

Leserbrief zu:**Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen (Handlungsempfehlung der DGAI)**

(Anästh Intensivmed 2013;54:147-157)

Sehr geehrte Damen und Herren, mit großem Interesse habe ich die Handlungsempfehlung der DGAI zum Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen im A&I-Heft 3 / 2013 gelesen und möchte den Autoren zunächst einmal für die Arbeit und das Zusammentragen verschiedener Aspekte der Massivtransfusion danken.

Bei kritischer Durchsicht enthält der Artikel meines Erachtens viel Richtiges, aber auch einige unerwartete Fehler bzw. Fehleinschätzungen, insbesondere stehen die hier genannten Empfehlungen zum Teil in erheblichem Widerspruch zu den geltenden Hämotherapierichtlinien von Bundesärztekammer (BÄK) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) [1] sowie zu den Querschnittsleitlinien der BÄK [2]:

Kommentar 1:

Die Handlungsempfehlung in der Übersicht (Abb. 1, S. 154) ist m.E. gut, abgesehen von der Prothrombinkomplexpräparate („PPSB“, PCC)-Empfehlung „ohne vorbestehende Markumartherapie“, die mir nicht eindeutig genug als Off-label-use gekennzeichnet ist. Die DIC (und um die geht es ja beim Traumapatienten) gilt primär erst einmal als eine Kontraindikation für PCC – hier darf das Präparat nur bei Vorabsubstitution von Antithrombin verwendet werden und auch nur dann, wenn die Blutung unter der DIC durch Mangel an Prothrombinkomplexfaktoren bedingt ist und die Ursache der DIC kausal therapiert

wird [2]. Darüber hinaus ist der Begriff „Markumartherapie“ in diesem Teil des Algorithmus etwas unglücklich gewählt: „Cumarintherapie“ träfe es m.E. besser, da alle Vitamin-K-Antagonisten darunter subsummiert würden.

Kommentar 2:

Die Fibrinogen-Zielwerte einer Therapie mit Fibrinogenkonzentrat erscheinen mit 1,5-2,0 g/l (150-200 mg/dl) etwas hoch: gemäß Querschnittsleitlinien können Werte oberhalb von 1 g/l (100 mg/dl), bzw. bei starken Blutungen oberhalb von 1,5 g/l (150 mg/dl) angestrebt werden – dies bei einem Evidenzgrad von 2C+ [2]. Man sollte jedoch wissen, wie die gemessenen Fibrinogenkonzentrationen zustande kommen (s.u.).

Kommentar 3:

S. 150 (mittlere Spalte unten): Erythrozytenkonzentrate (EK) sollen nach den BÄK/PEI-Richtlinien „AB0-gleich; in Ausnahmefällen AB0-kompatibel“ gegeben werden [1]. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Formulierung „nach Möglichkeit AB0-kompatibel“ halte ich für (hoffentlich nur!) einen Druckfehler. EK sollen im Zweifelsfall sicher nicht auch AB0-inkompatibel transfundiert werden...!

Kommentar 4:

Was in der nächsten Spalte oben unter einer „Überprüfung der Konserve“ zu verstehen ist, bleibt für den Leser missverständlich. Der sogenannte AB0-Identitätstest („Bedside-Test“) muss bei

Transfusion homologer EK ausschließlich mit Patientenblut erfolgen, NICHT mit dem EK! [1].

Kommentar 5:

S. 150 (in der letzten Spalte): Eine Thrombozytenfunktionsanalyse (PFA-100 bzw. Impedanzaggregometrie) bei einer Massivblutung (u. U. mit Abfall der Thrombozytenzahl unter 100 Gpt/l) kann mit einem erheblichen Zeitverlust in der Therapie verbunden sein und bindet Personal. Abgesehen davon sind diese (Vollblut-!) Testsysteme nicht darauf ausgelegt, bei anderweitig veränderter Gerinnungssituation valide Ergebnisse für die Thrombozytenfunktion zu liefern [3], insbesondere wenn die Thrombozytenzahl auf Werte unter 100 Gpt/l gesunken ist bzw. der Hämatokrit <0,3 l/l liegt. Der letzte Satz dieses Absatzes auf S. 151 oben ist m.E. da schon eher praxistauglich: allein bei Verdacht auf Thrombozytopathie mit Tranexamsäure, ggf. Desmopressin und im Zweifelsfall auch Thrombozytenkonzentrat(en) therapieren!

