

IX – 9 Gerinnungsmanagement beim Polytrauma

H. LIER

Für das Gerinnungsmanagement beim polytraumatisierten Patienten sollte ein spezifisches **Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll** (eskalierender Algorithmus; an lokale Gegebenheiten im Detail angepasst; vordefinierte Interventionstrigger) an der Klinik etabliert sein (AWMF 2016).

Unter einer **Koagulopathie** ist eine Störung des „Organsystems Gerinnung“ zu verstehen (Lier et al. 2018).

Merke: Die **traumainduzierte Koagulopathie** ist ein eigenständiges Krankheitsbild mit deutlichen Einflüssen auf das Überleben. Aus diesem Grund sollen Gerinnungsdiagnostik und -therapie spätestens im Schockraum begonnen werden (AWMF 2016). → „complex multisystem dysfunction syndrome“ (Pohlman et al. 2018).

1 Pathophysiologie

Bei der traumainduzierten Koagulopathie gibt es unterschiedliche Phänotypen → der zeitliche Verlauf ist entscheidend (Moore et al. 2019):

Hyperfibrinolyse (anhaltend überschießende fibrinolytische Aktivität): Häufigkeit ~ 20 %, hohe Sterblichkeit → frühzeitig starke Blutung

Physiologische Fibrinolyse (initiale Aktivierung, dann langsame Abnahme der fibrinolytischen Aktivität): Häufigkeit ~ 20 %, geringe Sterblichkeit

Hypofibrinolyse (abgeschwächt bis fehlende initiale Aktivierung und frühzeitig niedrige fibrinolytische Aktivität)

„**fibrinolytic shutdown**“ (initiale Aktivierung, dann sehr schnelle Abnahme der fibrinolyti-

schen Aktivität): Häufigkeit ~ 60 %, mittlere Sterblichkeit → späteres Risiko für (Multi-) Organversagen

Alle Phänotypen gehen in einen Zustand erniedrigter fibrinolytischer Aktivität über; ursächlich ist eine, durch die Reanimation bedingte, erworbene Fibrinolysehemmung infolge PAI1 (Moore et al. 2019).

2 Diagnostik

Merke: **Visuelle Diagnose** einer Koagulopathie: nicht-chirurgische, diffuse Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen, Auftreten von Blutungen aus den Einstichstellen intravasaler Katheter, Blutungen aus liegenden Blasenkatetern oder Magensonden (AWMF 2016).

- initial: klinische Beurteilung durch Arzt, dann ggf. „focused assessment with sonography in trauma (FAST)“ zum Ausschluss von freier Flüssigkeit und/oder KM-verstärktes Ganzkörper-CT zur Lokalisation der Blutungsquelle (Spahn et al. 2019)
- Messung von BGA, Quick (Prothrombinzeit, INR), aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl sowie eine Blutgruppenbestimmung
- zusätzlich viskoelastische Tests (TEG®, ROTEM®, ClotPro®, Quantra®) **plus** Thrombozytenfunktionsdiagnostik (Multiplate®, ROTEM® platelet) (Kozek-Lanogenecker et al. 2017, Spahn et al. 2019)
- hämostaseologische Messungen → frühzeitig und wiederholt (Spahn et al. 2019), d. h. während aktiver Blutung etwa alle 30 Minuten (Peralta et al. 2019)

