

Notfall Rettungsmed 2015 · 18:146–152
 DOI 10.1007/s10049-014-1972-2
 Online publiziert: 7. März 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion

M. Baubin, Innsbruck
 B. Gliwitzky, Annweiler
 T. Luiz, Kaiserslautern
 H.P. Moecke, Hamburg
 S. Poloczek, Berlin

A. Driessen · M. Maegele

Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Institut für Operative Medizin (IFOM),
 Krankenhaus Köln Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Universität Witten/Herdecke, Köln

Traumaassoziierte Gerinnungsstörung

Mechanismen, Risikoeinschätzung und aktuelle Leitlinien

Ein relevantes klinisches Problem

Das Trauma bedingt weltweit etwa 10% der Gesamtleatalität und ist die Haupttodesursache bei Personen unter 40 Jahren [16]. Störungen der Blutgerinnung bei schwerem Trauma sind häufig und mit einem schlechten Outcome assoziiert. Inzidenzraten hinsichtlich bereits bestehender Gerinnungsstörungen zum Zeitpunkt der Schockraumaufnahme von bis zu 60% werden berichtet [23]. Große Untersuchungen haben gezeigt, dass durchschnittlich jeder 4. Patient nach schwerem Trauma zum Zeitpunkt der Schockraumaufnahme bereits eine Störung der Gerinnungsfunktion aufweist. Der Tod aufgrund nicht beherrschbarer Blutungen tritt in der Regel innerhalb der ersten 6–12 h nach Trauma mit Verteilungsschwerpunkt auf die ersten 1–2 h auf [19, 33].

Trotz erheblicher Fortschritte in der Akutversorgung polytraumatisierter Patienten sind Blutungen innerhalb der ersten 48 h sowohl bei zivilen als auch militärischen Opfern für über 50% der tödlichen Verläufe verantwortlich [30]. Zahlreichen Publikationen belegen inzwischen, dass eine früh erkannte Gerinnungsstörung mit adäquater konsekutiv eingeleiteter und aggressiver Therapie diese korrigieren und das Outcome wesentlich verbessern kann. Im Folgenden werden die bislang identifizierten Mechanismen und Maßnahmen zur Risikostratifizierung sowie die aktualisierten Leitlinien zur Therapie von Blutungen und Gerinnungsstörungen nach Trauma zusammengefasst.

tifizierung sowie die aktualisierten Leitlinien zur Therapie von Blutungen und Gerinnungsstörungen nach Trauma zusammengefasst.

Akute traumaassoziierte Gerinnungsstörung

Im aktuellen Verständnis wird zwischen der akuten traumaassoziierten Koagulopathie (ATC) und der iatrogenen Koagulopathie unterschieden (IC) (■ Abb. 1).

Gewebetrauma – Hypoperfusion – Schock

Einer der wesentlichen zugrunde liegenden Mechanismen für die Entwicklung der akuten traumaassoziierten Gerinnungsstörung ist die Minderperfusion des Gewebes infolge des Schocks.

In diesem Zusammenhang haben Brohi et al. [2] beschrieben, dass im Rahmen der Gewebehypoperfusion Thrombomodulin aus dem Gefäßendothel frei-

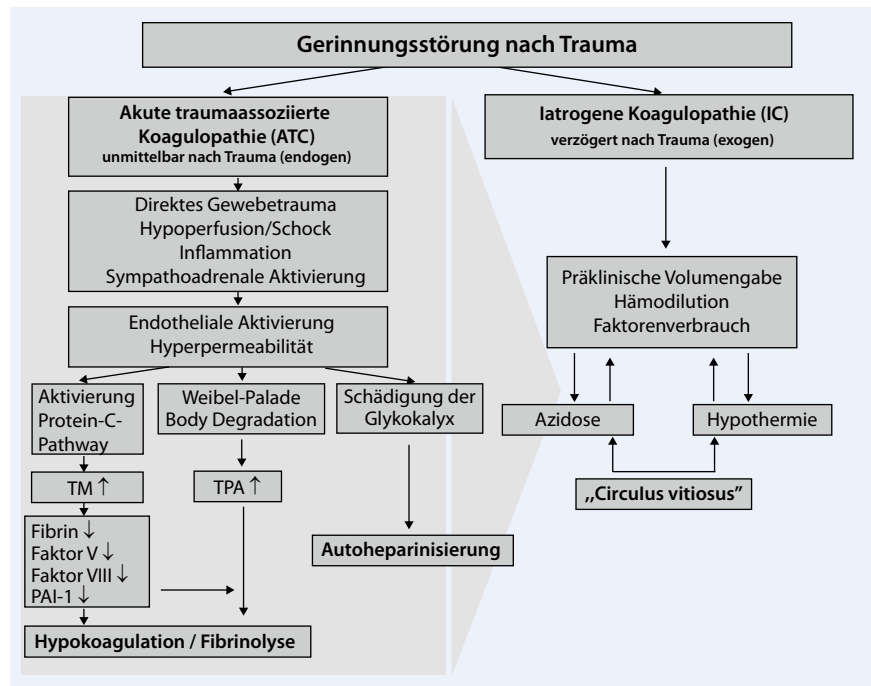


Abb. 1 ▲ Mechanismen der Pathogenese der akuten traumatischen Gerinnungsstörung. (Adaptiert nach [20, 25])

