

Universitätsklinik Ulm

Klinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. M. Georgieff

**Vergleich des initialen Gerinnungsmanagements
polytraumatisierter Patienten vor und nach Einführung
einer Arbeitsgruppe „Gerinnung“ an der
Universitätsklinik Ulm**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Nadine Gurrath

Heilbronn

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Claus-M. Muth

2. Berichterstatter: PD Dr. A. Formentini

Tag der Promotion: 14.11.2014

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Polytrauma.....	1
1.2 Gerinnung.....	2
1.3 Leitlinien und Arbeitsgruppe.....	3
1.4 Fragestellung.....	4
2 Material und Methoden.....	5
2.1 Patienten.....	5
2.1.1 Gruppeneinteilung.....	5
2.2 Patientenspezifische Parameter.....	7
2.2.1 Gemessene Werte.....	7
2.2.2 Blutprodukte und Medikamente.....	8
2.3 Statistik.....	8
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Gesamtkollektiv.....	9
3.1.1 Eckdaten.....	9
3.1.2 Blutgasanalysen.....	9
3.1.3 Laborwerte.....	12
3.1.4 Behandlung mit Blutprodukten und gerinnungsaktiven Substanzen..	15
3.1.5 Körpertemperaturen.....	25
3.1.6 ROTEM®.....	26
3.2 „Innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“.....	27
3.2.1 Eckdaten in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“.....	27
3.2.2 Blutgasanalysen in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“.....	27
3.2.3 Laborwerte in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“.....	29

3.2.4	Behandlung mit Blutprodukten und gerinnungsaktiven Substanzen in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“	31
4	Diskussion	39
4.1	Eckdaten und Ausgangswerte	41
4.2	Fünf Hauptveränderungen	42
4.2.1	Mehr Frischplasmen	42
4.2.2	Mehr Fibrinogen	47
4.2.3	Mehr Tranexamsäure	49
4.2.4	Weniger Kolloide	51
4.2.5	Mehr Calcium	53
4.3	Weitere Veränderungen	55
4.3.1	Hämoglobinwert und Erythrozytenkonzentrate	55
4.3.2	Thrombozyten.....	56
4.3.3	Körpertemperaturen.....	57
4.3.4	Azidose und Pufferlösungen	58
4.3.5	PPSB und NovoSeven®	60
4.3.6	ROTEM®.....	62
4.4	Bessere Gerinnung?	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Lebenslauf	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABC- Score	Assessment of Blood Consumption- Score
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
Ca ²⁺	Calcium
EK	Erythrozytenkonzentrat
erh.	erhalten
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FFP	Frischplasma
Hb	Hämoglobin
ISS	Injury Severity Score
n	Anzahl der Patienten
PPSB	„Prothrombinkonzentrat“
PTT	Activated partial thromboplastin time
PWH-Score	Prince of Wales Hospital-Score
ROTEM®	Rotationsthrombelastographie
SHT	Schädelhirntrauma
Tab.	Tabelle
TASH-Score	Trauma Associated Severe Hemorrhage-Score
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusion-related Acute Lung Injury
Tranexams.	Tranexamsäure
TRIS	Trisaminomethan

1 Einleitung

Wie das Statistische Bundesamt vor kurzem veröffentlicht hat, ist die Zahl der Verkehrstoten im Jahr 2011 erstmals seit 20 Jahren wieder angestiegen [68]. Insgesamt sind „äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität und Folgezustände äußerer Ursachen“ (nach ICD 10) bei den 15- bis unter 40-Jährigen seit Jahren mit Abstand die häufigsten Todesursachen [85].

Zu den Patienten, die intensivpflichtig über einen Schockraum in eine Klinik aufgenommen werden, liefert das deutsche Traumaregister weitere Zahlen [14]. Im Jahr 2010 waren die erfassten Patienten in 65 % der Fälle polytraumatisiert ($ISS \geq 16$) und hatten eine Letalitätsrate von 11,6 % [14]. Polytraumatisierte Patienten sterben in 40 % der Fälle durch eine massive Blutung, diese stellt damit nach dem schweren Schädel-Hirn-Trauma die zweit häufigste Todesursache dar [42]. Betrachtet man die potenziell vermeidbaren Todesursachen, so steht die unkontrollierte Blutung sogar an erster Stelle der Todesursachenstatistik [42, 68].

Das Gerinnungsmanagement beim Polytrauma ist auf Grund dieser Daten in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der aktuellen Forschung geraten. Eine große Zahl von Studien beschäftigt sich mit der Gabe von Blutprodukten, der Volumentherapie und Hämostase-Therapie. Im Jahr 2007 wurde zu diesem Thema eine europäische Leitlinie „Management of bleeding following major trauma“ veröffentlicht und im Jahr 2010 aktualisiert [68, 80]. Des Weiteren existiert inzwischen eine aktuelle S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, die einen ausführlichen Teil dem Gerinnungssystem widmet [12]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Umsetzung der europäischen Leitlinie von 2007 mit Hilfe einer Arbeitsgruppe „Gerinnung“ an der Universitätsklinik Ulm und somit mit dem Wandel des initialen Gerinnungsmanagements beim Polytrauma über die Zeit. Diese Umsetzung ist entscheidend für den Erfolg einer Leitlinie und folglich für eine erfolgreiche Behandlung schwerverletzter Patienten [57].

1.1 Polytrauma

Nach Tscherne und Trentz (1978) ist das Polytrauma eine gleichzeitig entstandene Verletzung mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen

lebensgefährlich ist. Zur Objektivierung der Verletzungsschwere wurden verschiedene Scores eingeführt. Der bekannteste ist der Injury Severity Score (ISS), der sich aus dem Abbreviated Injury Score einzelner Körperregionen berechnet [1]. Ein Polytrauma liegt nach allgemeiner Definition vor, wenn der ISS ≥ 16 ist. Diese Definition liegt auch der vorliegenden Arbeit zu Grunde.

1.2 Gerinnung

Wie bereits erwähnt, ist die massive Blutung eine der Hauptursachen für die Letalität von polytraumatisierten Patienten. Zu unterscheiden sind die Blutungen, die durch direkte Gefäßverletzungen entstehen und diffuse Blutungen, die auf Grund einer Gerinnungsstörung auftreten. Bei chirurgisch zugänglichen Blutungen aus größeren Gefäßen wird eine sofortige chirurgische Blutstillung empfohlen [12, 68]. Schwieriger sind die diffusen Blutungen, die keiner chirurgischen Blutungskontrolle zugänglich sind. Das Gerinnungssystem spielt bei diesen unkontrollierten Blutungen eine wesentliche Rolle. In diesem Zusammenhang wird die traumainduzierte Koagulopathie in der aktuellen Literatur als eigenständiges Krankheitsbild dargestellt [4, 11, 12, 42, 92]. Etwa ein Viertel bis ein Drittel der schwerverletzten Patienten haben bereits bei Eintreffen im Schockraum eine solche Koagulopathie [4, 36, 68, 89]. Pathophysiologisch entsteht durch Verlust und Verdünnung des vorhandenen Blutvolumens, sowie durch Verbrauch der Gerinnungsfaktoren die Koagulopathie, die durch Azidose und Hypothermie noch weiter verstärkt wird [4, 12, 27, 42]. Eine Beteiligung von Gewebeschädigung, Hypoperfusion und Inflammation im Rahmen des Traumas spielt ebenfalls eine Rolle [46]. Schockbedingte Hypoperfusion und Gewebeverletzung führen zu einer Hyperfibrinolyse, was einen wesentlichen Aspekt der traumaassoziierten Koagulopathie darstellt [74].

Eine klare und einheitliche Definition der traumainduzierten Koagulopathie fehlt bis heute. Maegele et al. definierten in einer Analyse des deutschen Traumaregisters 2007 das Vorliegen einer Koagulopathie bei Quick-Werten $< 70\%$ und/oder Thrombozyten < 100 Giga/l [44]. Die Klinik ist gekennzeichnet durch diffuse Blutungen aus Schleimhäuten, Wundflächen, Einstichstellen oder liegenden Magensonden und Blasenkathetern [12, 42].

Das Vorhandensein einer solchen Koagulopathie ist mit einer deutlich erhöhten Letalität verbunden [12, 42]. Daher stellt das initiale Gerinnungsmanagement in jedem Fall einen wichtigen Baustein bei der Behandlung polytraumatisierter Patienten dar.

1.3 Leitlinien und Arbeitsgruppe

Um die Therapie aktiv blutender Polytraumapatienten evidenzbasiert in der Praxis umsetzen zu können, wurden die oben genannten Leitlinien veröffentlicht. Leitlinien im Allgemeinen sind rechtlich nicht bindende Entscheidungshilfen auf wissenschaftlicher Grundlage und sollen die Behandlung von Patienten sichern und verbessern, Qualitätsschwankungen bei der Versorgung verringern und unnötige Maßnahmen vermeiden [59]. In dieser Arbeit wird der Einfluss der Veröffentlichung der europäischen Leitlinie „Management of bleeding following major trauma“ im Jahr 2007 auf das praktische Vorgehen bei der Behandlung polytraumatisierter Patienten untersucht [80]. Diese Leitlinie gibt insgesamt 26 evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des initialen Gerinnungsmanagements [80].

Um der großen Bedeutung einer effizienten Gerinnungstherapie Rechnung zu tragen, wurde am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2008 eine Arbeitsgruppe „Gerinnung“ ins Leben gerufen. Die Arbeitsgruppe besteht hauptsächlich aus Ärzten der Klinik für Anästhesiologie. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist das Ausarbeiten von konkreten Handlungsempfehlungen auf Basis aktueller Leitlinien und Literatur für das Gerinnungsmanagement von Patienten an der Universitätsklinik Ulm. Diese Handlungsanweisungen wurden intern für die im Schockraum tätigen Anästhesisten in den Verfahrensanweisungen Anästhesie sowie weiteren internen Mitteilungen der Klinik für Anästhesiologie veröffentlicht [19, 20, 21, 67].

Die vorliegende Arbeit soll retrospektiv Veränderungen im initialen Gerinnungsmanagement polytraumatisierter Patienten an der Universitätsklinik Ulm im zeitlichen Zusammenhang mit der Veröffentlichung der europäischen Leitlinie und der Einführung der Arbeitsgruppe „Gerinnung“ aufzeigen.

1.4 Fragestellung

Hat sich im Zeitraum von 2003 bis 2010 im Zusammenhang mit der Veröffentlichung einer europäischen Leitlinie und/oder der Einführung einer Arbeitsgruppe „Gerinnung“ das Gerinnungsmanagement am Universitätsklinikum Ulm geändert?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In diese retrospektive Studie wurden nach positivem Votum der Ethikkommission (Ethikantrag 153/12) 142 polytraumatisierte Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2010 über den Schockraum der Universitätsklinik Ulm aufgenommen wurden. Als polytraumatisiert galten Patienten mit einem ISS von mindestens 16. Die eingeschlossenen Patienten haben im Schockraum oder während einer direkt anschließenden ersten Operation mindestens ein Erythrozytenkonzentrat erhalten.

Einschlusskriterien:

1. Aufnahme über Schockraum der Universitätsklinik Ulm zwischen 01/2003 und 12/2010
2. ISS \geq 16
3. \geq 1 EK im Schockraum oder während der ersten Operation

Ausschlusskriterien:

1. Alter $<$ 18 Jahre
2. Tod im Schockraum/während der ersten Operation
3. Isoliertes SHT/intrazerebrale Blutung
4. Primärversorgung in einem anderen Krankenhaus

Von diesen Patienten wurden die im elektronischen Patientensystem gespeicherten Narkoseprotokolle, Laborwerte und Briefe gesichtet und die benötigten Daten extrahiert. Es interessierte der Zeitraum von Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten, sich an die Schockraumversorgung direkt anschließenden Operation.

2.1.1 Gruppeneinteilung

Für die Auswertung wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Abb. 1). Die erste Gruppe beinhaltet die Patienten, die von 1.1.2003 bis 13.2.2007 aufgenommen worden sind. Am 13.2.2007 ist die europäische Leitlinie „Management of bleeding following major trauma“ veröffentlicht worden [80]. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten, die im Zeitraum nach dieser

Veröffentlichung bis zum 16.7.2008 aufgenommen worden sind. Zu diesem Zeitpunkt fand das erste Treffen der Arbeitsgruppe Gerinnung am Universitätsklinikum Ulm statt. Die letzte Gruppe wird von den Patienten gebildet, die nach dieser Einführung der Arbeitsgruppe bis 31.12.2010 aufgenommen worden sind.

Des Weiteren wollten wir überprüfen, ob etwaige Änderungen im Transfusions- und Gerinnungsmanagement nur bei den Patienten evident werden, die vom Zeitpunkt der Aufnahme im Schockraum an dringlichen Transfusionsbedarf hatten. Deswegen wurde eine Untergruppe gebildet, die Patienten beinhaltet, die innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben. Sie wird in der weiteren Arbeit als „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ bezeichnet. Diese wurde wiederum in den drei Gruppen „vor Veröffentlichung europäische Leitlinie“, „nach Veröffentlichung europäische Leitlinie“ und „nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung“ ausgewertet. Sie besteht aus 63 Patienten, die sich wie in Abbildung 1 dargestellt auf die drei Auswertungsgruppen verteilen.

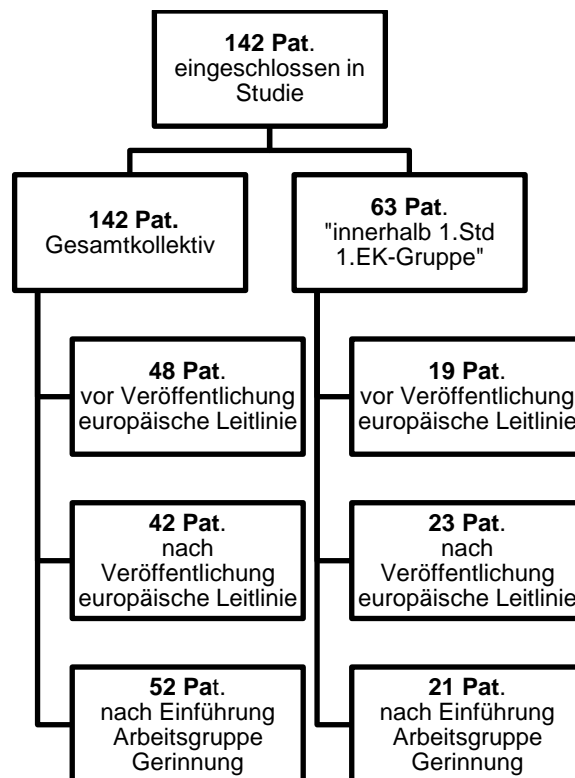


Abbildung 1: Organigramm der Gruppeneinteilung für die Auswertung der Studie,
Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Pat. = Patienten

2.2 Patientenspezifische Parameter

2.2.1 Gemessene Werte

2.2.1.1 Blutgasanalysen

Die Werte und Zeitpunkte der Blutgasanalysen wurden aus den handschriftlichen Protokollen der Anästhesie der Schockraumversorgung bzw. der ersten Operation übernommen. Von den gemessenen Werten interessierten der pH-Wert, der Wert des ionisierten Calciums in mmol/l, die Basenabweichung (BE) in mmol/l, der Laktatwert in mmol/l, der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck in mmHg und die Hämoglobinkonzentration in g/dl.

2.2.1.2 Laborwerte

Aus den Laborbefunden des Instituts für klinische Chemie wurden die Werte der Hämoglobinkonzentration in g/dl, die Thrombozytenanzahl in Giga/l ($10^9/l$), der Quick (Thromboplastinzeit, TPZ) in % eines Normalplasmas, die aPTT (activated partial thromboplastin time) in Sekunden und die Fibrinogenkonzentration (Bestimmung nach Clauss) in g/l berücksichtigt. Für die Berechnung der Zeitpunkte der Laborparameter wurden die Eingangszeit im Labor und die Zielvorgaben für die Bearbeitungszeiten des Instituts für klinische Chemie zu Grunde gelegt. Diese Zielvorgaben geben folgende Mindestzeiten ab Laboreingang vor:

- Blutbild: 5 min
- klinische Chemie: 15-20 min
- Gerinnung/Fibrinogen: 20-30 min

Bei den Patienten, bei denen eine Gerinnungsanalyse mit Hilfe einer Thrombelastometrie (ROTEM®) durchgeführt wurde, wurden der Zeitpunkt (dokumentierte Eingangszeit im Labor) der Analyse sowie alle gemessenen Parameter aus dem jeweiligen Laborbefund übernommen.

2.2.1.3 Körpertemperatur

Bei allen Patienten wurde der Zeitpunkt der ersten Temperaturmessung und der Verlauf der Körpertemperaturen bis zum Ende der ersten Operation aus dem Narkoseprotokoll übernommen. Die Art der Temperaturerfassung (Ohrthermometer, Nasen-Rachen-Sonde usw.) wurde nicht erfasst.

2.2.2 Blutprodukte und Medikamente

Es wurden die Gesamtzahl der pro Patient verwendeten Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate bis zum Ende der ersten Operation und der jeweilige Zeitpunkt der ersten Gabe aufgenommen.

In gleicher Art wurden auch die Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel (Hydroxyethylstärke-lösungen, Haes 6 %), hyperosmolarer-kolloidaler Volumenersatzmitteln (HyperHAES® 6 % in 7,2 % NaCl), Calcium, Fibrinogen und Tranexamsäure betrachtet.

Ferner interessierten auch die Gabe von Gerinnungsfaktoren wie PPSB, einem Konzentrat aus Prothrombin (II), Prokonvertin (VII), antihämophilem Faktor B (IX) und Stuart-Prower-Faktor (X), oder aktiviertem Faktor VII (rekombinantes Prokonvertin, NovoSeven®) und die Pufferung mit Trisaminomethan (TRIS) oder Natriumbicarbonat.

2.3 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics 19 von IBM und Microsoft Office Excel 2007 durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung bzw. bei fehlenden Voraussetzungen mit Hilfe des Medians und entsprechend grafisch mittels eines Box-and-Whisker-Plots beschrieben. Des Weiteren wurden zur Beschreibung die Patientenanzahlen absolut und prozentual verwendet.

Für die Berechnung der Signifikanzen wurden auf Grund fehlender Normalverteilung bzw. kleinen Stichproben nichtparametrische Tests verwendet. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde für verbundene Stichproben angewendet, der U-Test nach Mann und Whitney für unverbundene Stichproben. Für nominalskalierte dichotome Merkmale wurde der Chi²-Test mit Yates-Korrektur (Kontinuitätskorrektur, auf Grund der Stichprobengröße) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt getrennt für das Gesamtkollektiv sowie anschließend für die Untergruppe „innerhalb 1. Stunde 1. EK“.

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Eckdaten

Es wurden 142 Patienten im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2010 ausgewertet. Die Patienten waren zu 74,6 % männlich, 25,4 % waren weiblich. In den Gruppen vor und nach Veröffentlichung der europäischen Leitlinie lag das mediane Alter jeweils bei 41, nach Einführung der Arbeitsgruppe waren die Patienten mit 34 Jahren im Median am jüngsten (signifikanter Unterschied zur Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie, $p = 0,04$). Bei den medianen ISS Werten ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 1).

Tabelle 1: Medianes Alter und ISS in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, n = Anzahl der Patienten, ISS = Injury Severity Score

	Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
	vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 48	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 42	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 52
	Median	Median	Median
Alter [Jahre]	41	41	34
ISS	29	29	29

3.1.2 Blutgasanalysen

Blutgasanalysen waren bei 99,3 % aller Patienten im Narkoseprotokoll eingetragen. Unter den ersten Blutgasanalysen waren 93,6 % arterielle Blutgasanalysen. Bei 137 Patienten (96,5 %) wurden im Verlauf weitere Blutgasanalysen durchgeführt bzw. im Narkoseprotokoll eingetragen. Die letzten eingetragenen Blutgasanalysen waren zu 100 % arteriell. Im Folgenden werden nur die arteriellen Blutgasanalysen betrachtet.

Vergleichbarkeit der Gruppen

Zwischen den Werten der ersten Blutgasanalysen in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe gibt es keine

signifikanten Unterschiede (Tab. 2). Die Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie weist bei einigen Werten der ersten Blutgasanalyse signifikante Differenzen zu den anderen beiden Gruppen auf. Der initiale pH-Wert ist niedriger als in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie ($p = 0,001$), die Basenabweichung ist mit $-7,77$ mmol/l negativer als in den anderen beiden Gruppen ($p = 0,025$ bzw. $p = 0,007$) und der Hämoglobinwert ist mit $8,45$ g/dl niedriger als in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe (Mittelwert $9,7$ g/dl, $p = 0,024$).

Zeitspannen

Die erste Blutgasanalyse wurde nach einer medianen Zeit von 15 Minuten durchgeführt bzw. eingetragen. In der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe wurde die erste Blutgasanalyse früher eingetragen bzw. durchgeführt als in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie (Abb. 2).

