O. Grottke

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Individualisierte Gerinnungstherapie

Wunsch oder bereits Realität?

Gerinnungsstörungen bei polytraumatisierten Patienten zählen zu den häufigsten Ursachen posttraumatischer Exsanguination. Diverse Studien haben gezeigt, dass eine Koagulopathie bereits bei 25 % der polytraumatisierten Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme diagnostiziert werden konnte [1]. Das Vorliegen einer Gerinnungsstörung ist mit einem deutlich erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert [2]. Im Rahmen fulminanter Blutungen mit entsprechender Blutungsdynamik kann das verzögerte Vorliegen laborchemischer Gerinnungsanalysen ein limitierender Faktor sein und aufgrund zeitlicher Diskrepanzen eine inadäquate Therapie begünstigen. Für die Initiierung einer zielgerichteten und individualisierten Therapie hat daher die differenzierte Gerinnungsdiagnostik oberste Priorität. In der Behandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und Gerinnungsstörungen hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten insbesondere in Europa ein eindrucksvoller Paradigmenwechsel von einer empirischen Gerinnungstherapie mit Frischplasma („fresh frozen plasma“, FFP) zu einer differenzierteren Gerinnungstherapie mit prokoagulatorischen Faktoren bzw. Faktorenkonzentraten vollzogen. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass fixe Ratios von FFP und Erythrozytenkonzentraten nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet sind und somit die Idee eines „One-size-fits-all“-Regimes verworfen werden muss. Nicht zuletzt scheint dies in der Komplexität der Pathophysiologie einer Koagulopathie und den zugrunde liegenden Faktoren sowie auch durch die unterschied-

lichen Entitäten einer Blutung begründet zu sein [3].

Die zeit- und patientennahe Diagnostik („point-of-care testing“, POCT) einer Koagulopathie erfolgt im Gegensatz zu den konventionellen plasmatischen Gerinnungstests mit viskoelastischen Methoden wie der Thrombelastometrie (ROTEM™) und Thrombelastographie (TEG™) unter Verwendung von Vollblut. Das von Hartert 1948 erstmals beschriebene Verfahren TEG wurde in den 1990er Jahren durch die Arbeitsgruppe von Calatzis für die peri- und intraoperative Diagnostik von Gerinnungsstörungen weiterentwickelt [4]. Da aufwendige Vorbereitungen der Proben (u. a. Zentrifugation) und Transportzeiten entfallen, stehen die Ergebnisse der viskoelastischen Gerinnungsanalyse innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung. Zur differenzierten Diagnostik einer möglichen Koagulopathie erlauben verschiedene Testansätze die Beurteilung der Effekte unterschiedlicher Faktoren auf die Gerinnselbildung.

Eine Beeinträchtigung der Hämostase nach dem zellbasierten Modell der Gerinnung unter Anwendung der viskoelastischen Verfahren weist darauf hin, dass massiv blutende polytraumatisierte Patienten insbesondere Störungen in folgenden Bereichen entwickeln können [5]:

- Gerinnselstabilität (Lysestabilität) und -festigkeit (insbesondere Fibrinogenmangel) und
- Thrombingenerierung im weiteren Verlauf, bei Bestehen einer fulminanten Blutung.

Versuch einer Konsensfindung

Aufgrund der heterogenen Studienlage und ausstehender Empfehlungen zur Anwendung von TEG/ROTEM wurde die aktuelle Evidenz zur Verwendung der viskoelastischen Methoden und der Bestimmung möglicher Grenzwerte für die Initiierung einer hämostatischen Therapie von einer Gruppe internationaler Experten 2014 in Philadelphia zusammengetragen. Die Ergebnisse wurden als Bericht einer Konsensuskonferenz im vorliegenden Heft der Zeitschrift *Der Anaesthesist* zusammengefasst.

