

Algorithmen in der Hämotherapie

Algorithms for transfusion and coagulation management in massive haemorrhage

K. Görlinger¹ · D. Dirkmann¹ · C. F. Weber² · N. Rahe-Meyer³ · A. A. Hanke³



Hämostaseologie

1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen (Direktor: Prof. Dr. J. Peters)

2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)

3 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. W. Koppert)

Zusammenfassung

Sowohl massive Blutverluste als auch Bluttransfusionen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Zu den transfusionsbedingten Nebenwirkungen und Komplikationen gehören dabei insbesondere eine Steigerung der Inzidenz von nosokomialen Infektionen, perioperativer ischämischer Ereignisse und des akuten Lungenversagens.

Algorithmen zum Transfusions- und Gerinnungsmanagement sind prinzipiell in der Lage, den perioperativen Transfusionsbedarf signifikant zu reduzieren. Allerdings werden dabei weltweit unterschiedliche Strategien zur Behandlung von schweren Blutungen und perioperativen Gerinnungsstörungen favorisiert.

Die verhältnisbasierte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten im Verhältnis von 1:1:1 wird bevorzugt in den USA bei militärischen Traumen eingesetzt und auch als „damage control resuscitation“ bezeichnet. Dieses Konzept kann auch ganz ohne Laboruntersuchungen und hämostaseologische Kenntnisse umgesetzt werden. Allerdings basiert es damit auf einer prophylaktischen Transfusion von Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten und ist bezüglich seiner Effektivität umstritten.

Algorithmen zur Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen bei massiven Blutungen unter Verwendung konventioneller Laborparameter sind dadurch limitiert, dass Quick, INR und

aPTT keinen hohen prädiktiven Wert bezüglich des perioperativen Blutverlustes aufweisen, Störungen der primären Hämostase und eine Hyperfibrinolyse mit konventionellen Laborparametern nicht zeitnah nachzuweisen sind. Die „turn-around time“ konventioneller Laborparameter ist außerdem zu lang, um eine frühzeitige, zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

Eine frühzeitige, individualisierte, zielgerichtete Gerinnungstherapie („early goal-directed therapy“) ist nur auf der Basis von funktionellen Point-of-Care-Methoden wie der Thrombelastometrie/graphie und Impedanz-Aggregometrie (multiple electrode aggregometry (MEA)) möglich. Dies ist besonders effektiv in Verbindung mit dem Einsatz von schnell verfügbaren und in ihrer Effektivität kalkulierbaren Gerinnungstherapeutika mit geringem Nebenwirkungsspektrum - wie z.B. Tranexamsäure, Fibrinogen-Konzentrat, Prothrombin-Komplex-Konzentrat und anderen Gerinnungsfaktorkonzentraten. Dabei konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die Implementierung von evidenz- oder erfahrungsbasierten Algorithmen zum Point-of-Care-Gerinnungsmanagement zu einer Reduktion des perioperativen Transfusionsbedarfs sowie dessen Kosten führt. Dies könnte außerdem auch zu einer Reduktion der transfusionsbedingten Morbidität und Mortalität beitragen. Weitere prospektive, randomisierte Studien sind erforderlich, um diese Datenlage zu erhärten.

Interessenkonflikt:

Die Autoren weisen darauf hin, dass sie Honorare für Konsultationen und wissenschaftliche Vorträge von den Firmen CSL Behring und TEM International erhalten haben. Die Präsentation des Themas ist unabhängig davon und in der Darstellung der Inhalte produktneutral.

Schlüsselwörter

Point-of-Care-Tests – Thrombelastometrie – Bluttransfusion – Gerinnungsfaktorkonzentrate – Kostenanalyse

Keywords

Point-of-Care Testing – Thromboelastometry – Blood Transfusion – Coagulation Factor Concentrates – Cost Analysis

Summary

Massive bleeding as well as blood transfusion are associated with increased morbidity and mortality. In this context, blood transfusion increases the incidence of nosocomial infections, perioperative ischaemic events and acute lung injury.

Transfusion and coagulation management algorithms are capable for a significant reduction in perioperative transfusion requirements. However, different strategies to treat massive bleeding and haemostatic disorders are favoured in different countries.

„Damage control resuscitation“ is based on transfusion of packed red blood cells, fresh frozen plasma (FFP), and platelet concentrates (PC) in a fixed ratio of 1:1:1. This concept is favoured by US Army for the treatment of patients with military trauma. It can be realised without any laboratory measurements and knowledge in haemostasis. However, this concept is based on prophylactic transfusion of FFP and PC in order to prevent coagulopathy and its efficacy in patients with already existing coagulopathy is controversial.

Algorithms to treat massive bleeding based on conventional laboratory tests are limited in their efficacy because PT, INR, and aPTT are not effective in predicting perioperative bleeding. Furthermore, disorders of primary haemostasis and hyperfibrinolysis can not be detected contemporarily by conventional laboratory tests and the turn-around time of conventional coagulation tests is too long to enable an early goal-directed therapy.

Early individualised goal-directed haemostatic therapy can only be done based on functional point-of-care (POC) methods such as thromboelastometry/graphy and impedance aggregometry (multiple electrode aggregometry (MEA)). POC coagulation diagnostics are most effective in connection with the use of immediately available haemostatic agents with a calculable effect and a low incidence of adverse events such as tranexamic acid, fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate (PCC), and other specific coagulation factor concentrates. Imple-

mentation of evidence- or experience-based algorithms for POC coagulation management has already been shown to be effective in reduction of perioperative transfusion requirement and respective costs in several studies. This may also result in reduction of transfusion-related morbidity and mortality. Further prospective randomised studies are needed to confirm these data.

1. Beeinflussung der perioperativen Morbidität und Mortalität durch Blutungen und Bluttransfusionen

Sowohl massive Blutverluste als auch Bluttransfusionen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [1-6]. Zu den transfusionsbedingten Nebenwirkungen und Komplikationen gehören dabei insbesondere eine Steigerung der Inzidenz von nosokomialen Infektionen durch Immunmodulation oder direkte bakterielle Kontamination (letzteres insbesondere durch Thrombozytenkonzentrate), eine Steigerung der Inzidenz ischämischer Ereignisse (wie Schlaganfall oder Herzinfarkt) und des akuten Lungenversagens (ALI = acute lung injury). Letzteres kann entweder immunologisch durch in plasmahaltigen Blutprodukten (Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten) enthaltene antigranulozytäre Antikörper (TRALI = transfusion-related acute lung injury) oder – wesentlich häufiger, aber meist klinisch weniger dramatisch und mit einer besseren Prognose – durch eine Volumenüberladung (TACO = transfusion-associated circulatory overload) bedingt sein. Das Risiko einer Volumenüberladung ist besonders groß, wenn eine bestehende Koagulopathie mit FFP therapiert werden soll oder aufgrund fehlender Alternativen therapiert werden muss, da ein hämostaseologisch relevanter Effekt erst bei einer FFP-Menge von 15-30 ml pro kg Körpergewicht zu erwarten ist (entsprechend 1,2-2,4 l bei einem 80 kg schweren Patienten) [7]. Da es unter einer derartigen FFP-Transfusion zu einem signifikanten Abfall der Konzentration der zellulären Blutbestandteile kommt, ist häufig zusätzlich eine Transfusion von

Erythrozytenkonzentraten erforderlich, um den Hämoglobinwert stabil halten zu können, auch wenn keine weiteren Blutverluste stattgefunden haben. Dadurch kann die Volumenüberlastung dann weiter agraviert werden. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, eine perioperative Blutung so schnell und effektiv wie möglich zu therapieren, um unnötige Bluttransfusionen zu vermeiden.

2. Therapiekonzepte bei schweren Blutungen und perioperativen Gerinnungsstörungen

Im Rahmen der Therapie von schweren Blutungen werden drei verschiedene Strategien eingesetzt:

- Verhältnisbasierte Therapiekonzepte, bei denen Erythrozyten-Konzentrate (EK), Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK) in einem festen Verhältnis zueinander transfundiert werden, unabhängig von Messergebnissen konventioneller oder bettseitiger Gerinnungsparameter. Eine typische Variante ist das 1:1:1-Konzept (EK:FFP:TK), das bevorzugt vom amerikanischen Militär eingesetzt wird.
- Laborbasierte Therapiekonzepte, bei denen die Gerinnungstherapie auf den Werten konventioneller Laborparameter, wie Quick (INR), aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl basiert.
- Individualisierte, zielgerichtete Gerinnungstherapie auf der Basis von funktionellen Point-of-Care (POC)-Methoden zur Bestimmung der Gerinnungs- und Thrombozytenfunktion mittels Thrombelastometrie/graphie (ROTEM®/TEG®) und Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®).