Kommentar 6:

S. 151 (2. Spalte, 2. Absatz): Im Zusammenhang mit der Infusion von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) darf vor allem Möglichem gewarnt werden, die Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) spielt hierbei jedoch nur noch eine untergeordnete Rolle. Nach den Hämovigilanzdaten des Paul-Ehrlich-Instituts aus dem Jahr 2010 ist die Zahl gemeldeter TRALI-Fälle nach

FFP- (und nach Thrombozytenkonzentrat-) Gabe auf 0 gesunken. Zurückgeführt wird dies auf die seit Ende 2009 für FFP geltenden geänderten Spenderauswahlkriterien. [4]

Kommentar 7:

Darüber hinaus sind in der vorliegenden Handlungsempfehlung auch die Vorgaben für die ABO-identische bzw. ABO-kompatible FFP-Auswahl falsch dargestellt:

Nach BÄK/PEI-Richtlinien kann FFP „ABO-identisch oder ABO-kompatibel“ verabreicht werden. Selbstverständlich ist hier die MINORKOMPATIBILITÄT gemeint; das heißt: der Patient darf Plasma jedweder Blutgruppe bekommen, das keine Isoagglutinine gegen Patienteneigene Erythrozytenmerkmale enthält. Plasma muss eben GERADE NICHT „möglichst ABO-gleich“ transfundiert, sondern darf sehr wohl ABO-kompatibel ausgewählt werden [1].

Kommentar 8:

S. 152 (mittlere Spalte, 1. Absatz): Die Fibrinogenbestimmung nach Clauss kann unter Fibrinolysebedingungen falsch-niedrige (!) Fibrinogenwerte generieren [5], aber eine falsch hohe (!) Einschätzung der Fibrinogenkonzentration nach vorheriger Therapie mit kolloidalen Infusionslösungen kann GERADE durch Verwendung der Methode nach Clauss vermieden werden. Es kommt dabei auf das genaue Messverfahren bzw. den eingesetzten Gerinnungsautomaten an!

Belegt wird die Aussage, dass „z.B. die Methode nach Clauss“ zu derselben Fehleinschätzung führe, durch ein Zitat einer Arbeit von Adam et al., aber diese muss hinsichtlich der angewandten Methodik im Detail betrachtet werden [6]:

Es gibt – neben aufwändigeren speziellen Messmethoden – zwei gängige Verfahren Fibrinogen zu bestimmen: die „Derived-Fibrinogen-Methode“ (foto-optisch abgeleitet aus der Prothrombinzeitbestimmung) und die Methode nach Clauss (indirekte Berechnung der Fibrinogenkonzentration aus einer modifizierten Thrombinzeitmessung) [7,8].

Für die Methode nach Clauss gibt es – Hersteller-spezifisch – zwei unterschiedli-

che Messverfahren, das heißt: beide Male handelt es sich um eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung, die Messung selbst erfolgt jedoch entweder mechanisch durch Detektion des Gerinnsels mittels einer ausgelenkten Metallkugel (z.B. Fa. Stago) oder foto-optisch durch Erfassung der abnehmenden Lichtdurchlässigkeit infolge einer einsetzenden Trübung (z.B. Fa. Siemens). Adam et al. haben in der zitierten Arbeit sowohl die „Derived-Fibrinogen-Methode“ als auch die „Methode nach Clauss“ angewendet, beide jedoch als foto-optische Verfahren! Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach (in diesem Fall experimenteller) Versetzung des Plasmas mit kolloidalen Infusionslösungen optische Messverfahren generell zu einer falsch hohen Fibrinogenbestimmung führen [6]. Bei Verwendung einer koagulometrisch/mechanischen Messung ist dies so nicht zu erwarten! Man sollte zur Interpretation der gelieferten Fibrinogenkonzentrationsbestimmungen wissen, welches Verfahren das eigene Labor im Detail (!) anwendet.

