

Gerinnungsmanagement bei traumatisch bedingter Massivblutung

Empfehlungen der Arbeitsgruppe für perioperative Gerinnung der ÖGARI

Dietmar Fries • Petra Innerhofer • Peter Perger • Manfred Gütl • Sabine Heil • Nikolaus Hofmann • Werner Kneifel • Ludwig Neuner • Thomas Pernerstorfer • Georg Pfanner • Herbert Schöchl • Bernhard Ziegler • Camillo Kölblinger • Sibylle Kozek-Langenecker

Die Todesursache bei polytraumatisierten Patienten ist oftmals der zu hohe Blutverlust bei massiven Blutungen. Gerinnungsstörungen spiegeln die Verletzungsschwere wider und korrelieren mit der Mortalität. Ein engmaschiges Monitoring des Gerinnungsstatus ist unerlässlich, um eine effektive Gerinnungstherapie durchführen zu können. Die Arbeitsgruppe für perioperative Gerinnung der ÖGARI (Österreichische Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin) hat nun eine Empfehlung ausgearbeitet, wie man das Gerinnungsmanagement optimaler gestalten kann.

Massivblutungen Eine Massivblutung ist definiert durch einen Blutverlust

- ▶ von $\geq 100\%$ des totalen Blutvolumens innerhalb von 24 h,
- ▶ von $\geq 50\%$ innerhalb von 3 h bzw.
- ▶ von 150 ml/min oder 1,5 ml/min/kg über 20 min [1].

Massivblutungen gehen zwangsläufig mit einer Beeinträchtigung des Gerinnungspotenzials einher.

- ▶ Bei vergleichbarem Injury Severity Score (ISS) verdoppelt das Auftreten einer Koagulopathie die Mortalität [2].

Die Anzahl allogener Transfusionen erhöht Morbidität und Mortalität von traumatisierten Patienten [3, 4]. Das Verbluten ist neben Schädel-Hirn-Verletzungen auch in spezialisierten Zentren die Haupttodesursache bei polytraumatisier-

ten Patienten [5]. Diese Tatsache unterstreicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen und effektiven Gerinnungstherapie.

Der abgeleitete Empfehlungsgrad für therapeutische Interventionen ist in [Tab. 1](#) angegeben [6]. Trotz der teilweise eingeschränkten Datenlage sieht sich die Expertengruppe der ÖGARI veranlasst, Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der traumatologisch induzierten Koagulopathie zu geben.

Ablauf der Gerinnung in vivo Um eine suffiziente Hämostase zu erreichen, sind (vereinfacht gesagt) nach initialer Thrombozytenadhäsion- und Aggregation via Interaktion von Kollagen/Von-Willebrand-Faktor/Fibrinogen eine ausreichende Menge an Thrombin sowie genügend gerinnbares Substrat die Voraussetzung zur Gerinnselbildung.

- ▶ Das Ausmaß der Thrombinbildung wird durch die Freisetzung von Gewebefaktor initiiert und hängt ab von der vorliegenden Aktivität prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren und der Präsenz aktivierter Thrombozyten, auf deren Oberfläche die Hauptmenge des Thrombins gebildet wird (thrombin burst).

Ein Hauptsubstrat der Gerinnung ist Fibrinogen, welches bei ausreichender Thrombinbildung zu stabilem Fibrin umgewandelt wird. Die endgültige Clotfestigkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber fibrinolytischem Abbau wird darüber hinaus durch thrombininduzierte Aktivierung von Faktor XIII (FXIII) und Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) beeinflusst [7, 8].

Monitoring der Gerinnung Traditionellerweise werden zur Einschätzung des Gerinnungspotenzials die Ergebnisse von Routinegerinnungstests (Quickwert, aPTT, Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenzahl) herangezogen, obwohl diese Tests

- ▶ nie entwickelt oder validiert wurden, eine Blutungsneigung vorherzusagen [9, 10],
- ▶ nur die initiale Thrombinbildung im thrombozytenfreien Plasma reflektieren,

Glossar

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
FFP	Frischplasma
HES	Hydroxyethylstärkelelösung
ISS	Injury Severity Score
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VIIa
TAFI	Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor
TIC	traumainduzierte Koagulopathie
TRALI	transfusionassoziierte akute Lungeninsuffizienz

- ▶ und obwohl die Testergebnisse oftmals erst nach inakzeptablen zeitlichen Verzögerung erhältlich sind.

Alternativ stehen viskoelastische Methoden (ROTEM®/TEG®) zur Verfügung, welche bei der Therapie akuter Blutungen den Ergebnissen von Standardgerinnungstests eindeutig vorzuziehen sind. Mit deren Hilfe kann verlässlich und schnell differenziert werden, ob ein Mangel an Gerinnungsfaktoren oder Fibrinogen, Thrombozyten, Faktor XIII bzw. eine Hyperfibrinolyse das Hauptproblem der Koagulopathie darstellt. Die Untersuchungen

- ▶ werden im Vollblut durchgeführt,
- ▶ erlauben eine gezielte Therapie und
- ▶ können temperaturadaptiert werden [11–15].

Pathophysiologie der traumatisch induzierten Koagulopathie (TIC) Das klinische Korrelat einer TIC ist die diffuse mikrovaskuläre Blutung mit Auftreten von

- ▶ Sickerblutungen im Wundgebiet,
- ▶ Schleimhautblutungen und
- ▶ Blutungen neben Einstichstellen von intravasalen Kathetern.

Das Vorliegen einer TIC spiegelt das Ausmaß und die Schwere der Verletzungen wieder und korreliert mit der Mortalität [2, 16, 17]. Pathophysiologisch unterscheidet sich die TIC wesentlich von einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Im Gegensatz zur DIC steht bei der TIC trotz generalisierter Gerinnungsaktivierung zumindest initial nicht die generalisierte intravasale

Tab. 1 Die Kennzeichnung der Qualität der Empfehlungen erfolgte nach einem System, das für die Erstellung der Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) zur Thromboseprophylaxe und Therapie entwickelt wurde.