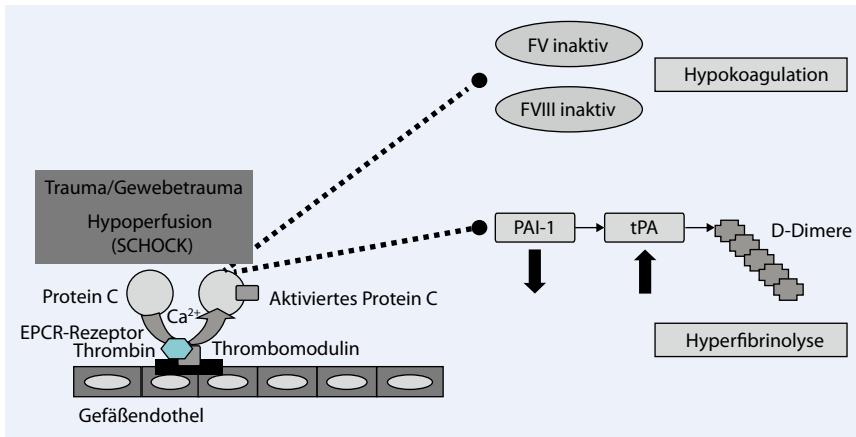


Abb. 2 ▲ Aktivierung von Protein C über den endothelialen Rezeptorkomplex mit Auswirkungen auf die Gerinnung. *tPA* „tissue plasminogen activator“, *PAI* Plasminogenaktivator-Inhibitor. (Mod. nach [20])

Variable	Wert	Punkte	Score	Wahrscheinlichkeit Massentransfusion (MT)
Hämoglobin (g/dl)	<7	8		TASH P
	<9	6		
	<10	4		
	<11	3		
	<12	2		
Base excess (mmol/l)	<-10	4		1-8 <5%
	<-6	3		9 6%
	<-2	1		10 8%
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<100	4		11 11%
	<120	1		12 14%
Herzfrequenz	>120	2		13 18%
Freie intraabdominale Flüssigkeit (FAST)		3		14 23%
Klinisch instabile Beckenfraktur		6		15 29%
Offene/dislozierte Femurfraktur		3		16 35%
Männliches Geschlecht		1		17 43%
TASH > (Summe der Score Punkte)				18 50%
				19 57%
				20 65%
				21 71%
				22 77%
				23 82%
				24+ >85%

Abb. 3 ◀ Der „Trauma Associated Severe Haemorrhage“-Score (TASH-Score). (Aus [46])

gesetzt wird, welches sich mit Thrombin komplexiert und hierdurch eine antikoagulatorische Wirkung entfaltet.

Unabhängig von den sonstigen Faktoren kann ein direktes Gewebetrauma in Kombination mit Hypoperfusion als Verursacher einer Gerinnungsstörung gelten. Diese Störung geht zusätzlich mit einer höheren Transfusionsrate, einer höheren Inzidenz von Multiorganversagen (MOV), längeren Hospitalisierungsraten auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie einem 4-fachen Anstieg der Mortalität einher [3, 23].

„Protein-C-Pathway“

Klinische und tierexperimentelle Daten zeigen, dass die Aktivierung von Protein C durch das Gewebetrauma kombiniert mit Hypoperfusion und Schock eine der Haupttriggerkomponenten der akuten traumaassoziierten Gerinnungsstörung darstellt [2]. Protein C ist ein im Plasma zirkulierendes Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein, das auf der Oberfläche von Endothelzellen über Thrombin an den sog. Endothel-Protein-C-Rezeptor (EPCR) und Thrombomodulin™ gebunden und dadurch aktiviert wird

(**Abb. 2**). Dies geschieht in Gegenwart von Calcium [2, 24]. Aktiviertes Protein C wirkt in zweifacher Hinsicht antikoagulatorisch. Einerseits spaltet es proteolytisch Peptidbindungen der prokoagulatorischen Faktoren V und VIII, die als Kofaktoren bei der Aktivierung der Faktoren FX und FII eine Rolle spielen, andererseits fördert es die Fibrinolyse durch die Hemmung von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Kofaktor Protein S steigert die Aktivität von aktiviertem Protein C. Protein S und Faktor V werden zur Regulation des sogenannten Tenase Komplexes benötigt, der Faktor VIII inaktiviert. Außerdem ist Protein S an der Regulation des Prothrombinase-Komplexes beteiligt, der den Faktor V inaktiviert.

Hyperfibrinolyse

In einem physiologischen Milieu moduliert das Gerinnungssystem die Fibrinolyse von Blutgerinnseln, sodass diese zugunsten der Blutungskontrolle und Wundheilung nicht aufgelöst werden.

Hohe Konzentrationen an Thrombin inhibieren die Aktivierung von Plasmin über eine Aktivierung von TAFI („thrombin activated fibrinolysis inhibitor“) und PAI-1. Umgekehrt wird TAFI bei niedriger Thrombinkonzentration nicht aktiviert. Schöchel et al. [39] konnten die Hyperfibrinolyse als einen der wesentlichen Trigger für die Mortalität bei polytraumatisierten Patienten identifizieren. Bei Patienten mit nachgewiesener fulminanter Hyperfibrinolyse liegt die Mortalität bei Aufnahme im Schockraum bei 88% [39].

Endothelschaden und Autoheparinisierung

Jüngere Hinweise belegen, dass traumaassoziierte Gerinnungsstörungen auch durch die Auftrennung der Glykokalyx am Gefäßendothel getriggert werden können. Die negativ geladene Glykokalyx bedeckt als antiadhäsive und gerinnungshemmende Schicht das Gefäßendothel und fungiert hierdurch als Barriere [32]. Gewebetrauma, Inflammation, Hypoperfusion und sympathoadrenale Aktivierung führen zur systemischen Schädigung des Gefäßendothels (Glykokalyx) und hierdurch zu erhöhter vaskulärer Per-

meabilität. Der systemische Nachweis verschiedener Moleküle spiegelt die Schädigung unterschiedlicher Endothelstrukturen wider:

- I. Glykokalyx (syndecan-1; [14]),
- II. Endothel (lösliches Thrombomodulin (sTM), endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF),
- III. Weibel-Palade Moleküle („tissue plasminogen activator“, tPA, angiopoietin-2, Ang-2; [18]).