Kommentar 9:

S. 152 (3. Spalte oben):

Die Thrombelastometrie ist zur Therapiesteuerung von Prothrombinkomplexpräparaten nicht geeignet und auch nicht dafür ausgelegt. Die (zu erwartende) Verkürzung der CT im EXTEM ist viel zu unspezifisch, als dass sie eine wirksame Therapiekontrolle darstellen könnte. Im Übrigen gibt es für die indikationsgerechte Therapie mit PCC – Cumarin-induzierte Koagulopathien – [2] ein standardisiertes und (speziell für die Cumarintherapie validiertes!) Verfahren: die INR-Bestimmung. Auch wenn die Erwähnung der Thrombelastometrie nur als Verweis auf entsprechende Literaturstellen gedacht war, gehört sie m.E. in diesem Zusammenhang nicht in offizielle Empfehlungen unserer Fachgesellschaft.

Literatur

1. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut; Zweite Richtlinienanpassung 2010; Bundesanzeiger Nr. 101a vom 09.07.2010
2. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; 4. Auflage; Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009
3. Elsenberg EHAM et al: The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on ‚high on-treatment platelet reactivity‘ as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102:719-27
4. Funk MB, et al: Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010; Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63 c AMG (2012). http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2
5. Oethinger M, et al: Verlauf von zirkulierendem Fibrinogen beim akuten Myokardinfarkt unter thrombolytischer Therapie mit rt-PA. *Labormed* 18;1994: 62-71
6. Adam S, et al: Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:454-60
7. Clauss A: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung eines Fibrinogens. *Acta Haematol* 17;1957:237-48
8. Mackie IJ, et al: British Society for Haematology: Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003;121: 396-404.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Klaus Leimkühler

Facharzt für Anästhesiologie,
Intensivmedizin
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Hämostaseologie
Weststraße 11
33615 Bielefeld
E-Mail: leimkuehler@me.dom

Stellungnahme zum Leserbrief

Sehr geehrter Herr Leimkühler,

es freut uns sehr, dass Sie unseren Artikel [15] mit großem Interesse und sehr aufmerksam gelesen haben und unseren Empfehlungen in vielen Fällen folgen können. Bei der Formulierung dieser offiziellen Empfehlungen der DGAI haben wir uns auf möglichst aktuelle Literaturquellen berufen, auch wenn dies ggf. in einem Widerspruch zu älteren Richtlinien steht. Im Folgenden nehmen wir daher gerne zu Ihren Kommentaren Stellung.

Zu Kommentar 1: Basierend auf der Erstpublikation von Brohi et al. [9] hat sich das Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen der Trauma-induzierten Koagulopathie (TIK) grundlegend geändert. Dabei wird nach dem aktuellen Kenntnisstand die TIK als ein eigenständiges, multifaktorielles und primäres Krankheitsbild definiert [5] (Kapitel 2.16). Für das Entstehen einer TIK sind grundsätzlich zwei Voraussetzungen notwendig: Eine Sauerstoffschuld des Or-

ganismus (z.B. infolge eines hämorrhagischen Schocks) und eine ausreichend massive Gewebeschädigung (Abb. 1). So kommt es in der Frühphase der TIK zu einer Aktivierung der Fibrinolyse [8], während in der Frühphase der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) eine Hemmung der Fibrinolyse vorherrscht, die im weiteren zu der Bildung intravaskulärer Thrombembolien führen kann [3,21]. Somit ist die DIC klar von der Koagulopathie bei Traumapatienten (TIK) abzugrenzen, und der Begriff der DIC darf nicht als Synonym für jegliche Koagulopathie verwendet werden.