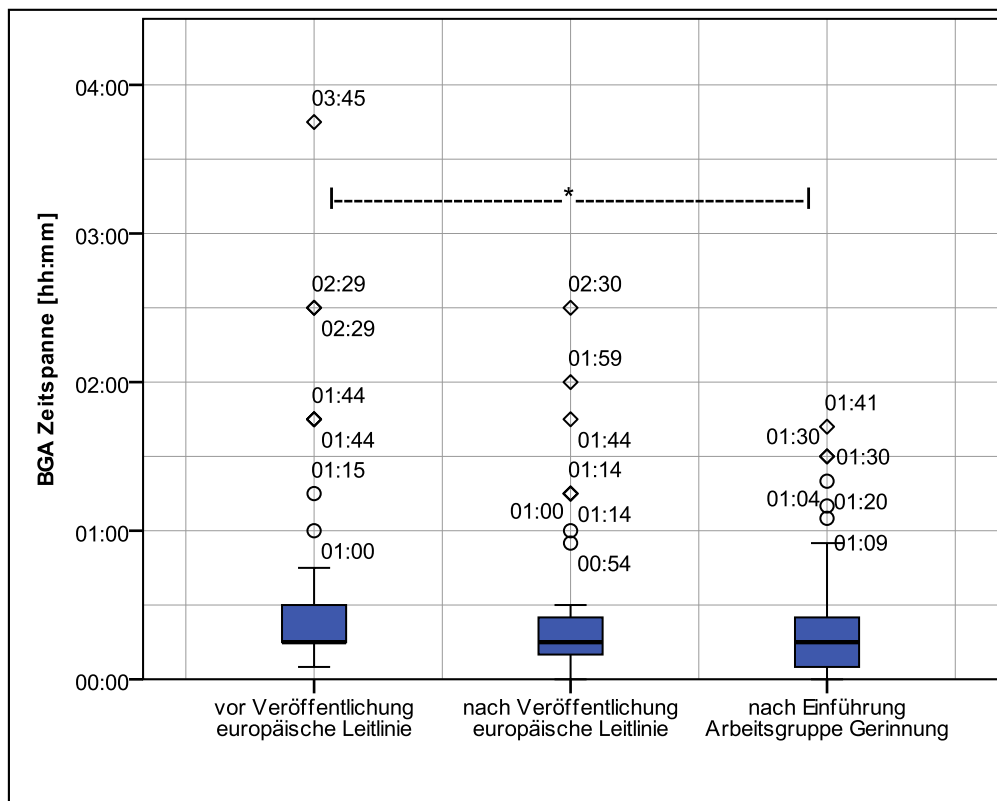


Abbildung 2: Zeitspanne bis zur ersten Blutgasanalyse in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied ($p = 0,011$), \circ = Ausreißer im Bereich $1,5 - 3 \times$ Interquartilsabstand, \diamond = Ausreißer im Bereich $> 3 \times$ Interquartilsabstand

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, BGA = Blutgasanalyse

Tabelle 2: Vergleich der Werte der ersten Blutgasanalyse und der letzten Blutgasanalyse in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* = signifikanter Unterschied zwischen dem Wert der ersten und letzten BGA, ¹p = 0,005, ²p = 0,003, ³p = 0,006, ⁴p = 0,003, ⁵p = 0,002, ⁶p = 0,003,

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, BE = Base Excess, Hb = Hämoglobin, BGA = Blutgasanalyse

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 48	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 42	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 52
		Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)
pH	erste BGA	7,30 (± 0,09)	Γ 7,23 (± 0,11)	Γ 7,27 (± 0,11)
	letzte BGA	7,30 (± 0,09)	L* ¹ 7,29 (± 0,12)	L* ² 7,31 (± 0,11)
Calcium [mmol/l]	erste BGA	Γ 1,14 (± 0,07)	1,14 (± 0,19)	1,11 (± 0,15)
	letzte BGA	L* ³ 1,04 (± 0,22)	1,04 (± 0,24)	1,08 (± 0,18)
BE [mmol/l]	erste BGA	-5,6 (± 3,8)	Γ -7,8 (± 4,4)	Γ -5,4 (± 4,5)
	letzte BGA	-5,1 (± 3,5)	L* ⁴ -4,9 (± 5,3)	L* ⁵ -2,9 (± 4,1)
Laktat [mmol/l]	erste BGA	2,5 (± 1,4)	3,4 (± 2,4)	3,1 (± 2,3)
	letzte BGA	2,7 (± 1,3)	4,4 (± 2,4)	3,2 (± 2,4)
Hb BGA [g/dl]	erste BGA	8,8 (± 2,8)	Γ 8,5 (± 2,4)	9,7 (± 2,5)
	letzte BGA	8,9 (± 1,5)	L* ⁶ 10,4 (± 2,0)	10,1 (± 1,7)

Veränderung der Werte

Der pH-Wert liegt in der letzten Blutgasanalyse in allen drei Gruppen in einem ähnlichen Bereich um 7,30 (Tab. 2).

Die zuletzt gemessene Basenabweichung in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe war mit -2,9 mmol/l absolut gesehen am wenigsten im negativen Bereich.

Die Calciumwerte sind bis zum Ende der ersten Operation in allen Gruppen abgefallen, der Abfall erreicht aber nur in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie Signifikanzniveau (Tab. 2).

Die Laktatwerte stiegen in allen drei Gruppen bis zur letzten Blutgasanalyse weiter an.

Die Hämoglobinwerte konnten in allen drei Gruppen erhöht werden, die absoluten Werte am Ende der ersten Operation sind in den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe höher als vor Veröffentlichung der Leitlinie und im Mittel jeweils über 10,0 g/dl.

3.1.3 Laborwerte

In 93,7 % aller Fälle ist ein initiales Labor im Schockraum bzw. während der ersten OP dokumentiert. Bei 57,0 % aller Patienten wurde während der Behandlung im Schockraum bzw. während der ersten Operation ein Verlaufslabor registriert.

Vergleichbarkeit der Gruppen

Die initialen Laborwerte sind innerhalb der drei Auswertungsgruppen weitgehend vergleichbar (Tab. 3). Lediglich der erste Hämoglobinwert in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie ist wie bei den Werten der Blutgasanalysen mit 8,72 g/dl signifikant niedriger als in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe ($p = 0,031$).

Zeitspannen

Bis zum Eingang der Proben im Zentrallabor verging in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie eine mediane Zeit von 26 Minuten, nach Veröffentlichung der Leitlinie 22 Minuten und nach Einführung der Arbeitsgruppe 16 Minuten. Die Zeitspanne vor Veröffentlichung der Leitlinie ist signifikant länger als in den anderen beiden Gruppen ($p = 0,012$ bzw. $p = 0,002$).

Bis das kleine Blutbild im Schockraum vorliegt, vergehen ab Laboreingang mindestens 5 Minuten. Für die Gerinnung und die Fibrinogen Bestimmung benötigt das Labor 20 - 30 Minuten. Somit dauerte es im Mittel 46 Minuten (nach

Einführung Arbeitsgruppe) bis 56 Minuten (vor Veröffentlichung Leitlinie) bis alle relevanten Laborparameter eines Patienten vorlagen.

Der Zeitpunkt des Verlaufslabors („letztes Labor“ bis zum Ende der ersten Operation) war nicht einheitlich.

Veränderung der Werte

Bis zum Ende der ersten Operation konnte der Hämoglobinwert in den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe auf durchschnittlich über 10,0 g/dl angehoben werden (Tab. 3). Vor Veröffentlichung der Leitlinie fiel der Hämoglobinwert ab (von 9,5 g/dl auf 8,8 g/dl).

Die Thrombozyten fielen in allen drei Gruppen im Verlauf ab, waren aber im letzten Verlaufslabor durchschnittlich jeweils über 100 Giga/l.

Die Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinien hatte den höchsten initialen Quick-Wert (Mittelwert 60,6 %) und die kürzeste initiale PTT mit durchschnittlich 45,2 sec (Tab. 3). Im letzten Verlaufslabor hatte diese Gruppe den niedrigsten Quick-Wert (Mittelwert 57,5 %) und die längste PTT mit durchschnittlich 53,4 sec.

Die Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe hatte initial die längste PTT (Mittelwert 48,9 sec). Beim letzten Labor war in dieser Gruppe der Quick-Wert mit im Mittel 63,9 % am höchsten und die PTT (Mittelwert 45,2 sec) am kürzesten. Im Vergleich zur Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie sind dies signifikant höhere Quick-Werte ($p = 0,047$) und eine signifikant kürzere PTT ($p = 0,004$).

In der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie wurde zum ersten Mal ein Fibrinogenwert bestimmt. Während in dieser Gruppe bei 21,4 % der Patienten eine Fibrinogenbestimmung im ersten Labor durchgeführt wurde, waren dies nach Einführung der Arbeitsgruppe 86,5 %. Zu Beginn der Behandlung hatten 44,4 % (nach Veröffentlichung der Leitlinie) bzw. 37,8 % (nach Einführung der Arbeitsgruppe) der Patienten Werte unter 1,5 g/l. In beiden Gruppen erhöhte sich die Fibrinogenkonzentration im Verlaufslabor.

Tabelle 3: Vergleich der Werte des ersten Labors und des letzten Labors in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* = signifikanter Unterschied zwischen dem Wert des ersten und letzten Labors, ¹p = 0,005, ^{2 3 4}p < 0,001

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, Hb = Hämoglobin, PTT = activated partial thromboplastin time

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 48	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 42	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 52
		Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)
Hb [g/dl]	erstes Labor	9,5 (± 2,9)	┐ 8,7 (± 1,9)	┐ 9,8 (± 2,5)
	letztes Labor	8,8 (± 2,1)	┐ ¹ 10,2 (± 1,3)	┐ ² 10,1 (± 1,3)
<hr/>				
Thrombozyten [Giga/l]	erstes Labor	┐ 173 (± 60)	┐ 179 (± 48)	┐ 162 (± 66)
	letztes Labor	┐ ² 106 (± 46)	┐ ³ 114 (± 51)	┐ ⁴ 106 (± 33)
<hr/>				
Quick [%]	erstes Labor	60,6 (± 25,4)	55,1 (± 18,2)	57,8 (± 21,5)
	letztes Labor	57,5 (± 14,4)	59,6 (± 10,0)	63,9 (± 13,0)
<hr/>				
PTT [sec]	erstes Labor	45,2 (± 28,4)	45,6 (± 21,1)	48,2 (± 38,0)
	letztes Labor	53,4 (± 16,9)	48,9 (± 23,2)	45,2 (± 20,1)
<hr/>				
Fibrinogen [g/l]	erstes Labor	nicht bestimmt	1,5 (± 0,5)	1,6 (± 0,6)
	letztes Labor	nicht bestimmt	1,9 (± 0,5)	1,8 (± 0,6)

3.1.4 Behandlung mit Blutprodukten und gerinnungsaktiven Substanzen

3.1.4.1 Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate

Betrachtet man die Anzahl der verabreichten Blutprodukte und die Zeitspannen bis zur ersten Gabe in den drei Auswertungsgruppen, so ergeben sich die Werte aus Tabelle 4.

Tabelle 4: Anzahl und Zeitspanne bis zur ersten Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentraten in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Frischplasma, TK = Thrombozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 48)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 42)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 52)
		Median	Median	Median
EK	Anzahl	4	7	5,5
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	01:30	01:00	01:18
FFP	Anzahl	4	8	4
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	01:30	01:15	01:19
TK	Anzahl	2	2	4
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	01:30	02:10	01:59

Erythrozytenkonzentrate

Die Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie hat mit einer medianen Anzahl von 4 weniger Erythrozytenkonzentrate erhalten als die anderen beiden Gruppen. Die Spannweite ist bei der gegebenen Anzahl an Erythrozytenkonzentraten in allen drei Gruppen groß, es gibt viele Ausreißer (Abb. 3). Die Dauer bis zum ersten Erythrozytenkonzentrat ist in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie median am längsten (01:30 h).

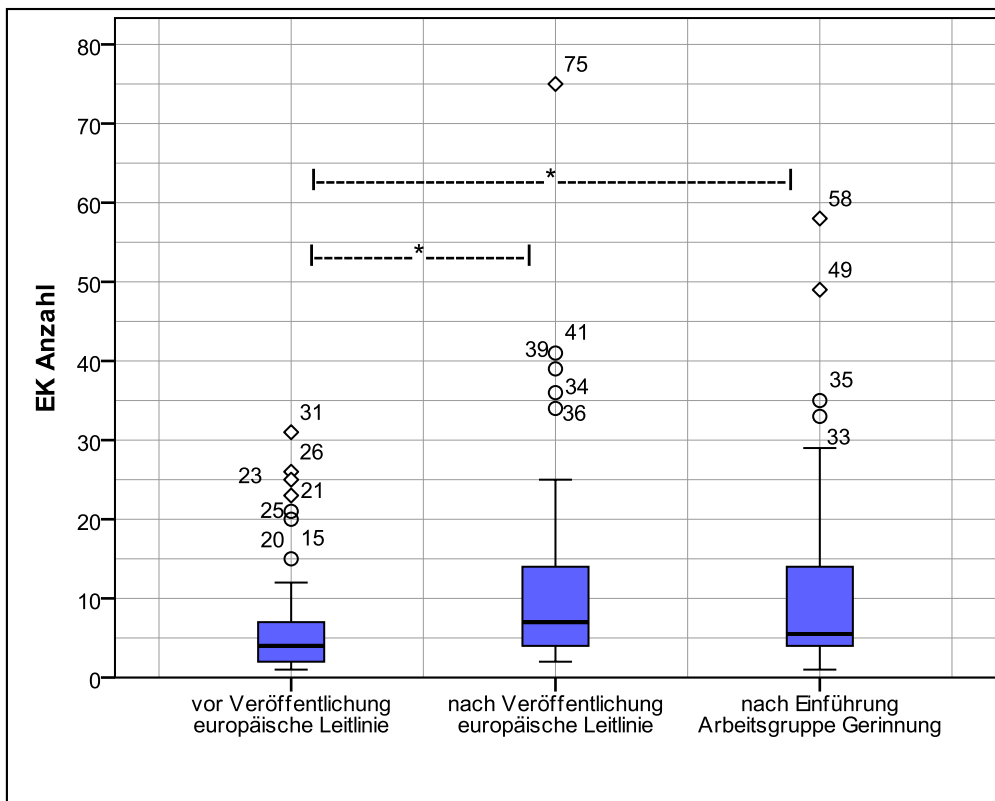


Abbildung 3: Anzahl Erythrozytenkonzentrate in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied, $p = 0,003$ (nach Veröffentlichung europäische Leitlinie), $p = 0,034$ (nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung), \circ = Ausreißer im Bereich 1,5 - 3 x Interquartilsabstand, \diamond = Ausreißer im Bereich > 3 x Interquartilsabstand

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, EK = Erythrozytenkonzentrat

Frischplasma

Die Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie hat mit einer medianen Anzahl von 8 am meisten Frischplasma erhalten. Wie bei den Erythrozytenkonzentraten ist die Spannweite in allen drei Gruppen groß, einzelne Patienten haben eine große Anzahl an Frischplasma erhalten (Abb. 4). Die Zeitspannen bis zur ersten Gabe waren in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie mit einer medianen Zeit von 1 Stunde 30 Minuten am längsten.

Der Anteil der Patienten, die Frischplasma erhalten haben, stieg in den verschiedenen Gruppen (Abb. 5). Vor Veröffentlichung der Leitlinie haben 64,6 % der Patienten Frischplasma erhalten, nach Veröffentlichung der Leitlinie stieg der Anteil auf 88,1 % der Patienten, nach Einführung der Arbeitsgruppe Gerinnung wurde der Anteil noch einmal größer (94,2 %).

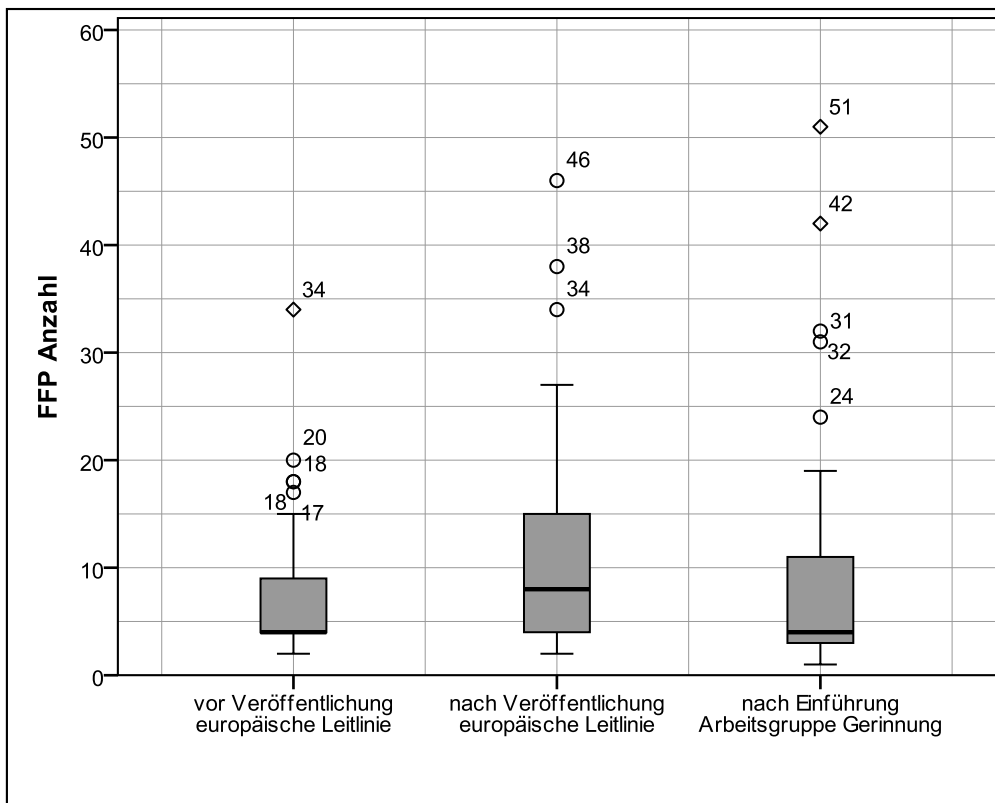


Abbildung 4: Anzahl Frischplasmen in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

○ = Ausreißer im Bereich 1,5 - 3 x Interquartilsabstand, ◇ = Ausreißer im Bereich > 3 x Interquartilsabstand

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, FFP = Frischplasma

Thrombozytenkonzentrate

Die Anzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate war in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe mit einer medianen Anzahl von 4 am größten (Tab. 4).

Der Anteil der Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, lag vor Veröffentlichung der Leitlinie bei 18,8 %, nach Veröffentlichung der Leitlinie stieg der Anteil auf 45,2 %, nach Einführung der Arbeitsgruppe Gerinnung lag er bei 40,4 % (Abb. 6).

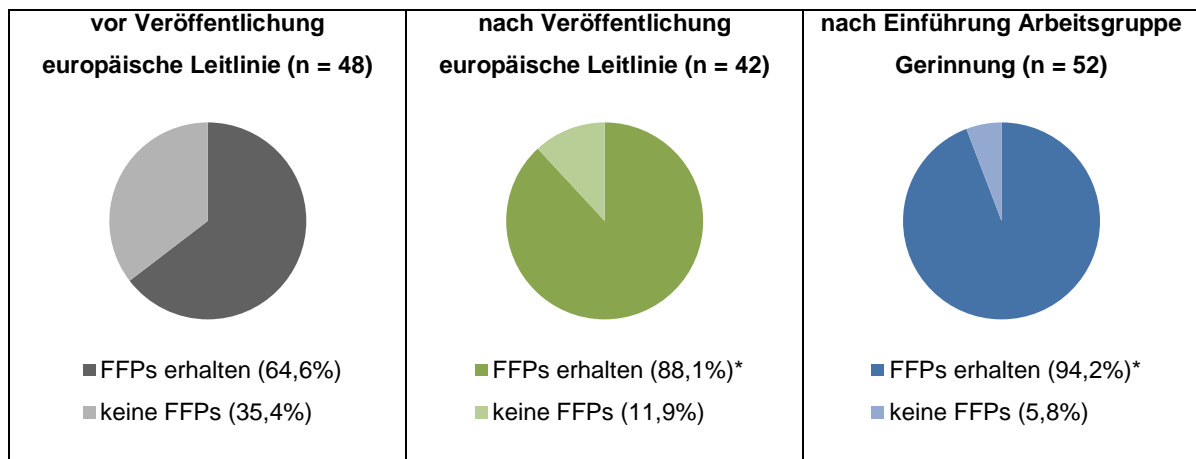


Abbildung 5: Anteil der Patienten, die Frischplasmen erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie, $p = 0,019$ (nach Veröffentlichung europäische Leitlinie), $p = 0,001$ (nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung)

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, FFP = Frischplasma

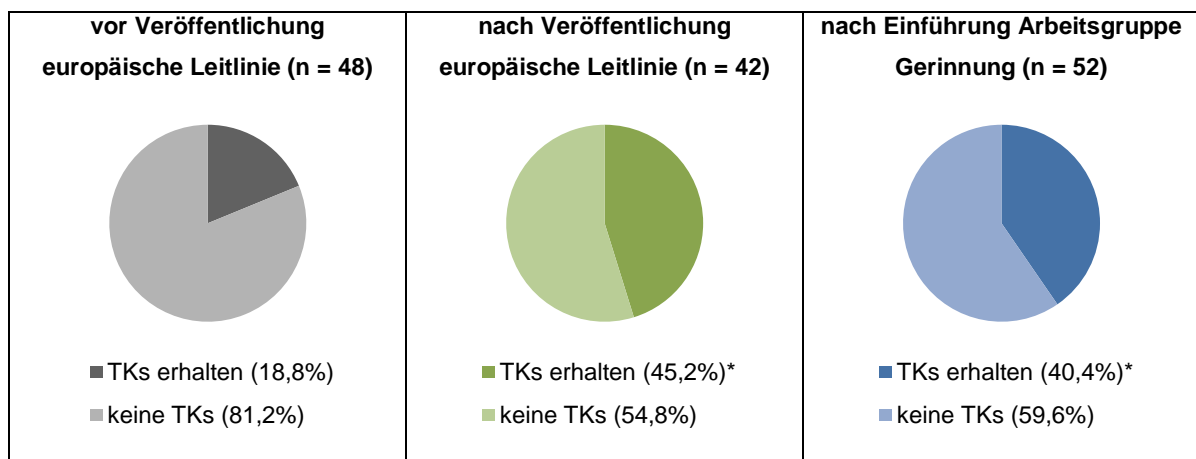


Abbildung 6: Anteil der Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie, $p = 0,013$ (nach Veröffentlichung europäische Leitlinie), $p = 0,032$ (nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung)

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, TK = Thrombozytenkonzentrat

Verhältnis Erythrozytenkonzentrate/Frischplasma

Das Verhältnis Erythrozytenkonzentrate/Frischplasmen bei Patienten, die mindestens fünf Erythrozytenkonzentrate erhalten haben, betrug in den drei Auswertungsgruppen immer ≥ 1 , das heißt es wurden im Schnitt immer mehr Erythrozytenkonzentrate verabreicht als Frischplasma (Tab. 5). Das höchste Verhältnis, die liegt in der Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie vor, hier wurden 1,5-mal mehr Erythrozytenkonzentrate verabreicht als Frischplasmen.