Klassifizierung der Empfehlungen						
Grad der Empfehlung	Nutzen/Risiko	Evidenz	Bewertung der methodischen Stärke der zugrundeliegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	Keywords
1	eindeutig	A	randomisierte, kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis	1A	starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt	„soll“
		B	randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studie ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflusst haben.	1B	starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt	
		C+	keine randomisierten kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage	1C+		
		C	Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis	1C	mittelstarke Empfehlung, erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen	„sollte“
2	unklar	A	randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen, aber mit unterschiedlichen Ergebnissen	2A	mittelstarke Empfehlung. Abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	
		B	randomisierte, kontrollierte Studien mit gravierenden Schwächen	2B	schwache Empfehlung. Abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„kann“
		C+	keine randomisierten, kontrollierten Studien, Datenlage jedoch durch Extrapolation anderer Studien ableitbar	2C+	schwache Empfehlung. Abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	

Mikrogerinnselbildung bzw. Thrombenbildung im Vordergrund [18, 19].

Die TIC ist primär durch einen Verlust und Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten charakterisiert (Verlustkoagulopathie). Hinzu kommt

- ▶ eine Verdünnung durch Kristalloide und Kolloide (Dilutionskoagulopathie),
- ▶ eine Störung der Fibrinogen / Fibrinpolymerisation durch kolloidale Volumenersatzmittel und
- ▶ der lokalisierte Verbrauch (Verbrauchskoagulopathie), getriggert durch Freisetzung von „tissue factor“ aus traumatisiertem Gewebe [20].

Dieser Verbrauch betrifft vor allem das Substrat Fibrinogen. Darüber hinaus ist das komplexe Gleichgewicht der Hämostase fakultativ durch ein gesteigertes fibrinolytisches Potenzial, Hypothermie, Azidose und Anämie beeinträchtigt [21, 22]. Zusätzlich scheint eine schwere Hypovolämie über Aktivierung des Thrombomodulin-Protein-C-Systems zu einer systemischen endogenen Antikoagulation und gesteigerten Fibrinolyse zu führen [23, 24]

Einfluss der Volumentherapie Metaanalysen weisen darauf hin, dass die Verabreichung von Kolloiden mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [25, 26]. Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte mit Vorsicht erfolgen, da vielfach US-amerikanische Studien inkludiert wurden, in denen Patienten auch Dextran und hochmolekulare Hydroxyethylstärkepräparate erhielten, also Volumenersatzmittel, die in Mitteleuropa seit langem nicht mehr verwendet werden ◉ Tab. 2.

Um einen ausreichenden Volumeneffekt zu erzielen, ist eine Kombination aus kristalloiden (Ringerlaktat, balancierte Elektrolytlösungen) und kolloidalen Volumenersatzmitteln angezeigt.

Gesamtbeurteilung: „sollte“

Bezüglich der kolloidalen Volumenersatzmittel kann keine endgültige Empfehlung formuliert werden.

Hyperfibrinolyse und Antifibrinolytika Das Auftreten einer Hyperfibrinolyse kann bei polytraumatisierten Patienten nicht sicher vorhergesagt werden, scheint aber assoziiert zu sein mit

- ▶ dem Schweregrad des Traumas,
- ▶ dem begleitenden Schockgeschehen [24] und
- ▶ den betroffenen Organsystemen (Schädel-Hirn-Trauma, Urogenitaltrakt, Z. n. mechanischer Reanimation).

Der Goldstandard zur sicheren Detektion einer akuten Hyperfibrinolyse sind viskoelastische Methoden [46–48]. Besteht eine Hyperfibrinolyse müssen Antifibrinolytika vor entsprechender Substitution gegeben werden.

Daten über Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Antifibrinolytika sind vor allem aus der elektiven Chirurgie (Herzchirurgie, Orthopädie und Lebertransplantationschirurgie) verfügbar, während nur wenige Daten über den Einsatz bei polytraumatisierten Patienten vorliegen [49].

Tranexamsäure Die Lysinbindungsstelle des Plasminmoleküls wird durch Tranexamsäure irreversibel blockiert, wodurch die Bindung von Plasminogen an t-PA (gewebespezifischer Plasminogenaktivator) und an Fibrinogen gesperrt wird.

Tab. 2

Einfluss der Volumentherapie		
	Kommentar	Zitate
Kristalloide	<ul style="list-style-type: none"> ▶ hauptsächlich interstitielles Verteilungsmuster ▶ schlechter Volumenersatz ▶ Ödembildung ▶ unbalancierte Lösungen: Dilutionsazidose ▶ mit Thrombinbildung ↓ und Fibrinpolymerisation ↓ 	[27] [28]
hyperosmolare Lösungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Blutverlust ↓, Überlebensrate ↑ ↓ ▶ kontrovers: Gerinnungsstörung ↑ 	[29–33]
Hydroxyethylstärkelösungen (HES)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dosislimit z. B. 50 ml/kg/d für 6% HES 130/0,4 ▶ physikochemische Eigenschaften determinieren Metabolisierbarkeit, Volumeneffekt und Nebenwirkungsprofil ▶ Gerinnungsstörung: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII ↓ ▷ Thrombozyten-Coating ▷ Fibrinpolymerisation ↓ 	[34–36] [37–39] [12, 40–43]
Gelatinepräparate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ fehlende Definition des Tagesdosislimits ▶ Anaphylaxierate ↑ ▶ Gerinnungsstörung geringer als bei 6% HES 13/0,4: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Fibrinpolymerisation ↓ ▷ Von-Willebrand-Faktor ↓ 	[44, 45]