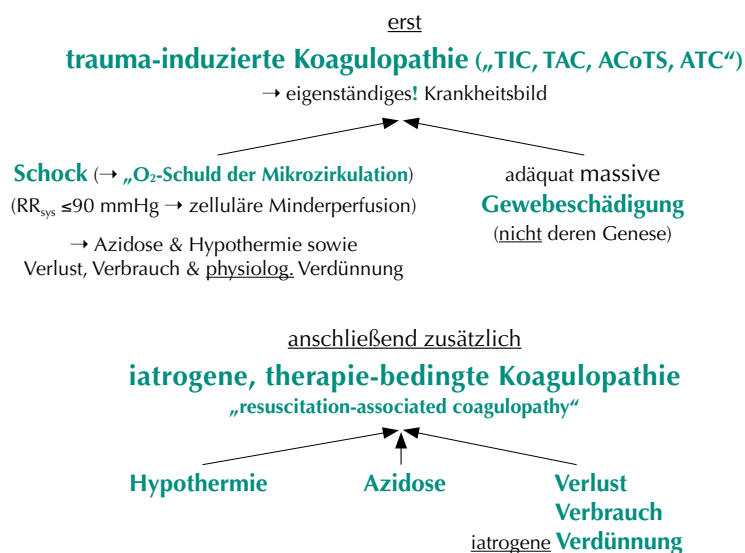
PPSB ist in Europa für die Behandlung und die perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren, wie zum Beispiel ein durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten verursachter Mangelzustand oder eine Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist, zugelassen [10,32]. Weiterhin ist die Therapie mit PPSB gemäß der Querschnittsleitlinie in bestimmten Situationen auch

ohne vorherige Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten indiziert, denn es heißt: „Bei schweren Leberschäden, bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungs-koagulopathien kann der Mangel an Prothrombinkomplex so ausgeprägt sein, dass trotz Gabe von GFP ... zusätzlich eine Substitution mit PPSB erforderlich ist.“ [10] (Kap. 7.2.5). Damit stellt die Gabe von PPSB außerhalb der Indikation „Antagonisierung von Vitamin-K-Antagonisten“ für die Bundesrepublik keinen „off-label-use“ dar! Weiter steht in den Querschnittsleitlinien [10] (Kap. 7.2.1), dass „aktivierte Gerinnungsfaktoren und aktiviertes Protein C oder Plasmin in den heute zur Verfügung stehenden PPSB-Präparaten praktisch nicht mehr enthalten sind, so dass unerwünschte Wirkungen wie thrombembolische Ereignisse, disseminierte intravasale Gerinnung und/oder hyperfibrinolytische Blutungen auch bei Gabe größerer Mengen sehr unwahrscheinlich sind.“ Somit gibt es für eine Vorabsubstitution von Antithrombin vor einer PPSB-Gabe bei Patienten mit schweren perioperativen oder posttraumatischen Blutungen weder einen Grund noch ausreichende Evidenz [32].

Zu Kommentar 2: Seit der Publikation der Querschnittsleitlinien im Jahre 2009 konnte in mehreren präklinischen und klinischen Studien die Sicherheit und der Nutzen einer Therapie mit Fibrinogenkonzentrat nachgewiesen werden. Die BÄK schreibt [10] (Kap. 7.1.6.2): „Die kritische Grenze, bei der spontane Blutungen auftreten können, liegt bei Werten <1 g/L (bei starker Blutung $<1,5$ g/L).“ Auch nur das Risiko einer zusätzlichen spontanen Blutung bei einem zuvor massiv-blutenden, polytraumatisierten Patienten sollte sicher vermieden werden. Daher steht die Empfehlung unserer Publikation weder im Widerspruch zu den Querschnittsleitlinien der BÄK [10] noch zu aktuellen internationalen Leitlinien [32].

