsstörung. CFT „Clot formation time“; CT „clotting time“; MCF „maximum clot firmness“

voll erscheint, hält sich die Evidenz in Grenzen und beruht letztendlich auf einem Versuch an Schweinen [30]. Eindeutig sollte der MAP bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma höher sein (85–90 mm Hg), laut Expertenmeinung auch bei spinalem Trauma [2].

Transfusion

Bei jedem Patienten, auch bei aktiv blutendem Polytrauma, ist die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), gefrorenem Frischplasma (GFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) individuell zu stellen. Dabei sollten eine Normovolämie (in der Praxis

oft sehr schwierig) und eine restriktive Transfusionsstrategie [16, 26] mit einem Hämoglobinwert von 7 bis 9 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) angestrebt werden [2]. Mit dieser Aussage soll betont werden, dass der Patient möglichst zu keinem Zeitpunkt den Hämoglobinbereich von 7 bis 9 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) verlassen soll; bei einem anhaltend und massiv blutenden Patienten kann also die Transfusion gegebenenfalls bereits vor diesem Bereich beginnen.

» Gefrorenes Frischplasma sollte bei Patienten ohne lebensbedrohliche Blutung vermieden werden

GFP wird traditionell weitverbreitet zur Gerinnungstherapie blutender Patienten genutzt, obwohl dafür die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit mit anderen therapeutischen Optionen vergleichen, weiterhin fehlt [17]. GFP sollte bei Patienten ohne lebensbedrohliche Blutung vermieden werden [26]. Wird in einem Krankenhaus die Gerinnungstherapie GFP-basiert durchgeführt, ist bei (erwarteter) Massivtransfusion die Indikation jedoch möglichst frühzeitig zu stellen [2]. GFP muss schnell, das heißt mit ~50 ml/min, transfundiert werden [5]. International und seit August 2017 auch in Deutschland wird die Gabe von AB0-identischen Plasmen (im Gegensatz zu AB0-kompatiblen Plasmen) empfohlen [15].

In PROPPR [13], der bisher einzigen prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie, wurde die blutungsbedingte Sterblichkeit innerhalb von 3 h durch ein GFP:EK:TK-Verhältnis von 1:1:1 reduziert; nach 24 h und nach 30 Tagen gab es keinen Überlebensvorteil. Essenziell für den Erfolg war, dass aufgetautes GFP innerhalb von 8 min nach Anruf bei der Blutbank anwendbar und die Nutzung von Kristalloiden sowie Kolloiden deutlich begrenzt war [11]. Erfolgt die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen mit GFP, sollte in Deutschland ein Verhältnis von GFP:EK:TK von 4:4:1 gewählt werden. Dieses Verhältnis ergibt sich aus der