Im Rahmen des Konsensusprozesses waren 9 Fragen zu gerinnungsphysiologisch und klinisch relevanten Themen, einschließlich der Applikation von prokoagulatorischen Substanzen, im Vorfeld formuliert worden, die als Grundlage für den Review-Prozess dienten und in einem offenen Verfahren deskriptiv diskutiert wurden. Bei bestehenden Unstimmigkeiten wurde die Delphi-Methode über 2 Runden angewendet und nach 2 weiteren Diskussionsrunden abgestimmt.

Besonders problematisch erweist sich die Formulierung geeigneter Referenzparameter beider Verfahren, da für verschiedene Testparameter trotz gleicher Testansätze bzw. Aktivatorvariationen berichtet worden sind [6, 7]. Dies gilt insbesondere für die Messungen der Fibrinogenkonzentration bzw. Gerinnselstabilität anhand der funktionalen Fibrinogenmessung und des FIBTEM®-Tests [8, 9].

- Aufgrund von ausstündigen Studien zu adäquaten Referenzwerten der funktionalen Fibrinogenmessung mit der TEG beschränkt sich die vorlie-

gende Empfehlung auf die Referenzwerte der Gerinnselfestigkeit mit dem ROTEM.

Allerdings fehlen auch hier aussagekräftige Studien an polytraumatisierten Patienten, die unter Beachtung der vorgeschlagenen Referenzwerte für das ROTEM den Einfluss auf das Überleben untersucht haben. Trotzdem ist die Beurteilung der Gerinnselfestigkeit durch die viskoelastischen Verfahren im Rahmen der Gerinnungsdiagnostik ein integraler Bestandteil zeitgemäßer Gerinnungsdiagnostik und der Bestimmung der plasmatischen Fibrinogenkonzentration nach Clauss deutlich überlegen [10].

Die Häufigkeit einer Hyperfibrinolyse bei polytraumatisierten Patienten wird mit bis zu 15 % angegeben. Insbesondere ist eine frühe- oder fulminante Hyperfibrinolyse mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Gleichwohl eine Hyperfibrinolyse mithilfe des ROTEM-Verfahrens diagnostiziert werden kann, legen die Ergebnisse der Studie Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2 insbesondere die frühzeitige Applikation einer antifibrinolytischen Therapie nahe (CRASH-2, [11]).

– Somit unterstreichen die Autoren ausdrücklich, dass die antifibrinolytische Therapie, auch ohne die Analyse des ROTEM, Schwerverletzten nicht vorenthalten werden sollte.

Kritisch zu betrachten ist die Anwendung von Thrombingeneratoren in Form von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) zu Korrektur einer verlängerten initialen Gerinnselfestigkeit, die mit der „clotting time“ abgebildet wird. Zwar kann bei erniedrigtem Thrombingenerierungspotenzial und ausgeglichener Hypofibrinogenämie eine prolongierte Clotting time ein Hinweis auf verminderte Thrombingenerierung sein [12–14]. Allerdings zeigen direkte Vergleichsmessungen experimenteller Studien nur eine mäßige Korrelation zwischen der Thrombingenerierung und der Clotting time nach erfolgreicher PPSB-Substitution [15]. Somit darf die Clotting time lediglich als Surrogatparameter für die Thrombingenerierung verstanden, nicht aber mit den Messverfahren der Thrombingenerierung gleichge-

stellt werden (z. B. „calibrated automated thrombogram“, CAT, [16, 17]). Außerdem konnte bei traumatisierten Patienten, die algorithmengerecht PPSB erhalten hatten, posttraumatisch ein erhöhtes Thrombingenerierungspotenzial bei gleichzeitig erniedrigtem antikoagulatorischen Potenzial für die Dauer von 4 Tagen nachgewiesen werden (Antithrombin, [18]). Allerdings lassen die Autoren weiterhin unerwähnt, dass einige polytraumatisierte Patienten eine dysregulierte Thrombingenerierung aufweisen und somit bloße Schätzungen der Prothrombinkonzentration von einem Hämodilutionsmodell nicht ohne weiterführende Diagnostik auf polytraumatisierte Patienten angewendet werden können [19]. Diese Unsicherheit in der Interpretation der Clotting time und möglicher therapeutischer Konsequenzen wird in der vorliegenden Arbeit durch den erzielten Konsensus von 65 % nach der 2. Delphi-Runde deutlich. Eine Verbesserung gegenwärtiger laborchemischer Nachweisverfahren zur Differenzierung einer möglichen Beeinträchtigung der Thrombingenerierung und deren Steuerung sind daher dringend zu fordern.