Die gesamte endotheliale Glykokalyx enthält etwa 1 l nicht zirkulierendes Plasma mit signifikanten Mengen an heparinähnlichen Substanzen. Eine Freisetzung durch den Endothelschaden führt zu einer Autoheparinisierung, wie auch für Traumapatienten [34] nachgewiesen werden konnte.

Iatrogene Koagulopathie – „Circulus vitiosus“ aus Koagulopathie, Hypothermie und Azidose

Die Iatrogene Koagulopathie (IC) tritt in der Regel mit zeitlicher Verzögerung auf und kann die oben genannte primäre und akute traumassozierte Koagulopathie substanzial verstärken. Sie wird insbesondere durch eine vermehrte und unkritische Gabe von intravenösen Flüssigkeiten in der Akutphase der Versorgung getriggert. Anhand von Daten aus dem Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU®) konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Gerinnungsstörungen nach Trauma signifikant mit der Gabe erhöhter Flüssigkeitsmengen vergesellschaftet ist [44].

Physiologische Verdünnungseffekte treten durch Osmose im Rahmen der Hypotension auf, welche eine Verschiebung von interstitiellem Volumen nach intravasculär bis zum osmotischen Ausgleich bedingt. Wird jedes Protein in gleicher Höhe verdünnt, wie z. B. der intrinsische Tenase-Komplex (setzt sich zusammen aus den Gerinnungsfaktoren FIXa, FVIIIa und FX), reduzieren sich parallel hierzu die einzelnen Faktorenkonzentrationen proportional. Monroe et al. [29] berechneten eine Reduktion der Einzelfaktorkonzentration um 37% und eine Reduktion der Gesamtkomplexaktivität um 75%.

Notfall Rettungsmed 2015 · 18:146–152 DOI 10.1007/s10049-014-1972-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Driessen · M. Maegele

Traumaassoziierte Gerinnungsstörung. Mechanismen, Risikoeinschätzung und aktuelle Leitlinien

Zusammenfassung

Problematik und Zielsetzung. Die führende Todesursache beim Trauma innerhalb der ersten 6 h ist die nicht kontrollierte Blutung. Einer von 4 Patienten weist bei Schockraumaufnahme eine Störung seiner Gerinnungsfunktion auf. Inflammation, Gewebehypoperfusion und Aktivierung neurohumoraler Faktoren werden als Treiber der Gerinnungsstörung angeschuldigt und führen über Endothelschädigung zu Hyperpermeabilität, Fibrinolyse und Autoheparinisierung. Die iatrogene Koagulopathie (IC) verstärkt durch Hämodilution, Azidose und Hypothermie („circulus vitiosus“) die primär bestehende Gerinnungsstörung.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Ein Hauptproblem bleibt die frühe Risikostratifizierung. Standardlaborparameter bieten kei-

ne ausreichende Spezifität zur Detektion bereits bestehender Gerinnungsstörungen. Scoring-Systeme als Surrogate zur Vorhersage der Transfusionswahrscheinlichkeit wurden auf Grundlage retrospektiver Daten entwickelt und bislang nicht prospektiv validiert. Viskoelastische Testverfahren bilden die Dynamik und Nachhaltigkeit der Gerinnungsbildung rasch ab. Die Therapie orientiert sich an den 2013 aktualisierten Leitlinien.

Schlüsselwörter

Traumainduzierte Gerinnungsstörung · Hämorrhagie · Vorhersage · Transfusionswahrscheinlichkeit · Massentransfusion · Leitlinien · Gerinnungsmanagement

Trauma-associated coagulopathy. Mechanisms, risk assessment and current guidelines

Abstract

Problem and objective. Primary cause of death caused by bleeding during the first 24 h after injury remains acute traumatic coagulopathy (ATC). One out of four trauma patients admitted to the emergency department already presents with coagulation dysfunction. The principal drivers for coagulopathy such as inflammation, tissue hypoperfusion and activation of the neurohumoral system have been described to cause damage to the endothelium, hyperpermeability, fibrinolysis and autoheparinisation. In parallel, iatrogenic coagulopathy (IC) by haemodilution, acidosis and hypothermia is discussed as an important promoter of coagulopathy.

Results and conclusions. Despite advances in preclinical and clinical care of patients, the

major problem of identifying patients with coagulopathy remains. Standard laboratory parameters do not provide sufficient specificity for the detection of ATC. Therefore predicting scoring systems and algorithms for transfusion have been introduced to identify such patients. Point-of-care viscoelastic testing may be an alternative for the early recognition of trauma-induced coagulopathy (TIC) with the risk of on-going haemorrhage and transfusion. Therapy is based on the 2013 updated guidelines.