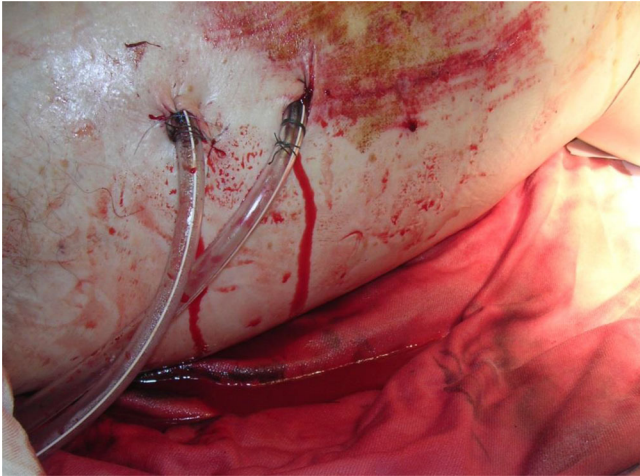


Abb. 3 ◀ Visuelle Diagnostik der traumainduzierten Koagulopathie

Tab. 1 Eskalierende Therapieoptionen bei der traumainduzierten Koagulopathie. (Aus [2])	
Maßnahmen	Details
1. Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe und Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34^\circ\text{C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ Ionisierte Ca^{2+} -Konzentration $> 0,9\text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)
2. Frühestmögliche Hemmung einer potenziellen (Hyper-)Fibrinolyse (immer vor Gabe von Fibrinogen!)	<i>Tranexamsäure</i> initial 1(-4) g (15–30 mg/kgKG) oder 1 g in 10 min + ggf. 1 g über 8 h
3. Substitution von Sauerstoffträgern	<i>EK</i> : nach Stabilisierung Hämoglobin auf mindestens 7–9 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) anheben
4. Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) Bei Patienten, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock haben und bei denen die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen mit GFP durchgeführt wird, sollte ein GFP:EK:TK-Verhältnis im Bereich von 4:4:1 angestrebt werden. GoR B und (bei Verdacht auf Thrombozytopathie) verstärkte Thrombozytenadhäsion an das Endothel + Freisetzung von von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII aus Lebersinusoiden (→ Agonist für Vasopressinrezeptor Typ 2)	<i>GFP</i> ≥ 20 (eher 30) ml/kgKG, bei (erwarteter) Massivtransfusion und <i>Fibrinogen</i> (2-)4(-8) g (30–60 mg/kgKG; Ziel: $\geq 1,5$ –2 g/l; ggf. z. B. peripartal höher) und ggf. <i>PPSB</i> initial 1000–2500 IE (20–30 IE/kgKG) ggf. 1- bis 2-mal <i>Faktor XIII</i> 1250 IE (30 IE/kgKG) <i>DDAVP</i> = <i>Desmopressin</i> 0,3 $\mu\text{g/kgKG}$ über 30 min („1 Ampulle pro 10 kgKG über 30 min“)
5. Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	<i>Thrombozytenkonzentrate</i> (Apherese-/Pool-TK): Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen und/oder Schädel-Hirn-Trauma: $\geq 100.000/\mu\text{l}$
6. Ggf. Thrombin-Burst mit Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung („Rahmenbedingungen“ beachten! „off label use“)	Im Einzelfall und bei Erfolglosigkeit aller anderen Therapieoptionen ggf. <i>rekombinanten Faktor VIIa</i> , initial 90 $\mu\text{g/kgKG}$
Innerhalb von 24 h nach Blutungsstopp	Über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entscheiden

DDAVP 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin; *EK* Erythrozytenkonzentrat; *GFP* gefrorenes Frischplasma; *GoR* „grade of recommendation“ (Empfehlungsgrad); *PPSB* Prothrombinkomplexpräparat; *TK* Thrombozytenkonzentrat

Anpassung der PROPPR-Daten (Einzel-spender-TK bei [13]) an deutsche Pool- bzw. Apherese-TK mit 2×10^{11} Plättchen; nach 4–6 Paar EK + GFP wird also ein TK gegeben. Weiterhin bezieht sich dieses Verhältnis auf „klassische“ GFP, es gibt keine Daten für pathogeninaktiviertes („solvent-detergent“, Methylenblau) oder lyophilisiertes Plasma.

Wie bereits 2008 von der Bundesärztekammer [5] gefordert, werden nun auch auf europäischer Ebene [26] bei anhaltenden, massiven und/oder transfusionspflichtigen Blutungen Thrombozytenzahlen von $>100.000/\mu\text{l}$ empfohlen – obwohl es wenig Evidenz dafür gibt. Dabei wird die Bedeutung der Thrombozytenfunktion betont [26]. Für die Vorhersage einer Massivtransfusion beim Polytrauma sind verschiedene Scores entwickelt worden (Übersicht bei [34]).

Gerinnungstherapie

Wird die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen mit Faktorenkonzentraten durchgeführt, sollte dies mit geeigneten Verfahren gesteuert werden [2]. Für diese sogenannte „zielgerichtete“ Diagnostik und Therapie werden zunehmend VET empfohlen (Übersicht bei [18, 36]); damit war in prospektiven, randomisierten Studien eine wesentlich schnellere, nebenwirkungsärmere und effektivere Therapie möglich [14] und sogar ein Überlebensvorteil nachweisbar [8]. Eindeutige und evidenzbasierte Grenzwerte für ROTEM[®] sind nicht bekannt; mögliche Indikationen wären die Fibrinogengabe bei $\text{FibA10} < 9\text{ mm}$ oder $\text{FibA5} < 7\text{ mm}$ (Amplitude des Gerinnens nach 10 bzw. 5 min) und Prothrombinkomplexpräparate (PPSB) bei ExCT (extrinsisch aktivierte „clotting time“) $>90\text{ s}$ [14, 32]. Die Leitlinie zeigt eine Abbildung mit einem ROTEM[®]-basierten gerinnungstherapeutischen Algorithmus, der die A5 nutzt und somit eine Entscheidung etwa 7 min nach Beginn der Messung ermöglicht [2].