Orientierungshilfe für die Praxis

Der Aufgabe einer übersichtlichen Zusammenfassung viskoelastischer Messverfahren mit praxisrelevanten Parametern zu Diagnostik und Therapie einer traumaassoziierten Koagulopathie haben sich die Autoren erfolgreich angenommen. Somit ist ihnen erstmalig gelungen, einen strukturierten Konsens für die zielgerichtete und die individualisierte Anwendung hämostatischer Therapie mit Point-of-care-Gerinnungsparametern zu erarbeiten. Gleichwohl die gewählte Methodik nicht in allen Kriterien einer Zuordnung als S2k-Leitlinie gerecht wird, hilft die Arbeit Klinikern verschiedener Disziplinen, unter Anwendung von ROTEM und TEG, Entscheidungen zu Initiierung und Monitoring einer Therapie mit prokoagulatorischen Faktoren im Rahmen koagulopathieassoziiierter Massenblutungen zu treffen.

Da die dargestellten Empfehlungen insbesondere auf observationellen und retrospektiven Studien beruhen, sind aus-

sagekräftige prospektive randomisierte kontrollierte Studien notwendig. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass viskoelastische Messverfahren nur einen Teil der Hämostase widerspiegeln, und die komplexe Pathophysiologie vorliegender Koagulopathien die Anwendung verschiedener laborchemischer Gerinnungsanalysen erfordert.

O. Grottke

Korrespondenzadresse

PD. Dr. Dr. O. Grottke MPH

Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstrasse 30
52074 Aachen
ogrottke@ukaachen.de

Interessenkonflikt. O.G. erhielt Forschungsförderung von den Firmen Böhlinger Ingelheim, Novo Nordisk, Biotest, Nycomed und CSL Behring. Weiterhin erhielt er Honorare für Vorlesungen sowie Beratertätigkeiten von den Firmen CSL Behring, Bayer, Böhlinger Ingelheim und Portola.

Literatur

1. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B, AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU) (2007) Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German trauma registry on 8724 patients. *Injury* 38:298–304
2. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF (2007) Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 245:812–818
3. Frith D, Brohi K (2012) The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Crit Care* 18:631–636
4. Harter H (1948) Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift* 26:577–583
5. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, Naess PA, Gaarder C (2015) Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care* 19:97
6. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Chapman MP, Ghasabyan A, Stringham JR, Banerjee A, Silliman CC (2015) Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg* 41:49–56

7. Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, Collier T, Besser MW, Klein AA (2015) Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. doi:10.1111/jth.12988
8. Meyer MA, Ostrowski SR, Sorensen AM, Meyer AS, Holcomb JB, Wade CE, Johansson PI, Stensballe J (2015) Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res* 194:581–590
9. Solomon C, Sorensen B, Hochleitner G, Kashuk J, Ranucci M, Schöchl H (2012) Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry. *Anesth Analg* 114:721–730
10. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 17:R76
11. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Olladisi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S (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
12. Schlimp CJ, Solomon C, Keibl C, Zipperle J, Nürnberger S, Ohlinger W, Redl H, Schöchl H (2014) Recovery of fibrinogen concentrate after intraosseous application is equivalent to the intravenous route in a porcine model of hemodilution. *J Trauma Acute Care Surg* 76:1235–1242
13. Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N (2013) Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth* 110:947–956
14. Honickel M, Rieg A, Rossaint R, Braunschweig T, Spronk HM, ten Cate H, van Oerle R, Tolba R, Grottko O (2011) Prothrombin complex concentrate reduces blood loss and enhances thrombin generation in a pig model with blunt liver injury under severe hypothermia. *Thromb Haemost* 106:724–733
15. Grottko O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R, ten Cate H, Fitzner C, Tolba R, Rossaint R (2011) Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood* 118:1943–1951
16. Grottko O, Levy JH (2015) Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 122:923–931
17. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoort R, Lecompte T, Béguin S (2002) The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32:249–253
18. Schöchl H, Voelckel W, Maegle M, Kirchmair L, Schlimp CJ (2014) Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 18:R147
19. Dunbar NM, Chandler WL (2009) Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* 49:2652–2660