Grundsätzlich sollten diese Therapiestrategien in Algorithmen bzw. Standard Operating Procedures (SOPs) eingebunden werden, da bereits von mehreren Autoren gezeigt werden konnte, dass schon die Implementierung von Behandlungsalgorithmen zu einer relevanten Reduktion des Transfusionsbedarfs führen kann [8-13]. Dabei muss aufgrund der geringen Evidenzlage häufig auf erfahrungsbasierte Algorithmen zurück-

gegriffen werden, die entsprechend klinisch evaluiert und weiterentwickelt werden sollten.

2.1 Verhältnisbasiertes 1:1:1-Konzept oder „damage control resuscitation“

Insbesondere in den USA wird bei Traumapatienten im militärischen Bereich das verhältnisbasierte 1:1:1-Konzept favorisiert. Dieses Therapiekonzept wird auch analog zur „damage control surgery“ oder „damage control orthopedics“ als „damage control resuscitation“ oder „damage control hematology“ bezeichnet [14-15]. Dabei werden unabhängig von Gerinnungsparametern bei Patienten mit (zu erwartenden) Massivtransfusionen Erythrozytenkonzentrate (EK), gefrorenes Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK) in einem festen Verhältnis zueinander in Abhängigkeit vom Volumenbedarf und dem Hämoglobinwert EK-getriggert mit dem Ziel transfundiert, den Blutverlust möglichst ausschließlich mit „reconstituted whole blood“ in Form von Blutkomponenten zu ersetzen, um eine Dilutionskoagulopathie durch kristalline oder kolloidale Volumenersatzlösungen zu vermeiden. Dies geschieht häufig in Form von „Packages“ à 5 EK, 5 FFP und 1-2 gepoolten TK (entsprechend 4-5 Einzelspender-TKs) [16]. Es handelt sich daher bei der „damage control resuscitation“ um einen Blutersatz und nicht um eine gezielte Gerinnungstherapie. Der Vorteil einer solchen Vorgehensweise besteht darin, dass keine Laboruntersuchungen notwendig sind. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn diagnostische Möglichkeiten (wie zum Beispiel im militärischen Feldeinsatz) oder gezielte therapeutische Interventionen durch spezifische Gerinnungsfaktorkonzentrate (wie zum Beispiel durch Fibrinogen-Konzentrat oder Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) in den USA) auch gar nicht verfügbar sind. Allerdings ist dieses Therapiekonzept nur effektiv, wenn eine Koagulopathie durch den prophylaktischen Einsatz von FFP und TK verhindert wird. Ist die Aktivität der Gerinnungsenzyme bereits unter 50 % abgesunken, kann durch das 1:1-Konzept die Aktivität nur auf dem Level gehalten werden [17].

Für einen Anstieg der Aktivität bzw. Konzentration der Gerinnungsfaktoren sind demgegenüber FFP-Transfusionen von 15-30 ml pro kg Körpergewicht über einen kurzen Zeitraum erforderlich, was wiederum mit einer hohen Inzidenz an akutem Lungenversagen verbunden ist [18-20]. So wurden in der amerikanischen Traumastudie von Gonzalez unter Verwendung des 1:1-Konzeptes durchschnittlich 14,8 Stunden benötigt, um eine bereits bei Aufnahme in die Notaufnahme vorhandene Koagulopathie (INR = $1,8 \pm 0,2$) zu therapieren (INR $< 1,5$) [21]. Als Rescue-Therapie wird in der Regel aktivierter rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) eingesetzt [22-24]. Gegen eine prophylaktische Transfusion von FFP oder TK bzw. gegen die Verwendung von FFP zum Volumenersatz sprechen allerdings die aktuellen Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer aufgrund der hohen Evidenz bezüglich der zu erwartenden Nebenwirkungen eine 1A-Empfehlung aus [7].

Studien aus den 1990er Jahren haben bereits gezeigt, dass im Rahmen einer schweren Blutung das Fibrinogen der Gerinnungsfaktor ist, der weit vor den anderen in einen kritischen Bereich abfällt. Demgemäß konnte auch Stinger in seiner Studie an Traumapatienten nachweisen, dass nicht eigentlich das FFP:EK-Verhältnis, sondern das Fibrinogen:EK-Verhältnis entscheidend die Mortalität der Patienten beeinflusst. So konnte bei Patienten, die mehr als 0,2 g Fibrinogen pro EK substituiert bekommen haben, die Mortalität um 50 % gesenkt werden [25]. Im Mittel lag die Fibrinogensubstitution in dieser Gruppe bei $0,48 \pm 0,2$ g Fibrinogen pro transfundiertem EK im Gegensatz zur „Low-Fibrinogen-Gruppe“ mit $0,1 \pm 0,06$ g Fibrinogen pro EK. Da Fibrinogenkonzentrat in den USA zur Therapie eines erworbenen Fibrinogenmangels nicht zur Verfügung steht, wurde das Fibrinogen bei diesen Patienten über Cryopräzipitat, Frischblut, Thrombozytenkonzentrate oder FFP substituiert.

Eine weitere Problematik beim 1:1:1-Konzept stellt die zeitliche Verfügbarkeit von FFP und Thrombozytenkonzentraten dar.

So erfolgte in der Studie von Snyder die erste EK-Transfusion im Mittel 18 min nach Aufnahme ins Krankenhaus, während die erste FFP-Gabe erst nach durchschnittlich 93 min erfolgte, da das FFP erst aufgetaut und in den Schockraum gebracht werden mussten. Daraus ergibt sich für viele Studien ein deutlicher Bias bezüglich des Überlebensvorteils von Patienten mit höherem FFP:EK-Transfusionsverhältnis. Die Auswertung der Studie von Snyder legt unter Berücksichtigung der zeitlichen Verzögerung der FFP-Transfusion nahe, dass die Patienten nicht verstorben sind, weil sie weniger FFP bekommen haben, sondern dass sie weniger FFP bekommen haben, weil sie früher verstorben sind [26]. Aus diesen Gründen arbeiten viele Traumazentren in den USA mittlerweile mit voraufgetautem FFP oder lyophilisiertem Plasma, um die Verfügbarkeit zu verbessern, was wiederum mit einem Anstieg der Verwerffrequenz oder mit einer Qualitätsverminderung des FFP verbunden ist.

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der Effektivität des 1:1:1-Konzeptes zur Behandlung von schwer blutenden Patienten unklar und wird bei militärischen und zivilen sowie bei penetrierenden und stumpfen Traumen unterschiedlich beurteilt [27-31]. Einheitlich wird von den Autoren allerdings empfohlen, eine aggressive frühklinische Gerinnungstherapie anzustreben, um den Transfusionsbedarf sowie die Morbidität und Mortalität der Patienten zu reduzieren („early hemostatic resuscitation“) [21,22,28,32,33]. Dabei wird gefordert, standardisierte, evidenz- und erfahrungsbasierte Protokolle zur Gerinnungstherapie zu implementieren. Diese müssen die Rahmenbedingungen der Hämostase (Azidose, Hypothermie und Hypokalzämie) sowie die Möglichkeit einer Hyperfibrinolyse und deren Therapie mit Tranexamsäure berücksichtigen [24,29,34]. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die Gerinnungstherapie - soweit möglich - zielgerichtet auf der Basis von POC-Gerinnungsanalysen erfolgen sollte und effizientere und schneller verfügbare Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkon-

zentrate zu entwickeln und zuzulassen seien [11,16,21,35,36]. Diese Produkte stehen in Deutschland, Österreich und der Schweiz im Gegensatz zu den USA mit lyophilisiertem Plasma, Fibrinogen-Konzentrat und balancierten Prothrombin-Komplex-Konzentraten („Four-Factor-PCCs“) schon seit vielen Jahren zur Verfügung und werden im Rahmen des perioperativen Gerinnungsmanagements von vielen Kliniken mit gutem Erfolg eingesetzt [33,35,37-41]. Allerdings fehlt noch weitestgehend die Evidenz auf der Basis von prospektiven, randomisierten Studien zum Einsatz dieser Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Behandlung von massiv blutenden Patienten.