Zweifelloos ist es für den klinisch tätigen Anästhesisten sehr hilfreich zu wissen, welche laboranalytischen Verfahren zur Bestimmung der plasmatischen Fibrinogenkonzentration im häuslichen Krankenhaus verwendet werden. Aufgrund

Abbildung 1



Gegenwärtiges Verständnis der trauma-induzierten Koagulopathie. Ein international einheitlicher Name für das Krankheitsbild ist noch nicht gefunden (TIC: trauma induced coagulopathy, TAC: trauma associated coagulopathy, ACoTS: acute coagulopathy of trauma and shock, ATC: acute traumatic coagulopathy). Modifiziert nach [11,18,22,30,31,34].

der Vielzahl verwendeter Methoden bzw. Laborassays ist allerdings zu bezweifeln, ob das fundierte Wissen und die detaillierte Interpretation der Ergebnisse im Rahmen fulminanter Blutungen hilfreich ist. Funktionelle Tests, wie die FIBTEM-Analyse der Thromboelastometrie (ROTEM™), scheinen zur Therapiesteuerung mit Fibrinogenkonzentrat der konventionellen Messung wie der Bestimmung nach Clauss überlegen zu sein. Die Ergebnisse rezenter retrospektiver Kohortenstudien wie auch prospektiv randomisierter Studien zeigen, dass die FIBTEM-Analyse im Rahmen gezielter Behandlungsalgorithmen zu einem verminderten Transfusionsbedarf, verringerter Inzidenz transfusionsassoziierter Komplikationen sowie einer verminderten 6-Monats-Letalität geführt hat [14,24,35].

Zu Kommentar 3: Die Formulierung im Text ist tatsächlich unglücklich. EK sollten nach Möglichkeit AB0-gleich (im Gegensatz zu AB0-kompatibel) transfundiert werden.

Zu Kommentar 4: Die Formulierung „Überprüfung der Konserve“ bezieht

sich auf das Transfusionsgesetz. Gemäß TFG 4.2.3 hat „vor Beginn der Transfusion ... der transfundierende Arzt am Patienten persönlich zu überprüfen, ob das Präparat für den betreffenden Empfänger bestimmt ist, die Blutgruppe des Präparats (Präparate-Etikett) dem Blutgruppenbefund des Empfängers entspricht bzw. mit diesem kompatibel ist und die Präparatenummer mit den Angaben im Begleitschein übereinstimmt. Darüber hinaus müssen das Verfalldatum, die Unversehrtheit des Blutbehältnisses und die Gültigkeit der Verträglichkeitsprobe überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2.5.9)“.

Zu Kommentar 5: Die genannten Grenzwerte für die Thrombozytenzahl und den Hämatokrit gelten für den PFA-100. Bei der Impedanzaggregometrie (Multiplate™) sind die Messergebnisse bei einer Thrombozytenzahl von $<100.000/\mu\text{l}$ nicht nur von der Thrombozytenfunktion, sondern auch von der Thrombozytenzahl abhängig, da die Gesamtfunktion des „Thrombozytenpools“ in der Blutprobe und nicht die Funktion des Einzelthrombozyten beur-

teilt werden soll [17]. Weiterhin konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Blutungsneigung von Patienten besser mit der in der Impedanzaggregometrie ermittelten Thrombozytenfunktion als mit der Thrombozytenzahl oder der vom Patienten berichteten Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern korreliert [25,26]. Der Vorteil der Impedanzaggregometrie gegenüber der reinen Bestimmung der Thrombozytenzahl hat sich auch in der Herzchirurgie und der Sepsistherapie gezeigt [4,7,14,35]. Während klassische Gerinnungsanalysen im Zentrallabor im Mittel eine „Turn-around time“ von 50-90 Minuten aufweisen, liegen bei einer POC-Thrombozytenfunktionsanalyse mittels Multiplate™ die Messergebnisse bereits nach 10 Minuten vor [13,16,33].