Keywords

Blood coagulation disorders · Hemorrhage · Trauma mechanism · Guidelines · Prediction of massive transfusion

Durch eine Reihe experimenteller Untersuchungen ist belegt, dass Temperatur und pH-Wert die Aktivität von Gerinnungsfaktoren und die damit im Zusammenhang stehenden Reaktionen verlangsamen [27, 45]. Engström et al. [10] konnten anhand viskoelastischer Verfahren nachweisen, dass die Gerinnselfestigkeit (CF) mit pH-Werten <7,4 signifikant abnimmt und sich parallel die Dynamik der Gerinnungsbildung wesentlich verlangsamt. Interessanterweise reicht scheinbar die al-

leinige Azidosekorrektur nicht aus, um die Gerinnungsfunktion wiederherzustellen, sodass der Fokus der akuten Therapie auf der Verhinderung der Azidose liegen muss [26]. Ebenfalls hat eine Abnahme der Körpertemperatur um jedes Grad Celsius eine Reduktion der plasmatischen Gerinnungsaktivität um 5% zur Folge. Bei 75% der Personen mit einer Körpertemperatur von 30°C findet keine Interaktion zwischen dem Von-Willebrand-Faktor und dem Glykoprotein Ib zur Thrombo-

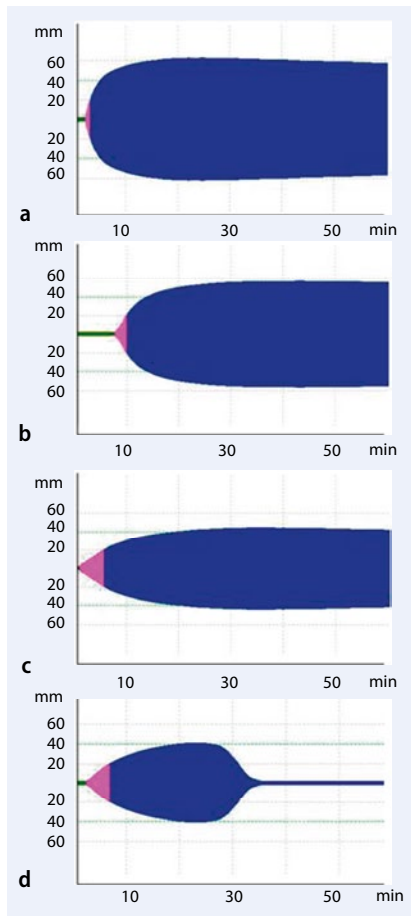


Abb. 4 ▲ Exemplarische ROTEM®-Kurven im EXTEM-Test. **a** Normalbefund, **b** verspätet einsetzende Gerinnelbildung (CT ↑), **c** reduzierte Gerinnselfestigkeit (MCF ↓), **d** Hyperfibrinolyse

zytenaktivierung mehr statt [15]. Analog hierzu nimmt die Gerinnungsfaktorenaktivität ab einem pH-Wert von 7,2 um die Hälfte, ab einem pH-Wert von 6,8 um etwa 80% ab [27].

Neuere klinische Studien belegen das Auftreten von Gerinnungsstörungen bei Schwerverletzten, selbst wenn diese im Rahmen der prähospitalen Phase nur geringe Mengen intravenös verabreichter Flüssigkeiten von <500 ml erhalten haben [23]. Auch das Auftreten von Gerinnungsstörungen nach komplett fehlender prähospitaler Flüssigkeitsgabe ist beschrieben worden [23]. Brohi et al. [3] konnten zeigen, dass bei einem Injury Severity Score (ISS) >45 etwa die Hälfte aller Patienten eine verlängerte Prothrombin-Zeit (PT) aufweisen und hier somit das erlittene Trauma/Gewebetrauma ein wesentlicher Trigger für die Störung der Gerinnungsfunktion über einen möglichen

„cross talk“ zwischen Inflammation und Koagulation darstellt. Weitere laborparametrische Auffälligkeiten wie eine erniedrigte Thrombozytenzahl und erniedrigte Fibrinogenspiegel wurden analog zur Verletzungsschwere beobachtet [13]. Dies korreliert mit weiteren Berichten von schwerverletzten Kindern [12, 35].

Strategien und Instrumente zur Risikostratifizierung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung von Traumapatienten bleibt einer der grundlegenden Aspekte die frühzeitige Identifizierung jener Patienten mit anhaltender Blutung und Gerinnungsstörung. Ein erhebliches Problem bei der Verwendung konventioneller Gerinnungstests zur Früherkennung von traumaassoziierten Gerinnungsstörungen ist die mitunter lange „Turn-around“-Zeit für die Verfahren. Zusätzlich detektieren die Standardparameter nur lediglich 4% der gesamten Thrombingenerierung [1, 7], wurden jedoch mit einer hohen Präzision zur Vorhersage einer Koagulopathie und individuellem „Survival“ assoziiert [8, 17]. Jüngere Umfragen zeigen eine hohe Variabilität in Detektion und Management der traumaassoziierten Gerinnungsstörung [9, 43].

Algorithmen und Scores

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Scores für die Ersteinschätzung sowohl ziviler als auch militärischer Opfer entwickelt und vorgestellt [21, 22, 37, 46]. Scores können klinisch nützliche Informationen filtern und möglicherweise Entscheidungsfreiheiten bieten, um von etablierten Algorithmen abzuweichen und somit durch frühzeitige Gabe von Blutprodukten ein verbessertes Outcome zu erzielen. Weiterhin können sie den Einsatz von „Massivtransfusionsprotokollen“ (MTP) triggern und gegebenenfalls lokale Logistik aktivieren. Die heute verwendeten Scores basieren in der Regel auf Kombinationen anatomischer, physiologischer, hämodynamischer und laborparametrischer Parameter. Viele von ihnen nutzen eine Kombination aus dichotomen Variablen, die zeitnah im Schockraum erhoben werden können. Andere

Scores basieren auf zeitaufwendigen Berechnungen oder komplexen Scoring-Algorithmen und limitieren hierdurch Ihre Anwendung im klinischen Alltag.