2.2 Laborbasierte Therapie von Gerinnungsstörungen bei massiven Blutungen unter Verwendung konventioneller Laborparameter

Algorithmen zur Therapie perioperativer Gerinnungsstörungen auf der Basis von konventionellen Laborparametern, wie Quick, INR, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl weisen die folgenden wesentlichen Schwachpunkte auf:

1. Konventionelle Gerinnungsparameter – insbesondere die aPTT und der Quickwert bzw. die INR – besitzen nur eine sehr geringe Prädiktivität für perioperative Blutungen [42-43]. Von den konventionellen Gerinnungsparametern weisen die Fibrinogen-Konzentration, die Faktor XIII-Aktivität und die Thrombozytenzahl die höchste Prädiktivität für perioperative Blutungen auf [44-52].

2. Störungen der primären Hämostase – wie ein von-Willebrand-Syndrom oder eine medikamentös induzierte Thrombozytopathie – sowie die Hyperfibrinolyse spielen eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie und Therapie perioperativer und traumabedingter Hämostasestörungen [38,53-58]. Diese Störungen lassen sich aber nicht mittels konventioneller Gerinnungsparameter, sondern nur mittels standardisierter Gerinnungsanamnese, Thrombozytenfunktionsanalyse (wie

z.B. PFA-100® oder Multiplate®) bzw. Thrombelastometrie/graphie (ROTEM®/TEG®) zeitnah erfassen [57-62].

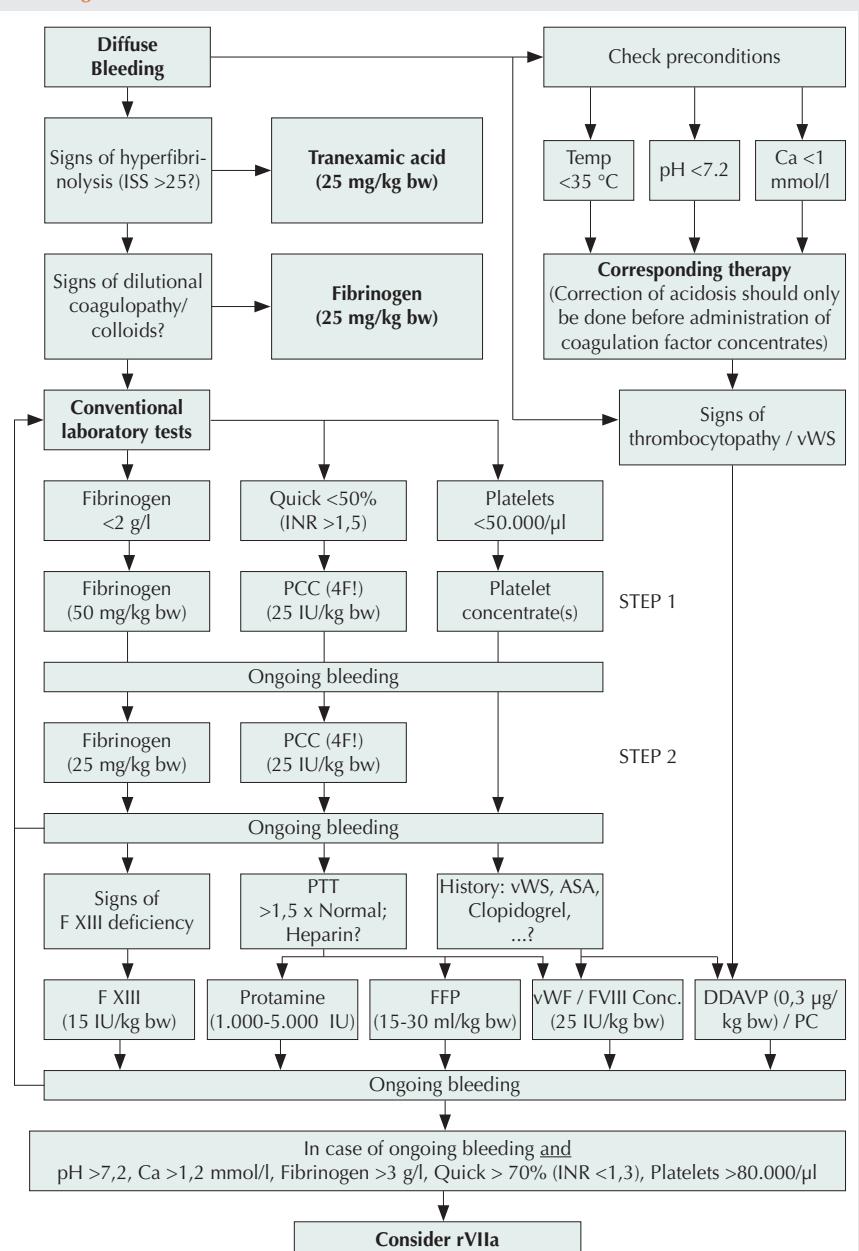
3. Die „turn-around time“ für konventionelle Gerinnungsanalysen im Zentrallabor liegt nach einer Umfrage im Rahmen einer interaktiven Fallkonferenz auf dem Deutschen Anästhesiecongress 2007 in 53,7 % der Kliniken bei 30-45 Minuten und in 13,9 % sogar über 45 Minuten. Dies entspricht auch den Angaben von Spannagl und den Ergebnissen einer Studie von Shore-Lesserson [63-64]. In einer Multicenter-Studie von Toulon lag die „turn-around time“ für eine intraoperative Bestimmung der PT im Zentrallabor sogar im Median bei 88 Minuten, bei einer Spannweite von 29 bis 235 Minuten, während die POC-Bestimmung mit guter Übereinstimmung der Ergebnisse zum Zentrallabor in weniger als 5 Minuten erfolgte [65]. Damit sind die Ergebnisse aus dem Zentrallabor aber nicht mehr für eine zeitnahe, zielgerichtete Gerinnungstherapie verwertbar, so dass in der Regel die Gerinnungstherapie erfahrungsbasiert „blind“ erfolgen muss und anhand der konventionellen Gerinnungsanalysen nur eine nachträgliche Erfolgskontrolle durchgeführt werden kann. Eine POC-basierte Bestimmung konventioneller Gerinnungsparameter – wie ACT, PT/INR und aPTT – kann diese „turn-around time“ wesentlich verkürzen und damit therapeutische Entscheidungen vereinfachen [65-69]. Dennoch ist die Aussagekraft dieser konventionellen Gerinnungsparameter im Kontext von perioperativ erworbenen Hämostasestörungen im Vergleich zu Parametern der Thrombelastometrie/graphie und Impedanz-Aggregometrie deutlich geringer (siehe auch Punkt 1 und 2) [70-75]. Stehen diese Methoden jedoch nicht zur Verfügung, lässt sich auch durch die Implementierung eines auf konventionellen Gerinnungsparametern beruhenden Therapiealgorithmus das perioperative und posttraumatische

Gerinnungsmanagement strukturieren und verbessern. Ein entsprechender von Hanke und Görlinger entwickelter Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

2.3 Individualisierte, zielgerichtete Gerinnungstherapie auf der Basis von funktionellen POC-Methoden („early goal-directed therapy“)

Es konnte bereits von mehreren Autoren gezeigt werden, dass der Einsatz von POC-basierten Algorithmen zum perioperativen Transfusions- und Gerinnungsmanagement eine Reduktion des perioperativen Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes – insbesondere in der Herzchirurgie – ermöglicht [63, 76-79]. Spalding konnte darüber hinaus auch eine Reduktion der Kosten für Blutprodukte und gerinnungsaktive Pharmaka nach Einführung eines ROTEM®-basierten Gerinnungsmanagements in der Herzchirurgie nachweisen [80]. POC-basierte Algorithmen ermöglichen im Rahmen des perioperativen Gerinnungsmanagements eine zeitnahe Detektion der einer diffusen Blutungsneigung zugrundeliegenden Koagulopathie innerhalb von 10-20 Minuten. Dies ist mit konventionellen Laboruntersuchungen im Zentrallabor in dieser Geschwindigkeit nicht möglich, was zu einer Zeitverzögerung von 20 bis 30 Minuten führen würde. Daher ist eine frühzeitige zielgerichtete Therapie („early goal-directed therapy“) von perioperativen Gerinnungsstörungen nur in der Kombination von POC-Diagnostik und dem Einsatz von spezifischen Gerinnungsfaktorkonzentraten und gerinnungsaktiven Pharmaka möglich. Dieses Konzept ermöglicht eine „bleed-to-treat-time“ von 20-30 Minuten. Dabei sollten Diagnostik und Therapie über entsprechende an das jeweilige Patientenkollektiv angepasste Behandlungsalgorithmen miteinander verknüpft sein. Ein entsprechender Algorithmus zum POC-Gerinnungsmanagement bei polytraumatisierten Patienten von Görlinger et al. ist in Abbildung 2 dargestellt [33,46].