Zu Kommentar 6 und 7: Die einzige Indikation für die Gabe von FFP, für die es zumindest moderate wissenschaftliche „evidence“ gibt, ist die Massivtransfusion [27]. Die Reduktion der FFP-Spender auf Männer sowie Frauen ohne Geburt in der Anamnese oder, nach einer Geburt, HLA-/HNA-getestet

[6], führte tatsächlich zu einem Rückgang der transfusionsbedingten, akuten Lungenschädigung (TRALI) aufgrund von antigranulozytären Antikörpern im Spenderblut. Zahlenmäßig eine viel größere Rolle spielt jedoch das akute Lungenversagen (ALI) durch transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO). Die therapeutisch oft notwendigen FFP-Transfusionen >15 ml/kgKG führen zu einem vierfachen Anstieg der ALI-Inzidenz von 4% auf 16% [12]. Die Gabe von ≥5 ABO-kompatiblen, aber nicht ABO-identischen FFP führte bei der Analyse von über 86.000 Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Mortalität um 15% [29]. Einen vierfachen Anstieg der ARDS-Rate und eine Inzidenz von ALI/MOV von bis zu 70% nach Transfusion von mehr als 6 ABO-kompatiblen (im Ggs. zu -identischen) FFP fand eine andere Arbeitsgruppe [19]. Dies ist nicht durch direkte bakterielle Kontamination der Blutprodukte, sondern durch eine transfusionsbedingte Immunmodulation (TRIMM) bedingt [20,28].

Zu Kommentar 8: Wie schon in den Anmerkungen zu Kommentar 2 erwähnt, sollte man zur Interpretation der vom Labor gelieferten Werte wissen, welches laboranalytische Verfahren verwendet wird. Die Fibrinkonzentrationsbestimmung im Zentrallabor einer deutschen Klinik erfolgt überwiegend mit optischen Methoden. Begründet wird dies u.a. mit einem wesentlich größeren Probenumsatz. Bei praktisch jeder optischen Messung wird die Fibrinogenkonzentration nach HAES-Substitution signifikant zu hoch angegeben; dabei ist die Menge an HAES wichtiger als das Molekulargewicht [1,2]. Sofern die Messmethode auf einer modifizierten Thrombinzeitmessung beruht, kann eine Therapie mit direkten Thrombininhibitoren (Dabigatran, Argatroban, Bivalirudin, etc.) zu falsch niedrigen Fibrinogenmesswerten führen. Dabei ist die angewandte Methode (optisch oder mechanisch) unerheblich. Gleichwohl die Gerinnselfestigkeit im FIBTEM bei diesen Patienten mit einer Latenz dargestellt wird, ist die Amplitude nicht verändert [23]. Eine prospektiv randomisierte Studie konnte zeigen, dass ein POC-basierter Gerinnungsalgo-

rithmus (ROTEM + Multiplate) einem laborbasierten Algorithmus bezüglich Transfusionsbedarf, der Inzidenz transfusionsassoziiierter Komplikationen und thrombembolischer Ereignisse sowie der 6-Monats-Letalität überlegen ist [35].

Zu Kommentar 9: Die Messung der INR/Quick/PT ist sicherlich am besten geeignet, um die Wirkung von Kumarinderivaten zu messen; dafür sind sie entwickelt worden. Damit sollte grundsätzlich die Indikationsstellung zur Steigerung der Thrombingeneration, ob nun mit FFP, PPSB oder rFVII, auf der Basis der CT im EXTEM zurückhaltender gestellt werden, als auf der Basis von INR/Quick/PT [16]. Allerdings kann mit der INR nicht die Tissue-Factor-Expression auf zirkulierenden Monozyten detektiert werden, welche bei Patienten unter CPB, extrakorporalen Assist-Devices, Leberzirrhose und Sepsis eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielt. Wir haben in unserer Empfehlung ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es zur Zeit keine praktikablen Messverfahren gibt (z.B. die CAT), die eine zuverlässige Aussage über die Thrombingenerierung erlauben und somit auch eine PPSB-Therapie, die im Rahmen einer TIK als potenter Thrombingenerator anzusehen ist, nicht gut zu steuern ist. Gleichwohl dieses Vorgehen von einigen Autoren vorgeschlagen ist, wird diese Vorgehensweise kontrovers diskutiert. Wir bitten um Beachtung dieser ausdrücklich dargestellten Kontroverse in unserer Empfehlung.