Die am häufigsten verwendeten Parameter, die mit der Wahrscheinlichkeit zur Transfusion oder Massentransfusion in Beziehung gesetzt werden konnten, sind der systolische Blutdruck (der in 9/9 Scores vorhanden ist), gefolgt von der Herzfrequenz (in 6/9 Scores), Hämoglobin/Hämatokrit (in 5/9 Scores) und positives „Focused Assessment Sonography for Trauma“ (FAST+, in 4/9 Scores). Parameter wie z. B. BE/BD-, Lactat und pH-Wert, die schnell über Point-of-Care-Geräte erhoben werden können, sind in 6 der Scores enthalten. Eine gemeinsame Limitierung aller bislang verfügbarer Scores und Algorithmen ist ihre Konzeptionierung und Kalkulation auf Basis retrospektiver Datenbanken. Zwischenzeitlich wurde der von uns entwickelte „Trauma Associated Severe Haemorrhage“-Score (TASH-Score) intern und extern revalidiert und seine Zuverlässigkeit mit einer ROC/AUC von 0,905 bestätigt (■ **Abb. 3**, [22, 28]).

Viskoelastische Testmethoden

Eine Alternative zu den oben genannten Scoring-Systemen zur frühzeitigen Erkennung traumaassoziierten Gerinnungsstörungen ist der Einsatz viskoelastischer Testverfahren. Allerdings fehlen auch hier entsprechende prospektive Daten. Vorteilhaft scheinen diese Verfahren jedoch hinsichtlich ihrer Aussagen zu Initiierung, Dynamik und Nachhaltigkeit der Gerinnelbildung zu sein (■ **Abb. 4**). In jüngeren Untersuchungen wurden einige viskoelastische Parameter, z. B. die Gerinnselfestigkeit (ROTEM: „maximum clot firmness“, MCF; TEG: „maximum amplitude“, MA), als Prädiktoren für die Transfusionspflichtigkeit identifiziert [5, 7]. Einer Pilotstudie von Cotton et al. [5] zufolge lässt sich unter Einsatz viskoelastischer Testverfahren bereits nach 15 min eine relativ präzise Aussage zur Qualität der Gerinnung treffen. Ähnliche Ergebnisse wurden von Davenport et al. [7] berichtet. Eine retrospektive Analyse von schwerverletzten Patienten zeigte, dass erniedrigte FIBTEM-Amplituden (<4 mm) nach 10 min mit einer

Tab. 1 Synopse der Europäischen Leitlinien 2013 zur Behandlung von akuter Blutung und Gerinnungsstörung bei Schwerverletzten mit Empfehlungsgraden. (Mod. nach [20, 42])

R#	Zeitmanagement
R1	Im Falle einer Blutung sollte die Zeitspanne bis zum operativen Eingriff minimiert werden („bleeding control“) (1A)
R#	Präklinische Versorgung (Blutungskontrolle, Beatmung, Volumengabe)
R2	Lebensbedrohliche Blutungen aus offenen Verletzungen der Extremitäten sollten präoperativ durch Anlage von Tourniquets kontrolliert werden (1B)
R3	Bei fehlenden Anzeichen einer Gehirnherniation initiale Normoventilation anstreben (1C)
R13	Ohne Schädelhirntrauma systolischen Zielblutdruck von SBP 80–90 mmHg anstreben, bis die Hauptblutung in der ersten Phase nach Verletzung kontrolliert ist Bei Patienten mit hämorrhagischem Schock als auch schwerem Schädelhirntrauma wird empfohlen einen mittleren arteriellen Druck von MAP \geq 80 mmHg aufrecht zu erhalten (1C)
R14	Volumentherapie bei hypotonen blutenden Traumapatienten mit Kristalloiden beginnen (1A/1B) Vorgeschriebene Grenzen der Gabe und Maximaldosis bei Verwendung von Kolloiden beachten; Verwendung von hypertonen Flüssigkeiten zeigt keine Vorteile (1B/2B) Hypertone Flüssigkeiten bei hämodynamisch instabilen Patienten mit penetrierendem Rumpft trauma verwenden (2C)
R14	Hypotone Lösungen wie Ringer-Lactat sollten bei Patienten mit Kopfverletzungen nicht eingesetzt werden (1C)
R15	Bei ausbleibendem Ansprechen auf Volumentherapie nach Kristalloidgabe wird empfohlen, den Zieldruck mittels Vasopressoren zu erreichen (2C) Bei myokardialer Funktionsstörung wird die Gabe inotropischer Substanzen vorgeschlagen (2C)
R16	Es wird empfohlen Normothermie durch Wärmeerhalt/Erwärmung des Patienten zu erhalten (1C) Sobald die Blutung aus anderen Quellen bei Patienten mit Schädelhirntrauma unter Kontrolle ist, wird eine milde Hypothermie von 33 bis 35°C für \geq 48 h empfohlen (2C)
R#	Einschätzung/Beurteilung/Monitoring der Blutung
R4	Es wird empfohlen, dass das Ausmaß der akuten Blutung klinisch, anhand des anatomischen Verletzungsmusters, durch Verletzungsmechanismus und -schwere sowie das Ansprechens auf Flüssigkeitsgabe eingeschätzt wird (1C)
R7	Ein frühzeitiger Einsatz bildgebender Verfahren (Sonographie, CT) zur Erkennung freier Flüssigkeit (abdominell und thorakal) wird empfohlen (1B)
R6	Bei hämorrhagischem Schock und nicht identifizierter Blutungsquelle wird empfohlen, unverzüglich weiterführende Diagnostik durchzuführen (1B)
R9	Bei hämodynamisch stabilen Patienten wird empfohlen, eine weiterführende Diagnostik mittels Computertomographie durchzuführen (1B)
R23	Frühstmögliche Messungen und Monitoring der Gerinnung zur Einleitung gerinnungsfördernder Maßnahmen werden empfohlen (1C)
R29	Thrombozytenfunktionsmessungen werden bei vorbekannter oder vermuteter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern vorgeschlagen (2C)
R12	Wiederholte und kombinierte Routinemessungen von Quick (PT), aPTT, Fibrinogen und Thrombozyten werden empfohlen (1C) Viskoelastische Testverfahren zur Charakterisierung der Gerinnungsstörung einschließlich Überprüfung und Lenkung der hämostatischen Therapie werden empfohlen (1C)
R11	Lactatwert (Lct) und/oder Basendefizit (BD) gelten als sensitive Parameter um das Ausmaß der Blutung und des hämorrhagischen Schock einzuschätzen zu können und werden zur Bestimmung empfohlen (1B)
R25	Die Messung von ionisiertem Calcium und das Anstreben einer normalen Konzentration im Rahmen von Transfusionen wird empfohlen (1C)
R32	Faktor-Xa-Messungen bei vorbekannter Aggregationshemmung oder vermuteter Behandlung mit Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban) werden vorgeschlagen (2C)
R10	Der Hämatokritwert (Hct) wird zur Einschätzung einer Blutung als isolierter Laborparameter nicht empfohlen (1B)
R#	Sofortige chirurgische Intervention (Surgery)
R5	Bei hämorrhagischem Schock und bekannter Blutungsquelle wird empfohlen, unmittelbar Maßnahmen/Interventionen zur Blutstillung einzuleiten (1B)