Abbildung 1



Algorithmus zum perioperativen und posttraumatischen Gerinnungsmanagement auf der Basis von konventionellen Gerinnungsparametern von Hanke und Görlinger.

2.3.1 Einfluss von POC-Algorithmen zum Transfusions- und Gerinnungsmanagement auf den Transfusionsbedarf und deren Kosten

Eine entsprechende POC-Gerinnungsdiagnostik mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) und Vollblut-

Impedanz-Aggregometrie (Multiplate®) und der zielgerichtete Einsatz von spezifischen Gerinnungsfaktorkonzentraten, wie z.B. Fibrinogen-Konzentrat, Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB), Faktor-XIII-Konzentrat (FXIII) und aktiviertem rekombinantem Faktor VII (rFVIIa),

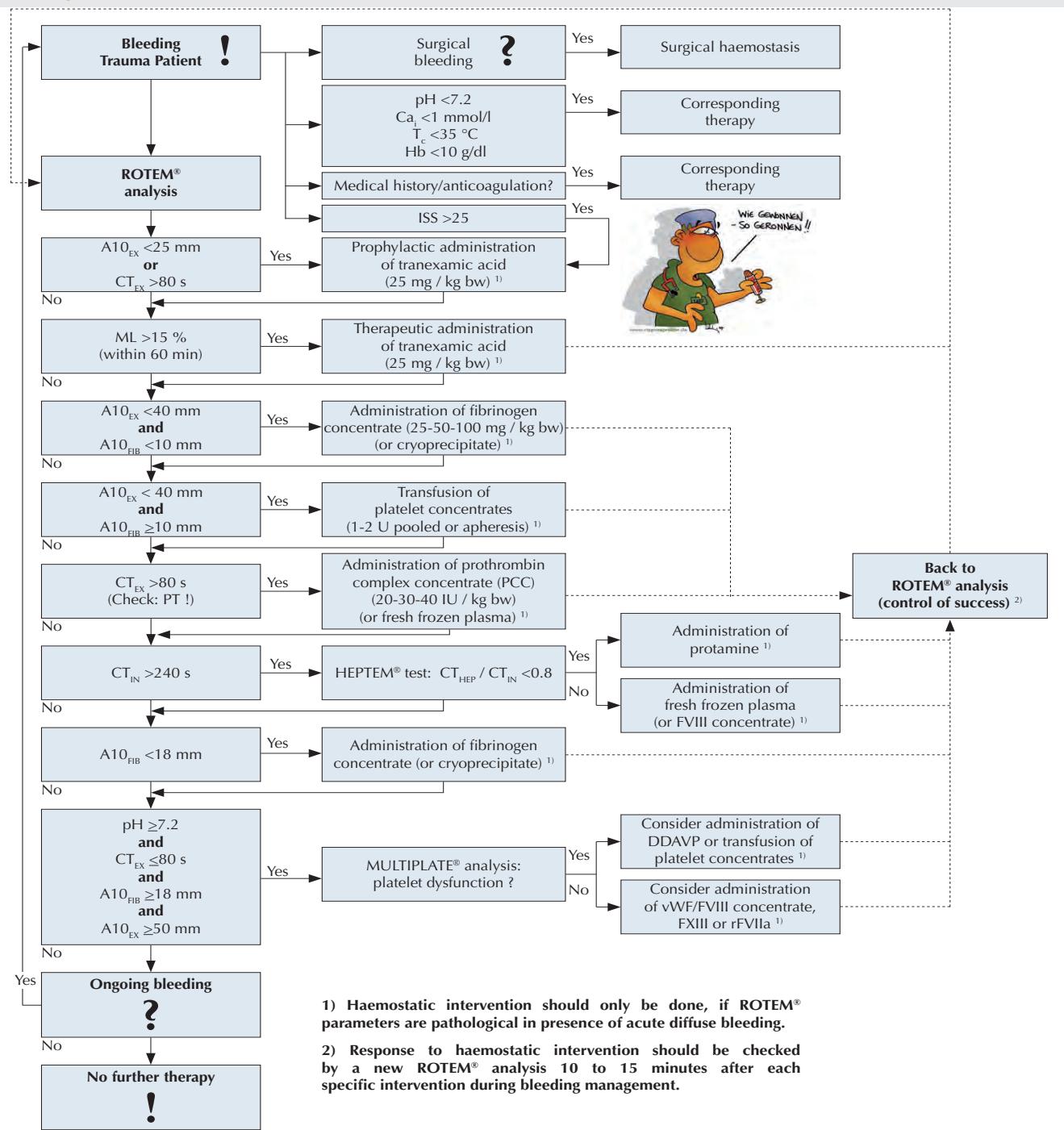
ist aber auch mit erheblichen Kosten für die Krankenhäuser verbunden. Da eine ökonomische Arbeitsweise für das Überleben von Krankenhäusern einen immer größeren Stellenwert einnimmt, gewinnen ökonomische Überlegungen – insbesondere in Verbindung mit dem Einsatz teurer Medikamente – wie Antibiotika, Antimykotika, aber auch Gerinnungsfaktorkonzentraten – zunehmend an Bedeutung. In diesem Spannungsfeld ist neben einer Nutzen-Risiko-Abschätzung auch eine Kosten-Nutzen-Analyse von besonderem pharmakoökonomischem Interesse.

2.3.2 Algorithmen zum perioperativen POC-Gerinnungsmanagement am Universitätsklinikum Essen

Um einerseits eine prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika bei Lebertransplantationen zu vermeiden und andererseits die zeitnahe Detektion einer Hyperfibrinolyse und deren gezielte Therapie mit Antifibrinolytika zu ermöglichen, wurde im Jahr 2000 die Rotationsthrombelastometrie im Universitätsklinikum Essen eingeführt. Im Jahr 2004 wurden von uns Algorithmen zum POC-basierten Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen und polytraumatisierten Patienten entwickelt und in den folgenden Jahren weiter verfeinert [33,38,81-84]. Auf diesen Erfahrungen aufbauend, führten wir 2005 das POC-Gerinnungsmanagement auch in der kardiovaskulären Chirurgie ein. Der von uns in Kooperation mit Kollegen der Universitätsklinik Frankfurt und der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelte Algorithmus zum ROTEM®- und Multiplate®-basierten Gerinnungsmanagement in der kardiovaskulären Chirurgie wurde erstmals im Jahr 2007 publiziert und in den folgenden Jahren weiterentwickelt [59,85-87].

2.3.3 Auswirkungen des POC-Gerinnungsmanagements mittels ROTEM® auf den intraoperativen Verbrauch von Blutprodukten und Gerinnungsfaktorkonzentraten und deren Kosten im Anästhesiebereich der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Essen (1999-2009)

Abbildung 2



Algorithmus zum POC-Gerinnungsmanagement bei polytraumatisierten Patienten [33,46].

ROTEM®-Tests und -Parameter: EX = EXTEM®; FIB = FIBTEM®; AP = APTEM®; IN = INTEM®; HEP = HEPTEM®; CT = Clotting Time; A10 = Amplitude der Gerinnselfestigkeit 10 min nach der CT; MCF = Maximum Clot Firmness; CLI = Clot Lysis Index (in % der noch verbliebenen MCF nach 30, 45 bzw. 60 min). Multiplate-Tests und -Parameter: ASPI = ASPItest®; COL = COLtest®; ADP = ADPtest®; TRAP = TRAPtest®. AUC = area under the curve; AU = arbitrary unit.