Tabelle 5: Verhältnis Anzahl Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrat bei Patienten, die ≥ 5 EKs erhalten haben

transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Frischplasma, TK = Thrombozytenkonzentrat

	Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv, Patienten mit ≥ 5 EKs (n = 76)		
	Vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 19)	Nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 30)	Nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 27)
Median EK: Median FFP: Median TK	9:6:0	9:9:2	14:11:2
Verhältnis EK: FFP	1,5:1	1:1	1,3:1

3.1.4.2 Volumenersatzmittel und hyperosmolare Lösungen

50,7 % der Patienten erhielten direkt bei Ankunft im Schockraum Kolloide bzw. eine kolloidale Lösung wurde bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Übergabe in den Schockraum bereits infundiert. Betrachtet man die verschiedenen Gruppen, so nahm die Menge der verwendeten Kolloide über die Zeit ab (Tab. 6, Abb. 8). Auch der Anteil an Patienten, die mit Kolloiden behandelt worden sind, nahm ab (Abb. 7). Nach Einführung der Arbeitsgruppe erhielten 73,1 % der Patienten Kolloide. Dies ist signifikant weniger als vor Veröffentlichung der Leitlinie (97,9 %, $p = 0,001$).

4,9 % aller Patienten erhielten zusätzlich zu den Kolloiden hyperosmolare, kolloidale Volumenersatzmittel (HyperHAES®, Tab. 6). HyperHAES® wurde nach durchschnittlich 15 Minuten verabreicht, wobei 57,1 % direkt bei Ankunft in den Schockraum bzw. bereits vorher HyperHAES® erhalten haben.

Tabelle 6: Kolloide und hyperosmolare kolloidale Lösungen in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 48)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 42)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 52)
Kolloide	Median [ml]	1500	1000	1000
Hyperosmolare Kolloide	Median [ml]	250	250	250

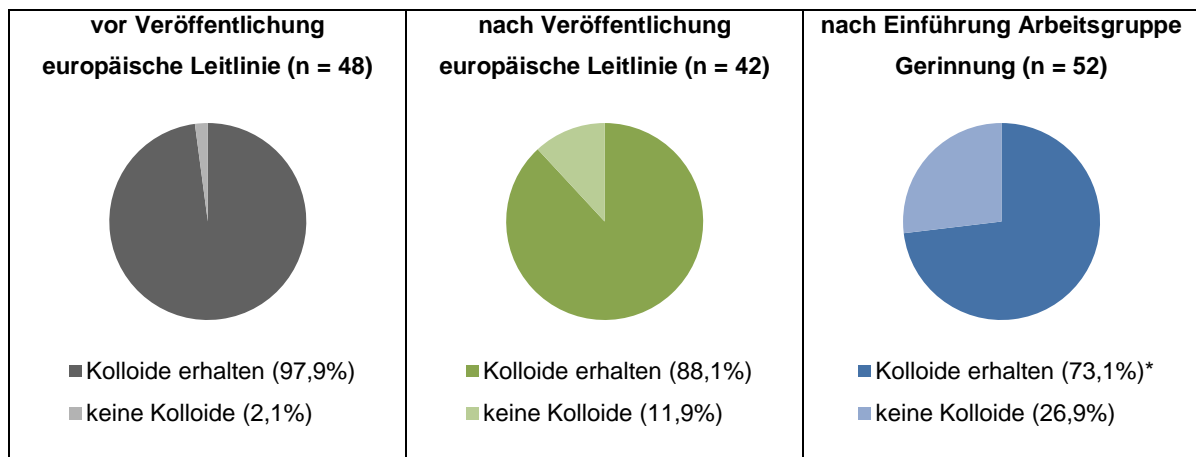


Abbildung 7: Anteil der Patienten, die Kolloide erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie, p = 0,001

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

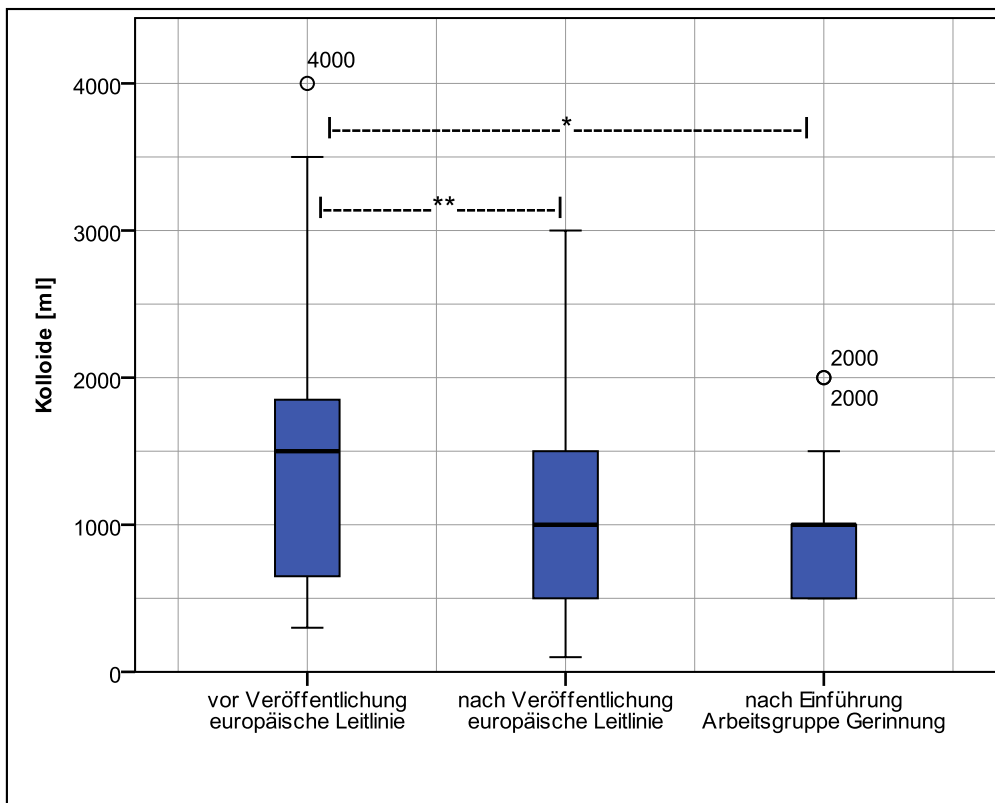


Abbildung 8: Menge Kolloide in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied $p = 0,01$, ** signifikanter Unterschied $p = 0,02$, \circ = Ausreißer im Bereich 1,5 - 3 x Interquartilsabstand

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation

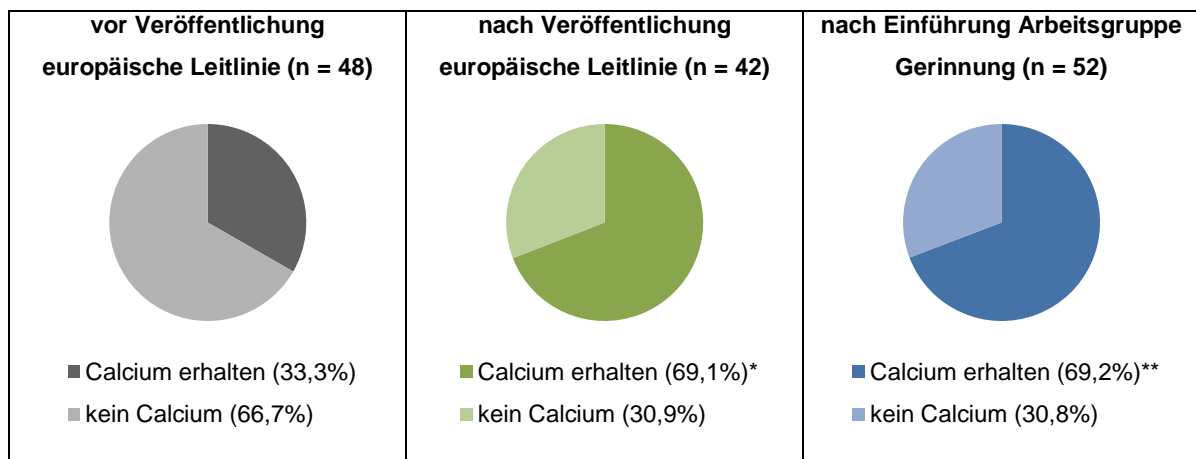
3.1.4.3 Calcium

Die Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie erhielt mit einer medianen Menge von 25 ml am wenigsten Calcium (Tab. 7). Der Anteil der Patienten, die Calcium erhalten haben, stieg über die Zeit (Abb. 9). In den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe erhielten 69 % der Patienten Calcium, was einen signifikanten Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie darstellt (33 %, $p = 0,001$ nach Einführung Arbeitsgruppe bzw. $p = 0,002$ nach Veröffentlichung Leitlinie).

Tabelle 7: Menge an verabreichtem Calcium in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 48)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 42)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 52)
Calcium	Median [ml]	25	40	30

**Abbildung 9: Anteil der Patienten, die Calcium erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs**

* signifikanter Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie p = 0,002

** signifikanter Unterschied zur Gruppe vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie p = 0,001

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

3.1.4.4 Fibrinogen und Tranexamsäure

Am 4.7.2007 und damit im Zeitraum nach Veröffentlichung der Leitlinie wurde zum ersten Mal Fibrinogen im Schockraum gegeben. In der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe Gerinnung erhielten mit 51,9 % signifikant mehr Patienten Fibrinogen als in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie (9,5 %, $p < 0,001$, Tab. 8, Abb. 10).

Die erste Fibrinogengabe erfolgte in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie nach einer medianen Zeit von 2 Stunden 27 Minuten, in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe nach 45 Minuten. 26 von 31 Patienten, die Fibrinogen erhalten haben, sind auch mit Tranexamsäure behandelt worden.

Tabelle 8: Fibrinogen und Tranexamsäure in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 48)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 42)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 52)
Fibrinogen	Median [g]	--	3,5	3,0
Tranexamsäure	Median [g]	--	1,0	1,0

Insgesamt wurde 38-mal Tranexamsäure an 35 Patienten verabreicht (24,6 % aller Patienten, Tab. 8). Über die Zeit betrachtet wurde am 29.1.2008 zum ersten Mal Tranexamsäure verwendet. Der Anteil der Patienten, die Tranexamsäure erhalten haben, ist in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe mit 51,9 % signifikant höher als nach Veröffentlichung der Leitlinie (16,7 %, $p = 0,001$, Abb. 11). Die erste Gabe erfolgte in beiden Gruppen nach einer medianen Zeit von 1 Stunde 10 Minuten

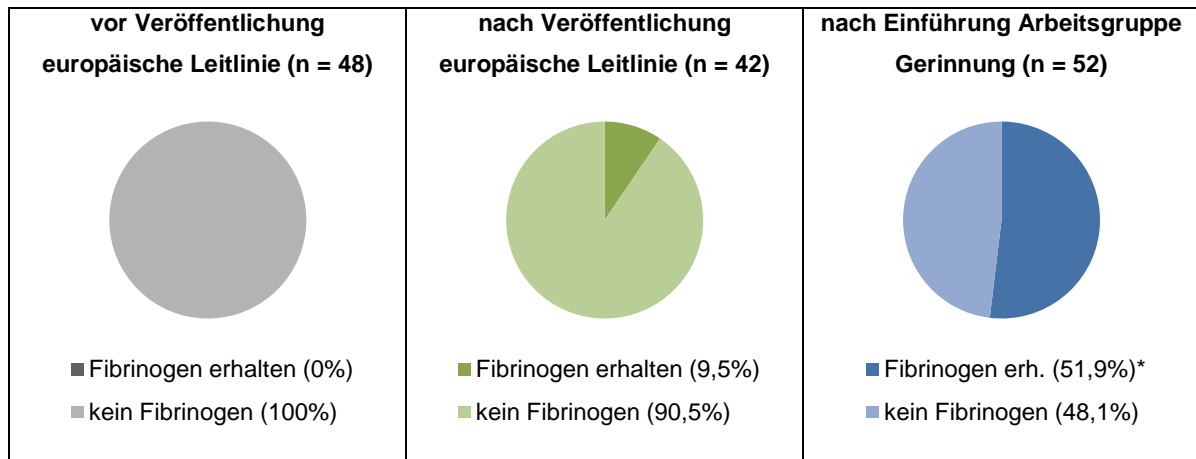


Abbildung 10: Anteil der Patienten, die Fibrinogen erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied zur Gruppe nach Veröffentlichung der europäischen Leitlinie $p < 0,001$

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, erh. = erhalten

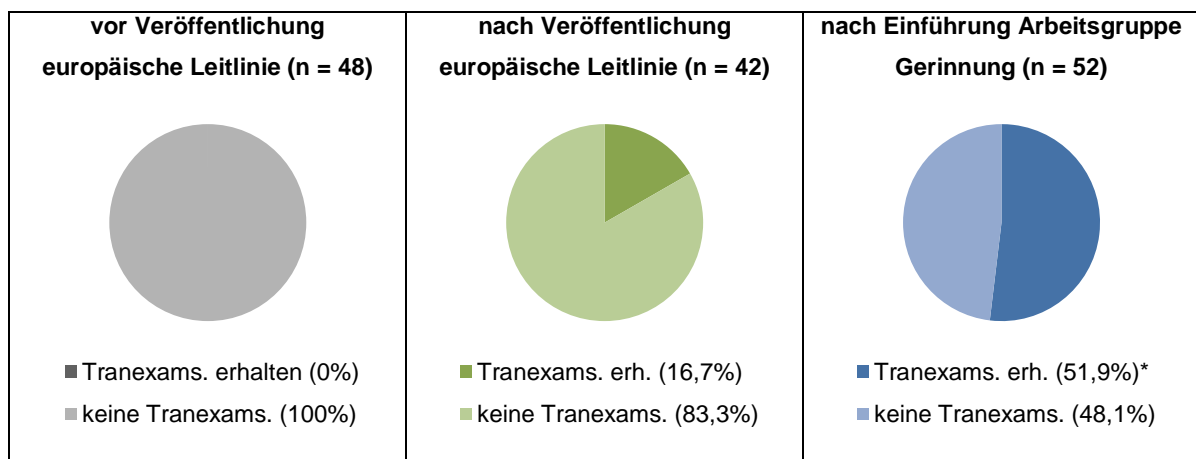


Abbildung 11: Anteil der Patienten, die Tranexamsäure erhalten haben in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

* signifikanter Unterschied zur Gruppe nach Veröffentlichung der europäischen Leitlinie $p = 0,001$

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, Tranexams. = Tranexamsäure, erh. = erhalten

3.1.4.5 Weitere Einzelfaktoren und Pufferung

Über die gesamte Zeit wurden drei Patienten mit dem Gerinnungsfaktoren-Konzentrat PPSB behandelt. Darunter waren zwei Patienten mit dokumentierter Marcumar-Dauertherapie. Vier Patienten sind über die gesamte Zeit mit aktiviertem Faktor VII (rekombinantes Prokonvertin, NovoSeven®) therapiert worden.

Zur Pufferung erhielten 19 Patienten (13,4 %) im gesamten Kollektiv während der Behandlung Natriumbikarbonat, 6 Patienten (4,2 %) erhielten Trisaminomethan TRIS.

Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten erfolgte hier keine weitere Auswertung.

3.1.5 Körpertemperaturen

Die Körpertemperatur wurde bei 76,1 % aller Patienten gemessen bzw. im Protokoll dokumentiert. Dieser Anteil ist über die drei Auswertungsgruppen weitgehend konstant (Tab. 9). Der Mittelwert der gemessenen initialen Temperaturen lag bei 35,1 °C, 19,4 % der gemessenen Temperaturen waren $\leq 34,0^\circ\text{C}$. Bei 72,5 % aller Patienten wurde die Temperatur im Verlauf gemessen, sie lag mit durchschnittlich 35,4°C leicht höher als initial. 9,7 % aller Patienten hatten zuletzt Körpertemperaturen $\leq 34,0^\circ\text{C}$. Die erste Temperatur wurde nach einer medianen Zeit von 1 Stunde 30 Minuten (vor Veröffentlichung Leitlinie/nach Einführung Arbeitsgruppe) bzw. 1 Stunde 45 Minuten (nach Veröffentlichung Leitlinie) gemessen bzw. in das Narkoseprotokoll eingetragen (Tab. 9).

Tabelle 9: Gemessene Körpertemperaturen und Zeitspannen bis zur ersten Messung in den Auswertungsgruppen des Gesamtkollektivs

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten

		Auswertungsgruppen Gesamtkollektiv (n = 142)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 48)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 42)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 52)
Erste gemessene Temperatur	Anzahl Patienten	37	33	38
	Prozent der Gesamtanzahl	77,1 %	78,6 %	73,1 %
	Mittelwert ± Standardabweichung [°C]	35,2 ± 1,1	34,6 ± 1,6	35,4 ± 1,2
Letzte gemessene Temperatur	Anzahl Patienten	35	32	36
	Prozent der Gesamtanzahl	72,9 %	76,2 %	69,2 %
	Mittelwert ± Standardabweichung [°C]	35,4 ± 1,4	35,2 ± 1,6	35,6 ± 0,9
mediane Zeitspanne bis zur ersten Temperaturmessung [hh:mm]		01:30	01:45	01:30

3.1.6 ROTEM®

Die Thrombelastographie wurde im Beobachtungszeitraum bei sechs Patienten durchgeführt, erstmalig am 30.7.2009. Die auf dem Laborblatt dokumentierte Eingangszeit der ROTEM® Befunde liegt bei durchschnittlich 2 Stunden 59 Minuten, der schnellste Befund ging nach 20 Minuten im Labor ein.

Alle Patienten, bei denen ein ROTEM® durchgeführt wurde, haben im Verlauf im Schockraum bzw. in der ersten Operation Tranexamsäure erhalten. Fünf der sechs Patienten haben Fibrinogen erhalten.

3.2 „Innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

63 Patienten (44,4 % aller Patienten) haben innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten. Die folgende Auswertung bezieht sich auf diese Patientengruppe.

3.2.1 Eckdaten in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Gruppen ist ungefähr gleich groß (Tab. 10). Wie schon im Gesamtkollektiv zu sehen war, ist die Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe median am jüngsten. Die ISS-Werte liegen zwischen median 29 (nach Veröffentlichung europäische Leitlinie) und 38 (nach Einführung Arbeitsgruppe).

Tabelle 10: Medianes Alter und ISS in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, n = Anzahl der Patienten, ISS = Injury Severity Score

	Auswertungsgruppen „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
	vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 19	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 23	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 21
	Median	Median	Median
Alter	38	44	35
ISS	34	29	38

3.2.2 Blutgasanalysen in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Vergleichbarkeit der Gruppen

Die initialen Werte der Blutgasanalyse sind zwischen den Gruppen weitgehend vergleichbar (Tab. 11). Die Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie hat auch in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ den niedrigsten pH-Wert (7,2) und die negativste Basenabweichung (-9,3 mmol/l). Die Ausgangswerte der pH-Werte, der Basenabweichungen und der Laktatwerte sind in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ in allen Auswertungsgruppen deutlich schlechter als im Gesamtkollektiv. Der niedrigste Ausgangs-Hämoglobinwert liegt nun mit 7,1 g/dl in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie vor.

Tabelle 11: Vergleich der Werte der ersten Blutgasanalyse und der letzten Blutgasanalyse in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

* = signifikanter Unterschied zwischen dem Wert der ersten und letzten BGA, ¹p = 0,011, ²p = 0,011, ³p = 0,035, ⁴p = 0,024, ⁵p = 0,019, ⁶p = 0,015, ⁷p = 0,019, ⁸p = 0,012

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, BE = Base Excess, Hb = Hämoglobin, BGA = Blutgasanalyse

		Auswertungsgruppen „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 19	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 23	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 21
		Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)
pH	erste BGA	7,28 (± 0,11)	Γ 7,20 (± 0,13)	Γ 7,21 (± 0,11)
	letzte BGA	7,26 (± 0,12)	L* ¹ 7,28 (± 0,15)	L* ² 7,27 (± 0,14)
Calcium [mmol/l]	erste BGA	Γ 1,12 (± 0,08)	1,14 (± 0,25)	1,10 (± 0,22)
	letzte BGA	L* ³ 0,92 (± 0,30)	0,96 (± 0,22)	1,04 (± 0,24)
BE [mmol/l]	erste BGA	-7,2 (± 4,3)	Γ -9,3 (± 4,9)	Γ -8,0 (± 5,3)
	letzte BGA	-6,4 (± 4,6)	L* ⁴ -5,8 (± 6,3)	L* ⁵ -3,9 (± 5,8)
Laktat [mmol/l]	erste BGA	3,2 (± 1,5)	Γ 4,2 (± 2,6)	4,4 (± 2,7)
	letzte BGA	3,2 (± 1,4)	L* ⁶ 5,1 (± 2,8)	4,4 (± 2,9)
Hb BGA [g/dl]	erste BGA	7,1 (± 3,0)	Γ 7,7 (± 2,4)	Γ 8,3 (± 2,5)
	letzte BGA	8,9 (± 2,0)	L* ⁷ 10,3 (± 2,3)	L* ⁸ 10,6 (± 1,8)

Veränderung der Werte

In den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe konnte der pH-Wert auf im Mittel 7,28 bzw. 7,27 erhöht werden (Tab. 11).