„lethal triad“		
	Kommentar	Zitate
Hypothermie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Blutverlust ↑, Überlebensrate ↓ ▶ Unter 33° bis 34°C Körperkerntemperatur: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung ▷ Adhäsions- und Aggregationsstörung 	[55, 56] [57, 58] [59–62]
Azidose	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gerinnungsstörung ↑ ▶ „tödliche Trias“ (Azidose, Hypothermie, Koagulopathie): <ul style="list-style-type: none"> ▷ Überlebensrate ↓ ▶ pH Werte < 7,3: <ul style="list-style-type: none"> ▷ erhöhter Fibrinogenverbrauch ▷ Beeinträchtigung der Thrombingeneration ▷ Abnahme der Thrombozytenzahl 	[22, 23, 28, 63] [16, 17] [55] [64, 65]
Hypokalzämie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ursache: <ul style="list-style-type: none"> ▷ nach Verabreichung großer Mengen von Plasma ▷ nach Verabreichung großer Mengen an Kolloiden ▶ kritischer Wert: 0,8–0,9 mmol/l ▶ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Kalziumglukonat (10–20 ml) ▷ Kalziumchlorid (5 ml) 	[20] [21]

Tab. 3

▶ In einer rezenten klinischen Studie, in der über 20 000 verletzte Patienten eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Tranexamsäure die Mortalität sowie das Risiko, infolge einer schweren Verletzung zu verbluten, reduzierte [50].

Aprotinin Aprotinin gehört zur Gruppe der Serinprotease-Inhibitoren. Eine Metaanalyse, welche 61 Studien mit 7027 Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass Aprotinin den Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten um ca. 30% reduzierte [51]. Demgegenüber gibt es vereinzelte Berichte über

- ▶ thromboembolische Komplikationen im Zusammenhang mit Aprotinin [52],
- ▶ gehäuftes Auftreten von Nierenversagen,
- ▶ Myokardischämien und zerebrale Ischämien bei herzchirurgischen Patienten [53].

Außerdem hat Aprotinin ein hohes Risikopotenzial für anaphylaktische Reaktionen. Unlängst wurde Aprotinin aufgrund der Ergebnisse einer Zwischenanalyse einer kanadischen Studie, die eine erhöhte Sterblichkeit nach Aprotinigungabe zeigte, vom Markt genommen und steht vermutlich auch in Zukunft nicht mehr zur Verfügung [54].

Wird im ROTEM/TEG eine Hyperfibrinolyse detektiert, ist eine antifibrinolytische Therapie angezeigt. Gesamtbeurteilung: „soll“
Ist kein ROTEM/TEG-Monitoring verfügbar, sollte bereits bei klinischem Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse Tranexamsäure in einer Dosis von 15–20 mg/kg eingesetzt werden. Gesamtbeurteilung: „sollte“

„Tödliche Trias“ Die Kombination aus Hypothermie, Azidose und Gerinnungsstörung (lethal triad) erhöht die Mortalität, wobei das Ausmaß der Azidose ebenfalls mit dem Grad der Gerinnungsstörung sowie der Mortalität korreliert [16, 17, 55] (◉ Tab. 3).

Die Hämostase wird bei Kalziumwerten von < 0,6–0,7 mmol/l beeinträchtigt. Kritische Werte sind frühzeitig zu erwarten bei Kolloidgabe und nach schneller Transfusion großer Mengen FFP, insbesondere bei eingeschränkter Leberfunktion [21, 20].

Hypothermie und deren Korrektur:
Weiteres Auskühlen vermeiden; Wiedererwärmen durch frühzeitige Anwendung physikalischer Wärmesysteme. Ein Temperaturmonitoring ist unverzichtbar; Infusionslösungen ausschließlich vorgewärmt verabreichen. Gesamtbeurteilung: „soll“

Azidose und deren Korrektur:
Wird im Rahmen einer Massivblutung eine prokoagulatorische Substitutionstherapie durchgeführt, soll ein pH von > 7,2 auch mittels Puffertherapie angestrebt werden. Gesamtbeurteilung: „soll“

Bei Kalziumwerten unter 0,8–0,9 mmol/l sollte Kalziumglukonat (10–20ml) oder Kalziumchlorid (5 ml) verabreicht werden. Gesamtbeurteilung: „sollte“

Anämie und Gerinnung Ein erhöhter Transfusionsbedarf geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher, die

- ▶ z.T. Ausdruck für die Schwere der Grunderkrankung bzw. für das Ausmaß der Verletzung darstellt [3, 4, 66],
- ▶ aber auch die Bedeutung eines restriktiven Einsatzes von Erythrozytentransfusionen hervorhebt.

Für intensivpflichtige Patienten konnte gezeigt werden, dass die Akzeptanz niedriger Transfusionstrigger durchaus sinnvoll sein kann. Diese Erfahrungen können jedoch nicht auf polytraumatisierte Patienten mit Massivblutung transferiert werden [67, 68]. Untersuchungen zeigen, dass

- ▶ die Blutungszeit mit abnehmendem Hämatokrit zunimmt,
- ▶ die Thrombozytenadhäsion/-aggregation und Thrombinbildung abnimmt.

Dies erklärt sich aus rheologischen Gründen, ADP-Freisetzung und Aktivierung von FIX durch Erythrozyten [69]. Bei einem Hämatokrit von < 20% ist mit einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Hämostase zu rechnen.

- ▶ Besteht gleichzeitig eine blutungsbedingte Thrombozytopenie wird deren Auswirkung auf das Gerinnungssystem verstärkt.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine Steigerung des Hämatokrits mittels autologer Transfusion von Cell-Saver-Konzentrat eine Verbesserung der Hämostase bewirkte [70].

- ▶ Daher sind die Autoren der Ansicht, dass ein restriktives Transfusionsverhalten von Erythrozytenkonzentraten erst angezeigt ist, wenn die Blutungssituation stabilisiert werden konnte.