Weitere Abkürzungen: CPB = cardiopulmonaler Bypass; Tc = Kerntemperatur; Cai = ionisiertes Calcium; Hb = Hämoglobin; PRBC = Erythrozytenkonzentrat; FFP = Frischplasma; platelets = gepooltes oder Apherese-Thrombozytenkonzentrat; DDAVP = Desmopressin; PCC = Prothrombin-Komplexkonzentrat (PPSB); F VIII / vWF concentrate = Faktor-VIII- / von-Willebrand-Faktor-Konzentrat; F XIII = Faktor-XIII-Konzentrat; rFVIIa = aktivierter rekombinanter Faktor VII.

Durch eine Verknüpfung der POC-Diagnostik mit der zielgerichteten Therapie mit Antifibrinolytika und spezifischen Gerinnungsfaktorkonzentraten in Form von Behandlungsalgorithmen konnte der Transfusionsbedarf in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie signifikant reduziert werden. Bei einer klinisch relevanten Blutungsneigung und einer Verminderung der Maximum Clot Firmness (MCF) im FibTEM® ($MCF_{FIB} \leq 11\text{mm}$ bzw. $A10_{FIB} \leq 8\text{mm}$) wurde Fibrinogen-Konzentrat und bei einer Verlängerung der Coagulation Time (CT) im ExTEM® ($CT_{EX} > 80\text{s}$) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) als wesentliche Bestandteile des Behandlungsalgorithmus eingesetzt (Abb. 3) [83,88]. Durch eine Weiterentwicklung der Algorithmen konnten die Einsparungen im Transfusionsbedarf weiter intensiviert werden. Mittlerweile liegen im Bereich der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie im Universitätsklinikum Essen Erfahrungen von über zehn Jahren und 1.105 Lebertransplantationen im POC-Gerinnungsmanagement vor. Dabei konnte der jährliche Verbrauch an EK um 60 %, an Thrombozytenkonzentraten (TK) um 69 % und an FFP um 89 % reduziert werden, während die Anzahl der jährlich durchgeführten Lebertransplantationen von 99 auf 143 pro Jahr um 47 % gesteigert werden konnte. Über diesen Zeitraum von zehn 10 Jahren kam es außerdem insgesamt zu einer primären Kostensparnis für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate von 1.765.280 € im Vergleich zum Jahr vor der Einführung der POC-Diagnostik mittels ROTEM® (1999) [88]. Die Kalkulation der Kosten basiert dabei auf den Preisen im Universitätsklinikum Essen für das Jahr 2009 (1 EK 85 €, 1 FFP 65 €, 1 Pool-K 250 €, 1g Fibrinogen-Konzentrat 288 €, 500 IE PPSB 126 €, 500 IE AT 44 €, 1.250 IE FXIII 527 € und 4,8 mg rFVIIa 3.203 €).

Die hier dargestellten Einsparungen entsprechen ausschließlich den Einsparungen an primären, intraoperativen Behandlungskosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate ohne

Berücksichtigung von sekundären Kosten aufgrund von transfusionsassoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen (TRALI, TACO, Sepsis etc.) und das bei einer gleichzeitigen Steigerung der Zahl der jährlichen Lebertransplantationen um 47 %. Dabei betrug der Transfusionsbedarf bei Lebertransplantationen im Jahr 2009 im Median [25./75. Perzentile] 2 EK [0/6], 0 TK [0/1] und 0 FFP [0/0]. 30 % der Lebertransplantationen konnten 2009 ohne EK-Transfusion, 65 % ohne TK-Transfusion und 79 % ohne FFP-Transfusion durchgeführt werden.

2.3.4 Auswirkungen des POC-Gerinnungsmanagements mittels ROTEM® und Multiplate® auf den intraoperativen Verbrauch von Blutprodukten und Gerinnungsfaktorkonzentraten und deren Kosten im Anästhesiebereich der Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Essen (2004-2009)

Nach Implementierung des POC-Gerinnungsmanagements konnte trotz einer gleichzeitigen signifikanten Zunahme der Fallzahlen (um 25 %), des Patientenalters, des Frauenanteils, des Anteils der Notfalleingriffe und der komplexen herzchirurgischen Eingriffe sowie trotz des Wechsels des Antifibrinolytikums von Aprotinin auf Tranexamsäure eine Reduktion des Transfusionsbedarfs und der Gesamtkosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate pro Patient erreicht werden. Von 2004 bis 2009 konnte die intraoperative Inzidenz der Transfusion von allogenen Blutprodukten von 52,2 auf 43,4 % gesenkt werden. Für die Inzidenz von EK-Transfusionen ließ sich im gleichen Zeitraum eine Reduktion von 49,7 auf 40,4 % und für FFP von 19,4 auf 1,1 % erzielen, während die Inzidenz der TK-Transfusion von 10,1 auf 13,0 %, der Gabe von Fibrinogen-Konzentrat von 3,7 auf 10,0 % und der PPSB-Gabe von 4,4 auf 8,9 % stieg. Ein „off-label-use“ von rFVIIa fand in den letzten fünf Jahren nicht statt. Außerdem wurde die Inzidenz an Massivtransfusionen (≥ 10 EK intraoperativ) und die Inzidenz an ungeplanten Revisionen innerhalb von 48 Stunden jeweils halbiert [87]. Der zugrundeliegende Algorithmus

zum POC-Gerinnungsmanagement in der kardiovaskulären Chirurgie ist in Abbildung 4 dargestellt [86,87].

In den oben angestellten Kostenanalysen wurden allerdings noch nicht die möglichen Einsparungen an sekundären Kosten durch die Vermeidung transfusionsbedingter Nebenwirkungen und Komplikationen durch das POC-Gerinnungsmanagement berücksichtigt. Dies kann über die Reduktion der primären Kosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate hinaus zu einer signifikanten Senkung der Krankenhauskosten beitragen [89-93]. Das Potential dieser Einsparungsmöglichkeiten kann mit einer von uns durchgeführten Pilotstudie mit 10 Patienten mit Aortenbogenersatz bei akuter Typ A Aortendissektion verdeutlicht werden. Dabei wurden die ersten 5 Patienten mit akuter Typ-A-Aortendissektion, die in unserer Klinik intraoperativ mit einem ROTEM®-basierten Gerinnungsmanagement versorgt wurden mit einem nach Geschlecht, Alter und HLM-Dauer gematchten Patientenkollektiv aus dem gleichen Beobachtungszeitraum mit konventionellem Gerinnungsmanagement verglichen. Schon in dieser Pilotstudie an 10 Patienten lässt sich eine deutliche Reduktion des Gesamtverbrauchs (intraoperativ und in den ersten 24 Stunden auf der Intensivstation) an EK (um durchschnittlich 4,6 Einheiten pro Patient), an FFP (um durchschnittlich 11,2 Einheiten pro Patient), der Gesamtkosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate (um durchschnittlich 2.757 € pro Patient) sowie eine Reduktion der Inzidenz thromboembolischer und Blutungskomplikationen (von 80 auf 0 %) nachweisen. Darüber hinaus kam es zu einer deutlichen Verkürzung der postoperativen Beatmungszeit (um ca. 2/3), der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (um durchschnittlich 5,8 Tage pro Patient) und der Krankenhausverweildauer (um durchschnittlich 3,6 Tage pro Patient) [94]. Dies ermöglicht neben einer Reduktion der sekundären Kosten auch eine Erhöhung der Fallzahlen und damit eine Erlössteigerung für das Krankenhaus.