deutlich erhöhten Rate an Massentransfusionen vergesellschaftet waren [38]. Viskoelastische Testverfahren lassen im Vergleich zu Scores und Standardtests individualisierte Konzepte zum Gerinnungsmanagement sowie raschere Aussagen in Bezug auf die Qualität der bestehenden Gerinnungsstörung zu. Individualisierte Konzepte zum Gerinnungsmanagement auf Basis viskoelastischer Testverfahren sind publiziert und waren in teilretrospektiven Vergleichsstudien mit einem geringen Verbrauch an Blutprodukten assoziiert [40].

Therapie der akuten Blutung und Gerinnungsstörung

Die europäische Leitlinie zum Management akuter Blutung und Gerinnungsstörung wurde erstmals im Jahr 2007 veröffentlicht und seither zweimalig 2010 und 2013 aktualisiert [42]. **Tab. 1** fasst die aktuellen Empfehlungen zusammen. Maßgebliche Änderung zur vorherigen Version aus 2010 ist

- I. die Klasse-IA-Empfehlung zur Verwendung von Tranexamsäure (TXA) auf der Grundlage der Ergebnisse der CRASH-2-Studie [41],
- II. die Klasse-IC-Empfehlung zur Verwendung viskoelastischer Testmethoden zur Früherkennung der Gerinnungsstörung und Einleitung hämostatischer Maßnahmen (vormals Klasse-2C-Empfehlung),
- III. die Klasse-IB-Empfehlung zur Vermeidung von Plasmaprodukten bei Patienten ohne wesentliche Blutung.

Die Grundlage für die letzte Empfehlung sind unter anderem die teilweise widersprüchlichen Daten hinsichtlich der frühen Gabe von Plasma-zu-Blutprodukten in hohen Verhältnissen bei offensichtlich übertriagierten Patienten [4].

Zwischenzeitlich sind weitere Studien publiziert worden, die eine frühzeitige Gabe von TXA bei kritischen Blutungen empfehlen [11, 31].

Ein weiteres Novum in der aktualisierten 2013-Leitlinie ist die Forderung nach Einführung zentrumsinterner und lokaler Behandlungsalgorithmen. Diese Programme sollten beinhalten:

Tab. 1 Synopse der Europäischen Leitlinien 2013 zur Behandlung von akuter Blutung und Gerinnungsstörung bei Schwerverletzten mit Empfehlungsgraden. (Mod. nach [20, 42]) (Fortsetzung)