Im Rahmen einer Massivtransfusion mit anhaltender aktiver Blutung sollten niedrige Transfusionstrigger vermieden und ein Hämoglobinwert von 8–10 g/dl angestrebt werden.
Gesamtbeurteilung: „sollte“

Thrombozytenkonzentrate Gepoolte Thrombozytenkonzentrate werden aus den Buffy-Coats von 4–6 Vollblutspenden gewonnen (jeweils $60\text{--}80 \times 10^9$ Thrombozyten). Apheresekonzentrate ($200\text{--}400 \times 10^9$ Thrombozyten in 200–300 ml Spenderplasma) entsprechen in ihrem Thrombozytengehalt dem von ca. 6 einzelnen Thrombozytenkonzentraten.

- ▶ Die normale therapeutische Dosis liegt bei einem Einzelspendekonzentrat pro 10 kg Körpergewicht.
- ▶ Die Gabe eines einzelnen Thrombozytenkonzentrats hebt die Plättchenzahl bei Erwachsenen um etwa 5–10 000/ μl .
- ▶ Die Effektivität der Thrombozytengabe ist sehr unterschiedlich und sollte 1 h und 20–24 h nach Transfusion kontrolliert werden.

Verschiedene internationale Richtlinien empfehlen bei traumatisch oder chirurgisch bedingten Blutungen und Thrombozytenzahlen < 50 000/ μl die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten.

Bei Mitbeteiligung des ZNS oder zusätzlicher Thrombozytendysfunktion sollten Werte > 100 000/ μl angestrebt werden [71–73].

- ▶ Diese Angaben beruhen großteils jedoch nicht auf klinischen Studien sondern auf Konsensuskonferenzen und Expertenerfahrung.

Für die individuelle Einschätzung der Substitutions-Bedürftigkeit können ROTEM/TEG-Messungen der Gerinnselfestigkeit in Relation zur Fibrinogenpolymerisation wertvolle Hinweise liefern, da eine gute Fibrinpolymerisation die Verringerung des thrombozytären Anteils an der Clotfestigkeit ausgleichen kann [74].

Laut Datenlage kann für Thrombozyten kein eindeutiger Transfusionstrigger definiert werden. Nach Meinung der Autoren sind bei Massivblutungen Thrombozytenkonzentrate bei Werten unter 100 000/ μl indiziert. Neben der Thrombozytenzahl muss eine mögliche Thrombozytenfunktionsstörung mitberücksichtigt werden. Sollte eine gute Gerinnselfestigkeit vorliegen, können Werte unter 100 000 akzeptiert werden.
Gesamtbeurteilung: „kann“

Gerinnungsfaktorenkonzentrate Gerinnungsfaktorenkonzentrate haben gegenüber FFP den Vorteil, dass sie

- ▶ sofort zur Verfügung stehen,
- ▶ eine definierte Konzentration entsprechender Faktoren enthalten,
- ▶ ohne Volumenbelastung verabreicht werden können und
- ▶ bezüglich der Übertragung von Viruserkrankungen und Provokation eines TRALI als sicher anzusehen sind.

Aus den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der deutschen Bundesärztekammer geht hervor, dass Fibrinogen- und Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB, PCC) bei nachgewiesenen Mangelzuständen (Thrombelastometrie/-grafie, Standardgerinnungstests) appliziert werden dürfen.

- ▶ Ebenso wie für Bluttransfusionen besteht für die Gabe von Gerinnungsfaktoren die Dokumentationspflicht (Chargennummer) in der Krankengeschichte und Erwähnung der Verabreichung im Arztbrief.

Fibrinogenkonzentrat Bei ausgeprägten Blutverlusten erreichen Fibrinogen, in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration [75] und in der Regel vor allen anderen prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren, sowie Thrombozyten kritische Werte [76, 77].

- ▶ Bereits relativ geringe Mengen von Kolloiden (> 1000 ml) beeinträchtigen in erster Linie die Fibrinpolymerisation und damit die Clotfestigkeit [40, 41, 78].

Die Frage nach dem kritischen bzw. substitutionspflichtigen Grenzwert des Fibrinogens ist der-

Effektivität von Fibrinogenkonzentrat		
Autor	Methodik	Ergebnis
Danes AF et al. 2008 [90]	Beobachtungsstudie an 69 Patienten mit erworbenen Fibrinogenmangel unterschiedlicher Genese	Verbesserung und Normalisierung der Gerinnung nach Gabe von Fibrinogenkonzentrat
Haas T et al. 2008 [94]	retrospektive Beobachtungsstudie an 9 Kindern mit erworbenem Fibrinogenmangel im Rahmen großer Kranioccephaler Operationen	Normalisierung der beeinträchtigten Gerinnung mittels Fibrinogenkonzentrat
Fenger-Eriksen C et al. 2008 [91]	retrospektive Beobachtungsstudie an 43 Patienten mit erworbenem Fibrinogenmangel im Rahmen großer Blutungen	verbesserte Gerinnungssituation, verminderter Transfusionsbedarf und Abnahme der Blutverluste nach Gabe von Fibrinogenkonzentrat
Fenger-Eriksen C et al. 2009 [95]	kontrollierte prospektive randomisierte Studie an 20 Patienten mit Zystektomie	Verbesserung der Gerinnselfestigkeit und Reduktion des Transfusionsbedarfes nach Gabe von Fibrinogenkonzentrat
Karlsson M et al. 2009 [96]	kontrollierte prospektive randomisierte Studie an 20 Patienten mit CABG	verminderter postoperativer Blutverlust nach 2 g Fibrinogenkonzentrat
Rahe-Meyer N et al. 2009 [97]	kontrollierte prospektive randomisierte Studie an 18 Patienten sowie retrospektive Datenanalyse von 42 Patienten mit Aortenklappenersatz oder Operationen an der Aorta Ascendens	Thrombelastografiegesteuerte Gabe von Fibrinogenkonzentrat reduzierte den postoperativen Blutverlust sowie den Transfusionsbedarf.
Rahe-Meyer N et al. 2009 [98]	kontrollierte prospektive randomisierte Studie an 18 Patienten sowie retrospektive Vergleichsstudie mit Operationen an der thorakoabdominellen Aorta	Thrombelastografiegesteuerte Gabe von Fibrinogenkonzentrat reduzierte den postoperativen Blutverlust sowie den Transfusionsbedarf.