Abbildung 3

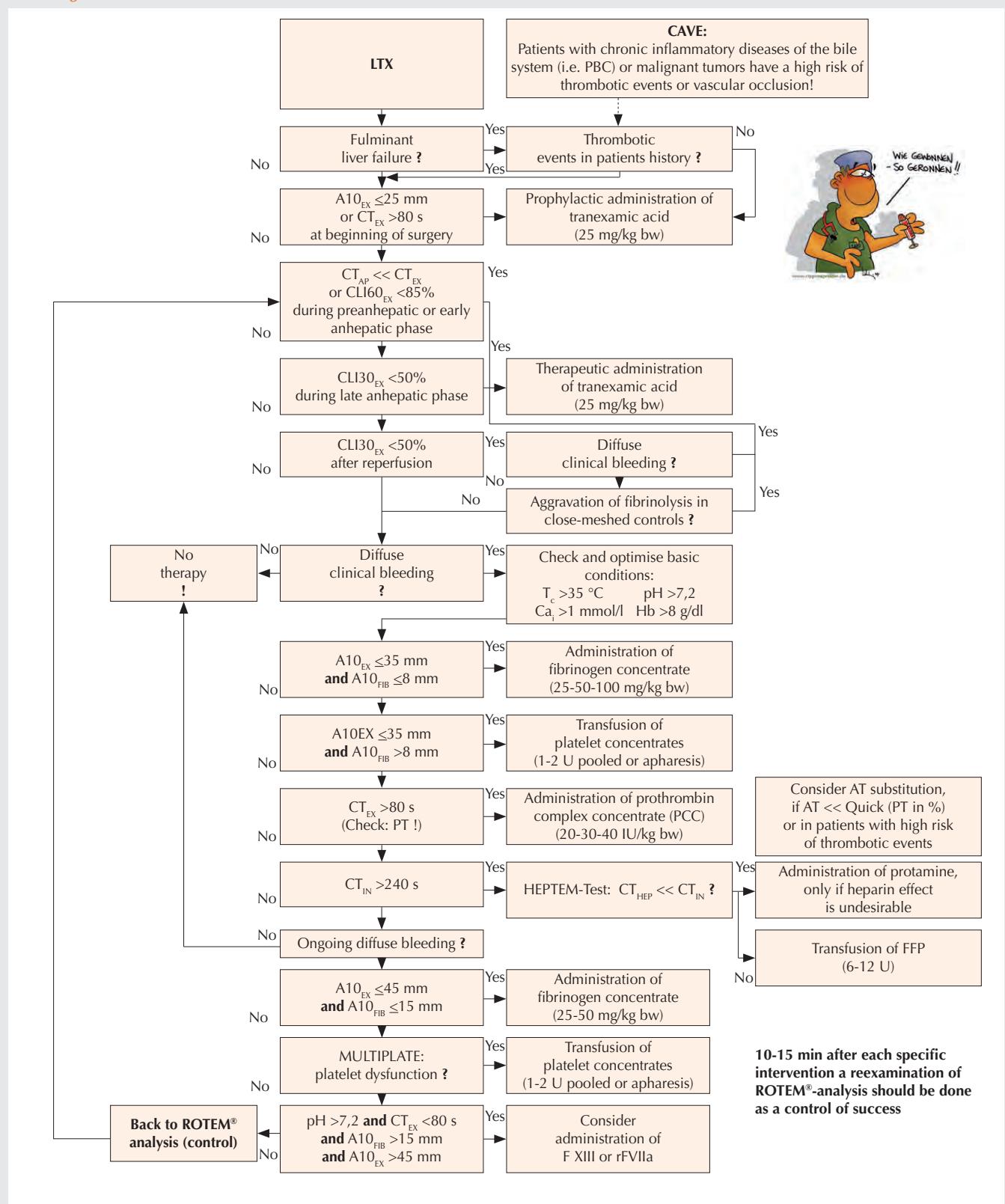
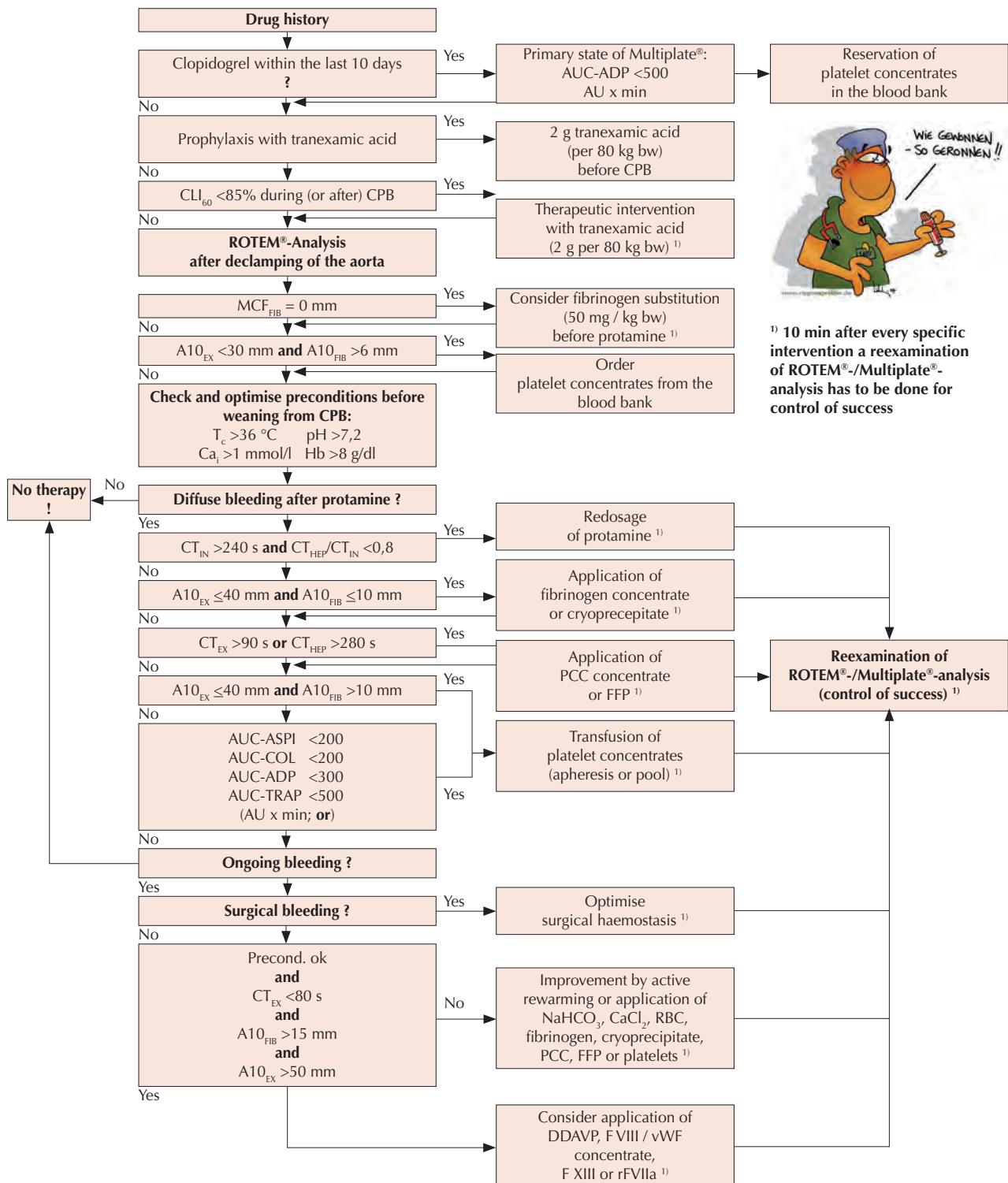
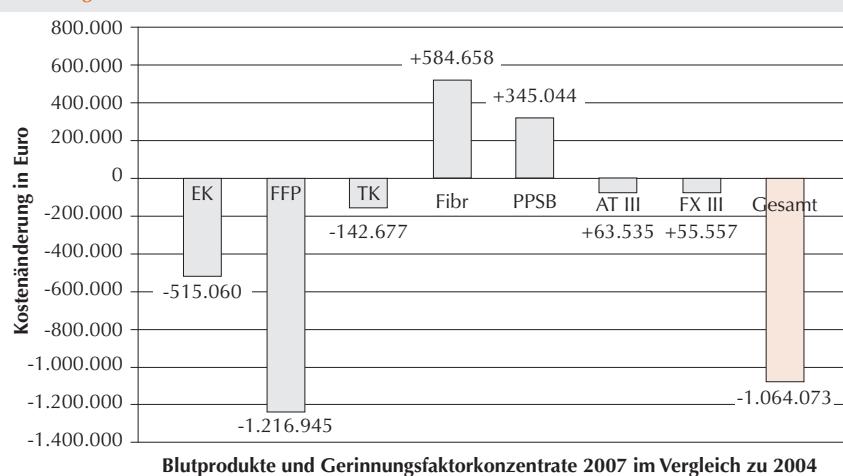


Abbildung 4



Algorithmus zum POC-Gerinnungsmanagement in der Thorax- und Kardiovaskulären Chirurgie (Abkürzungen siehe Abb. 2) [86,87].