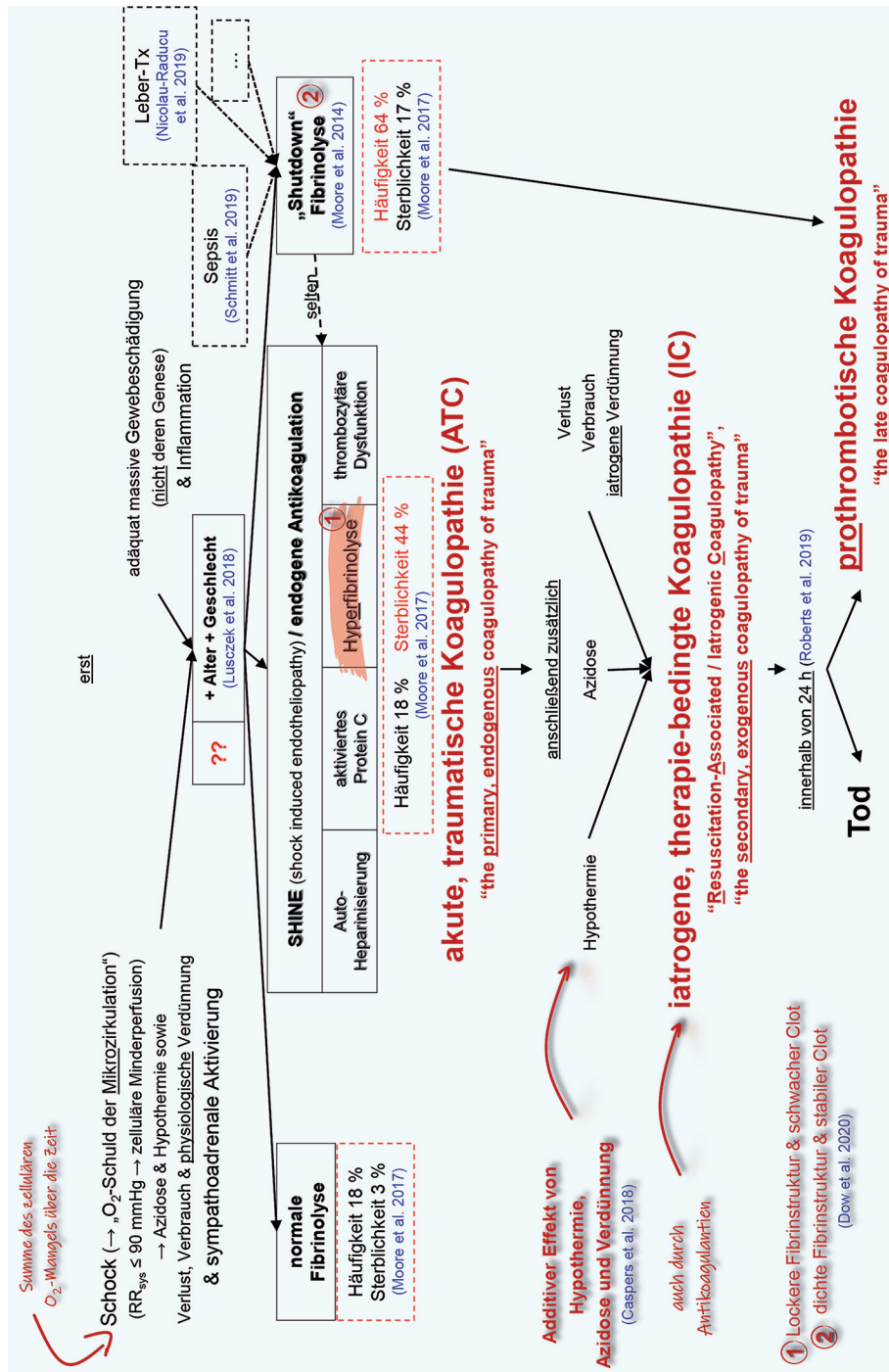


Abb. 1: Pathophysiologie der traumainduzierten Koagulopathie (Lier et al. 2019)

3 Therapie

<C>ABCDE → zunächst die vorübergehende Versorgung stärkster, lebensbedrohlicher Blutungen („catastrophic haemorrhage“) (Lier et al. 2017):

- bei starker Blutung Stufenschema: Kompression → Druckverband (ggf. mit „wound packing“) → Tourniquet
- ergänzend Hämostyptika auf Chitosan-Basis (z. B. Celox®), da nur diese auch bei Antikoagulation wirksam sind.

Therapie bei **massiver Blutung** gemäß „hybrid approach“: initial „ratio-driven“, d. h. Verhältnis Erythrozytenkonzentrate : therapeut. Plasma : Thrombozytenkonzentrate von 4(bis 6) zu 4(bis 6) zu 1, dann schnellstmöglich ersetzen durch „goal-directed“, d. h. zielgerichtet, auf viskoelastischen Verfahren und Thrombozytenfunktionsdiagnostik beruhend (Kozek-Langenecker et al. 2017, Spahn et al. 2019).