Tab. 4

zeit Gegenstand angeregter Diskussionen. In einigen Empfehlungen wird ein Wert von 100 mg/dl [73, 79] als ausreichend erachtet – wobei sich dieser Grenzwert lediglich an den Ergebnissen einer Studie orientiert, bei der 4 von 4 Intensivpatienten mit Hypofibrinogenämie eine diffuse mikrovaskuläre Blutung aufwiesen [80]. Im Gegensatz dazu zeigen rezente klinische Daten aus der Gynäkologie [81], Neurochirurgie [82] und Herzchirurgie [83, 84], dass die peri- und postoperative Blutungsneigung bei Fibrinogenspiegeln von bereits unter 150–200 mg/dl erhöht ist. Zu bedenken gilt generell, dass Fibrinogenplasma-spiegelbestimmungen

- ▶ sowohl in hohen als auch sehr niedrigen Bereichen schlecht standardisierbar sind,
- ▶ zusätzlich durch die Präsenz von Kolloiden, insbesondere HES, falsch hoch ausfallen können [85, 86] und
- ▶ nicht unbedingt mit den funktionellen Messungen übereinstimmen [41, 86–88].

Effektivität von Fibrinogenkonzentrat In-Vitro-Studien [12, 33, 42] und experimentelle Untersuchungen [12, 89], Berichte aus Anwendungsbeobachtungen, erste prospektive klinische Studien und retrospektive Analysen konnten zeigen [33, 41, 90–92], dass nach Gabe von Fibrinogenkonzentrat

- ▶ die Fibrinogenkonzentration und die Gerinnselfestigkeit zunimmt,

- ▶ Blutungsepisoden in der Mehrheit gestoppt werden konnten und
- ▶ der weitere Transfusionsbedarf reduziert werden konnte.

In einer retrospektiven Untersuchung korrelierte die Menge des verabreichten Fibrinogens (in Form von Kryopräzipitat und Frischplasma) mit dem Überleben [93].

Bisher konnte die Effektivität von Fibrinogenkonzentrat in mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien und kleinen prospektiven randomisierten Untersuchungen bewiesen werden (◉ Tab. 4).

Hohe Fibrinogenspiegel haben eine protektive Wirkung bezüglich perioperativer Blutverluste. Unterschreitet der FIBTEM-Test 10–12 mm in der MCF bzw. der 10 min-Wert 7 mm, wird die Gabe von 50 mg/kg Fibrinogenkonzentrat empfohlen. Ist kein ROTEM/TEG-Monitoring möglich, sollte ein Fibrinogenwert von mindestens 150–200 mg/dl aufrecht erhalten werden.
 Gesamtbeurteilung: „soll“
 Steht kein Fibrinogenkonzentrat zur Verfügung, müssen Frischplasmen (mindestens 30 ml/kg) transfundiert werden.
 Gesamtbeurteilung „kann“

Prothrombinkomplexkonzentrat Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB, PCC) enthält je nach Präparat in unterschiedlichen Konzentrationen

- ▶ die Faktoren II, VII und X,
- ▶ Heparin,
- ▶ Protein C und S.

Die Standardisierung bezieht sich nur auf den FIX-Gehalt. PPSB wird seit mehreren Jahren zur Behandlung angeborener Gerinnungsstörungen sowie zur Reversierung oraler Antikoagulation angewendet. Ein weiteres Einsatzgebiet sind erworbene Gerinnungsstörungen, doch gibt es auch hierfür nur wenige Daten [12, 99]. Bei der Dosis-kalkulation sind präparatspezifische und auch chargenspezifische Variationen im Faktorengehalt zu berücksichtigen.

Als allgemeine Berechnungsgrundlage für die Initialdosierung von PPSB-Konzentrat gilt:

1 l.E. PPSB/kg KG hebt die Aktivitäten der Faktoren VII und IX um 0,5–1 % und der Faktoren II und X um 1–2 % an.

Mit einer verminderten Thrombinbildung und dem damit verbundenen Bedarf für PPSB ist zu rechnen, wenn die Aktivität der Prokoagulatoren und insbesondere Prothrombin < 30% beträgt. Dies tritt im Allgemeinen erst bei Blutverlusten von > 150–200% des geschätzten Blutvolumens ein [86]. Ein derart kritischer Abfall kann

- ▶ anhand von Globaltests (PT < 30%) oder
- ▶ mittels TEG/ROTEM

diagnostiziert werden. Bei pathologischen Gerinnungswerten mit erhöhter Blutungsneigung wird eine initiale Bolusgabe von 20–30 l.E./kg KG empfohlen. PPSB-Konzentrat sollte jedoch entsprechend der Pharmainformation nach Möglichkeit kontinuierlich und nicht als Bolusgabe verabreicht werden.

Bei pathologischen Gerinnungstests (pT < 30 % bzw. Verlängerung der Gerinnungszeit im TEG/ROTEM) und erhöhter Blutungsneigung wird die Gabe von PPSB (20–30 l.E./kg KG) empfohlen. Alternativ können Frischplasmen (mindestens 30 ml/kg) transfundiert werden.

Gesamtbeurteilung: „**sollte**“

Als Sonderfall sind polytraumatisierte Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie zu sehen. In diesen Fällen wird die Gabe von PPSB und Vitamin K an erster Stelle notwendig sein.