Die Basenabweichung konnte in diesen Gruppen ebenfalls signifikant auf -5,76 mmol/l bzw. -3,94 mmol/l erhöht werden ($p = 0,024$ bzw. $p = 0,019$).

Der Calciumwert fiel in allen drei Gruppen, ein signifikanter Abfall liegt nur in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie vor ($p = 0,035$).

Der Laktatwert blieb in den Gruppen vor Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe annähernd konstant, in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie erhöhte er sich auf 5,11 mmol/l.

Der Hämoglobinwert konnte in den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe auf durchschnittlich über 10 g/dl erhöht werden. Der Hämoglobinwert in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie ist signifikant niedriger als in den anderen beiden Gruppen ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,027$).

3.2.3 Laborwerte in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Vergleichbarkeit der Gruppen

Unter den ersten Laborwerten gibt es zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Wie schon in den Blutgasanalysen zu sehen war, liegt der niedrigste Hämoglobinwert mit 7,0 g/dl in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie vor.

Veränderung der Werte

Wie sich schon im Gesamtkollektiv abgezeichnet hat, liegt der Hämoglobinwert in den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe jeweils über 10 g/dl. Aber auch in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie wurde der Hämoglobinwert erhöht (von 7,0 g/dl auf 9,2 g/dl, Tab. 12), während der Wert im Gesamtkollektiv abfiel.

Die Thrombozytenzahl fiel in allen drei Gruppen ab. Der Durchschnittswert lag in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe um 100 Giga/l (112 bzw. 99 Giga/l).

Tabelle 12: Vergleich der Werte des ersten Labors und des letzten Labors in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

* = signifikanter Unterschied zwischen dem Wert des ersten und letzten Labors,
¹ p = 0,001, ² p = 0,017, ³ p = 0,006, ⁴ p = 0,017, ⁵ p = 0,008, ⁶ p = 0,028

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, Hb = Hämoglobin, PTT = activated partial thromboplastin time, EK = Erythrozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 19	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie n = 23	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung n = 21
		Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)	Mittelwert (± Standardabweichung)
Hb [g/dl]	erstes Labor	7,0 (± 2,8)	┐ 7,7 (± 1,7)	8,6 (± 3,1)
	letztes Labor	9,2 (± 3,2)	┐ ¹ 10,4 (± 1,2)	10,1 (± 1,4)
<hr/>				
Thrombozyten [Giga/l]	erstes Labor	┐ 150 (± 43)	┐ 170 (± 51)	┐ 141 (± 68)
	letztes Labor	┐ ² 90 (± 24)	┐ ³ 112 (± 63)	┐ ⁴ 99 (± 33)
<hr/>				
Quick [%]	erstes Labor	38,8 (± 26,0)	52,2 (± 19,0)	┐ 44,6 (± 20,6)
	letztes Labor	53,6 (± 8,0)	58,6 (± 9,8)	┐ ⁵ 59,9 (± 14,1)
<hr/>				
PTT [sec]	erstes Labor	67,5 (± 44,0)	52,6 (± 25,9)	70,9 (± 53,1)
	letztes Labor	62,0 (± 21,0)	50,4 (± 20,6)	51,9 (± 25,3)
<hr/>				
Fibrinogen [g/l]	erstes Labor	nicht bestimmt	1,3 (± 0,4)	┐ 1,3 (± 0,6)
	letztes Labor	nicht bestimmt	1,8 (± 0,5)	┐ ⁶ 1,8 (± 0,7)

Der Quick-Wert konnte in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe signifikant von 44,6 % auf 59,9 % erhöht werden ($p = 0,008$). Dies ist auch unter den Gruppen der höchste gemessene Durchschnittswert. Den niedrigsten Quick-Wert im Verlauf wies die Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie auf (54 %). Ebenso ist die PTT in dieser Gruppe mit 62 sec am längsten. Die Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe lagen um 50 sec (50,4 bzw. 51,9 sec).

Die Fibrinogenkonzentrationen konnten nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe erhöht werden.

3.2.4 Behandlung mit Blutprodukten und gerinnungsaktiven Substanzen in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

3.2.4.1 Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Für die Gesamtzahl und die Zeitspannen bis zur Verabreichung der ersten Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ ergeben sich die Werte aus Tabelle 13.

In dieser Untergruppe ergibt sich über die drei Gruppen hinweg eine kontinuierliche Steigerung der Anzahl an Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen. Mit median 16 Erythrozytenkonzentraten, 14 Frischplasmen und 4 Thrombozytenkonzentraten hat die Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe am meisten Blutprodukte erhalten (Tab. 14). Die Zeitspannen sind bei den Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen in dieser Gruppe ebenfalls am kürzesten (median 00:29 h bzw. 01:04 h). Die immer kürzer werdenden Zeitspannen bis zur ersten Gabe der Frischplasmen sind in Abbildung 12 dargestellt. Hier wird deutlich, dass die frühen Frischplasma Gaben, dargestellt durch die Minimalwerte (Anfang der unteren Whisker) und die unteren Quartile (Anfang der Box) von der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie hin zur Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe sich zu früheren Zeitpunkten verschieben.

Der Anteil der Patienten, die Frischplasmen erhalten haben, stieg von 78,9 % in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie auf 90,5 % in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe (Abb. 13).

Tabelle 13: Anzahl und Zeitspanne bis zur ersten Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentraten in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Frischplasma, TK = Thrombozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 19)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 23)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 21)
		Median	Median	Median
EK	Anzahl	6,0	12,0	16,0
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	00:29	00:39	00:29
FFP	Anzahl	6,0	12,0	14,0
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	01:14	01:15	01:04
TK	Anzahl	3,0	3,0	4,0
	Zeitspanne bis zur 1. Gabe [hh:mm]	01:29	01:34	01:36

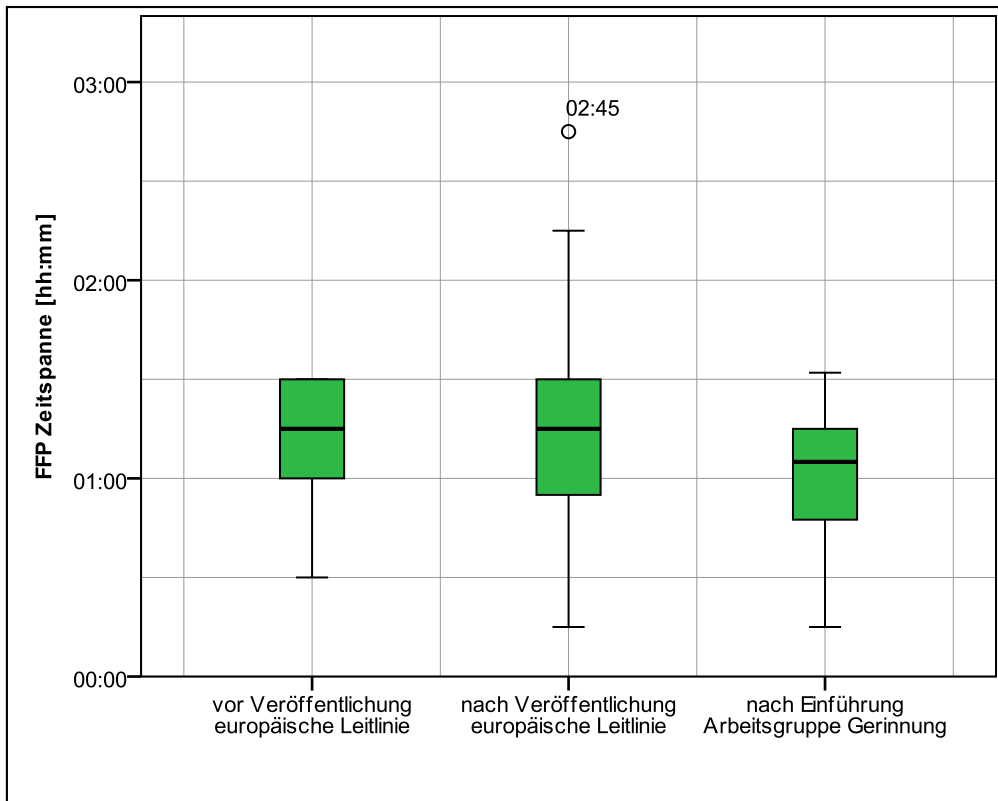


Abbildung 12: Zeitspannen bis zur ersten Gabe von Frischplasmen in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

○ = Ausreißer im Bereich 1,5 - 3 x Interquartilsabstand

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, FFP = Frischplasmen, EK = Erythrozytenkonzentrat

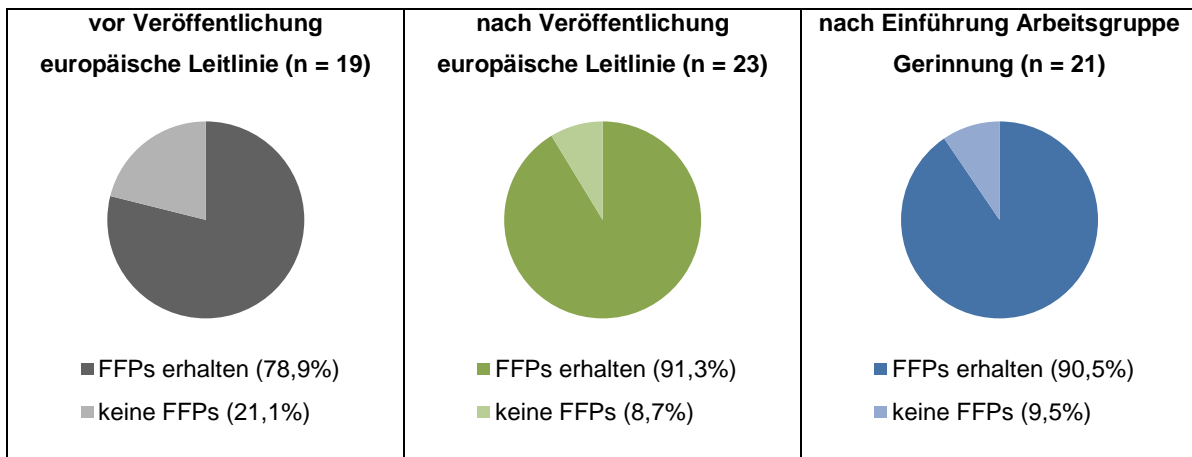


Abbildung 13: Anteil der Patienten, die Frischplasmen erhalten haben, in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, FFP = Frischplasma, EK = Erythrozytenkonzentrat

3.2.4.2 Volumenersatzmittel und hyperosmolare Lösungen in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Die mediane Menge an verwendeten Kolloiden war über die Gruppen hinweg konstant bei 1000 ml (Tab. 14).

Wie im Gesamtkollektiv lässt sich auch in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ zeigen, dass der Anteil an Patienten, die Kolloide erhalten haben, über die Zeit sinkt. Während vor Veröffentlichung der Leitlinie hier noch 100 % der Patienten Kolloide erhalten haben, haben in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe mit 62,0 % signifikant weniger Patienten Kolloide erhalten ($p = 0,009$, Abb. 14).

Die Patienten der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ erhielten im Beobachtungszeitraum keine hyperosmolaren kolloidalen Lösungen (Tab. 14).

Tabelle 14: Kolloide und hyperosmolare kolloidale Lösungen in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen „Innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 19)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 23)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 21)
Kolloide	Median [ml]	1000	1000	1000
Hyperosmolare Kolloide	Median [ml]	-	-	-

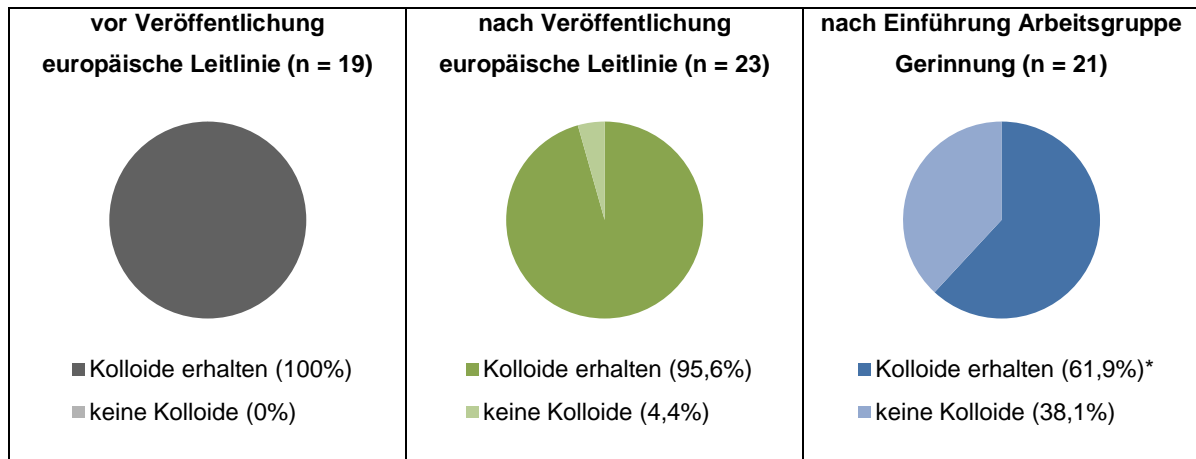


Abbildung 14: Anteil der Patienten, die Kolloide erhalten haben in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

* signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen, $p = 0,009$ (vor Veröffentlichung der Leitlinie), $p = 0,016$ (nach Veröffentlichung der Leitlinie)

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat

3.2.4.3 Calcium in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Die Patienten, die nach Einführung der Arbeitsgruppe aufgenommen worden sind, haben im Median am meisten Calcium erhalten (80 ml, Tab. 15). Auch ist hier der Anteil an Patienten, die Calcium erhalten haben, mit 85,7 % am höchsten. Anteil und Menge stiegen deutlich und kontinuierlich über die verschiedenen Gruppen bzw. über die Zeit (Tab. 15, Abb. 15).

Tabelle 15: Menge an verabreichtem Calcium in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen „Innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 19)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 23)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 21)
Calcium	Median [ml]	40	50	80

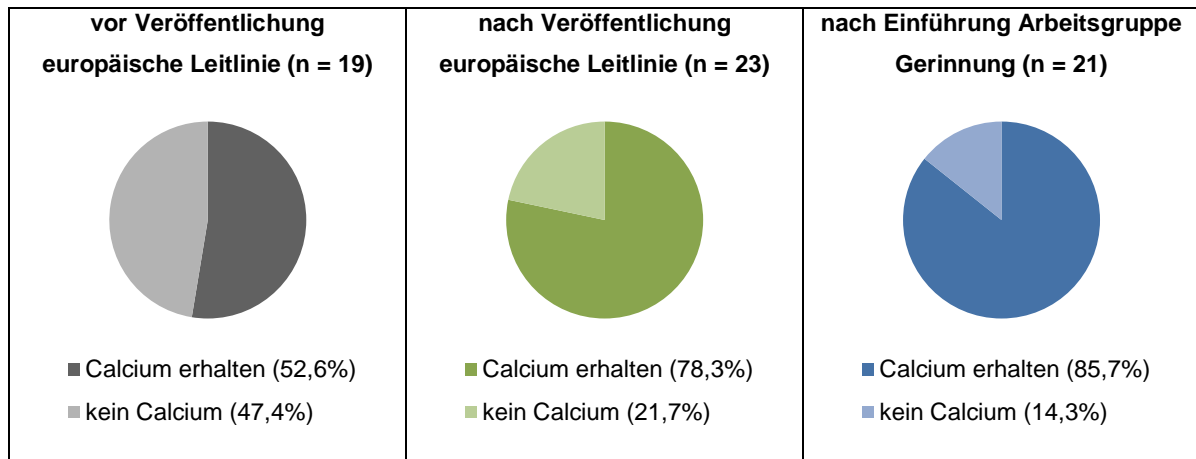


Abbildung 15: Anteil der Patienten, die Calcium erhalten haben in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat

3.2.4.4 Fibrinogen und Tranexamsäure in „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Der Anteil der Patienten, die mit Fibrinogen bzw. Tranexamsäure behandelt worden sind, stieg von 0 % in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie auf 72,2 % bzw. 57,1 % in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe (Abb. 16, Abb. 17). Beim Fibrinogen ist der Anteil in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe auch signifikant größer als nach Veröffentlichung der Leitlinie ($p < 0,001$).

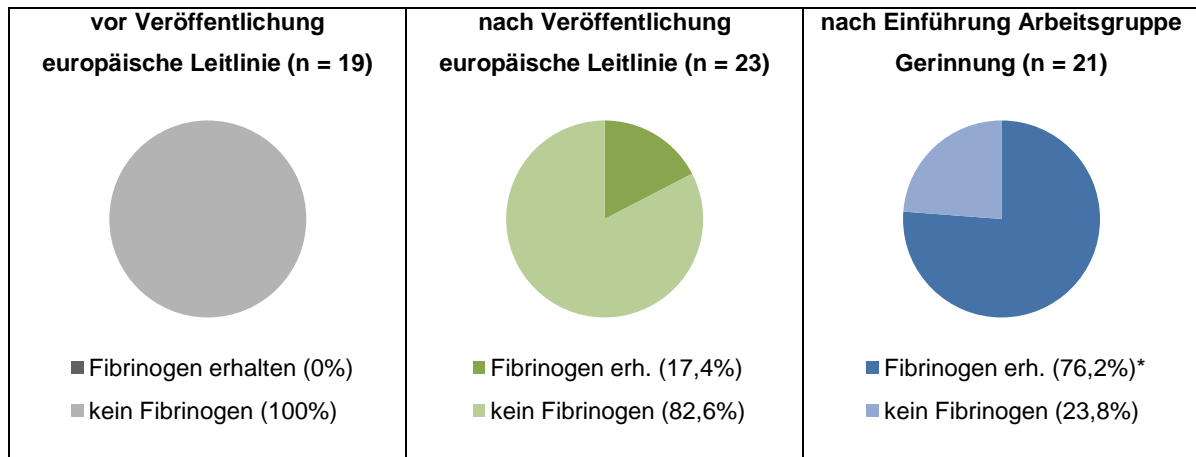
Die verabreichten Mengen unterschieden sich wenig (Tab. 16).

Die Zeitspanne bis zur ersten Gabe von Fibrinogen verkürzte sich von durchschnittlich 2 Stunden 27 Minuten in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie auf durchschnittlich 35 Minuten. Dies ist ein signifikanter Unterschied ($p = 0,018$).

Tabelle 16: Fibrinogen und Tranexamsäure in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, EK = Erythrozytenkonzentrat

		Auswertungsgruppen „Innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ (n = 63)		
		vor Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 19)	nach Veröffentlichung europäische Leitlinie (n = 23)	nach Einführung Arbeitsgruppe Gerinnung (n = 21)
Fibrinogen	Median [g]	--	3,5	4,0
Tranexamsäure	Median [g]	--	1,3	1,5

**Abbildung 16: Anteil der Patienten, die Fibrinogen erhalten haben in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“**

* signifikanter Unterschied zur Gruppe nach Veröffentlichung der europäischen Leitlinie, $p < 0,001$

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, erh. = erhalten

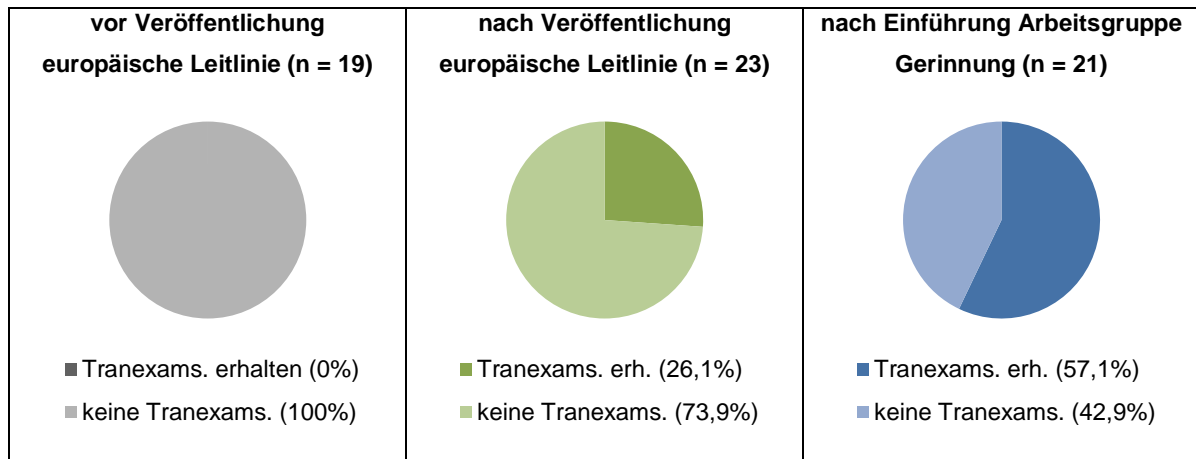


Abbildung 17: Anteil der Patienten, die Tranexamsäure erhalten haben in den Auswertungsgruppen der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“

Transfusionspflichtige Schockraumpatienten der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010, Beobachtungszeitraum ab Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der ersten Operation, n = Anzahl der Patienten, Tranexams. = Tranexamsäure, erh. = erhalten

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob sich eine Änderung des initialen Transfusions- und Gerinnungsmanagements bei polytraumatisierten Patienten in zeitlichen Zusammenhang mit dem Erscheinen einer europäischen Leitlinie bzw. mit der Einführung einer Arbeitsgruppe „Gerinnung“ am Universitätsklinikum Ulm bringen lässt.

Die Implementierung von Leitlinien in der Praxis wird in der aktuellen Literatur als ein wichtiger Faktor für den Erfolg einer Leitlinie gesehen [57]. Der retrospektive Ansatz dieser Arbeit ist für diese Fragestellung insofern gut geeignet, da beobachtend Unterschiede in der Behandlungsweise in der klinischen Realität über die Zeit aufgezeigt werden sollen.