Abbildung 5

Veränderungen der Kosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate, bezogen auf das gesamte Universitätsklinikum Essen (2004 - 2007) [100].

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie weisen darauf hin, dass ein POC-basiertes perioperatives Gerinnungsmanagement das Potential besitzt, auch den weiteren postoperativen Verlauf des Patienten sowohl medizinisch als auch ökonomisch positiv zu beeinflussen. Christensen kam in einer Untersuchung an herzchirurgischen Patienten der Charité zu vergleichbaren Ergebnissen [95]. Nach einer Studie von Kaushal verursacht jede Komplikation auf einer herzchirurgischen Intensivstation zusätzliche Kosten von 3.857 \$, und nach einer Studie von Dasta ist jeder zusätzliche Beatmungstag auf der Intensivstation mit zusätzlichen Kosten von 3.968 \$ verbunden [89,91]. Daraus würde sich in unserer Pilotstudie eine weitere Reduktion von sekundären Kosten in Höhe von über 23.000 € pro Patient durch die Verkürzung der durchschnittlichen Liegezeit auf der Intensivstation ergeben, die deutlich über die Reduktion der primären Kosten (Reduktion der Kosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate um 2.757 € pro Patient) hinausgeht. Des Weiteren lässt sich die verkürzte Liegezeit auf der Intensivstation für eine Erhöhung der Fallzahlen (+25 % in 5 Jahren) nutzen, wodurch die Erlössituation des Krankenhauses zusätzlich verbessert werden

kann. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Transfusion von EK und TK, sowie die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten DRG-relevant sind, während dies für die Transfusion von FFP nicht zutrifft.

Neuere Untersuchungen weisen außerdem darauf hin, dass die POC-Gerinnungsdiagnostik nicht nur hilfreich ist, um Blutungen schnell und zielgerichtet zu behandeln, sondern darüber hinaus auch noch einen prädiktiven Wert bezüglich des Risikos von postoperativen thromboembolischen Ereignissen, Myokardinfarkten und septischen Komplikationen zu besitzen scheint [96-99].

2.3.5 Veränderungen der Kosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate, bezogen auf das gesamte Universitätsklinikum Essen (2004-2007)

Eine Analyse der Kosten für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate für das gesamte Universitätsklinikum Essen für das Jahr 2007 im Vergleich zum Jahr 2004 erbrachte eine Steigerung der jährlichen Kosten für Gerinnungsfaktorkonzentrate (insbesondere Fibrinogen-Konzentrat und PPSB) um 810.609 €. Diese Kostensteigerung für Gerinnungsfaktorkonzentrate wurde allerdings durch eine jährliche Kostenreduktion

für Blutprodukte (EK, FFP und TK) um 1.874.682 € mehr als ausgeglichen. Insgesamt ergibt sich daraus eine jährliche Kostenreduktion für Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate um 1.064.073 € für das Universitätsklinikum Essen. Auch nach Abzug der jährlichen Kosten für das Verbrauchsmaterial der POC-Gerinnungsdiagnostik von ca. 24.000 € verbleibt immer noch eine jährliche Kostenreduktion von über 1 Million € (Abb. 5) [100].

3. Fazit für die Praxis

Ein (kosten)effektives perioperatives Gerinnungsmanagement basiert auf den folgenden Grundpfeilern:

- Standardisierte präoperative Gerinnungsanamnese
- Zeitnahe und aussagekräftige POC-Diagnostik (z.B. mittels ROTEM® und Multiplate®)
- Schnell verfügbare und in ihrer Effektivität kalkulierbare Therapeutika mit geringem Nebenwirkungsspektrum (wie z.B. Tranexamsäure und Gerinnungsfaktorkonzentrate)
- Implementierung von evidenz- und/oder erfahrungsbasierten Algorithmen zum perioperativen Gerinnungsmanagement

Dabei sind die folgenden Prinzipien zu beachten:

- Die Indikation zur Gerinnungsintervention wird auf der Basis einer vorhandenen, klinisch relevanten (diffusen) Blutungsneigung gestellt!
- Die POC-Gerinnungsdiagnostik kann helfen, die bestmögliche Behandlungsstrategie zur Behandlung dieser Blutungsneigung zeitnah zu ermitteln.
- Pathologische Laborwerte – ob mittels POC-Diagnostik oder konventionell ermittelt – stellen für sich alleine ohne gleichzeitige klinisch relevante Blutungsneigung keine Indikation zur Gerinnungsintervention dar (keine Laborkosmetik)!
- Gerinnungstherapeutika – wie Tranexamsäure, DDAVP und Gerinnungsfaktorkonzentrate – müssen prinzipiell (nationale Zulassung) und

lokal (Indikationsstellung durch den Anästhesisten oder Intensivmediziner und Lagerung im OP bzw. auf der Intensivstation) schnell verfügbar sein, um die Vorteile einer schnellen POC-Diagnostik auch optimal nutzen zu können.

- **Eine prophylaktische bzw. ungezielte Transfusion von FFP sollte unterlassen werden, wenn eine zielgerichtete Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten erfolgt. Eine Ausnahme stellt ein maßgeblicher Mangel eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren dar, der in den verfügbaren Faktorkonzentraten nicht enthalten ist.**
- **Die Indikation zur Transfusion von EK und TK ist kritisch zu stellen, um unnötige Transfusionen und dadurch potentiell verursachte Nebenwirkungen und Komplikationen zu vermeiden.**

Literatur

1. Burger R, Offergeld R, für den Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten mit dem Ziel der Reduktion lebensbedrohlicher septischer Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2008;51:1484.
2. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, et al. Fresh frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. Chest 2007;131:1308-14.
3. Marik PE, Corwin HL: Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. Crit Care Med 2008;36:2667-74.
4. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. Anesth Analg 2009;108:1083-91.
5. Sarani B, Dunkman J, Dean L, Sonnad S, Rohrbach J, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. Crit Care Med 2008;36:1114-8.
6. Taylor C (Ed.), Cohen H, Mold D, Jones H, et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group: The 2009 Annual SHOT Report (2010). <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>
7. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete Auflage 2009; Deutscher Ärzteverlag GmbH, Köln.
8. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or nearpatient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. Br J Anaesth 2004;92:178-86.
9. Despotis G, Avidan M, Eby C: Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. J Thromb Haemost 2009;7 (Suppl 1):111-7.
10. Enriquez LJ, Shore-Lesserson L: Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. Br J Anaesth 2009;103 (Suppl 1):i14-22.
11. Johansson PI, Stissing T, Bochsen L, Ostrowski SR: Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in Trauma. Scand J Trauma Resuscit Emerg Med 2009;17:45.
12. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2001;94:773-81.
13. Steiner ME, Despotis GJ. Transfusion algorithms and how they apply to blood conservation: the high-risk cardiac surgical patient. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:177-84.
14. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. J Trauma 2008;64:1177-82.
15. Duchesne JC, McSwain NE Jr, Cotton BA, Hunt JP, Dellavolpe J, et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. J Trauma 2010;69:976-90.
16. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang 2009;96:111-8.
17. Ho AM, Dion PW, Cheng CA, Karmakar MK, Cheng G, et al. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. Can J Surg 2005;48:470-8.
18. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 2006;46:1279-85.
19. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol 2004;125:69-73.
20. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. Crit Care Med 2005; 33:2667-71.
21. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 2007;62:112-9.
22. Boffard KD, Choong PI, Kluger Y, Riou B, Rizoli SB, et al. The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. Transfusion 2009;49 (Suppl 5):240S-7S.
23. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. J Trauma 2010; 69:489-500.
24. Martinowitz U, Michaelson M; Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force: 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;3:640-8.
25. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. J Trauma 2008;64 (2 Suppl):S79-85.
26. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr, Melton SM, George RL, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? J Trauma 2009;66:358-62.
27. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Transfusion 2010;50:1370-83.
28. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. J Am Coll Surg 2009;209:198-205.

29. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52.
30. Schuster KM, Davis KA, Lui FY, Maerz LL, Kaplan LJ. The status of massive transfusion protocols in United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion* 2010;50:1545-51.
31. Zehtabchi S, Nishijima DK. Impact of transfusion of fresh-frozen plasma and packed red blood cells in a 1:1 ratio on survival of emergency department patients with severe trauma. *Acad Emerg Med* 2009;16:371-8.
32. Johansson PI. Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss. *Curr Opin Hematol* 2009;16:509-14.
33. Waydhas C, Görlinger K. Gerinnungsmanagement beim Polytrauma. *Unfallchirurg* 2009;112:942-50.
34. 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;65:951-60.
35. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:267-74.
36. Hess JR. Blood and coagulation support in trauma care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:187-91.
37. Fries D, Innerhofer P, Perger P, Gütl M, Heil S, et al. Gerinnungsmanagement bei traumatisch bedingter Massivblutung - Empfehlungen der Arbeitsgruppe für perioperative Gerinnung der ÖGARI. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:552-61.
38. Görlinger K. Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostaseologie* 2006;26 (3 Suppl 1):S64-76.
39. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anestesiol* 2007;73:401-15.
40. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelkel W, Jambor C, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55.
41. Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:305-12.
42. Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost* 2005;3:2607-11.
43. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM: Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anti-coagulation testing. *Br J Haematol* 2009;147:77-82.
44. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005;93:1101-7.
45. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
46. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Görlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:873-900.
47. Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H. Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:26-33.
48. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghæi F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-8.
49. Korte W: F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:85-93.
50. Tacke F, Fiedler K, von Depka M, Luedde T, Hecker H, et al. Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2006;26:173-81.
51. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghæi F, Hyllner M, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res* 2010;126:e128-33.
52. Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007;10:E392-6.
53. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010;113:1205-19.
54. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
55. Jámbor C, Görlinger K. Einsatz von Antifibrinolytika bei Massivtransfusionen. *Anästh Intensivmed* 2007;48:S167-73.
56. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauer M, Pezold M, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* 2010;252:434-42.
57. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, et al. Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen - Ein praktisches Konzept. *Hämostaseologie* 2007;27:177-84.
58. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámbor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31.
59. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007;34:396-411.
60. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7.
61. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, et al. Präoperative Blutungsanamnese. Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin. *Anaesthesia* 2007;56:604-11.
62. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, Quehenberger P, Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2006;4:411-6.
63. Shore-Lesserson L, Manspreizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusion in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9.
64. Spannagl M, Calatzis A. Point-of-Care Analyse des Hämostasesystems. *Laboratoriums-Medizin* 2002;26:68-76.
65. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM: Point-of-care

- versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401.
66. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia* 2010;65:44-9.
67. Nuttall GA, Oliver WC, Beynen FM, Santrach PJ, Strickland RA, Murray MJ. Determination of normal versus abnormal activated partial thromboplastin time and prothrombin time after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:355-61.
68. Urwyler N, Staub LP, Beran D, Deplazes M, Lord SJ, et al. Is perioperative point-of-care prothrombin time testing accurate compared to the standard laboratory test? *Thromb Haemost* 2009;102:779-86.
69. Urwyler N, Trelle S, Theiler L, Jüni P, Staub LP, et al. Does point of care prothrombin time measurement reduce the transfusion of fresh frozen plasma in patients undergoing major surgery? The POC-OP randomized-controlled trial. *Trials* 2009;10:107.
70. Doran CM, Woolley T, Midwinter MJ. Feasibility of using rotational thromboelastometry to assess coagulation status of combat casualties in a deployed setting. *J Trauma* 2010;69 (Suppl 1):S40-8.
71. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:27-40.
72. Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA, Park MS, Holcomb JB. Thromboelastography 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;65:535-43.
73. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67:266-75.
74. Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:212-9.
75. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
76. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24:404-10.
77. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-7.
78. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1117-24.e2.
79. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M, Salamonson RF. Protocol based on thromboelastography (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Circ* 2009;18:277-88.
80. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thromboelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-7.
81. Goerlinger K, Dirkmann D, Kiss G, Dusse F, Hanke A, et al. ROTEM-based management for diagnosis and treatment of acute haemorrhage during liver transplantation. *Eur J Anaesth* 2006;23 (Suppl 37):85.
82. Goerlinger K, Kiss G, Dirkmann D, Dusse F, Hanke A, et al. ROTEM-based algorithm for management of acute haemorrhage and coagulation disorders in trauma patients. *Eur J Anaesth* 2006;23 (Suppl 37):84-5.
83. Goerlinger K, Dirkmann D, Hanke A, Dusse F, Hartmann M. ROTEM-based point-of-care coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: Experience of eight years and 829 LTX. *Liver Transplant* 2008;14 (Suppl 1):S203-4.
84. Goerlinger K, Hanke A, Dirkmann D, Müller-Beißenhirtz H, Piepenbrink K. Impact of a thromboelastometry-based algorithm for point-of-care coagulation management on blood transfusion rate in trauma patients. *Hämostaseologie* 2009;29:A54.
85. Görlinger K, Jambor C, Hanke A, Adamzik M, Hartmann M, Rahe-Meyer N. Thrombelastometry and impedance aggregometry based algorithm for coagulation management in cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2007;33 (Suppl 2):S196.
86. Görlinger K, Bergmann L, Hartmann M, Marggraf G, Kamler M, Müller-Beißenhirtz H. Reduction of blood transfusion rate by thrombelastometry and impedance aggregometry based point-of-care coagulation management in thoracic and cardiovascular surgery. *Appl Cardiopulmon Pathophysiol* 2009;13(2):174-7.
87. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottnerberg E, et al. Point-of-care supported coagulation management decreases the incidence of allogenic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center observational study. *Anesthesiology* 2011;114(4): submitted as an invited paper.
88. Görlinger K, Dirkmann D, Müller-Beißenhirtz H, Hartmann M, Saner F. Thromboelastometry-based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of 10 years and 1105 LTX. *Liver Transplant* 2010;16 (Suppl 1):S86.
89. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: The contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:1266-71.
90. Görlinger K. Ist der Einsatz von Point-of-Care zur Gerinnungsdiagnostik effizient? Kuhlen, Putensen, Quintel (Hrsg.): *Interdisziplinäre Intensivmedizin Aktuell*, Band 1. 2008: MEPS; Kapitel 5:1-19.
91. Kaushal R, Bates DW, Franz C, Soukup JR, Rothschild JM. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med* 2007;35:2479-83.
92. Shander A. Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications. *Surgery* 2007;142 (Suppl 4):S20-5.
93. Shander A, Hoffmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR. Estimation the costs of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2007;21:271-89.
94. Hanke AA, Herold U, Jakob H, Görlinger K. A pilot study on transfusion rate, hospitalisation and economics after implementation of thromboelastometry for point-of-care coagulation management in aortic arch replacement after acute type A dissection. *Appl Cardiopulmon Pathophysiol* 2009;13(2):179-84.

95. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:687-93.
96. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Görlinger K, Bröcker-Preuss M, et al. Comparison of thrombelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and creative protein as diagnostic test for severe sepsis in critical ill adults. *Crit Care* 2010;14:R178.
97. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, Barnett C, Haenel J, et al. Rapid-thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146:764-74.
98. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100: 1576-83.
99. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-56.
100. Görlinger K, Moog R, Saner F, Müller-Beißenhirtz H. Einfluss eines Point-of-Care- und Faktorenkonzentrate-basierten Gerinnungsmanagements auf den Transfusionsbedarf und die Kostentwicklung am Universitätsklinikum Essen. *Anästh Intensivmed* 2008;49 (Suppl 7):S226.

Korrespondenz- adresse

Dr. med.
Klaus Görlinger



Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen, Deutschland
Tel.: 0201 723 84407
Fax: 0201 723 5949
E-Mail: klaus@goerlinger.net