Gesamtbeurteilung: „**soll**“

Faktor XIII FXIII ermöglicht die stabile Quervernetzung des Fibringerinnsels bei gleichzeitigem Schutz vor fibrinolytischer Auflösung und hat darüber hinaus einen Einfluss auf die Wundheilung. Einige klinische Daten zeigen bereits bei Aktivitäten < 60% eine erhöhte perioperative Blutungsneigung [82, 100, 101], während eine Studie keinen Effekt von FXIII auf den Blutverlust zeigte [83].

Ergebnisse einer orthopädischen Studie zeigen, dass besonders unter Einsatz von Kolloiden be-

reits bei mäßigen Blutverlusten FXIII-Aktivitäten < 60% möglich sind [41]. In einer retrospektiven Datenanalyse konnte bei Patienten mit FXIII-Spiegeln < 60% und mikrovaskulärer Blutungsneigung gezeigt werden, dass durch die Gabe von Faktor-XIII-Konzentrat der Transfusionsbedarf statistisch signifikant reduziert wurde [102].

Bei einer FXIII-Aktivität < 60% und anhaltender Blutung kann FXIII-Konzentrat eingesetzt werden. Alternativ kann Frischplasma transfundiert werden. Gesamtbeurteilung: „**kann**“

Rekombinanter aktivierter Faktor VIIa Rekombinanter aktivierter Faktor VIIa (rFVIIa) wurde ursprünglich zur Behandlung der Hemmkörperhämophilie zugelassen. In den letzten Jahren wurde rFVIIa aber v.a. im sog. „off-label use“ erfolgreich in zahlreichen Fällen traumatologischer und chirurgischer Blutungen eingesetzt [1, 103–105]. Darüber hinaus wiesen Patienten mit intrazerebralem Hämatom infolge eines Schädel-Hirn-Traumas nach Gabe von rFVIIa einen Trend zu einer geringeren Hämatomprogression auf [106].

- ▶ Eine bereits bestehende Hypofibrinogenämie und Thrombozytopenie sollte vor Gabe von rFVIIa ausgeglichen werden, da die alleinige Thrombinbildung keine Gerinnungsbildung ermöglichen kann.

Hypothermie und Azidose beeinträchtigen die Wirksamkeit von rFVIIa und sollten ebenfalls nach Möglichkeit optimiert werden [1]. Falls eine Hyperfibrinolyse vorliegt oder die klinischen Begleitumstände diese als naheliegend erscheinen lassen (z.B. postpartale Blutung, Z.n. mechanischer Reanimation), sollte diese zuerst mit Antifibrinolytika und Fibrinogen therapiert werden, bevor rFVIIa zum Einsatz gebracht wird.

rFVIIa sollte bei Blutungen, die konventionell, chirurgisch oder interventionell radiologisch nicht sanierbar sind oder bei Versagen einer umfassend durchgeführten Gerinnungstherapie in Erwägung gezogen werden. Für eine erfolgreiche Therapie mit rFVIIa muss genug Substrat, insbesondere Fibrinogen und Thrombozyten, vorhanden sein sowie der pH Wert > 7,2 sein. Die Einzeldosis sollte bei 90–120 µg/kg liegen und kann wiederholt werden. Gesamtbeurteilung: „**sollte**“

Indikationen für Frischplasma (FFP) Frischplasmen stehen seit den 40er-Jahren zur Verfügung und wurden initial als Volumenersatzmittel angewendet. Mit den später zur Verfügung stehenden synthetischen Kolloiden hat sich die Indikation gewandelt in Richtung

- ▶ Prophylaxe von Blutungen,
- ▶ Therapie von Gerinnungsstörungen und
- ▶ Beeinflussung pathologischer Gerinnungsergebnisse.

Die Gabe von FFP ist auch heute noch in vielen Kliniken Standard zur Prophylaxe und Behandlung plasmatischer Gerinnungsstörungen, obwohl deren Effektivität bezüglich Reversierung einer klinisch relevanten Gerinnungsstörung und Verringerung des Blutverlustes bislang nicht nachgewiesen werden konnte. In einer Metaanalyse von 52 Studien wurde lediglich in 6 Arbeiten, welche hauptsächlich internistische Indikationen betrafen, ein möglicher positiver Effekt für FFP gezeigt [107].

Bestandteile von FFP Zu bedenken ist, dass die eigentlichen Hauptbestandteile von FFP Wasser, Albumin (40–50 g/l) und andere Plasmaproteine darstellen, während die Konzentration von Fibrinogen (2–4 g/l) und anderen Gerinnungsfaktoren entsprechend des physiologischen Vorkommens im Blut gering ausfällt.

► Die Konzentration einzelner Faktoren hängt von der Ausgangskonzentration des jeweiligen Blutspenders ab und kann somit erheblich variieren (0,6–1,4 IE/ml).

Außerdem beeinflussen Verarbeitungsvorgänge und Virusinaktivierungsschritte die Endkonzentration der Faktoren, sodass bei der Verwendung virusinaktivierter Plasmen vergleichsweise größere Mengen appliziert werden müssen (> 10%).

Volumenbelastung durch FFP Eine FFP-Gabe ist unvermeidlich mit einer Volumenexpansion verbunden (FFP entspricht einer 8,5%igen Proteinlösung), welche dazu führt, dass die Konzentration kritisch reduzierter Faktoren nur begrenzt zunehmen kann [108–110].

► Diese Volumenbelastung kann insbesondere bei Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen zu dem klinischen Bild eines TACO (Transfusion Associated Cardiac Overload) führen.

Komplikationen von FFP In retrospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Rate schwerer Infekte und respiratorischer Komplikationen bei Patienten, die FFP erhielten, deutlich erhöht war [111, 112]. In einer aktuellen prospektiven Multicenterstudie kamen die Autoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Gabe von FFP mit einer höheren Rate an Multiorganversagen und respiratorischen Komplikationen assoziiert ist [113].