Aus dem Vorteil, die klinische Realität beobachten zu können, ergibt sich jedoch die Problematik, dass es keinen definierten Zeitpunkt gibt, zu dem die Gerinnung in all ihrer Komplexität bei allen Patienten überprüft wurde. Einzig die bis zum Ende der ersten Operation zuletzt bestimmten Laborwerte und Blutgasanalysen können als Parameter für den Erfolg der Gerinnungstherapie herangezogen werden. Somit können hier zwar Veränderungen in der Behandlung aufgezeigt werden, müssen aber selbstverständlich mit der gebotenen Vorsicht und dem Wissen um die immanenten Limitierungen interpretiert werden.

Beobachtete Veränderungen im praktischen Management können natürlich auch nicht zwingend kausal auf die Einführung der Leitlinie bzw. der Arbeitsgruppe zurückgeführt werden. Zahlreiche weitere Faktoren, wie persönliche Erfahrungen oder Veröffentlichung weiterer Studien, können das Vorgehen beeinflusst haben.

Ziel war, diejenigen Patienten herauszufiltern, die deutlich instabil und mit kompromittierter Gerinnung im Schockraum ankamen und somit die Indikation zur Transfusion und Gerinnungsoptimierung möglichst sofort gestellt werden konnte. Mit den Einschlusskriterien Polytrauma ($ISS \geq 16$) und mindestens ein Erythrozytenkonzentrat im Schockraum/während der ersten Operation konnten Risikopatienten für die Entstehung einer Gerinnungsstörung identifiziert werden. Wie einleitend erwähnt, haben bei Eintreffen in den Schockraum etwa ein Viertel bis ein Drittel der schwerverletzten Patienten eine Koagulopathie [4, 36, 68, 89].

Bei der Auswertung fiel auf, dass im Gesamtkollektiv viele Patienten erst spät im Verlauf der Behandlung das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben. Diese Patienten waren zu Beginn der Behandlung vermutlich noch nicht in einem schweren hämorrhagischen Schock, die Gefahr einer Gerinnungsstörung war folglich nicht sehr hoch. Wir wollten diejenigen herausfiltern, die zu Beginn direkt transfusionspflichtig waren, deshalb wurde eine Untergruppe gebildet, die alle Patienten enthält, die innerhalb der ersten Stunde das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben.

Die Transfusionspflichtigkeit wurde nicht an Parametern wie dem Hämoglobinwert oder Hämatokrit festgemacht, da diese Werte in der akuten Phase zu stark vom präklinischen Volumenersatz abhängen. Bei einer deutlichen Verdünnung durch viel Volumenersatz in der Präklinik können die Werte falsch niedrig sein, eine Transfusion wäre dann trotz niedriger Werte unter Umständen gar nicht notwendig. Bei zu wenig Volumenersatz präklinisch können diese Werte noch normwertig sein, obwohl ein relevanter Blutverlust vorliegt. Der Zeitrahmen innerhalb der ersten Stunde wurde gewählt, um auszuschließen, dass die Logistik, d.h. wie schnell transfundiert werden kann, zum limitierenden Einschlusskriterium wird, da diese auch beurteilt werden sollte.

Der hämorrhagische Schock der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ lässt sich auch anhand weiterer Laborparameter verdeutlichen. In der Literatur wird, um das Ausmaß der Blutung und des Schocks abschätzen zu können, die Bestimmung des Serumlaktats und des Base Excess empfohlen [68, 80]. In der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ waren die Laktatwerte über die komplette Zeit hinweg initial höher als im Gesamtkollektiv. Die Base Excess Werte waren in dieser Gruppe in der ersten durchgeführten Blutgasanalyse am negativsten. Eine Untergruppe nur mit den Einschlusskriterien deutlich negativer Base Excess und/oder sehr hoher Laktatwert wurde nicht gebildet, da die Patientenzahl hierfür zu klein war.

Weitere gängige Parameter für die Abschätzung eines Schockes sind Blutdruck und Puls sowie der daraus berechnete Schockindex. Diese Messwerte wurden in der Studie jedoch nicht berücksichtigt, da eine großzügige Volumensubstitution vor Eintreffen im Schockraum mit z.B. Kolloiden den Schockindex normalisiert, das Gerinnungssystem aber massiv kompromittiert haben könnte.

Als weitere Möglichkeit den Schockzustand eines Patienten einzuschätzen, wäre noch die zentralvenöse Sättigung (ScVO₂) bzw. die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (avDO₂) zu nennen, die aber in der vorliegenden Studienpopulation in der Initialphase nicht routinemäßig bestimmt wurden.

4.1 Eckdaten und Ausgangswerte

Bezüglich der Eckdaten sind die einzelnen Gruppen vergleichbar. Die Patienten nach Einführung der Arbeitsgruppe sind zwar jünger als in den anderen beiden Gruppen, das mediane Alter liegt jedoch insgesamt innerhalb eines Bereiches von 34 – 44 Jahren, die Schwankung dürfte damit für unsere Auswertung klinisch nicht relevant sein.

Der ISS als Parameter für die Verletzungsschwere ist im Gesamtkollektiv median konstant bei 29, in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ liegt er in einem Bereich von 29 – 38 Punkten. Der ISS beruht wie eingangs erwähnt auf dem Abbreviated Injury Score, welcher Punkte von 1 (geringfügig verletzt) bis 5 (kritisch, lebensbedrohlich verletzt) für die Verletzungsschwere einzelner Körperregionen vergibt. Die Körperregionen, die in den ISS eingehen, sind Kopf/Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen/kleines Becken, Extremitäten/Becken und allgemeine Verletzungen wie Schürfungen oder Verbrennungen [1]. Aus den Quadraten der Punktzahlen der drei am schwersten verletzten Regionen errechnet sich der ISS, die maximale Punktzahl ist 75. Die Schwankungen dieses anatomisch geprägten Scores haben im vorliegenden Ausmaß auf das Gerinnungssystem vermutlich keine wesentlichen klinischen Auswirkungen.

Auch die Gruppengrößen sind annähernd gleich groß.

Die ersten Laborwerte und Blutgasanalysen sind innerhalb der verschiedenen Gruppen ebenfalls vergleichbar. Die Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie bietet einige Ausreißer. So sind hier der erste pH-Wert, die Basenabweichung und der Hb-Wert im Gesamtkollektiv signifikant schlechter als in den anderen beiden Gruppen. Auch in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ fällt diese Gruppe durch schlechtere pH- und BE-Werte auf.

Die Zeiten, bis die ersten Blutgasanalysen bzw. Laborwerte im Schockraum vorliegen, haben sich tendenziell verkürzt. So zeigen unsere Daten, dass in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe median nach 15 Minuten die erste

Blutgasanalyse vorlag, nach medianen 16 Minuten gingen die Blutproben im Labor ein, während dies vor Veröffentlichung der Leitlinie rund 10 Minuten später geschah.

Die angesprochenen Einschränkungen in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie sollte beachtet werden, insgesamt scheinen vor allem die Gruppen vor Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe aber gut vergleichbar.

4.2 Fünf Hauptveränderungen

An Hand der Daten lassen sich im Wesentlichen fünf Hauptveränderungen in der Behandlung über die Zeit nachweisen. Es werden mehr Frischplasmen verabreicht, weniger Kolloide, mehr Calcium, mehr Fibrinogen und mehr Tranexamsäure. Diese fünf Punkte werden im Folgenden näher diskutiert.

4.2.1 Mehr Frischplasmen

Der Anteil an Patienten, die Frischplasmen erhalten haben, stieg kontinuierlich. Im Gesamtkollektiv haben nach Einführung der Arbeitsgruppe mit 94,2 % signifikant mehr Patienten Frischplasmen erhalten, als vor Veröffentlichung der Leitlinie (64,6 %). Auch nach Veröffentlichung der Leitlinie war der Anteil mit 88,1 % im Vergleich zur Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie signifikant größer. In der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ ist die Steigerung auch kontinuierlich nachzuvollziehen, hier ist die Zunahme jedoch nicht signifikant ist. Dies liegt daran, dass hier der Anteil der mit Frischplasmen behandelten Patienten schon vor Veröffentlichung der Leitlinie mit 78,9 % größer war. Das heißt, schon vor Veröffentlichung der Leitlinie haben Patienten, die früh Transfusionsbedarf hatten, verhältnismäßig mehr Frischplasmen bekommen.

Dass Frischplasmen einen positiven Effekt auf die Gerinnung haben und zu einer Massivtransfusion zwingend „dazu“ gehören, ist allgemein akzeptiert. Bei massiven Blutungen wird der Gebrauch von Frischplasmen in den meisten Leitlinien deshalb empfohlen [68], auch wenn der Beweis eines besseren Outcomes in prospektiven Studien bisher nicht erbracht werden konnte [84]. Betrachtet man die Gabe von Frischplasmen im Zusammenhang mit Erythrozytenkonzentraten, so sehen zumindest retrospektive Studien aus dem zivilen aber auch dem militärischen Bereich ein besseres Überleben der Patienten

bei einem höheren FFP zu EK-Verhältnis [29, 31, 52, 83, 88]. Dies ist vor allem zu sehen bei Patienten, die eine Massivtransfusion benötigen [2, 46] und unabhängig von den initialen Laborparametern wie der INR [5]. Es wird in der Regel ein ausgewogenes Verhältnis empfohlen [12, 46, 62, 79]. Bei Patienten, deren Risiko eine Massivtransfusion zu benötigen nicht sehr hoch ist, ist die Studienlage nicht eindeutig. Diese Patienten mit niedrigem Massivtransfusions-Risiko haben bei einem hohen FFP zu EK-Verhältnis eine höhere Inzidenz von Multiorganversagen [2]. Betrachtet man jedoch nicht nur das Risiko, eine Massivtransfusion zu benötigen, sondern retrospektiv die tatsächlich gegebenen Mengen an Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen, so scheinen auch Patienten, die nur 4 - 10 Erythrozytenkonzentrate benötigt haben, einen Überlebensvorteil vom hohen FFP zu EK-Verhältnis zu haben [88]. Es gibt bis heute nur wenige Versuche, eine prospektive, randomisierte Studie zu diesem Thema durchzuführen. Nascimento et al. arbeiten in Kanada an einer Studie, die ein festes 1 : 1 : 1 Verhältnis von EK : FFP : TK mit einem durch Laborparameter gesteuerten Vorgehen vergleicht. Bisher konnten jedoch nur 18 Patienten eingeschlossen werden, die praktische Umsetzung des Studiendesigns erweist sich als schwierig [56]. Die Frage nach dem optimalen FFP zu EK-Verhältnis muss also noch abschließend geklärt werden. Es scheint sich jedoch abzuzeichnen, dass im Rahmen einer Massivtransfusion ein hohes FFP zu EK-Verhältnis günstig ist. Bei Patienten, die nur ein oder zwei Erythrozytenkonzentrate benötigen, ist zu diskutieren, ob eventuelle Nachteile der Frischplasmen Gabe wie höhere Inzidenz von ARDS und Multiorganversagen nicht überwiegen.

In den vorliegenden Daten schwankt das FFP zu EK-Verhältnis bei Patienten, die mindestens 5 Erythrozytenkonzentrate erhalten haben, über die Zeit nicht signifikant. Es liegt zwischen 1 : 1 und 1 : 1,5. Damit liegen die Werte innerhalb der aktuellen Grad B Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung“ [12]. Die europäische Leitlinie von 2007 gibt zu diesem Verhältnis noch keine Empfehlungen [80].

Frischplasmen können auch eine Reihe von Nachteilen mit sich bringen. Bekannt sind zum Beispiel pulmonale Probleme, wie erhöhte Inzidenz von akuten Lungenschäden (ALI), ARDS und transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz (TRALI) [7, 9, 82]. Weiter ist ein höheres Risiko für das

Auftreten von Multiorganversagen beschrieben [91], darüber hinaus ist die FFP Gabe, wie die Gabe von Blutprodukten im Allgemeinen, mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden [70]. Zudem besteht die Gefahr der Volumenüberladung, da eine große Menge an Frischplasmen nötig ist, um die Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren im Patienten signifikant zu erhöhen [18]. Die benötigte Menge an Frischplasmen, um beim polytraumatisierten Patienten eine ausreichende Konzentration der Gerinnungsfaktoren zu erreichen, ist schwierig festzulegen. Vermehrter Verbrauch, Verdünnung und schlechte Rahmenbedingungen, wie Azidose und Hypothermie, beeinflussen die Faktorenaktivitäten und führen zu großen interindividuellen Schwankungen [18, 41].

In den vorliegenden Daten fällt weiter auf, dass in der Gruppe, die innerhalb der ersten Stunde Erythrozytenkonzentrate erhalten hat, nach Einführung der Arbeitsgruppe eine höhere Gesamtanzahl an Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen verabreicht wurde. Im Mittel wurden hier 16 Erythrozytenkonzentrate und 14 Frischplasmen verabreicht, was eine deutliche Steigerung zur Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie darstellt (je 6 Erythrozytenkonzentrate und Frischplasmen). Man kann insgesamt wohl schlussfolgern, dass der Trend zu einem aggressiveren Transfusionsverhalten geht.

Um die Notwendigkeit einer Massivtransfusion verlässlich voraus zu sagen, gibt es aktuell Versuche, einen verlässlichen Score zu implementieren, wie z.B. der in Deutschland entwickelte TASH Score [95], der 2011 aktualisiert wurde [45]. Weitere Scoringsysteme sind der PWH- Score (entwickelt am Prince of Wales Hospital, HongKong) oder der ABC- Score (Assessment of Blood Consumption). All diese Scores werden in aktuellen Studien mit dem Ziel verglichen, den Score mit der höchsten Sensitivität, Spezifität und Praktikabilität zu identifizieren [3, 53]. Leider ließ sich aus den vorhandenen Daten keiner dieser Scores berechnen. In den TASH-Score gehen z.B. sieben Variablen ein, der systolische Blutdruck, Geschlecht, Hämoglobin, Ergebnis FAST, Herzfrequenz, Base Excess und komplexe Extremitäten- oder Becken-Frakturen [95].

Die Einführung eines solchen Scores an der Universitätsklinik Ulm wäre ein denkbarer Ansatz, um so jene Patienten frühzeitig zu identifizieren, die tatsächlich

eine Massivtransfusion benötigen. Zum einen könnten dadurch direkt standardisierte Behandlungsabläufe für die Entscheidung zu Massivtransfusionen bzw. zu keiner Massivtransfusion gestartet werden. Zum anderen könnte die Zeitspanne bis zur Bereitstellung aller nötigen Blutprodukte eventuell verringert werden.

Ein standardisierter Behandlungsablauf im Sinne eines Massivtransfusionsprotokolls mit einem festgelegten Verhältnis von Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen sollen die Organisation und das Zeitmanagement bei Massivtransfusionen verbessern. So zeigten sich in einer Studie aus den USA durch Anwendung eines Massivtransfusionsprotokolls mit einem Verhältnis von Erythrozytenkonzentraten zu Frischplasmen von 1,5 : 1 eine signifikant verringerte Sterbewahrscheinlichkeit und ein signifikant niedrigerer Verbrauch von Blutprodukten [8]. Die Einführung standardisierter Behandlungsabläufe in die Traumaversorgung verbessert allgemein die Versorgung der Patienten und damit die Mortalität. An der Universitätsklinik Ulm besteht bisher kein solches Protokoll. Für die Einführung eines derartigen Protokolls müssten zunächst auch die Indikationen klar sein, das heißt: welche Patienten benötigen wann eine Massivtransfusion?

Die lange Zeitspanne bis zur Bereitstellung der Blutprodukte ist vor allem dadurch bedingt, dass das benötigte Frischplasma zunächst aufgetaut werden muss, was 30 - 40 Minuten in Anspruch nimmt. In den vorliegenden Daten war der Zeitpunkt bis zu ersten Transfusion von Frischplasmen nicht signifikant schwankend. Im Mittel verging jedoch mindestens eine Stunde, bis Frischplasma verabreicht wurde. In der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ konnte ein leichter Trend zu früheren Transfusionen über die Zeit aufgezeigt werden. Es ist zu diskutieren, ob bei einigen Patienten, vor allem denen, die innerhalb der ersten Stunde schon Erythrozytenkonzentrate erhalten haben und in der Folge massiv transfusionspflichtig waren, die frühere Gabe von Frischplasmen vorteilhaft wäre. Während sich in der europäischen Leitlinie von 2007 zum Zeitpunkt der Frischplasmengabe noch keine genaue Angabe findet (Spahn, et al., 2007), empfiehlt die aktuelle Leitlinie mit dem Grad 1 B die möglichst unverzügliche Behandlung mit Frischplasmen [68]. Grundlage sind hier wieder die Studien, die eine geringere Mortalität für ein 1 : 1 Verhältnis von Erythrozytenkonzentraten zu

Frischplasmen aufzeigen. In den ersten Stunden ist auf Grund der Verzögerung durch das Auftauen der Frischplasmen ein 1 : 1 Verhältnis nur schwer einzuhalten.

Bei von der Leitstelle als kreislaufinstabil angekündigten Polytraumapatienten wird in Einzelfällen bereits vor Eintreffen der Patienten im Schockraum universell einsetzbares AB-Plasma aufgetaut. Häufig sind jedoch bei Eintreffen im Schockraum instabile Patienten aufgrund der sich erst auf der Fahrt entwickelten Verschlechterung nicht entsprechend angekündigt oder es hat sich bei kurzen Zufahrtswegen durch die eventuell noch erfolgte Voranmeldung kein großer Zeitvorteil ergeben. Überlegenswert wäre hier eventuell eine verbesserte Kommunikation zwischen dem präklinisch tätigen Arzt und dem weiterversorgenden Intensivmediziner durch ein direktes Arzt-Arzt-Gespräch. Informationen über den Zustand des Patienten könnten so ohne Umweg über die Leitstelle direkt weitergegeben werden.

Weiter könnte lyophilisiertes Plasma eine in Betracht zu ziehende Alternative sein. Lyophilisiertes Plasma wird bisher an der Universitätsklinik Ulm nicht verwendet. In Deutschland stellt der Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes solch ein gefriergetrocknetes Plasma unter dem Namen LyoPlas N her. Der zeitintensive Schritt des Auftauens entfällt, da das gefriergetrocknete Plasma lediglich aufgelöst werden muss und somit innerhalb weniger Minuten zur Transfusion bereit steht. Im Vergleich zu gefrorenem Frischplasma ist die klinische Wirksamkeit laut Blutspendedienst nicht eingeschränkt [15]. In einer kürzlich durchgeführten Studie an Schweinen erwies sich das lyophilisierte Plasma als dem herkömmlichen gefrorenen Frischplasma nicht unterlegen [38]. Bisher gibt es aber nur wenige weitere Studien zum Gebrauch von gefriergetrocknetem Plasma, hauptsächlich aus dem militärischen Bereich. Eine französische Studie befasst sich mit der Sicherheit und den Anwendungsgebieten von lyophilisiertem Plasma und beschreibt das Plasma als sicher und auch in zivilen Bereich anwendbar [69]. Trotzdem sind hier zweifelsohne weitere Studien notwendig, um zu zeigen, ob die Zeitersparnis, die Wirksamkeit von lyophilisiertem Plasma und die Kosten der Therapie insgesamt einen Vorteil für den Patienten im Vergleich zu gefrorenem Frischplasma ergeben.

Eine weitere Überlegung ist die Verwendung von einzelnen Gerinnungsfaktoren an Stelle von Frischplasmen. Nienhaber publizierte 2011 eine Matched Pair

Analyse mit 36 Patienten, bei der eine reine Faktorensubstitution mit der Gabe von Frischplasmen verglichen wurde. Hier zeigten sich unter anderem eine geringere Inzidenz von Multiorganversagen in der Faktorensubstitutionsgruppe sowie ein geringerer Transfusionsbedarf insgesamt in dieser Gruppe [58]. Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied feststellbar. Außer dem Fibrinogen spielt in unseren Daten die Einzelfaktorensubstitution, wie weiter unten noch diskutiert wird, eine untergeordnete Rolle.

4.2.2 Mehr Fibrinogen

Fibrinogen spielt im Rahmen der Blutgerinnung als Faktor I und Endglied der Gerinnungskaskade eine zentrale Rolle. Aus Fibrinogen entsteht mit Hilfe von Calcium und Thrombin Fibrin, welches polymerisiert und das Grundgerüst eines Thrombus bildet. Fehlt Fibrinogen, so fehlt das Grundnetz und somit die Stabilität des Thrombus. Außerdem hat Fibrinogen bei der Thrombozytenaggregation eine wichtige Funktion [42]. Im Rahmen einer Blutung erreicht Fibrinogen als erster Gerinnungsfaktor den kritischen Bereich [27, 81]. Aus diesen Gründen ist das Fibrinogen in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der aktuellen Forschung geraten. Es gibt inzwischen die klaren Empfehlungen, die Fibrinogenkonzentration bei blutenden Patienten standardmäßig im ersten Labor mitzubestimmen [42, 81, 92]. Die frühe Bestimmung von Fibrinogen erlaubt auch Rückschlüsse auf das Risiko einer massiven Blutung [39]. Der kritische Bereich scheint bei einer Fibrinogenkonzentration unter 1,5 g/l zu beginnen [12, 19]. Die Bundesärztekammer sieht in ihrer Querschnittsleitlinie eine Konzentration von 1 g/l als kritischen Bereich an [81]. Die Messung des Fibrinogenspiegels im Labor nach Applikation von Kolloiden kann in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode falsch hoch ausfallen [12, 42, 81, 92]. Am Universitätsklinikum Ulm wird die turbidimetrische Bestimmung an einem Gerinnungsautomaten nach Clauss durchgeführt [33], diese photooptische Messung wird durch Kolloide beeinträchtigt [50]. Kolloide werden, wie weiter unten diskutiert wird, beim blutenden Polytraumapatienten nach wie vor eingesetzt. Somit ist dies ein relevanter und zu beachtender Effekt.

In der vorliegenden Studie wurde in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe bei 86,5 % eine Fibrinogenbestimmung durchgeführt. Dies ist eine

deutliche Steigerung zu den anderen beiden Gruppen. Vor Veröffentlichung wurde noch bei keinem Patienten Fibrinogen bestimmt.