„**Damage control resuscitation**“ bei hämorrhagischem Schock:

- „permissive Hypotension“:
 - bei aktiver Blutung → MAP 65 mmHg, RR_{syst} ~ 90 mmHg, altersadaptiert bei Kindern (AWMF 2016)
 - bei SHT (GCS < 9) u./o. spinalen Trauma mit Neurologie → MAP 85–90 mmHg (AWMF 2016) bzw. CPP 60–70 mmHg (Richards et al. 2021)
 - aber: individuell idealer Blutdruck weiterhin unklar
 - frühe und wiederholte Messung (Spahn et al. 2019) der (systemischen) Perfusion: BE > -6 mEq/l; Laktat < 4 mmol/l; „pCO₂ gap“ < 6 mmHg (Lier et al. 2018)
- (Wieder-)Erwärmung:
 - Ziel: Kerntemperatur ≥ 34 °C, besser Normothermie (AWMF 2016)
- Azidoseausgleich:
 - Ziel: pH ≥ 7,2 (AWMF 2016)
 - endgültige Korrektur nur durch Wiederherstellung der (Mikro-)Perfusion,

und nicht durch Gabe von Puffern, Puffern aber sinnvoll vor Gabe von Gerinnungspräparaten

- Gerinnungstherapie → „**restriktive Strategie**“ (Hayes u. Uhl 2018) aber individuell gesteuert (AWMF 2016)
 - EK (AB0-identisch (Bundesärztekammer 2017, 2020)):
 - bei aktiv blutendem Patienten Hb-Bereich 7–9 g/dl [4,4–5,6 mmol/l], möglichst zu keinem Zeitpunkt diesen Bereich verlassen (AWMF 2016)
 - ungekreuzt „0 Rh neg.“ nur bei vitaler Indikation
 - GFP (AB0-identisch (Bundesärztekammer 2017, 2020)):
 - nur bei (erwarteten) Massivtransfusionen (d. h., beim Erwachsenen ab 4–6 EK), dann aber frühzeitig, viel, d. h. mindestens 6 GFP für Erwachsene bzw. ≥ 30 ml/kg und schnell, d. h. ~ 50 ml/min (3 000 ml/h) (Bundesärztekammer 2020, Lier et al. 2018)
 - TK: Bei massiven, transfusionspflichtigen Blutungen Thrombozyten-Ziel ≥ 100 000/μl (Cave: Zahl ↔ Funktion)
 - **Verhältnis**: nach jedem 4. bis 6. Paar EK+GFP ein TK (Bundesärztekammer 2020, Lier et al. 2018)
 - TxA (Lier et al. 2019):
 - Tranexamsäure ersetzt nicht die chirurgische Blutstillung!
 - Tranexamsäure ist ein **Antifibrinolytikum** (d. h., es verhindert die vorzeitige und verstärkte Auflösung eines bereits gebildeten Gerinnsels), es ist kein Antihämorrhagikum (d. h., es bildet keine Gerinnsel).
 - Dosierung: 1 gr (15 mg/kg) über 10 Min., wenn noch nicht präklinisch oder in Notaufnahme; innerklinisch bei (zumindest V. a.) Hyperfibrinolyse

Tab. 1: Eskalierende Therapie chirurgisch nicht beherrschbarer, koagulopathischer Blutungen (mod. nach AWMF 2016)

1.	Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe <u>und</u> Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ ionisierte Ca^{++} -Konzentration $> 0,9\text{ mmol/l}$ (möglichst Normo- kalzämie)
2.	<u>frühestmögliche</u> Hemmung einer potenziellen (Hyper-) Fibrinolyse (immer VOR Gabe von Fibrinogen!)	Tranexamsäure initial 1 g (15 mg/kg KG)
3.	Substitution von Sauerstoffträgern	EK: nach Stabilisierung: Hb auf mindestens 7–9 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) anheben
4.	Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) (Bei Patienten, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock haben und die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen durch die Gabe von FFP durchgeführt wird, sollte ein Verhältnis von FFP:EK:TK im Bereich von 4:4:1 angestrebt werden. GoR B) <u>und</u> (bei V. a. Thrombozytopathie) verstärkte Thrombozyten-Adhäsion an das Endothel + Freisetzung von „von-Willebrand-Faktor“ und FVIII aus Lebersinusoiden (→ Agonist für Vasopressin-Rezeptor-Typ 2)	FFP $\geq 30\text{ ml/kg KG}$ (bei (erwarteter) Massivtransfusion)
		<u>und Fibrinogen</u> 30–60 mg/kg KG; Ziel: $\geq 1,5\text{--}2\text{ g/l}$; ggf. z. B. <u>peripart</u> <u>tal höher</u>)
		<u>und</u> ggf. PPSB initial 25 IE/kg KG)
		ggf. FXIII 20 IE/kg KG
5.	Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	Thrombozytenkonzentrate (Apherese-/Pool-TK): Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen u./o. SHT: $\geq 100\text{ 000}/\mu\text{l}$
6.	ggf. Thrombinburst mit Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung („Rahmenbedingungen“ beachten!! „off label use“)	im Einzelfall und bei Erfolglosigkeit aller anderen Therapieoptionen ggf. rFVIIa (NovoSeven®)
		initial 90 $\mu\text{g/kg KG}$
	innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp	über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entscheiden