Darüber hinaus verursacht FFP bei großen Mengen eine Zitratbelastung (Abnahme der Myokardfunktion, Arrhythmien, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit). Daneben kann v. a. mit FFP eine sog. transfusionsassoziierte Lungenschädigung (TRALI) hervorgerufen werden, die heute die häufigste letale Nebenwirkung von Bluttransfusionen darstellt [23, 114]. Weiter bedingt die notwendige Logistik eine zeitliche Verzögerung von 35–45 min bis zum Erhalt notwendiger Plasmen. Das bedeutet, dass FFP

- entweder auf Verdacht frühzeitig angefordert und bereits „prophylaktisch“ gegeben werden muss
- oder eigentlich zu spät erhalten bzw. appliziert wird – ein Vorgehen, welches von allen Fachgesellschaften strikt abgelehnt wird.

Frühe FFP-Gabe von Vorteil Bezüglich der Menge bzw. des Verhältnisses von transfundierten Erythrozytenkonzentraten zu FFP gibt es verschiedenste Empfehlungen in der Literatur. Diese institutionsbezogenen Algorithmen beruhen jedoch nicht auf prospektiv erhobenen Daten. Aus einer rezenten retrospektiven Datenanalyse geht hervor, dass im Falle einer FFP-Therapie eine frühzeitige Gabe von Vorteil zu sein scheint [115].

Besteht eine relevante Gerinnungsstörung mit Transfusionspflichtigkeit und nachgewiesenen oder zu erwartenden Einzelfaktorenmangelzuständen, sollten diese zunächst mit Konzentraten ausgeglichen werden. Der Einsatz von FFP wird erst bei Blutverlusten $\geq 150\%$ des totalen Blutvolumens mit einem zu erwartenden Mangel verschiedener Gerinnungsfaktoren empfohlen.

Gesamtbeurteilung: „sollte“

Besteht aber ein Mangel an Faktor V, so kann dieser derzeit ausschließlich mittels Gabe von FFP ausgeglichen werden, da kein entsprechendes Faktorenkonzentrat zur Verfügung steht.

Gesamtbeurteilung: „soll“

Desmopressin Wenn Patienten mit vorbestehenden Gerinnungsdefekten (medikamentös, angeboren) verunfallen, werden die dynamische Gerinnungsstörung der TIC und damit auch das Blutungsmanagement komplexer [116].

► Bei medikamentös induzierten Gerinnungsdefekten ist die notfallmäßige Reversierung der Antikoagulation bzw. Antiplättchentherapie zu erwägen.

Eine bettseitige Thrombozytenfunktionsdiagnostik könnte eine Entscheidungshilfe darstellen, Ergebnisse sind allerdings bei Thrombopenie nur eingeschränkt verwendbar. Desmopressin erscheint für die Antagonisierung von Clopidogrel und Azetylsalizylsäure naheliegend [117], es gibt aber keine randomisierten kontrollierten Studien, die einen Outcome-Benefit dieser Maßnahme bei TIC belegen [118]. Desmopressin wird als Kurzinfusion über ca. 20–30 min mit 0,3–0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. verabreicht [119].

Polytraumatisierte Patienten mit schweren angeborenen oder erworbenen Blutungsleiden bedürfen einer gezielten interdisziplinär geplanten Substitution bzw. Therapie. Desmopressin kann bei Erwachsenen zur Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel und Azetylsalizylsäure verabreicht werden. Gesamtbeurteilung: „kann“

Fazit Zu den Haupttodesursachen polytraumatisierter Patienten zählt der hämorrhagische Schock. Die traumainduzierte Koagulopathie (TIC) beschreibt eine Kombination aus Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, Hämodilution (Dilutionskoagulopathie), Steigerung der Fibrinolyse sowie Hypothermie, Azidose und Hypokalzämie. Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der TIC und der weit verbreitete Einsatz viskoelastischer Messmethoden haben während der letzten Jahre zur Entwicklung alternativer Behandlungskonzepte geführt. Ebenso wie für die bisher empfohlene Therapie mit Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten sind derzeit auch für diese alternativen Konzepte keine Daten von großen randomisierten Studien verfügbar. Durch die zunehmende Verwendung Point-of-Care-tauglicher, viskoelastische Messverfahren können einzelne Faktorenmangelzustände jedoch schnell erkannt und zielgerichtet bei entsprechender klinischer Blutungsneigung mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten behandelt werden. ◀

Kernaussagen

- ▶ Um einen ausreichenden Volumeneffekt zu erzielen, ist eine Kombination aus kristalloiden und kolloidalen Volumenersatzmitteln angezeigt.
- ▶ Bereits bei klinischem Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse ist eine antifibrinolytische Therapie angezeigt; Tranexamsäure in einer Dosis von 15–20 mg/kg kann eingesetzt werden.
- ▶ Wird im Rahmen einer Massivblutung eine prokoagulatorische Substitutionstherapie durchgeführt, soll ein pH von > 7,2 mittels Puffertherapie angestrebt werden.
- ▶ Bei Kalziumwerten unter 0,8–0,9 mmol/l sollte Kalziumglukonat (10–20 ml) oder Kalziumchlorid (5 ml) verabreicht werden.
- ▶ Im Rahmen einer Massivtransfusion mit anhaltender aktiver Blutung sollten niedrige Transfusionstrigger vermieden und ein Hämoglobinwert von 8–10 g/dl angestrebt werden.
- ▶ Laut Datenlage kann für Thrombozyten kein eindeutiger Transfusionstrigger definiert werden. Nach Meinung der Autoren sind bei Massivblutung Thrombozytenkonzentrate bei Werten unter 100 000 / μ l indiziert.
- ▶ Hohe Fibrinogenspiegel haben eine protektive Wirkung bezüglich perioperativer Blutverluste.
- ▶ Steht kein Fibrinogenkonzentrat zur Verfügung, müssen Frischplasmen (mindestens 30 ml/kg) transfundiert werden.
- ▶ Bei pathologischen Gerinnungstests und erhöhter Blutungsneigung wird die Gabe von PPSB (20–30 l.E./kg KG) empfohlen. Alternativ können Frischplasmen (mindestens 30 ml/kg) transfundiert werden. Als Sonderfall sind polytraumatisierte Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie zu sehen. In diesen Fällen wird die Gabe von PPSB und Vitamin K an erster Stelle notwendig sein.
- ▶ Bei einer FXIII-Aktivität < 60 % und anhaltender Blutung kann FXIII-Konzentrat eingesetzt werden. Alternativ kann Frischplasma transfundiert werden.
- ▶ rFVIIa sollte bei Blutungen, die konventionell, chirurgisch oder interventionell radiologisch nicht sanierbar sind, oder bei Versagen einer umfassend durchgeführten Gerinnungstherapie in Erwägung gezogen werden.
- ▶ Besteht eine relevante Gerinnungsstörung mit Transfusionspflichtigkeit und nachgewiesenen oder zu erwartenden Einzelfaktorenmangelzuständen, sollten diese zunächst mit Konzentraten ausgeglichen werden. Der Einsatz von Frischplasma wird erst bei Blutverlusten \geq 150 % des totalen Blutvolumens mit einem zu erwartenden Mangel verschiedener Gerinnungsfaktoren empfohlen.