Jeder Patient mit erheblicher, lebensbedrohlicher Blutung [26] soll Tranexamsäure erhalten. Basierend auf den CRASH-2-Ergebnissen soll das möglichst früh in einer Dosierung von 1 g über 10 min erfolgen, gegebenenfalls

Tab. 2 Auswahlaktueller Studien

FEISTY	Fibrinogen Early In Severe Trauma study	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02745041	Krankenhäuser in Australien und Neuseeland 100 Patienten geplant: signifikante Blutung mit ABC-Score ≥ 2 Randomisierte Intervention: ROTEM®-gesteuerte Fibrinogengabe Primärer Endpunkt: Zeit bis zur und Wirkung der Fibrinogengabe Sekundärer Endpunkt: Verbrauch an Blutprodukten, Gerinnungsparameter, Sterblichkeit Geplantes Ende: Juni 2018
iTACTIC	Implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma Induced Coagulopathy	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02593877	Universitätsklinik London + 7 weitere europäische (Universitäts-)Kliniken 392 Patienten geplant: Trauma mit hämorrhagischem Schock innerhalb von 3 h nach Unfall; VET-gesteuert vs. konventionelle Therapie Primärer Endpunkt: 24 h-Überleben, Notwendigkeit einer Massivtransfusion Sekundärer Endpunkt: Dauer und Schwere der Koagulopathie, Sterblichkeit Geplantes Ende: Januar 2018
PATCH	Pre-hospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02187120	Krankenhäuser in Australien und Neuseeland 1184 Patienten geplant: mit akuter traumatischer Koagulopathie (COAST-Score ≥ 3) Randomisierte Intervention: präklinisch frühzeitig 1 g TxA vs. Placebo (NaCl 0,9 %); Primärer Endpunkt: Grad der Beeinträchtigung Sekundärer Endpunkt: Verbrauch an Blutprodukten, Gerinnungsparameter, Sterblichkeit Geplantes Ende: Dezember 2017
PREDICT	Prehospital Evaluation and Detection of Induced Coagulopathy in Trauma	Deutsches Register Klinischer Studien: DRKS00009559	Traumapatienten, präklinisch versorgt vom RTH Christoph 22, präklinische Blutentnahme für ROTEM®, plasmatische Gerinnung, venöse BGA Primärer Endpunkt: präklinische Detektion der TIK Sekundärer Endpunkt: erhöhter Transfusionsbedarf bei Vorliegen einer frühen TIK, 28-Tages-Mortalität Geplantes Ende: Oktober 2017
PRooF-iTH	Pilot Randomized Trial of Fibrinogen in Trauma Haemorrhage	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02344069	Universitätsklinik Kopenhagen, Dänemark 40 Patienten geplant: Traumapatienten mit mindestens 1 EK innerhalb 1 h und EK+GFP innerhalb 2 h Randomisierte Intervention: Fibrinogengabe vs. Placebo (NaCl 0,9 %) Primärer Endpunkt: TEG-Verlauf Sekundärer Endpunkt: Verbrauch an Blutprodukten, Gerinnungsparameter, Sterblichkeit Geplantes Ende: Mai 2017 (abgeschlossen)
STAAMP	Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02086500	Universität Pittsburgh +3 weitere US-Universitäten 140 Patienten geplant: im Hubschrauber; im hämorrhagischen Schock (SBD < 90 mm Hg oder HF > 110/min) Randomisierte Intervention: präklinisch 1 g TxA vs. Placebo (NaCl 0,9 %) Primärer Endpunkt: 30-Tages-Sterblichkeit Sekundärer Endpunkt: 24 h-Sterblichkeit, ALI, MOF, 24 h-Transfusionen, Hyperfibrinolyse Geplantes Ende: März 2018
–	Treatment of Coagulopathy Trauma-induced Guided by Thrombo-elastography in Politrauma Patients	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02864875	Universität São Paulo, Brasilien 32 Patienten geplant: Trauma ohne klinische Koagulopathie, aber mit Hypofibrinogenämie (Fibtem < 9 mm); 50 mg/kg Fibrinogen vs. keine Therapie Primärer Endpunkt: EK-Verbrauch Sekundärer Endpunkt: Blutverlust, Kosten Geplantes Ende: Dezember 2017

ALI „Acute lung injury“; BGA Blutgasanalyse; EK Erythrozytenkonzentrat; GFP gefrorenes Frischplasma; HF Herzfrequenz; MOF Multiorganversagen; ROTEM® Rotationsthrombelastometrie; RTH Rettungshubschrauber; SBD systolischer Blutdruck; TEG Thrombelastographie; TIK traumainduzierte Koagulopathie; TxA Tranexamsäure; VET viskoelastischer Test

gefolgt von 1 g über 8 h. Tranexamsäure kann bereits präklinisch und sollte nicht mehr als 3 h nach dem Unfall gegeben werden [2].