Die gemessenen Werte waren zu einem großen Teil (44,4 %) im Bereich unter 1,5 g/l. Ob diese 1,5 g/l auch Trigger zur Substitution sein sollten, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt. Die europäischen Leitlinien von 2007 empfehlen eine Substitution unter 1 g/l [80]. In der aktualisierten Version von 2010 wurden die Grenzwerte auf 1,5 g/l - 2 g/l angehoben, die Stärke der Empfehlung ist mit jeweils 1 C für beide Grenzwerte eher gering [68, 80].

Wie die Bestimmung des Fibrinogens im Labor, erfolgte auch die Substitution von Fibrinogen zum ersten Mal in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie. Ebenfalls mit der Häufigkeit der Fibrinogenbestimmung korrelierend ist der Anteil an Patienten, die Fibrinogen erhalten haben, gestiegen. In der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ haben mit 76,2 % (51,9 % im Gesamtkollektiv) nach Einführung der Arbeitsgruppe signifikant mehr Patienten Fibrinogen erhalten, als nach Veröffentlichung der Leitlinie (17,4 %, 9,5 % im Gesamtkollektiv). Vor Veröffentlichung der Leitlinie wurde kein Fibrinogen verwendet. Auch der Zeitpunkt bis zur ersten Gabe verschob sich zu früheren Werten (02:27 h vor Veröffentlichung Leitlinie, 00:45 h nach Einführung Arbeitsgruppe).

Die Gabe von Fibrinogen wird von einigen Autoren auch prophylaktisch ohne eine vorliegende Fibrinogenbestimmung empfohlen [92]. Eine Fibrinogensubstitution ist schnell durchführbar, sicher und effektiv, es muss im Gegensatz zu gefrorenem Frischplasma nicht zuerst zeitaufwändig aufgetaut werden [93]. Da Fibrinogen aus Spenderplasma hergestellt wird, besteht jedoch die Möglichkeit einer Infektion oder allergischen Reaktion. Dieses Risiko wird in der Literatur als gering eingestuft [39]. Auch thrombembolische Ereignisse scheinen bei der Verwendung von Fibrinogen nicht signifikant häufiger aufzutreten [17]. Die Vorteile einer Verwendung von Fibrinogen konnten Fenger-Eriksen et al. 2008 aufzeigen. Nach Fibrinogen Substitution verbesserten sich Quick und aPTT signifikant, der Verbrauch an EKs, FFPs und TKs reduzierte sich signifikant [26]. Eine signifikant bessere Gerinnung in Form von verbesserten Laborwerten konnte auch in einer spanischen Studie 2008 gezeigt werden [25]. Schöchel et al. untersuchten in einem retrospektiven Ansatz die ROTEM® gesteuerte primäre Verwendung von

Fibrinogen, ergänzt durch die Gabe von PPSB, und erzielten damit eine signifikant niedrigere Mortalität, als durch gängige Trauma-Scores vorausgesagt [72].

Die an den vorliegenden Daten ablesbare Entwicklung zur vermehrten Fibrinogengabe dürfte also positiv zu werten sein. Hier scheint vor allem auch die eingeführte Arbeitsgruppe einen Einfluss zu haben. Die signifikant häufigere Fibrinogenbestimmung und Verabreichung verdeutlicht dies. Dass die Verwendung von Fibrinogen zu einem geringeren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasmen oder Thrombozytenkonzentraten führt, wie in der Literatur beschrieben, lässt sich in unseren Daten allerdings nicht nachvollziehen.

4.2.3 Mehr Tranexamsäure

Tranexamsäure findet schon seit langem Verwendung in der Therapie von Gerinnungsstörungen, ist aber erst in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Therapie der traumainduzierten Gerinnungsstörung gekommen. Tranexamsäure ist ein synthetisches Lysin-Analogon, welches die Lysinbindungsstelle an Plasminogen besetzt und damit die Aktivierung zu Plasmin hemmt. Das Fibringerüst des Thrombus kann somit nicht abgebaut werden, der Thrombus bleibt also stabil. Das freie Plasmin kann aber weiterhin wirken, weshalb die Wirkung nicht sofort eintritt. Das schneller wirkende Aprotinin, welches 2007 wegen kardiovaskulärer und renaler Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, war ein direkter Plasmininhibitor [64].

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen CRASH-2-Studie mit über 20 000 Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität bei massiv blutenden Traumapatienten durch die Applikation von Tranexamsäure [78]. Diese Ergebnisse stellten die Gabe von Tranexamsäure auf eine fundierte wissenschaftliche Basis. Bereits vor Veröffentlichung der CRASH-2-Studie wurde eine prophylaktische Gabe von Tranexamsäure bei massiv blutenden Traumapatienten diskutiert, auf Grund fehlender Evidenz jedoch nicht uneingeschränkt empfohlen [68]. Im militärischen Bereich konnte die 2012 veröffentlichte MATTERS-Studie von Morrison et al. die Ergebnisse der CRASH-2-Studie bestätigen. Auch hier ergab sich bei Massivtransfusionen eine signifikant niedrigere Mortalität unter Verwendung von Tranexamsäure [54]. Bei diesen positiven Aspekten zur Verwendung der Tranexamsäure beschäftigten sich

Pusateri et al. 2013 mit den Wissenslücken und dem weiteren Forschungsbedarf. So wird unter anderem diskutiert, dass thrombembolische Ereignisse unter Tranexamsäure gehäuft auftreten könnten und der optimale Behandlungszeitpunkt noch unklar sei [64].

Ist nachgewiesen, dass eine Hyperfibrinolyse vorliegt, also das Fibrin vermehrt durch Plasmin abgebaut wird, so wird die Gabe von Tranexamsäure in mehreren Publikationen klar empfohlen [68, 92, 42]. 2006 konnte in einer Studie aus Österreich eine Hyperfibrinolyse bei Patienten mit ISS-Werten > 30 in etwa 20 % der Fälle durch eine Thrombelastographie bereits im Schockraum nachgewiesen werden [71]. Bei Auftreten einer Hyperfibrinolyse ist die Letalität mit 80 % innerhalb der ersten 48 Stunden sehr hoch [34]. Goldstandard für den Nachweis einer Hyperfibrinolyse ist die Thrombelastometrie [11, 12, 36, 74].

Vergleicht man diese Studienlage mit den Ergebnissen aus den vorliegenden Daten, so kann man feststellen, dass die Gabe von Tranexamsäure ähnlich wie die Fibrinogensubstitution in den letzten Jahren sprunghaft zugenommen hat. Nach Einführung der Arbeitsgruppe haben unter den Patienten, die innerhalb der ersten Stunde Erythrozytenkonzentrate bekommen haben, 57,1 % Tranexamsäure erhalten (51,9 % im Gesamtkollektiv). Im Vergleich dazu waren es in der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie nur 26,1 % (16,7 % im Gesamtkollektiv), vor Veröffentlichung der Leitlinie 0 %. Am 24.11.2008 gab es durch das Universitätsklinikum Ulm eine offizielle Mitteilung zur Antifibrinolyse mit Tranexamsäure mit dem Hinweis, dass eine prophylaktische Gabe erwogen werden kann [19]. Eine solche prophylaktische Gabe ist bei den Patienten der hier vorliegenden Studie hauptsächlich durchgeführt worden. Da nur bei sechs Patienten eine ROTEM® Analyse durchgeführt wurde, erfolgte die Gabe der Tranexamsäure bei den restlichen 84,2 % blind bzw. prophylaktisch. Die sechs Patienten mit ROTEM® Analyse haben alle Tranexamsäure erhalten.

Soweit aus den Protokollen ersichtlich wurde in Ulm die Tranexamsäure als Einmalgabe verabreicht. Die Menge lag bei fast 70 % der Patienten bei 1 g. Damit entspricht das Vorgehen den Empfehlungen aus den Verfahrensanweisungen des Universitätsklinikums [19]. Eine weitere Verabreichung über einen Perfusor über einen längeren Zeitraum nach der Bolusgabe wird in den Verfahrensanweisungen als Möglichkeit erwähnt, wurde aber bei den vorliegenden Patienten nicht

durchgeführt. Das Patientenkollektiv der CRASH-2- Studie erhielt nach der Gabe von 1 g Tranexamsäure als Kurzinfusion über 10 Minuten nochmals 1 g über 8 Stunden und erreichte damit die bereits erwähnte signifikante Reduktion der Mortalität [78]. Es ist zu diskutieren, ob dieses Vorgehen in Ulm ebenfalls etabliert werden sollte. Im militärischen Bereich erhielten die Patienten im Rahmen der MATTERS Studie jedoch auch nur eine Einmalgabe, gefolgt von einer erneuten Bolusgabe falls diese nötig erschien, und erreichten damit ebenfalls eine signifikant reduzierte Mortalität. Allerdings war hier das Signifikanzniveau bei den massivtransfunden Patienten (> 10 EKs) höher als bei den nicht massiv transfunden [54].

Der Zeitpunkt der Gabe von Tranexamsäure lag bei den vorliegenden Patienten im Mittel bei 1 Stunde 10 Minuten. Die CRASH-2-Studie lässt durch Analysen von Untergruppen vermuten, dass eine möglichst frühe Gabe effektiver ist. Mit im Mittel 1 Stunde 10 Minuten liegt die Universitätsklinik Ulm aber voll und ganz im frühen Fenster der CRASH-2-Studie, die bis zu 8 Stunden nach dem Unfall Patienten eingeschlossen hat [78]. Möglichst früh könnte auch bedeuten, dass in Zukunft schon präklinisch Tranexamsäure verabreicht wird. Dies wurde bis jetzt jedoch nur diskutiert und nicht durch größere Studien belegt [65].

Der Trend zur vermehrten Gabe von Tranexamsäure erscheint in Zusammenschau aller Ergebnisse und der aktuellen Studienlage auf jeden Fall sinnvoll. Auch aus Kosteneffizienzgründen erscheint die Gabe von Tranexamsäure Vorteile mit sich zu bringen, wie eine weitere Analyse der CRASH-2- Daten ergab [28].

4.2.4 Weniger Kolloide

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“ wird deutlich, dass die Tendenz zur Gabe von weniger Kolloiden geht. Während in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie nahezu alle Patienten Kolloide im Schockraum erhalten haben (97,9 % im Gesamtkollektiv, 100 % in „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“), sank dieser Anteil nach Einführung der Arbeitsgruppe in der Gruppe der Patienten, die innerhalb der ersten Stunde das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, signifikant auf 62 % (73,1 % im Gesamtkollektiv). In den 2007 veröffentlichten Leitlinien wird noch offen gelassen, ob den Kristalloiden oder den Kolloiden der Vorzug zu lassen ist. Kolloide können

zusätzlich zu den Kristalloiden gegeben werden, so heißt es in der Empfehlung mit dem Evidenzlevel 2C [80]. Bezüglich der Gerinnung wird aber eine negative Beeinflussung durch die Infusion von Kolloiden beschrieben [18, 42]. So haben Innerhofer et. al. in einer prospektiven, randomisierten Studie zeigen können, dass die Gerinnungsbildung nach der Verabreichung von Kolloiden signifikant schlechter ist, als nach der Verabreichung von Kristalloiden [32]. Auch Studien an herzchirurgischen Patienten ergaben unter der Verwendung von Hydroxyethylstärke-lösungen als Volumenersatzlösungen eine geringere Gerinnungsfestigkeit, daraus resultierend aber keinen erhöhten Blutverlust [75]. Die Bundesärztekammer schildert in ihrer Querschnittsleitlinie eine durch Kolloide ausgelöste Fibrinpolymerisationsstörung [81]. Neuere Kolloide sollen aber weniger negative Auswirkungen auf das Gerinnungssystem besitzen [66]. Ein Nebeneffekt im Gerinnungsmanagement ist, wie oben erwähnt, dass die Fibrinogenbestimmung im Labor nach Kolloidgabe in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode falsch hoch ausfallen [12, 92].

Auch weitere wesentliche Aspekte wie renale Nebenwirkungen oder Auswirkungen auf das Immunsystem sind bei der Anwendung von Hydroxyethylstärke-lösungen zu bedenken [20]. Inzwischen empfiehlt die europäische Arzneimittelagentur sogar, Hydroxyethylstärke-lösungen bei Sepsis, Verbrennungen und Intensivpatienten nicht mehr zu verwenden [24]. Grundlage hierfür sind einige große prospektiv randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen, die vor allem die nephrotoxischen Effekte und teilweise eine erhöhte Mortalität bei Sepsispatienten nachweisen [6, 55, 61].

Kolloide spielen durch ihren Volumeneffekt von 80- 100 % bei instabilen Patienten in der Notfallmedizin dennoch immer noch eine wichtige Rolle [20]. Hier wird auch in der aktualisierten europäischen Leitlinie von 2010 empfohlen, Kolloide zu erwägen, wobei primär die Volumentherapie mit Kristalloiden mit dem Grad 1B empfohlen wird [68]. Wird die Volumentherapie nur mit Kristalloiden durchgeführt, so sind relativ große Mengen notwendig, um einen ausreichenden Volumeneffekt zu erzielen. Hier ist eine größere Hypothermiegefahr mit dann auch negativer Beeinflussung der Gerinnung vorstellbar. Der reine Verdünnungseffekt sollte sich hingegen trotz notwendigerweise unterschiedlichem infundierten Kristalloid- bzw. Kolloid-Volumen bei gleichem Volumeneffekt insgesamt nicht unterscheiden.

Einen noch größeren Volumeneffekt als Kolloide haben Plasmaexpander wie das hyperosmolare-hyperonkotische HyperHAES®. Bei der Anwendung treten jedoch Elektrolytverschiebungen und eine interstitielle Dehydratation auf, weshalb sie in der Klinik praktisch nicht eingesetzt werden [20]. Dies lässt sich auch an unseren Daten zeigen, nur 4,9 % aller Patienten haben HyperHAES® erhalten.

An der Universitätsklinik Ulm gibt es auf Grund der Studienlage eine eingeschränkte Empfehlung zur Verwendung von Kolloiden. So heißt es in den aktuellen Verfahrensanweisungen, Kolloide kommen zur initialen Therapie einer schwersten Hypotonie zum Einsatz, negative Auswirkungen unter anderem auf die Gerinnung werden aber auch beschrieben [20]. Zudem wird bei der perioperativen Blutung eine Zurückhaltung mit Kolloiden empfohlen [20].

Zusammenfassend scheinen Kolloide also in bestimmten Fällen mangels Alternativen nötig, um möglichst schnell einen ausreichenden Volumeneffekt und damit Perfusionsdruck zu erreichen. Für das Gerinnungssystem, den Schwerpunkt dieser Arbeit, ist eine zurückhaltende Verwendung von Kolloiden vermutlich positiv zu werten. Auch angesichts der aktuellen Diskussion und Einschränkung der Anwendungsempfehlung bei Sepsispatienten erscheint der Trend zu weniger Kolloiden wohl auch insgesamt richtig.

4.2.5 Mehr Calcium

Ionisiertes Calcium ist bei fast jedem Schritt der Gerinnungskaskade sowie bei der Aktivierung der Thrombozyten notwendig [42]. Die vollständige Gerinnungshemmung durch das Wegfangen des freien Calciums mittels Komplexbildnern wie Citrat oder EDTA, wird in der Präanalytik seit Jahren routinemäßig eingesetzt.

Im Falle einer massiven Blutung und dadurch Gerinnungsaktivierung ist Calcium in erhöhtem Maße für die einzelnen Gerinnungsschritte notwendig. Die Konzentration an Calcium sinkt durch Verbrauch, aber auch durch die Transfusion von Frischplasmen, die im Falle einer massiven Blutung verabreicht werden. Letzteres ist bedingt durch das enthaltene Citrat, das in den Frischplasmen als Stabilisator verwendet wird und wie oben erwähnt Calcium komplexiert. Dieser Calciumabfall im Blut ist theoretisch reversibel, da durch die Verstoffwechslung von Citrat in der Leber das komplexierte Calcium wieder freigesetzt wird. Hier

spielen eine im Schockzustand akute minderperforationsbedingte oder auch vorbestehende Leberinsuffizienz wie auch wieder die Hypothermie eine große Rolle [60]. Eine Hypokalziämie scheint aber auch mit der Verwendung von Kolloiden und einem sauren pH- Wert zusammen zu hängen, wie Vivien et al. 2005 in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen konnten [87]. Es erscheint somit im Rahmen einer Massivtransfusion aus einigen Gründen sinnvoll, Calcium zu substituieren.

In der Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie ist im Vergleich zur Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie im Gesamtkollektiv eine signifikante Zunahme des Anteils an Patienten, die Calcium erhalten haben zu verzeichnen (von 33,3 % auf 69,1 %). Nach Einführung der Arbeitsgruppe ist dieser Anteil im Gesamtkollektiv praktisch gleich (69,2 %), in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“ haben hier sogar 85,7 % Calcium erhalten. Die Menge des verabreichten Calciums stieg über die Zeit ebenfalls. Somit kann gemutmaßt werden, dass die Bedeutung von Calcium und die Notwendigkeit der Substitution zunehmend in den klinischen Alltag integriert wurde.

Interessant scheint, dass trotz deutlich zunehmender Substitution selbst in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe noch ein, wenn auch geringerer Abfall der Calciumkonzentration von der ersten zur letzten Blutgasanalyse zu verzeichnen war.

Letztlich entspricht die Entwicklung den aktuellen Empfehlungen. In den 2007 veröffentlichten Leitlinien ist noch keine Empfehlung für die Verwendung von Calcium zu finden [80]. In der aktualisierten Form von 2010 wird mit dem Grad 1C empfohlen, Calcium zu bestimmen und bei niedrigen Calciumwerten Calcium zu substituieren (Grad 2C) [68]. Die Angaben zum Grenzwert für die Substitution schwanken zwischen 0,9 mmol/l [41] und 1 mmol/l in den Verfahrensanweisungen der Anästhesie am Universitätsklinikum Ulm [19]. Diese Werte wurden im Mittel selbst in der Gruppe vor der Einführung der Leitlinien nicht unterschritten.

Zusammenfassend ist Calcium ein billiges, die Gerinnung positiv beeinflussendes Medikament, das im Rahmen der Massivtransfusion substituiert werden sollte.

4.3 Weitere Veränderungen

4.3.1 Hämoglobinwert und Erythrozytenkonzentrate

Eine „Beteiligung der roten Blutkörperchen an der Gerinnung“ ist „gesichert“ [12]. Die Erythrozyten beeinflussen die Gerinnung auf verschiedenen Wegen. Zum einen werden durch die im Gefäß strömenden großen Erythrozyten die kleinen Thrombozyten an die Gefäßwand gedrängt und können sich durch dieses Nebenstromprinzip an der Gefäßwandverletzung anlagern. Mit steigendem Hämatokrit funktioniert dieses Prinzip immer besser [23]. Zum anderen kann durch eine verbesserte Gewebeoxygenierung durch mehr Sauerstoffträger einer Azidose entgegengewirkt werden, was auch positiven Einfluss auf die Gerinnung hat [43]. Und nicht zuletzt sollen Erythrozyten als Katalysatoren bei der Clotbildung wirken [93].

Die Universitätsklinik Ulm empfiehlt in den Verfahrensanweisungen Erythrozytenkonzentrate ab einem Hämoglobinwert von unter 6 g/dl zu transfundieren, im Falle einer Hyperfibrinolyse oder anämischen Hypoxie bereits unter 10 g/dl [19, 67].

In den vorliegenden Daten fällt auf, dass nach Veröffentlichung der Leitlinie und auch nach Einführung der Arbeitsgruppe der Mittelwert am Ende des Beobachtungszeitraums über 10 g/dl liegt und damit im Laufe der Behandlung über die kritische Grenze erhöht werden konnte.

Vor Veröffentlichung der Leitlinie wurden im Gesamtkollektiv mit einer Anzahl von median 4 signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate verabreicht, der Hb-Wert fiel sogar auf im Mittel 8,8 g/dl ab. Dieses Ergebnis deckt sich aber immer noch mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinien, hier wird mit dem Grad 1C ein Ziel Hb-Wert von 7-9 g/dl empfohlen [68, 80].

Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate steigt über die Zeit signifikant, was vor allem in der Gruppe derer auffällt, die schon in der ersten Stunde das erste EK erhalten haben. Wie bereits in der Diskussion über Frischplasmen erwähnt, wurden hier im Mittel nach Einführung der Arbeitsgruppe 16 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Dies ist mehr als doppelt so viel, wie in den anderen Gruppen und eine signifikant größere Anzahl als vor Veröffentlichung der Leitlinie (6 Erythrozytenkonzentrate).

Da Erythrozyten wie alle Blutprodukte auch eine Reihe von Risiken wie Infektionen mit sich bringen, muss diskutiert werden, ob diese hohe Anzahl auch wirklich nötig gewesen ist. Neben den Infektionen scheint eine größere Anzahl an verabreichten Erythrozytenkonzentraten auch mit gesteigerter Mortalität, Lungenversagen und Nierenversagen assoziiert zu sein [7, 48, 94]. Bisher gibt es aber nur wenige Studien, die ein zurückhaltendes Vorgehen mit einem liberalen Vorgehen bei der Transfusion vergleichen. Eine erneute Analyse der Daten einer Studie zum Transfusionsbedarf bei Intensivpatienten, die ein restriktives Vorgehen mit Hämoglobinwerten um 7 g/dl mit einem liberalen Vorgehen mit Werten um 10 g/dl verglich, ergab hinsichtlich Mortalität, Multiorganversagen und Tagen auf der Intensivstation keine Unterschiede zwischen den Gruppen [51].

Neben der Blutgerinnung sind Erythrozyten natürlich auch in ihrer Rolle als Sauerstoffträger beim Traumapatienten wichtig. Aspekte wie neurologisches Outcome oder Inzidenz einer Sepsis sind auch zu berücksichtigen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag jedoch auf der Gerinnung, weshalb diese Aspekte nicht weiter diskutiert werden.