Dietmar Fries¹, Petra Innerhofer², Peter Perger³, Manfred Gütl⁴, Sabine Heif⁵, Nikolaus Hofmann⁶, Werner Kneifel³, Ludwig Neuner⁷, Thomas Pernertorfer⁸, Georg Pfanner⁹, Herbert Schöchl¹⁰, Bernhard Ziegler⁶, Camillo Kölblinger¹¹, Sibylle Kozek-Langenecker¹²

¹ Klinische Abteilung für Allgemeine und Chirurgische Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich.

² Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich.

³ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich.

⁴ Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich.

⁵ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Wilhelminenspital Wien, Österreich.

⁶ Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, St. Johanns-Spital und Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich.

⁷ Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Allgemeines Krankenhaus Linz, Österreich.

⁸ Institut für Anästhesie und Intensivmedizin I, Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH, Wels, Österreich.

⁹ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich.

¹⁰ Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Unfallkrankenhaus Salzburg, Österreich.

¹¹ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Graz-West, Österreich.

¹² Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien, Österreich.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265746>

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und **Nichtabonnenten** können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>

Interessenkonflikt

Die Autoren Sabine Heil, Nikolaus Hofmann, Werner Kneifel, Ludwig Neuner, Thomas Pernstorfer, Georg Pfanner und Bernhard Ziegler erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Dietmar Fries erhielt finanzielle Zuwendungen für Consulting- und Referententätigkeit sowie akademische Eigenstudien von den Unternehmen: Baxter, Biotest, CSL-Behring, LFB, Pentapharm, Hemoscope, Mitsubishi Pharma, US-Army, Deutsche Bundeswehr, Astra Zeneca, B. Braun, Dade Behring, GlaxoSmithKline, Lilly, Novo Nordisk, Delta Select.

Petra Innerhofer und Sibylle Kozek-Langenecker erhielten Honorare und Reisekosten für Vorträge und teilweise Unterstützung für akademische Eigenstudien von den Firmen: CSL-Behring, Baxter, Braun, Novo Nordisk, Fresenius, und Octapharm.

Camillo Kölblinger erhielt finanzielle Zuwendungen von der Firma CSL-Behring.

Peter Perger erhielt finanzielle Zuwendungen von der Blutspendezentrale ÖRK Wien, CSL-Behring, Firma Ekomed, Health Care Communication (HCC), Haemonetics, Firma Humanplasma, Firma Octapharm, Firma Orthoclinical Diagnostics.

Manfred Gütl erhielt finanzielle Zuwendungen von den Firmen: Novo Nordisk, CSL-Behring, Pentapharm, Biotest, Baxter, Matel.

Herbert Schöchel erhielt Vertragshonorare von CSL-Behring und Pentapharm.

Literaturverzeichnis

- Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 640–648
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127–1130
- Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003; 54: 898–905; discussion 905–897
- Robinson WP, 3rd, Ahn J, Stiffler A, Rutherford EJ, Hurd H, Zarzaur BL, Baker CC, Meyer AA, Rich PB. Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in non-operatively managed blunt hepatic and splenic injuries. *J Trauma* 2005; 58: 437–444; discussion 444–435
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185–193
- Guyatt G, Schunemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 179S–187S
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 189A–190A
- Rojkjaer LP, Rojkjaer R. Clot stabilization for the prevention of bleeding. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 25–32
- Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413–1425
- Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2607–2611
- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 81–90
- Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, Wagner-Berger H, Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy – a porcine model. *Br J Anaesth* 2006; 97: 460–467
- Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. *Hamostaseologie* 2006; 26: S20–29
- Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of „bedside“ thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1052–1057
- Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA, Park MS, Holcomb JB. Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs. *J Trauma* 2008; 65: 535–543
- MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55: 39–44
- Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, Holcomb JB. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008; 64: 1459–1463; discussion 1463–1455
- Parr MJ, Bouillon B, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Hess JR, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB. Traumatic coagulopathy: where are the good experimental models? *J Trauma*. 2008; 65: 766–771
- Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* 2009. [Epub ahead of print]
- Hess JR. Blood and coagulation support in trauma care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007: 187–191
- Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008; 65: 951–960
- Schochl H. [Coagulation management in major trauma]. *Hamostaseologie* 2006; 26: S52–55
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; 245: 812–818
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64: 1211–1217; discussion 1217
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200–210
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961–964
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–740
- Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, Tieu BH, Englehart MS, Underwood S, Wiesberg TT, Schreiber MA. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006; 61: 57–64; discussion 64–55