R8	Bei freier intraabdomineller Flüssigkeit und hämodynamischer Instabilität wird empfohlen, notfallmäßig operativ zur Blutstillung vorzugehen (1B)
R18	Empfohlen wird eine frühzeitige intraabdominelle Blutungskontrolle mittels Tamponade/Packing , direkter chirurgisch operativer Blutstillung und Verwendung lokaler hämostatischer Verfahren (1C)
R19	Im hämorrhagischen Schock wird die sofortige Reposition und Stabilisierung des Beckens empfohlen (1B)
R20	Bei anhaltendem hämorrhagischem Schock trotz Beckenstabilisierung wird die frühzeitige Durchführung weiterer Interventionen wie peritoneales Packing, Embolisation und/oder chirurgisch-operative Blutstillung empfohlen (1B)
R21	Bei hämorrhagischem Schock, anhaltender Blutung und Gerinnungsstörung wird die Durchführung von „ Damage-control “(DC)-Verfahren empfohlen(1B)
R22	Die Verwendung von topischen Hämostypika bei venösen und mäßigen Parenchymblutungen zusammen mit anderen chirurgischen Verfahren oder mit Packing wird empfohlen (1B)
R#	Hämostase
R17	Ein Zielwert des Hämoglobin (Hb) von 7–9 g/dl wird empfohlen (1C)
R26	Bei massiven Blutungen wird die Gabe von Plasma (gefrorenes Frischplasma, GFP, oder pathogeninaktiviertes Plasma) oder Fibrinogen empfohlen (1B/1C) Bei weiter notwendige Gabe von Plasma wird die Gabe von Plasma zu Erythrozytenkonzentraten (EK's) in einem Verhältnis von wenigstens 1:2 vorgeschlagen (2C) Es wird empfohlen, Patienten ohne schwerwiegende Blutung kein Plasma zu infundieren (1B)
R28	Thrombozytenkonzentrate (TKZ) sollten mit dem Ziel von über $>50 \times 10^9/l$ transfundiert werden; bei fortbestehender Blutung und Schädelhirntrauma sollte der Zielwert über $>100 \times 10^9/l$ sein (1C/2C) Initialgaben von 4–8 Thrombozyteneinheiten oder einem Apharesekonzentrat werden vorgeschlagen (2C)
R29	Bei Thrombozytenfunktionsstörung und andauernder Blutung wird die Transfusion von TKZ's vorgeschlagen (2C)
R27	Die Gabe von Fibrinogenkonzentrat (Dosierung 3–4 g)/und Kryoprezipitaten (50 mg/kg) werden bei thrombelastometrisch gesichertem funktionellem Fibrinogendefizit oder einem plasmatischen Fibrinogenmangel $<1,5\text{--}2,0$ g/l empfohlen (1C) Wiederholte Gaben von Fibrinogen sollten unter viskoelastischer Kontrolle sowie quantitativer laborparametrischer Bestimmung des Fibrinogen erfolgen (2C)
R24	Tranexamsäure (TXA) sollte frühestmöglich im Falle einer Blutung oder bei erhöhtem Blutungsrisiko mit 1 g über 10 min, anschließend 1 g über 8 h gegeben werden (1A) TXA sollte innerhalb von 3 h nach Trauma beim blutenden Patienten verabreicht werden. (1B) Die TXA-Gabe im Rahmen der prähospitalen Versorgung wird beim blutenden Patienten vorgeschlagen (2C)
R31	Bei thrombelastometrischem Nachweis einer Gerinnungshemmung (auch Vitamin-K-Antagonisierung) wird die Gabe von Prothrombinkomplex -Gabe (PPSB) bei akuter Hämorrhagie empfohlen (2C)
R33	Bei bereits durchgeführter und erfolgreicher Standardtherapie zur Blutungskontrolle und anhaltender akuter Hämorrhagie/akuter traumatischer Koagulopathie kann die Gabe von aktiviertem rekombinatem Faktor VIIa (rFVIIa) erwogen werden (2C) rFVIIa Gabe wird nicht bei Patienten mit isolierter intrazerebraler Blutung empfohlen (2C)

- I. die Umsetzung evidenzbasierter Behandlungsalgorithmen für den blutenden Traumapatienten,
- II. Checklisten zur Lenkung der klinische Therapie blutender Traumapatienten,
- III. Strategien zur Überprüfung der Einhaltung dieser institutionellen Algorithmen im Sinne des Qualitätsmanagements [42].

Dass die Implementierung entsprechender klinischer Algorithmen durchaus erfolgreich sein kann, unterstreichen Arbeiten der Gruppe um Brohi aus London [6]. Die europäische Leitlinie ist ein integraler Bestandteil der Europäischen „STOP the Bleeding Campaign“, einer internationalen Initiative, die 2013 ins Leben gerufen wurde [36]. Diese Kampagne soll das Bewusstsein für die traumaassoziierte Gerinnungsstörung schärfen, die oben ge-

nannten Leitlinien einschließlich ihrer Verbreitung fördern und diese überwachen. Ziel der Kampagne ist die Reduktion der Mortalität blutender Patienten während der ersten 24 h nach Krankenhausaufnahme um 20% in den kommenden 5 Jahren.

Zusammenfassung

Die führende Todesursache beim Trauma innerhalb der ersten 6 h ist die akute und nicht kontrollierte Blutung. Viskoelastische Testmethoden bieten entscheidende Vorteile hinsichtlich der Früherkennung und Therapiesteuerung. Die aktualisierten Leitlinien bilden die Basis der Therapie.

Fazit für die Praxis

Da Gerinnungsstörungen bei Aufnahme bei bis zu jedem 4. Patienten nach Trauma bestehen und die Mortalität aufgrund nicht beherrschbarer Blutungen in den ersten 2 h nach Trauma am höchsten ist, sind Algorithmen zur Detektion und Therapie von Gerinnungsstörungen unerlässlich. Inflammation, Gewebehypoperfusion und Aktivierung neurohumoraler Faktoren werden als Treiber der Gerinnungsstörung angeschuldigt und führen über Endothelschädigung zu Hyperpermeabilität, Fibrinolyse und Autoheparinisierung.

Die aktuellen Leitlinien sollten die Basis der hämostatischen Therapie bilden. Hierzu zählt die präklinische Versorgung mit Tourniquets, der Wärmeerhalt, die Normoventilation, die Infusion von Kristalloiden sowie die Aufrechterhaltung eines MAP von ≥ 80 mmHg, die erweiterte Diagnostik und Einschätzung einer Gerinnungsstörung mittels viskoelastischer Testmethoden zur Früherkennung und weiterer laborparametrischer Werte wie Quick (PT), aPTT, Fibrinogen, Thrombozytenzahl, Laktat und Basendefizit sowie bildgebende Verfahren wie Sonographie und CT und außerdem chirurgische Interventionen wie Blutstillung durch Tamponade/Packing und/oder Reposition und Stabilisierung und chirurgische „Damage-control“-Verfahren. Weiterhin bilden die gezielte Hämostase durch die frühestmögliche Verwendung von TXA bei akut blutenden Patienten, ein Ziel-Hb-Wert von 7–9 g/

dl sowie die Transfusion von gefrorenem Frischplasma (GFP), Fibrinogenkonzentrat und Erythrozytenkonzentraten die therapeutische Grundlage.