Referenzen

- Adam S, Karger R, Kretschmer V: Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:454-60
- Adam S, Karger R, Kretschmer V: Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:461-71
- Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, et al: Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care* 2010;14:R178
- Adamzik M, Gorlinger K, Peters J, et al: Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. *Crit Care* 2012;16:R204
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie 012/019 „Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung“. Date accessed: 2011
- Arbeitskreis Blut des Robert-Koch-Instituts (RKI): Votum 39 - Maßnahmen zur Vermeidung der transfusionsbedingten Lungeninsuffizienz (TRALI). *Bundesgesundheitsbl* 2009;52:572
- Brenner T, Schmidt K, Delang M, et al: Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock – cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:1277-90
- Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA: Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680-85
- Brohi K, Singh J, Heron M, et al: Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127-30
- Bundesärztekammer (BÄK): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage 2008, zuletzt geändert Januar 2011. Date accessed: 8-1-2011
- Cohen M: Towards Hemostatic Resuscitation. *The Changing Understanding of Acute Traumatic Biology, Massive Bleeding, and Damage-Control Resuscitation. Surg Clin N Am* 2012; 92:877-91
- Dara SI, Rana R, Afessa B, et al: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005;33:2667-71
- Davenport R, Manson J, De'Ath H, et al: Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39:2652-58
- Görlinger K, Dirkmann D, Hanke A, et al: First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91
- Grottke O, Frietsch T, Maas M, et al: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. *Anästhesiologie* 2013; 54:147-57
- Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al: Comparison of thromboelastometry (ROTEM(R)) with standard plasmatic

- coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth* 2012;108:36-41
17. Hanke AA, Roberg K, Monaca E, et al: Impact of platelet count on results obtained from multiple electrode platelet aggregometry (Multiplate). *Eur J Med Res* 2010;15:214-19
 18. Howard BM, Daley AT, Cohen MJ: Prohemostatic interventions in trauma: resuscitation-associated coagulopathy, acute traumatic coagulopathy, hemostatic resuscitation, and other hemostatic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:250-58
 19. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al: Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 2010;145:899-906
 20. Jackman RP: Immunomodulation in transfused trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:196-203
 21. Levi M: Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35: 2191-95
 22. Maegle M, Spinella PC, Schochl H: The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock* 2012;38:450-58
 23. Molinaro RJ, Szlam F, Levy JH et al. Low plasma fibrinogen levels with the Clauss method during anticoagulation with bivalirudin. *Anesthesiology* 2008; 109: 160-161.
 24. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al: Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40-50
 25. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al: Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:168-175
 26. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Hartmann J, et al: An evaluation of cyclooxygenase-1 inhibition before coronary artery surgery: aggregometry versus patient self-reporting. *Anesth Analg* 2008;107:1791-97
 27. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50:1227-39
 28. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al: Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36:1114-18
 29. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al: Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* 2009;96:316-23
 30. Sixta SL, Hatch QM, Matijevic N, et al: Mechanistic determinates of the acute coagulopathy of trauma (ACoT) in patients requiring emergency surgery. *Int J Burn Trauma* 2012;2:158-66
 31. Sorensen B, Fries D: Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg* 2012;99 Suppl 1:40-50
 32. Spahn D, et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline *Crit Care* 2013, in press.
 33. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al: Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401
 34. Ward KR: The microcirculation: linking trauma and coagulopathy. *Transfusion* 2013;53 Suppl 1: 38-47
 35. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al: Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47.

Priv.-Doz. Dr. Oliver Grottko, Aachen
(im Namen der Autoren)