Auch die Substitution von Fibrinogen sollte mittels VET bei Zeichen eines funktionellen Fibrinogendefizits erfolgen [2]. Aus Kostengründen und aufgrund fehlender randomisierter Multicenterstudien zum Nachweis eines Überlebensvorteils ist der Fibrinogengrenzwert von <1,5 g/l (150 mg/dl) in

dieser Empfehlung [2] nach sehr kontroverser Diskussion und nur mit mehrheitlicher Zustimmung getroffen worden. Er ist niedriger als der international empfohlene Wert von 1,5 bis 2 g/l [16, 26]. Mit der RETIC-Studie konnte nun erstmals prospektiv und randomisiert eine Überlegenheit der Therapie einer TIK mit Fibrinogenkonzentrat im Vergleich zu GFP gezeigt werden [14]. Nach Fibrinogengabe werden – unabhängig von der Menge – keine erhöhten Spiegel an

den folgenden Tagen gemessen, somit ist auch kein Thromboserisiko zu erwarten [27]. Im Gegensatz dazu bleibt nach PPSB-Gabe das endogene Thrombinpotenzial für 3 Tage signifikant erhöht, sodass ein Thromboserisiko besteht [28].

Die Anwendung von Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin [DDAVP]) in einer Dosierung von 0,3 µg/kgKG als Kurzinfusion wird – mit schwacher Evidenz – bei erworbenem von Willebrand-Syndrom, also einer Throm-

bozytenfunktionsstörung durch Azidose und/oder Hypothermie, sowie unter anderem bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen [2, 16, 26]. Für die Substitution von Faktor XIII gibt es keine Studien mit Traumapatienten, bei starken Blutungen sollte die Konzentration > 60 % betragen [33].

Thromboseprophylaxe

Jeder Intensivpatient, insbesondere der polytraumatisierte, ist einem hohen Thrombembolierisiko ausgesetzt. Die prothrombotische Phase ist ein integrativer Bestandteil der TIK. Innerhalb von 24 h nach Blutungsstopp soll über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entschieden werden [2]. Welches Medikament dazu genutzt werden soll, wird nicht formuliert; sinnvollerweise sollte das geeignetste Antithrombotikum eingesetzt werden, das im jeweiligen Krankenhaus regelmäßig Anwendung findet. Entscheidet man sich gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe, sollte an eine intermittierende pneumatische Kompression gedacht werden [26].

In **Tab. 1** sind die eskalierenden medikamentösen Therapieoptionen bei TIK aufgezeigt. Weiterhin enthält die S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“ eine Tabelle mit den Möglichkeiten der Antagonisierung gebräuchlicher Antithrombotika [2]. Eine deutschsprachige Übersicht über die spezifische Therapie bei Blutungen unter neuen direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) ist kürzlich in der Zeitschrift *Der Anaesthesist* erschienen [9].

Ausblick

Die Versorgung schwererletzter Unfallopfer ist und bleibt im Fokus des internationalen Interesses. In **Tab. 2** ist eine Auswahl derzeit laufender Studien beschrieben, die sich mit Diagnostik und Therapie dieser Patienten befassen.

Fazit für die Praxis

- „The treatment of bleeding is to stop the bleeding!“
- Die TIK ist spätestens bei Schockraumaufnahme ein relevantes Problem.
- Die frühe Diagnostik und Therapie sind für die Prognoseverbesserung entscheidend.
- Diagnostisch kommt neben den Standardtests der Gerinnung und den Schockparametern besonders viskoelastischen Point-of-care-Verfahren große Bedeutung zu.
- Visuell kann die TIK anhand nicht-chirurgischer, diffuser Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen erkannt werden.
- Kliniken, die in die Traumaversorgung involviert sind, sollen ein an ihre Einrichtung angepasstes Massivtransfusions- und Gerinnungsprotokoll etablieren.
- Therapeutisch ist an den möglichst frühen Einsatz von Tranexamsäure zu denken. Zudem müssen die Rahmenbedingungen der Gerinnung optimiert werden.
- Bei (erwarteter) Massivtransfusion und Gerinnungstherapie mit GFP sollten EK, GFP und TK im Verhältnis 4:4:1 angewendet werden.
- Eine faktorkonzentratbasierte Gerinnungstherapie sollte mithilfe geeigneter Testverfahren kontrolliert werden.
- Innerhalb von 24 h nach Trauma sollte über eine geeignete Thromboseprophylaxe entschieden werden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. Lier