Tab. 2: Antagonisierung moderner Antithrombotika (mod. nach AWMF 2016)

	Zeit bis zur regulären Hämostase nach therapeu- tischer Dosis (3–5 × t _{1/2})	Antidot	Bemerkung
Vitamin-K-Antagonisten	Phenprocoumon = Marcumar®: 8–10 d Warfarin = Coumadin®: 60–80 h	Vitamin K = Konakion® 20 mg i.v. (max. 40 mg/d, Geschwindigkeit etwa 1 mg/min) oder 2–3 mg p. o.	Vitamin K = Konakion® i.v.: verzögert wirksam in 12–16 h (Beginn bereits in 2 h) Vitamin K = Konakion® p. o.: verzögert wirksam in 24 h
Heparin	3–4 h	PPSB* (initial 25 IE/kg bzw. (Quick _{ist} –Quick _{sol}) × kg KG) Protamin (25–30 mg): sofort wirksam	PPSB i.v. sofort wirksam 1 mg (=100 E) pro 100 anti-Xa-Einheiten, die in den letzten 2–3 h gegeben wurden
LMW Heparine (Certoparin = Mono-Embolex®, Dalteparin = Fragmin®, Enoxaparin = Clexane®, Nadoparin = Fraxiparin®, Reviparin = Clivarin®, Tinzaparin = Innohep®)	12–24 h	Protamin (25–30 mg): sofort partial wirksam	nur partial; 1 mg (=100 E) pro 100 anti-Xa-Einheiten, die in den letzten 8 h gegeben wurden (ggf. 2. Dosis mit 0,5 mg)
Pentasaccharide/s.c. Xa-Inhibitoren	Fondaparinux = Arixtra® 24–30 h	probatorisch: rFVIIa = NovoSeven® (90 µg/kg)	experimentell
Orale Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban = Xarelto®, Apixaban = Eliquis®)	meist innerhalb von 36 h (→ dann Thromboplastinzeit [TPZ, Quick] normal bzw. fehlender Anti-Xa-Effekt [NMH-Testung])	spezifisches Antidot: Andexanet alfa = Ondexxya® (Zulassung nur bei fulminanter Blutung, nicht zur Durchführung einer OP; Bolus: 400–800 mg [30 mg/min] plus Perfusor: 4–8 mg/min für 120 min; sehr teuer)	Aktivkohle (30–50 g) bei Einnahme des Xa-Inhib. < 2 h

Tab. 2: Antagonisierung moderner Antithrombotika (mod. nach AWMF 2016) (Forts.)

	Zeit bis zur regulären Hämostase nach therapeutischer Dosis (3–5 × t _{1/2})	Antidot	Bemerkung
		Adjuvantien: DDAVP = Minirin® (0,3 µg/kg i.v.) plus Tranexamsäure (TxA = Cyclokapron®; 1 g oder 15 µg/kg i.v.); probatorisch: PPSB* (initial 25(–50) IE/kg i.v. bzw. (Quick _{1st} –Quick _{50ll}) × kg); [ggf. aktiviertes PPSB = FEIBA® (50–100 IE/kg i.v.; max. 200 IE/Kg/d) oder rFVIIa = NovoSeven® (90–100 µg/kg i.v.)]	experimentell (DDAVP bei erworbenem von-Willebrand-Syndrom)
Direkte orale Thrombininhibitoren (Dabigatran = Pradaxa®)	meist innerhalb von 36 h (→ dann Thrombinzeit [TZ] normal bis leicht verlängert)	spezifisches Antidot: Idarucizumab = Praxbind®; 2 × 2,5 g	ggf. Dialyse (High-Flux-Filter); Cave: Rebound nach Ende der Dialyse? Aktivkohle (30–50 g) bei Einnahme des IIa-Inhib. < 2(–6) h
		Adjuvantien: DDAVP = Minirin® (0,3 µg/kg i.v.) plus Tranexamsäure (TxA = Cyclokapron®, 1 g oder 15 µg/kg i.v.); probatorisch: PPSB* (initial 25(–50) IE/kg i.v., ggf. + 25 IE/kg), [ggf. aktiviertes PPSB = FEIBA® (50–100 IE/kg i.v.; max. 200 IE/Kg/d) oder rFVIIa = NovoSeven® (90–100 µg/kg i.v.)]	alle experimentell (DDAVP bei erworbenem von-Willebrand-Syndrom)