4.3.2 Thrombozyten

Bei transfusionspflichtigen Blutungen wird empfohlen, die Thrombozytenzahl über 100 Giga/l zu halten [12, 68, 80]. Diese Zielwerte konnten bei den Patienten der vorliegenden Studie weitgehend eingehalten werden. Lediglich in der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie fiel der Wert auf 90 Giga/l ab. Der Anteil an Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhielten, war in dieser Gruppe mit 18,8 % auch am geringsten. Der Anteil verdoppelte sich im Verlauf (nach Veröffentlichung Leitlinie 45,2 %, nach Einführung Arbeitsgruppe 40,4 %), die Thrombozyten fielen jedoch weiter auf Werte um 100 Giga/l ab. Zu beachten ist, dass die Thrombozytenanzahl auch noch deutlich später im Verlauf abfallen kann, da zunächst vermehrt Thrombozyten aus dem Knochenmark und der Milz freigesetzt werden können [12]. In den Verfahrensanweisungen der Anästhesie der Universitätsklinik Ulm wird eine Substitution im Rahmen von Massivtransfusionen erst ab 80 Giga/l empfohlen [67]. Blutungen auf Grund einer niedrigen Thrombozytenanzahl werden im klinischen Kontext sehr selten in einem Bereich > 50 Giga/l beobachtet [80]. Der Grenzwert 100 Giga/l bei transfusionspflichtigen Traumapatienten ist der Tatsache geschuldet, dass im

Rahmen der traumainduzierten Koagulopathie, wie an anderen Stellen bereits diskutiert, die Rahmenbedingungen für die Gerinnung ungünstig sind und somit die Thrombozytenfunktion eingeschränkt sein kann. Evidenz hierfür gibt es jedoch wenig [80].

4.3.3 Körpertemperaturen

In einer 2005 publizierten Studie an über 38 000 Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bei Ankunft im Krankenhaus eine Hypothermie $\leq 35^{\circ}\text{C}$ hatten, ein erhöhtes Risiko hatten, zu versterben [90]. Auch Shafi et al. konnten 2005 zeigen, dass eine Hypothermie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, unabhängig von der Verletzungsschwere [77]. Lier et al. fassten die Zusammenhänge zwischen Gerinnung und Hypothermie in ihrem 2008 publizierten Review zusammen: Eine Hypothermie führt zu einem erhöhten intra- und postoperativen Blutverlust, die Funktion der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten wird durch eine Hypothermie stark beeinträchtigt und in der Folge wird eine Koagulopathie verursacht [41].

Mit diesem Hintergrund ist es nur folgerichtig, der Körpertemperatur der Traumapatienten Aufmerksamkeit zu schenken. Allerdings wurde in den vorliegenden Daten nur bei 76,1 % aller Patienten bis zum Ende der ersten Operation die Körpertemperatur bestimmt, der Zeitpunkt der ersten Temperaturmessung war mit durchschnittlich 1 Stunde 41 Minuten relativ spät. Die durchschnittliche erste gemessene Temperatur lag mit $35,1^{\circ}\text{C}$ sehr nahe an der Grenze zur Hypothermie bei $35,0^{\circ}\text{C}$ [68]. Bei immerhin 19,4 % der Patienten lag eine Hypothermie im kritischen Bereich $\leq 34,0^{\circ}\text{C}$ vor [41, 42]. Am Ende der ersten Operation wurden durchschnittlich tendenziell leicht höhere Werte gemessen ($35,4^{\circ}\text{C}$), somit kühlten die Patienten während der Behandlung zumindest nicht weiter aus. Über die Zeit zeigte sich beim Wärmemanagement kein deutlicher Wandel.

Aus den Daten konnte nicht extrahiert werden, ob und ab wann Maßnahmen gegen eine Auskühlung des Patienten getroffen worden sind. Es lässt sich jedoch vorsichtig vermuten, dass eine Temperaturmessung mit Maßnahmen gegen weitere Auskühlung einhergehen würde.

Wärmeerhalt sollte standardmäßig zu jeder Traumaversorgung dazu gehören. Ein wichtiger Punkt, der zur weiteren Auskühlung der Patienten führt, sind neben Entkleidung und niedriger Umgebungstemperatur nicht angewärmte Infusionen. Der Patient benötigt für die Erwärmung solcher Infusionen Energie, die nicht mehr zum eigenen Wärmeerhalt zur Verfügung steht [76]. In der Verfahrensanleitung des Universitätsklinikums Ulm ist zumindest für die Gabe von gekühlten Erythrozytenkonzentraten und gefrorenen Frischplasmen auch nach dem Auftauen eine Erwärmung empfohlen [67]. Aber auch zimmerwarme Infusionen von Kristalloiden führen zu weiterer Auskühlung [76].

Im Gegensatz zu den oben erwähnten negativen Auswirkungen einer Hypothermie konnte in einer 2012 publizierten Studie aus China an Ratten gezeigt werden, dass bei unkontrollierter Blutung eine kurzfristige Hypothermie von 34°C zusammen mit dem Konzept der permissiven Hypotension den unkontrollierten hämorrhagischen Schock verbessert. Ursächlich hierfür könnte der verminderte Sauerstoffverbrauch und reduzierte Stoffwechsel sein [40]. Wie diese neuen experimentellen Ergebnisse einzuordnen sind, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt [30].

Momentan überwiegt die Evidenz für einen Wärmeerhalt beim Polytrauma, um die Gerinnung nicht durch verschlechterte Rahmenbedingungen weiter zu kompromittieren.

4.3.4 Azidose und Pufferlösungen

Zusammen mit der Hypothermie wird die Azidose oft als wichtiger Faktor bei der Entstehung einer Koagulopathie dargestellt und dieser Zusammenhang als „letal triad“ beschrieben [76]. Eine Azidose entsteht beim Traumapatienten durch unzureichende Gewebepfusion [42]. Vereinfacht gesagt hat dies eine anaerobe Glykolyse zur Folge, die zur Bildung von saurem Laktat führt und somit zur Entstehung einer metabolischen Azidose. Diese Azidose beeinträchtigt nun die Gerinnungsfaktoren und führt damit zu einer verschlechterten Gerinnung [10]. Die Fibrinogen Konzentration wird bei einem pH-Wert von 7,1 um 66 % reduziert, die Thrombinbildung wird auf 60 % gesenkt und auch die Thrombozytenzahl ist nur noch bei 49 %, vergleichen mit Ausgangswerten ohne Azidose im Schweinemodell [49]. Auch thrombelastographisch konnte der negative Einfluss einer Azidose auf die Gerinnung nachgewiesen werden [22].

Die Korrektur einer Azidose müsste folglich mit einer verbesserten Gerinnung einhergehen. Martini et al. wiesen in der oben erwähnten Studie allerdings auch nach, dass die Korrektur der Azidose durch Bikarbonat die entstandene Gerinnungsstörung nicht beheben kann [49]. Auch die europäischen Leitlinien geben zur Anwendung von Pufferlösungen keine Empfehlungen [68, 80]. Lier et al. empfehlen hingegen die Verwendung von Pufferlösungen bei Massivtransfusionen, berufen sich hierbei jedoch auf Studien, die die Verwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Azidose untersucht haben [41]. Engström et al. konnten durch thrombelastographische Messungen zeigen, dass eine Korrektur der Azidose mit TRIS die Gerinnung wieder normalisiert [22]. Somit ist nicht klar zu sagen, ob eine Korrektur der Azidose stattfinden soll oder nicht. In den Verfahrensanweisungen der Anästhesie der Universitätsklinik Ulm wird empfohlen, einen pH von $> 7,2$ zu anzustreben, die Benutzung spezieller Puffer aber nicht detailliert beschrieben [19].

In den vorliegenden Daten war im Gesamtkollektiv der pH-Wert initial bei einem Fünftel der Patienten in einem Bereich unter 7,2. Die Mittelwerte der pH-Werte lagen in allen Gruppen, auch in der „innerhalb 1. Stunde 1. EK Gruppe“, in einem Bereich von 7,2 - 7,3. In den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe konnte der pH-Wert jeweils signifikant angehoben werden (auf 7,29 bzw. 7,31 im Gesamtkollektiv).

Dies dürfte aber nicht mit der Gabe von Pufferlösungen zusammen hängen, diese wurden nämlich nur in 13,4 % der Fälle verabreicht, Pufferlösungen scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Wichtiger als der reine Ausgleich der Azidose durch Pufferlösungen scheint die Bekämpfung der Ursache der Azidose zu sein.

Betrachtet man hierzu die Laktatwerte als Maß für die anaerobe Glykolyse, so fällt auf, dass der Laktatwert in allen Gruppen gleich blieb oder weiter angestiegen ist (im Bereich bis 5,1 mmol/l), ohne erkennbare Veränderungstendenzen über die Zeit.

Die Basenabweichung, die in einigen Studien als Maß für die Hypoperfusion dient [35], konnte jedoch in den Gruppen nach Veröffentlichung der Leitlinie und nach Einführung der Arbeitsgruppe signifikant verbessert werden. In der Gruppe nach

Einführung der Arbeitsgruppe lag die Basenabweichung mit Werten oberhalb von -4 mmol/l am Ende der Behandlung jeweils am höchsten und nahe am Normalbereich. Wie beim pH-Wert konnte auch für die Basenabweichung gezeigt werden, dass eine schlechtere Basenabweichung (also negativere) sich negativ auf die Aktivität der Gerinnungsfaktoren auswirkt. Vor allem die Aktivität der Faktoren II, VII, IX, X und XI korrelierten signifikant negativ mit dem Base Excess [35].

Zum Thema Azidose lässt zusammenfassend sagen, dass der negative Einfluss auf die Gerinnung wohl gesichert ist. Ein Azidoseausgleich, vor allem im Sinne einer verbesserten Perfusion und Sauerstoffversorgung, erscheint erstrebenswert.

4.3.5 PPSB und NovoSeven®

Die Therapie mit PPSB (Prothrombinkonzentrat) und NovoSeven® (rekombinantem Proconvertin, Faktor VII) spielte in den vorliegenden Daten eine untergeordnete Rolle. Nur drei bzw. vier Patienten wurden über den gesamten Zeitraum mit diesen Faktoren behandelt.

PPSB ist ein Faktorenkonzentrat aus den Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, sowie Protein C und S und wird als Mittel der Wahl zur Therapie von Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt [68, 81]. Aber auch bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungskoagulopathien kann die Gabe von PPSB laut Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer erwogen werden [81]. Von den drei Patienten, die PPSB erhalten haben, waren zwei dokumentierte Marcumar-Patienten. Die Anwendung von PPSB bei Verdünnungskoagulopathie im Allgemeinen wurde in einigen Tiermodellen untersucht. Im Schweinmodell konnte von Dickneite et al. 2008 nachgewiesen werden, dass die Therapie mit PPSB verglichen mit einer Placebothherapie die Gerinnung und den Blutverlust signifikant verbessert [16]. In einem Hasenmodell konnten Pragst et al. 2010 nachweisen, dass verglichen mit der Monotherapie mit NovoSeven® die Gabe von PPSB ebenfalls die Gerinnung und den Blutverlust verbessert [63]. Die bereits in der Diskussion über Frischplasmen erwähnte Studie von Nienhaber, die eine Faktorensubstitution mit Fibrinogen und PPSB mit der Gabe von Frischplasmen verglichen hat, erzielte einen geringeren Transfusionsbedarf und eine geringere Inzidenz von Multiorganversagen in der Faktorensubstitutions-Gruppe [58]. Jedoch war die Mortalität unverändert und die

Anzahl an untersuchten Patienten mit 36 sehr gering. Es ist in Zukunft mit Sicherheit zu diskutieren, ob die Verwendung von Einzelfaktoren der Verwendung von Frischplasmen überlegen sein könnte. Vor allem im Zusammenhang mit der Verwendung von ROTEM® Analysen erscheint die Therapie mit einzelnen benötigten Gerinnungsfaktoren zielführend zu sein. Schöchlin et al. beschreiben, wie in der Diskussion über Fibrinogen bereits erwähnt, eine signifikant niedrigere Mortalität (als durch gängige Trauma-Scores vorausgesagt) bei der Verwendung von Fibrinogen und PPSB, gesteuert durch ROTEM® Analysen [72].

Bei der Diskussion um Einzelfaktorensubstitution muss auch über die Gabe von rekombinantem Faktor VII (NovoSeven®) nachgedacht werden. Physiologischerweise komplexiert Faktor VIIa mit dem am Ort der Gefäßverletzung freigesetzten Tissue Factor und startet damit die Gerinnungskaskade. Jedoch beruht die Wirkung von NovoSeven® nicht allein auf dem reinen Ersatz dieses Faktors und der physiologischen Wirkung. Vielmehr wird bei der Substitution eine Konzentration angestrebt, die weit höher ist, als die physiologische. Damit wird nun eine vermehrte Bindung an aktivierte Thrombozyten möglich. Zu dieser besteht in physiologischer Konzentration eine geringe Affinität. Diese Bindung führt direkt zur Thrombin Aktivierung, und zwar unabhängig vom Tissue Faktor und den normalerweise vorangestellten Schritten der Gerinnungskaskade. Dieser „Thrombin Burst“ ist in der Lage, einen Mangel an den Gerinnungsfaktoren, die für die vorangestellten Schritte eigentlich nötig wären, vorübergehend zu kompensieren [81]. Jedoch ist die Aufgabe von Thrombin bekannterweise die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Eine ausreichende Konzentration von Fibrinogen ist damit unerlässlich für die Anwendung und Wirkung von NovoSeven®. Somit wird NovoSeven® als Ultima Ratio bei der Behandlung von unstillbaren Blutungen empfohlen. Die Behandlung sollte nur zusammen und nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen erfolgen [68]. In einer 2012 veröffentlichten Studie aus Korea konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit NovoSeven® bei lebensbedrohlich blutenden Traumapatienten mit einer geringeren 24-h-Mortalität einhergeht, jedoch bezogen auf die gesamten Behandlungskosten nicht kosteneffizient ist [37]. Für die Anwendung von NovoSeven® bei blutenden Traumapatienten besteht aktuell keine Zulassung, nicht zuletzt deshalb sollte die Gabe nur als Ultima Ratio erfolgen.

4.3.6 ROTEM®

Da bei lediglich sechs Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Thrombelastographie durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse hierzu nur orientierend zu werten. Die geringe Anzahl an Patienten liegt zum einen daran, dass dieses Verfahren am Universitätsklinikum Ulm erst 2009 etabliert wurde und somit bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der Studie nur zwei Jahre vergingen. Zum anderen ist der Nutzen dieses Verfahrens noch nicht abschließend gesichert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass dieses Verfahren in der Gerinnungsdiagnostik beim Polytrauma nützlich sein kann [12].

Nachteile der „klassischen“ Gerinnungsparameter wie aPTT und Quick ist die Messung im Labor bei 37°C, gepuffert und bei Calcium-Überschuss. Dies sind Rahmenbedingungen, die bei den Patienten in dieser Studie größtenteils nicht erfüllt sind. Daher kann die Gerinnung in vivo schlechter sein, als die klassischen Gerinnungsparameter vermuten lassen [92]. Vorteile der Thrombelastographie hingegen sind eine Beurteilbarkeit der Geschwindigkeit der Gerinnelbildung sowie der maximalen Festigkeit des Gerinnsels nahezu in vivo [12]. In einem 2012 publizierten Review von Johansson werden 17 Studien genannt, die Vorteile einer ROTEM® gesteuerten Gerinnungstherapie gegenüber herkömmlichen Laborparametern aufzeigen [36]. Neben der besseren Beurteilbarkeit der Gerinnelbildung und Festigkeit, wird vor allem die Diagnose der Hyperfibrinolyse und die schnell verfügbaren Ergebnisse der ROTEM® Analyse als Vorteil aufgezählt [36]. Somit ermöglicht die Thrombelastographie eine realitätsnahe und zeitnahe Abbildung der Gerinnungssituation und damit einhergehend eine schnelle und individuelle Gerinnungstherapie [73].

Einschränkend muss erwähnt werden, dass mit Hilfe der Thrombelastographie nicht die gesamte Gerinnung dargestellt werden. Störungen der primären Hämostase (z.B. Thrombozytenaggregationshemmer), Thrombozytopathien und der Faktor XIII können nicht komplett erfasst werden [47].

Somit stellt die Thrombelastographie ein sinnvolles, ergänzendes Verfahren bei der Gerinnungsdiagnostik dar, wird wie sich anhand der vorliegenden Daten zeigt, in der Polytraumaversorgung am Universitätsklinikum Ulm jedoch noch selten eingesetzt.

4.4 Bessere Gerinnung?

Dass die nun aufgezeigten Veränderungen im initialen Gerinnungsmanagement über die Zeit nicht nur leitliniengetreu sind, sondern auch tatsächlich zu einer verbesserten Gerinnungssituation der einzelnen Patienten geführt haben, lässt sich zumindest anhand der klassischen Laborparameter Quick und PTT im zuletzt abgenommenem Labor erahnen.

Die Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe hat im Gesamtkollektiv die besten Endwerte für Quick und PTT (63,9 % / 45,2 sec). Die Werte sind signifikant besser als vor Veröffentlichung der Leitlinie (57,5 % / 53,4 sec, $p = 0,047$ bzw. $p = 0,004$) und auch besser als nach Veröffentlichung der Leitlinie (59,6 % / 48,9 sec). Unter den Patienten der „innerhalb 1. Stunde 1. EK-Gruppe“, wiesen die Patienten vor Veröffentlichung der Leitlinie mit einem Quick von 53,6 % und einer PTT von 62,0 sec deutlich die schlechtesten Verlaufswerte auf.

Gemessen am Quick und der PTT hat sich die Gerinnung von der Gruppe vor Veröffentlichung der Leitlinie, über die Gruppe nach Veröffentlichung der Leitlinie bis hin zur Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe also kontinuierlich und deutlich verbessert. Dass die Standardgerinnungstests jedoch einige Einschränkungen haben und nicht die gesamte Gerinnung abbilden können, wurde bereits erwähnt. Die Punkte Hypothermie und Azidose, Hyperfibrinolyse und Gerinnselfestigkeit, um nur einige zu nennen, sind wichtige Faktoren der Gerinnung, die durch Quick und PTT alleine nicht vollständig beurteilbar sind.

Einschränkend ist weiterhin zu erwähnen, dass die zuletzt gemessenen Laborparameter nicht zu einem definierten Zeitpunkt und nicht bei allen Patienten bestimmt wurden. Die Zahlen können somit lediglich vorsichtig und orientierend bewertet werden.

Für zukünftige Studien wäre in einem prospektiven Ansatz wünschenswert, die Gerinnung zu definierten Zeitpunkten - wenn möglich - mit einem realitätsnahen Verfahren wie der Thrombelastographie zu überprüfen, um somit verlässlichere Endpunkte zu erhalten. Um Störfaktoren auszuschließen, wäre für weitere Studien auch eine größere Studienpopulation erstrebenswert, denkbar wäre hier auch ein multizentrischer Ansatz.

Gut hingegen ließ sich mit den vorliegenden Daten die Umsetzung der Leitlinien und Studien im Rahmen der fünf Hauptveränderungen mehr Frischplasmen, mehr Fibrinogen, mehr Tranexamsäure, weniger Kolloide und mehr Calcium aufzeigen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Veröffentlichung der europäischen Leitlinie von 2007 bzw. mit der Einführung der Arbeitsgruppe ist zu vermuten, kann aber natürlich auf Grund zahlreicher weiterer möglicher Einflussfaktoren auf das initiale Gerinnungsmanagement nicht komplett zweifelsfrei nachgewiesen werden. Zweifelsfrei ist jedoch ein Wandel des initialen Gerinnungsmanagements über die Jahre 2003 – 2010 erfolgt.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die unkontrollierte Blutung stellt beim polytraumatisierten Patienten die häufigste potenziell vermeidbare Todesursache dar. Die traumainduzierte Koagulopathie ist in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der aktuellen Forschung geraten. Im Jahr 2007 wurde eine europäische Leitlinie zum Gerinnungsmanagement beim Polytrauma veröffentlicht, an der Universitätsklinik Ulm beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe „Gerinnung“ mit diesem Thema. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv, ob sich in den Jahren 2003 bis 2010 in zeitlichem Zusammenhang mit der Veröffentlichung der Leitlinie und der Einführung der Arbeitsgruppe Gerinnung das initiale Gerinnungsmanagement an der Universitätsklinik Ulm geändert hat.

Material und Methoden: Eingeschlossen wurden 142 Patienten mit einem ISS \geq 16 (Injury Severity Score), die zwischen 2003 und 2010 über den Schockraum der Universitätsklinik Ulm aufgenommen worden sind und mindestens ein Erythrozytenkonzentrat bis zum Ende einer direkt anschließenden ersten Operation erhalten haben. Patienten unter 18 Jahren, während der ersten Behandlung verstorbene Patienten, Patienten mit isolierten Kopfverletzungen oder primär in einem anderen Krankenhaus versorgte Patienten wurden ausgeschlossen. Ausgewertet wurden die erfassten Laborparameter, Blutgasanalysen und verwendete Blutprodukte und Medikamente in den drei Gruppen „vor Veröffentlichung der europäischen Leitlinie“, „nach Veröffentlichung der europäischen Leitlinie“ und „nach Einführung der Arbeitsgruppe Gerinnung“. Eine Untergruppe derer, die innerhalb der ersten Stunde der Behandlung das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, wurde ebenfalls ausgewertet.