Zur Verbesserung des Managements von Gerinnungsstörungen wird die Einführung zentrumsinterner und lokaler Behandlungsalgorithmen empfohlen, welche Checklisten zur Lenkung der hämostatischen Therapie bei akut blutenden Patienten enthalten sollten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Maegele

Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Institut für Operative Medizin (IFOM), Krankenhaus Köln Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln
maegelem@kliniken-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Driessen und M. Maegele geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA (2007) Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 13:680–685
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al (2007) Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 245:812–818
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T (2003) Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 54:1127–1130
- Callum JL, Rizoli S (2012) Plasma transfusion for patients with severe hemorrhage: what is the evidence? *Transfusion* 52(Suppl 1):305–375
- Cotton BA, Faz G, Hatch QM et al (2011) Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 71:407–414 (discussion 414–417)
- Curry N, Stanworth S, Hopewell S et al (2011) Trauma-induced coagulopathy – a review of the systematic reviews: is there sufficient evidence to guide clinical transfusion practice? *Transfus Med Rev* 25:217–231.e2
- Davenport R, Manson J, De'ath H et al (2011) Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 39:2652–2658
- Deras P, Villiet M, Manzanera J et al (2014) Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 77:433–440
- Driessen A, Schäfer N, Albrecht V et al (2014) Infrastructure and clinical practice for the detection and management of trauma-associated haemorrhage and coagulopathy. *Eur J Trauma Emerg Surg* 1–8
- Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P (2006) Acidosis impairs the coagulation: a thrombelastographic study. *J Trauma* 61:624–628. doi:10.1097/01.ta.0000226739.30655.75
- Franchini M, Mannucci PM (2014) Adjunct agents for bleeding. *Curr Opin Hematol* 21:503–508
- Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al (2008) The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 65:748–754
- Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG et al (2009) The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion* 49:34–39
- Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR (2011) A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 254:194–200
- Kermode JC, Zheng Q, Milner EP (1999) Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 94:199–207
- Krug EG, Sharma GK, Lozano R (2000) The global burden of injuries. *Am J Public Health* 90:523–526
- Lackner CK, Burghofer K, Stolpe E et al (2007) Prognostic value of routine parameters and laboratory parameters after major trauma. A prospective preclinical-clinical study of air rescue patients. *Unfallchirurg* 110:307–319
- Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M (2005) Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med* 15:302–308
- MacLeod JBA, Cohn SM, Johnson EW, McKenney MG (2007) Trauma deaths in the first hour: are they all unsalvageable injuries? *Am J Surg* 193:195–199
- Maegele M (o.J) The coagulopathy of trauma M. Maegele. *Eur J Trauma Emerg Surg* 40:113–126
- Maegele M, Brockamp T, Nienaber U et al (2012) Predictive models and algorithms for the need of transfusion including massive transfusion in severely injured patients. *Transfus Med Hemotherapy* 39:85–97
- Maegele M, Lefering R, Wafaisade A et al (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
- Maegele M, Lefering R, Yücel N et al (2007) Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 38:298–304
- Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ (2013) An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. doi:10.1097/SHK.0000000000000088
- Maegele M, Spinella PC, Schöchl H (2012) The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock* 38:450–458
- Martini WZ (2009) Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 67:202–208 (discussion 208–209)
- 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
- Mitra B, Rainer TH, Cameron PA (2012) Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sang* 102:324–330
- Monroe DM (2008) Modeling the action of factor VIIa in dilutional coagulopathy. *Thromb Res* 122(Suppl):S7–S10
- Murray CJ, Lopez AD (1997) Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1269–1276
- Nadler R, Gendler S, Benov A et al (2014) Tranexamic acid at the point of injury: the Israeli combined civilian and military experience. *J Trauma Acute Care Surg* 77:S146–S150. doi:10.1097/TA.0000000000000325
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H et al (2005) The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 16:507–511
- Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG et al (2008) Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 64:1459–1463 (discussion 1463–1465). doi:10.1097/TA.0b013e318174e8bc
- Ostrowski SR, Johansson PI (2012) Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 73:60–66
- Patregiani JT, Borgman MA, Maegele M et al (2012) Coagulopathy and shock on admission is associated with mortality for children with traumatic injuries at combat support hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 13:273–277
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al (2013) The STOP the bleeding campaign. *Crit Care* 17:136
- Ruchholtz S, Pehle B, Lewan U et al (2006) The emergency room transfusion score (ETS): prediction of blood transfusion requirement in initial resuscitation after severe trauma. *Transfus Med* 16:49–56
- Schöchl H, Cotton B, Inaba K et al (2011) FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 15:R265
- 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
- Schöchl H, Maegele M, Solomon C et al (2012) Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 20:15
- 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
- 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
- Wafaisade A, Wyen H, Mutschler M et al (2014) Current practice in coagulation and transfusion therapy in multiple trauma patients: a German nationwide online survey. *Unfallchirurg* 1–7
- Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R et al (2010) Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. *Emerg Med J* 27:934–939
- Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M (2004) A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 56:1221–1228
- 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 (discussion 1236–1237)