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
heiko.lier@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Lier gibt an, Vortragshonore und Reisekostenerstattungen von Bayer Vital, Blutspendedienst West (DRK), CSL Behring, Ferring, Mitsubishi Pharma, Novo Nordisk und Tem Internatio-

nal erhalten zu haben. M. Bernhard gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. P. Hilbert-Carius gibt an, dass kein Interessenkonflikt seit 3 Jahren besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF, Association of Scientific Medical Societies in Germany) (2011) S3-Leitlinie 012/019 „Polytrauma/Schwererletztenbehandlung“. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019_S3_Polytrauma_Schwererletzten-Behandlung_2011-07.pdf. Zugegriffen: 06. Febr. 2012
2. Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2016) Überarbeitete S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“ 012-019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html>. Zugegriffen: 12. Febr. 2017
3. Boffard KD, Choong PIT, Kluger Y et al (2009) The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. *Transfusion* 49:2405–2475
4. Brooke M, Yeung L, Miralflor E et al (2016) Lactate predicts massive transfusion in hemodynamically normal patients. *J Surg Res* 204:139–144
5. Bundesärztekammer (BÄK, German Medical Association) (2014) Querschnittsleitlinien der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf. Zugegriffen: 09. Dez. 2015
6. Cannon W, Frawley J, Cowell E (1918) The preventive treatment of wound shock. *JAMA* 70:618–621
7. Christie SA, Kornblith LZ, Howard BM et al (2017) Characterization of distinct coagulopathic phenotypes in injury: pathway-specific drivers and implications for individualized treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 82:1055–1062
8. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al (2016) Goal-directed Hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 263:1051–1059
9. Grottko O, Lier H, Hofer S (2017) Management of hemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0313-5>
10. Gustafson ML, Hollosi S, Chumbe JT et al (2015) The effect of ethanol on lactate and base deficit as predictors of morbidity and mortality in trauma. *Am J Emerg Med* 33:607–613
11. Hess JR, Holcomb JB (2015) Resuscitating PROPPRI. *Transfusion* 55:1362–1364
12. Hodgetts TJ, Mahoney PF, Russell MQ et al (2006) ABC to (C)ABC: redefining the military trauma paradigm. *Emerg Med J* 23:745–746
13. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al (2015) Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 313:471–482
14. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M et al (2017) Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-

- group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 4(6):e258. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7)
15. Klein AA, Arnold P, Bingham RM et al (2016) AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia* 71:829–842
 16. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al (2017) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 34:332–395
 17. Levy JH, Grottke O, Fries D et al (2017) Therapeutic plasma transfusion in bleeding patients: a systematic review. *Anesth Analg* 124:1268–1276
 18. Lier H, Vorweg M, Hanke A et al (2013) Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie* 33:51–61
 19. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ (2014) An update on the coagulopathy of trauma. *Shock* 41(Suppl 1):21–25
 20. Meledeo MA, Herzig MC, Bynum JA et al (2017) Acute traumatic coagulopathy: the elephant in a room of blind scientists. *J Trauma Acute Care Surg* 82:S33–S40
 21. Moore HB, Moore EE, Liras IN et al (2016) Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 222:347–355
 22. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA et al (2011) Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma* 70:652–663
 23. Pierce A, Pittet JF (2014) Practical understanding of hemostasis and approach to the bleeding patient in the OR. *Adv Anesth* 32:1–21
 24. Ramsey MT, Fabian TC, Shahan CP et al (2016) A prospective study of platelet function in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 80:726–732 (discussion 732–723)
 25. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA et al (2016) Indications for use of damage control surgery in civilian trauma patients: a content analysis and expert appropriateness rating study. *Ann Surg* 263:1018–1027
 26. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al (2016) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 20:100
 27. Schlimp CJ, Ponschab M, Voelckel W et al (2016) Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24:29
 28. Schochl H, Voelckel W, Maegele M et al (2014) Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 18(4):R147
 29. Solomon C, Trautinger S, Ziegler B et al (2011) Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost* 106:322–330
 30. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB (2003) Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma* 54:S110–S117
 31. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 17:R76
 32. Stein P, Kaserer A, Spahn GH et al (2017) Point-of-care coagulation monitoring in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 43(4):367. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598062>
 33. Stein P, Kaserer A, Sprengel K et al (2017) Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1111/anae.13920>
 34. Tonglet ML (2016) Early prediction of ongoing hemorrhage in severe trauma: presentation of the existing scoring systems. *Arch Trauma Res* 5:e33377
 35. Winearls J, Reade M, Miles H et al (2016) Targeted coagulation management in severe trauma: the controversies and the evidence. *Anesth Analg* 123:910–924
 36. Wirtz MR, Baumann HM, Klinkspoor JH et al (2017) Viscoelastic Testing in Trauma. *Semin Thromb Hemost* 43:375–385