Ergebnisse: Bei initial weitgehend vergleichbaren Parametern und Eckdaten wurden im Laufe der Zeit mehr Frischplasmen an einen größeren Anteil an Patienten verabreicht. Der Anteil an Patienten, die Frischplasmen erhalten haben, stieg von 64,6 % vor Veröffentlichung der Leitlinie auf 94,2 % nach Einführung der Arbeitsgruppe. Fibrinogen und Tranexamsäure wurden vor Veröffentlichung der Leitlinie an der Universitätsklinik Ulm bei polytraumatisierten Patienten im Rahmen der initialen Behandlung nicht verabreicht. Nach Einführung der Arbeitsgruppe erhielten in der Untergruppe derer, die innerhalb der ersten Stunde das erste Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, 76,2 % Fibrinogen und 57,1 %

Tranexamsäure. Bei der Gabe von Kolloiden ist ein deutlicher Rückgang zu sehen, während vor Veröffentlichung der Leitlinie fast alle Patienten Kolloide erhielten (97,9 %), erhielten nach Einführung der Arbeitsgruppe nur 62 % derer, die innerhalb der ersten Stunde das erste Erythrozytenkonzentrat erhielten, Kolloide. Calcium wurde im Laufe der Zeit zunehmend verabreicht. Eine untergeordnete Rolle spielten Gerinnungsanalysen mit Hilfe der Thrombelastographie sowie die Gabe von PPSB (Prothrombinkonzentrat), NovoSeven® (rekombinantes Proconvertin, Faktor VII) und Pufferlösungen.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die aufgezeigten Veränderungen sind weitgehend leitliniengetreu. Ein Zusammenhang mit der Veröffentlichung der europäischen Leitlinie von 2007 und der Einführung der Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik Ulm ist zu vermuten, lässt sich auf Grund zahlreicher weiterer Einflussfaktoren jedoch nicht zweifelsfrei nachweisen. Eine verbesserte Gerinnung durch die eingeleiteten Maßnahmen zeigt sich an Hand von im Verlauf verbesserten Quick-Werten und einer verbesserten PTT (activated partial thromboplastin time) in der Gruppe nach Einführung der Arbeitsgruppe. Wünschenswert für weitere Studien wäre jedoch ein definierter Zeitpunkt, zu dem die Gerinnung mit einem realitätsnahen Verfahren überprüft werden kann. Ein Wandel des initialen Gerinnungsmanagements über die Jahre 2003 bis 2010 ist aber in jeden Fall festzustellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Baker, S., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*, *14*, 187-196.
2. Borgman, M. A., Spinella, P. C., Holcomb, J. B., Blackbourne, L. H., Wade, C. E., Lefering, R., Bouillon, B.; Maegele, M. (2011). The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sanguinis*, *101*, 44-54.
3. Brockamp, T., Nienaber, U., Mutschler, M., Wafaisade, A., Peiniger, S., Lefering, R., Bouillon, B.; Maegele, M. (2012). Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU®. *Critical Care*, *16*, R129.
4. Brohi, K., Cohen, M. J., Ganter, M., Schultz, M. J., Levi, M., Mackersie, R. C., & Pittet, J.-F. (2008). Acute Coagulopathy of Trauma: Hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*, *64*, 1211-1217.
5. Brown, L., Aro, S., & Cohen, M. (2011). A High Fresh Frozen Plasma: Packed Red Blood Cell Transfusion Ratio Decreases Mortality in All Massively Transfused Trauma Patients Regardless of Admission International Normalized Ratio. *J Trauma*, *71*, 358-363.
6. Brunkhorst, F., Engel, C., & Bloos, F. (2008). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, *358*, 125-139.
7. Chaiwat, O., Lang, J., Vavilala, M., Wang, J., MacKenzie, E., Jurkovich, G., & Rivara, F. (2009). Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology*, *110*, 351-360.
8. Cotton, B., Gunter, O., Isbell, J., Au, B., Robertson, A., Morris, J., Jacques, P.; Young, P. (2008). Damage Control Hematology: The Impact of a Trauma Exsanguination Protocol on Survival and Blood Exsanguination Product Utilization. *J Trauma*, *64*, 1177-1183.

9. Dara, S., Rana, R., & Afessa, B. (2005). Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med*, 33, 2667-2671.
10. Darlington, D., Kheirabadi, B., Scherer, M., Martini, W., Cap, A., & Dubick, M. (2012). Acidosis and correction of acidosis does not affect rFVIIa function in swine. *Int J Burn Trauma*, 2, 145-157.
11. Davenport, R., Manson, J., Death, H., Platton, S., Coates, A., Allard, S., Hart, D.; Pearse, R.; Pasi, J.; McCallum, P.; Stanworth, S.; Brohi, K. (2011). Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care*, 39, 2652-2657.
12. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. (2011). *AWMF online: Leitlinien: Polytrauma/ Schwerverletzten-Behandlung*. Abgerufen am 8. Mai 2012 von http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2011-07_01.pdf
13. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. (2012 a). *TraumaRegister DGU: Jahresbericht 2011*. Abgerufen am 7. Mai 2012 von http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresbericht_2011.pdf
14. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. (2012 b). *TraumaRegisterDGU: Startseite*. Abgerufen am 8. Mai 2012 von <http://www.traumaregister.de/>
15. Deutsches Rotes Kreuz. *Blutspendedienst West*. Abgerufen am 28.01.2013 von http://www.blutspendedienst-west.de/ueber_uns/zentren_einrichtungen/plasma/informationen_fuer_kliniken_aerzte/klinische_erfahrungen.php
16. Dickneite, G., Doerr, B., & Kaspereit, F. (2008). Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg*, 106, 1070-1077.
17. Dickneite, G., Pragst, I., Joch, C., & Bergman, G. (2009). Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20, 535- 540.

18. Ebell, W., Heim, M., & Hellstern, P. (2009). Plasma zur therapeutischen Anwendung. In Bundesärztekammer (Hrsg.), *Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage*, 67-88. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
19. Eble, M. (2012). Hämotherapie bei Hyperfibrinolyse. In A. Gauss, H. Hofbauer, E. Barth, D. Keipke, & M. Petscher, *Kitteltaschenbuch Verfahrensanweisungen Anästhesie*. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie, 1. Auflage, 226 - 229.
20. Eggermann, C. (2012). Infusionstherapie Erwachsene. In A. Gauss, H. Hofbauer, E. Barth, D. Keipke, & M. Petscher, *Kitteltaschenbuch Verfahrensanweisungen Anästhesie*. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie, 1. Auflage, 205 - 213.
21. Eggermann, C., Eble, M., & Petscher, M. (2012). Rotationsthrombelastometrie. In A. Gauss, H. Hofbauer, E. Barth, D. Keipke, & M. Petscher, *Kitteltaschenbuch Verfahrensanweisungen Anästhesie*. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie, 1. Auflage, 245 - 251.
22. Engström, M., Schött, U., Romner, B., & Reinstrup, P. (2006). Acidosis Impairs the Coagulation: A Thromboelastographic Study. *J Trauma*, *61*, 624-628.
23. Eugster, M., & Reinhart, W. (2005). The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost*, *94*, 1213-8.
24. *European Medicines Agency*. Abgerufen am 19.11.2013 von http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Position_provided_by_CMDh/WC500153118.pdf
25. Farriols, A., Gallur, L., Rodriguez, S., L., M., & Bruno Montoro, J. (2008). Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sanguinis*, *94*, 221- 226.

26. Fenger- Eriksen, C., Lindberg- Larsen, M., Christensen, A. Q., Ingerslev, J., & Sørensen, B. (2008). Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101, 769- 773.
27. Fries, D., & Martini, W. (2010). Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br j anaesth*, 105, 116-121.
28. Guerriero, C., Cairns, J., Perel, P., Shakur, H., & Roberts, I. (2011). Cost-Effectiveness Analysis of Administering Tranexamic Acid to Bleeding Trauma Patients Using Evidence from the CRASH-2 Trial. *PLoS ONE*, 6, 18987.
29. Gunter, O. J., Au, B., Isbell, J., Mowery, N., Young, P., & Cotton, B. (2008). Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood products ratios associated with improved survival. *J Trauma*, 65, 527-534.
30. Hildebrand, F., Probst, C., Frink, M., Huber-Wagner, S., & Krettek, C. (2009). Bedeutung der Hypothermie beim Polytrauma. *Unfallchirurg*, 112, 959-964.
31. Holomb, J. B., E., W. C., Michalek, J. E., Chisholm, G. Z., Schreiber, M., Gonzalez, E. A., Pomper, G.; Perkins, J.G.; Spinella, P.C.; Williams, K.L.; Park, M. (2008). Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*, 248, 447-458.
32. Innerhofer, P., Fries, D., Margreiter, J., Klingler, A., Kühbacher, G., Wachter, B., Oswald, E.; Salner, E.; Frischhut, B.; Schobersberger, W. (2005). The Effects of Perioperatively Administered Colloids and Crystalloids on Primary Platelet-Mediated Hemostasis and Clot Formation. *Anesth Analg*, 95, 858- 865.
33. Institut für klinische Chemie. Abgerufen am 19. 11 2013 von <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/fibrinogen-nach-clauss.html>

34. Jámbor, C., & Görlinger, K. (2007). Einsatz von Antifibrinolytika bei Massivtransfusionen. *Anästh Intensivmed*, *48*, 167-173.
35. Jansen, J., Scarpelini, S., Pinto, R., Tien, H., Callum, J., & Rizoli, S. (2011). Hypoperfusion in Severely Injured Trauma Patients is Associated With Reduced Coagulation Factor Activity. *J Trauma*, *71*, 435- 440.
36. Johansson, P. (2012). Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr opin anaesthesiol*, *25*, 235-241.
37. Koh, Y. R., Cho, S. J., Yeom, S. R., Chang, C. L., Lee, E. Y., Son, H. C., & Kim, H. H. (2012). Evaluation of Recombinant Factor VIIa Treatment for Massiv Hemorrhage in Patients with Multiple Trauma. *Ann Lab Med*, *32*, 145- 152.
38. Lee, T., Van, P., Spoerke, N., Hamilton, G., Cho, D., Watson, K., Differding, J.; Schreiber, M. (2013). The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion*, *53*, 72-79.
39. Levy, J., Szalam, F., Tanaka, K., & Sniecinski, R. (2012). Fibrinogen and Hemostasis: A Primary Hemostatic Target for the Management of Acquired Bleeding. *Anesth Analg*, *114*, 261- 274.
40. Li, T., Lin, X., Zhu, Y., Li, L., & Liu, L. (2012). Short-term, mild Hypothermia can increase the beneficial Effect of Permissive Hypotension on uncontrolled Haemorrhagic Shock in Rats. *Anesthesiology*, *116*, 1288-1298.
41. Lier, H., Krep, H., Schroeder, S., & Stuber, F. (2008). Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia and Hyypothermia on Functinal Hemostasis in Trauma. *J Trauma*, *65*, 951-960.
42. Lier, H., Krep, H., & Schöch, H. (2009). Gerinnungsmanagement bei der Polytraumaversorgung. *Anästhesist*, *58*, 1010-1026.
43. Madjdpour, C., & Spahn, D. R. (2005). Allogenic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth*, *95*, 33-42.

44. Maegele, M., Lefering, R., Yucel, N., Tjardes, T., Rixen, D., Paffrath, T., Simanski, C.; Neugebauer, E.; Bouillon, B. (2007). Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, 38, 298-304.
45. Maegele, M., Lefering, R., Wafaisade, A., Theodorou, P., Wutzler, S., Fischer, P., Bouillon, B.; Paffrath, T. (2011). Revalidation and update of the TASH-Score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. *Vox Sanguinis*, 100, 231-238.
46. Maegele, M., Paffrath, T., & Bouillon, B. (2011). Akute trauma-assoziierte Gerinnungsstörung beim Schwerverletzten. *Dtsch Arztebl*, 108, 827- 35.
47. Mann, V., Mann, S., Szalay, G., Hirschburger, M., Röhrig, R., Dictus, C., Wurmb, T.; Weigand, M. A.; Bernhard, M. (2010). Polytraumaversorgung auf der Intensivstation. *Anästhesist*, 59, 739- 764.
48. Marik, P., & Corwin, H. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 36, 2667-2674.
49. Martini, W., Dubick, M., Pusateri, A., Park, M., Ryan, K., & Holcomb, J. (2006). Does Bicarbonate Correct Coagulation Function Impaired by Acidosis in Swine? *J Trauma*, 61, 99-106.
50. Mateo, J., Paniagua, P., Koller, T., Moral, V., & Fontcuberta, J. (2011). Dextran and hydroxyethyl starch do not interference with fibrinogen measurement if Clauss method with mechanical clot detection is used. *Crit Care*, 15, 441.
51. McIntyre, L., Hebert, P., Wells, G., Fergusson, D., Marshall, J., Yetisir, E., & Blajchman, M. (2004). Is a Restrictive Transfusion Strategy Safe for Resuscitated and Critically Ill Trauma Patients? *J Trauma*, 57, 563-568.
52. Mirta, B., Mori, A., Cameron, P. A., Fitzgerald, M., Paul, E., & Streete, A. (2010). Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury*, 41, 35-39.

53. Mirta, B., Rainer, T., & Cameron, P. (2012). Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sanguinis*, *102*, 324-330.
54. Morrison, J., Dubose, J., Rasmussen, T., & Midwinter, M. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg*, *147*, 113-119.
55. Myburgh, J., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Cass, A., Gattas, D., Glass, P.; Lipman, J.; Liu, B.; McArthur, C.; McGuinness, S.; Rajbhandari, D.; Taylor, C.B.; Webb, S. (2012). Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, *367*, 1901-1911.
56. Nascimento, B., Rizoli, S., Rubenfeld, G., Lin, Y., Callum, J., & Homer, C. (2011). Design and Preliminary Results of a Pilot Randomized Controlled Trial on a 1:1:1 Transfusion Strategy: The Trauma Formula-Driven Versus Laboratory-Guided Study. *J Trauma*, *71*, 418-426.
57. Neugebauer, E., Waydhas, C., Lendemans, S., Rixen, D., Eikermann, M., & Pohlemann, T. (2012). Klinische Leitlinie: Polytrauma und Schwerverletztenbehandlung. *Dtsch Ärztebl*, *109*, 102-108.
58. Nienhaber, U., Innerhofer, P., Westermann, I., Schöch, H., Attal, R., Breitkopf, R., & Maegele, M. (2011). The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury*, *42*, 697- 701.
59. Ollenschläger, G., Kopp, I., Cox, M., König, I., Lelgemann, M., Müller, W., Rütters, D.; Sängler, S.; Thole, H.; Trapp, H. (2007). *Das Leitlinien Glossar. Begrifflichkeiten und Kommentare zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien*. (Bd. 30). (A. d. AWMF, Hrsg.) Berlin: Make a Book.
60. Perkins, J., Cap, A., Weiss, B., Reid, T., & Bolan, C. (2008). Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med*, *36*, 325-339.
61. Perner, A., Haase, N., & Guttormsen, A. (2012). Hydroxyethyl Starch 130/0,42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*, *367*, 124-134.

62. Plötzsch, B., & Ivaskevicius, V. (2011). Haemostasis management of massive bleeding. *Hämostaseologie*, 31, 15-20.
63. Pragst, I., Kaspereit, F., Dörr, B., & Dickneite, G. (2010). Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb Res*, 125, 272-277.
64. Pusateri, A., Weiskopf, R., Bebarta, V., Butler, F., Cestero, R., Chaudry, I., Deal, V.; Dorlac, W.; Gerhardt, R.; Given, M.; Hansen, D.; Hoots, W.; Klein, H.; Macdonald, V.; Mattox, K.; Michael, R.; Mogford, J.; Montcalm-Smith, E.; Niemeyer, D. (2013). Tranexamic Acid And Trauma: Current Status And Knowledge Gaps With Recommended Research Priorities. *Shock*, 39, 121-126.
65. Rappold, J., & Pusateri, A. (2013). Tranexamic acid in remote damage control resuscitation. *Transfusion*, 53, 96-99.
66. Raum, M., & Waydhas, C. (2009). Präklinische Volumentherapie beim Trauma. *Notfall Rettungsmed*, 12, 188-192.
67. Rockemann, M. (2012). Transfusion und Hämotherapie. In A. Gauss, H. Hofbauer, E. Barth, D. Keipke, & M. Petscher, *Kitteltaschenbuch Verfahrensanweisungen Anästhesie*. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie, 1. Auflage, 214 - 220.
68. Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duanteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Hunt, B J; Komadina, R; Nardi, G; Neugebauer, E; Ozier, Y; Riddez, L; Schultz, A; Stahel, P F; Vincent, J-L; Spahn, D. R. (2010). *Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline*. *Critical Care*, 14, R52.
69. Sailliol, A., Martinaud, C., Cap, A., Civadier, C., Clavier, B., Deshayes, A., Mendes, A.; Pouget, T.; Demazeau, N.; Chueca, M.; Martelet, F.; Ausset, S. (2013). The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion*, 53, 65-71.

70. Sarani, B., Dunkman, W., & Dean, L. (2008). Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*, *36*, 1114-1118.
71. Schöchl, H. (2006). Gerinnungsmanagement bei Polytrauma. *Hämostaseologie*, *26*, 52-55.
72. Schöchl, H., Nienhaber, U., Hofer, G., Voelckel, W., Jambor, C., Scharbert, G., Kozek-Langenecker, S.; Solomon, C. (2010). Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*, *14*, R55.
73. Schöchl, H., Maegele, M., Solomon, C., Görlinger, K., & Voelckel, W. (2012). Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, *20*.
74. Schöchl, H., Voelckel, W., Maegele, M., & Solomon, C. (2012). Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hämostaseologie*, *32*, 22-27.
75. Schramko, A., Suojaranta-Ylinen, R., Kuitunen, A., Raivio, P., Kukkonen, S., & Niemi, T. (2010). Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth*, *104*, 691-700.
76. Schreiber, M. (2004). Damage control surgery. *Crit Care Clin*, *20*, 101-118.
77. Shafi, S., Elliot, A., & Gentilello, L. (2005). Is Hypothermia simply a Marker of Shock and Injury Severity or an Independent Risk Faktor for Mortality in Trauma Patients? Analysis of a large National Trauma Registry. *J Trauma*, *59*, 1081-1085.
78. Shakur, H., Roberts, I., Bautista, R., Caballero, J., Coats, T., Dewan, Y., El-Sayed, H.; Gogichaishvili, T.; Gupta, S.; Herrera, J. (2010). Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, *376*, 23-32.

79. Shaz, B., Dente, C., Harris, R., MacLeod, J., & Hillyer, C. (2009). Transfusion Management of trauma patients. *Anesth. Analg.*, *108*, 1760-1768.
80. Spahn, D. R., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Gordini, G., Stahel, P. F.; Hunt, B. J.; Komadina, R.; Neugebauer, E.; Ozier, Y.; Riddez, L.; Schultz, A.; Vincent, J.-L.; Rossaint, R. (2007). *Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical Care*, *11*, R17.
81. Spannagl, M., & Kiesewetter, H. (2009). Prokoagulatoren. In Bundesärztekammer (Hrsg.), *Querschnittsleitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage* (S. 131-168). Köln: Deutscher Ärzteverlag.
82. Sperry, J., Ochoa, J., & Gunn, S. (2008). An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma*, *65*, 986-993.
83. Spinella, P., Perkins, J., Grathwohl, K., Beekley, A., Niles, S., McLaughlin, D., Holcomb, J. (2008). Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma*, *64*, 69-77.
84. Stanworth, S. J., Brunskill, S. J., Hyde, C. J., McClelland, D. B., & Murphy, M. F. (2004). Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, *126*, 139-152.
85. Statistisches Bundesamt. (2012 a). *Genesis-Online Datenbank. Todesursachenstatistik*. Abgerufen am 26.07.2014 von <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>
86. Statistisches Bundesamt. (2012 b). *Zahlen & Fakten: Wirtschaftsbereiche: Transport & Verkehr*. Abgerufen am 7. Mai 2012 von <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Wirtschaftsbereiche/TransportVerkehr/Verkehrsunfaelle/Verkehrsunfaelle.html>

87. Vivien, B., Langeron, O., Morell, E., Devilliers, C., Carli, P., Coriat, P., & Riou, B. (2005). Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med*, 33, 1946- 1952.
88. Wafraisade, A., Maegele, M., Lefering, R., Braun, M., Peiniger, S., Neugebauer, E., & Bouillon, B. (2011). High Plasma to Red Blood Cell Ratios Are Associated With Lower Mortality Rates in Patients Receiving Multiple Transfusion (4 \leq Red Blood Cell Units < 10) During Acute Trauma Resuscitation. *J Trauma*, 70, 81-89.
89. Wafaisade, A., Lefering, R., Maegele, M., Lendemanns, S., Flohé, S., Hussmann, B., Bouillon, B. (2012). Coagulation management of bleeding trauma patients is changing in German trauma centers: An analysis from the trauma registry of the German Society for Trauma Surgery. *J Trauma*, 72, 936-942.
90. Wang, H., Callaway, C., Peitzman, A., & Tisherman, S. (2005). Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med*, 33, 1296-1301.
91. Watson, G., Sperry, J., Rosengart, M., Minei, J., Harbrecht, B., Moore, E., Cuschieri, J.; Maier, R.V.; Billar, T.R.; Peitzmann, A. (2009). Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*, 67, 221-227.
92. Waydhas, C., & Görlinger, K. (2009). Gerinnungsmanagement beim Polytrauma. *Unfallchirurg*, 112, 942-950.
93. Weber, C. F. (2012). Rationaler Einsatz von Blutprodukten, Reduzierung des Blutprodukteverbrauchs durch ein modernes Gerinnungsmanagement. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47, 418- 424.
94. Weinberg, J., McGwin, G., Marques, M., Cherry, S., Reiff, D., Kerby, J., & Rue, L. (2008). Transfusion in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma*, 65, 794-798.

95. Yücel, N., Lefering, R., Maegele, M., Vorweg, M. T., Ruchholtz, S., Neugebauer, E., Wappler, F.; Bouillon, B.; Rixen, D. (2006). Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: Probability of Mass Transfusion as Surrogate for Life Probability of Mass Transfusion as Surrogate for Life Threatening Hemorrhage after Multiple Trauma. *J Trauma*, 60, 1228-1237.

7 Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf auf Gründen des Datenschutzes entfernt.