Mütterliches Umarmen im Aufwachraum senkt Stress

Etwa 450.000 Kinder im Alter von eins bis 15 Jahren werden in Deutschland jährlich vollstationär operiert. Die Zeit direkt vor der Operation inklusive der Narkoseeinleitung bedeutet für sie sowie ihre Eltern bekannterweise Stress. Die meiste Zeit verbringt die Familie am Operationstag jedoch postoperativ am Krankenbett des Kindes. Nach dem Aufwachen sind viele Kinder von der Anästhesie desorientiert, ängstlich und haben Schmerzen. Um den prä- und postoperativen Disstress bei Kindern zu minimieren, haben Kinderanästhesiologen in den letzten Jahren eine Vielzahl von Strategien entwickelt. Anlässlich des HAI 2015, dem Hauptstadtkongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) in Berlin, diskutierten Experten die Erfahrungen und Methoden aus den letzten 50 Jahren Kinderanästhesie. U. a. wird der Anwesenheit der Eltern im prä- und postoperativen Setting zunehmende Bedeutung beigemessen. Eine aktuelle Studie zeigt: Unterstützende Berührungen der Eltern und mütterliche Umarmungen wirken sich positiv auf den Disstress des Kindes im Aufwachraum aus. Die Kinderanästhesiologen arbeiten deshalb stetig daran, die Operationsbedingungen für die kleinen Patienten zu optimieren: Neben einer altersgerechten Vorbereitung auf den Eingriff mit einer reduzierten präoperativen Diagnostik und der Verwendung einer Kehlkopf(Larynx)maske anstatt eines Beatmungsschlauches (Tubus), leistet vor allem die Prämedikation mit einer kinderfreundlicheren Gabe – Zäpfchen und oral anstatt Spritze – einen wichtigen Beitrag. Zudem hat der Ruf nach familienzentrierter Pflege die Aufmerksamkeit auf die Rolle der Eltern im medizinischen Kontext gelenkt. Seit der ersten Untersuchung in den 1960er Jahren wird kontrovers diskutiert, ob Kinder von dem Beisein eines Elternteils profitieren. Studien zum Einfluss des Verhaltens der Eltern auf den Disstress der Kinder und die Bewältigung medizinischer Eingriffe führten bereits zu einer Reihe von klinisch relevanten Erkenntnissen. Während einige Studien einen positiven

Effekt belegen, gibt es ebenso Autoren, die einen negativen Einfluss durch die Anwesenheit der Eltern auf das Kind nachweisen. Diese Forschungsansätze konzentrierten sich jedoch mehrheitlich auf die verbale Interaktion der Eltern. Überraschend wenig erforscht wurde bisher dagegen die elterliche Einflussnahme mit nonverbalen Verhaltensweisen.

Neue Studie: Elterliche Berührungen gegen Stress im Aufwachraum

Eine aktuelle Studie untersuchte in diesem Zusammenhang nun die elterlichen Berührungen des Kindes im Aufwachraum. Unterschieden wurden empathische Berührungen, um zu trösten und zu beruhigen, sowie solche, die mit medizinischen Verfahren verbunden oder der Unterstützung von Bewegungsabläufen dienen. Empathisch bedeutet zum einen umarmende Berührungen, sprich schaukeln, halten oder beim Kind im Bett liegen, und zum anderen tätschelnde/reibende, wie etwa Händchenhalten, tätscheln des Kopfes sowie reiben des Rückens. Das Ergebnis: Mütter umarmen signifikant häufiger als Väter. Die Anzahl der tätschelnden/reibenden und die den Bewegungsablauf bzw. ein medizinisches Vorgehen unterstützenden Berührungen unterschieden sich hingegen nicht. Insgesamt – sprich: egal auf welche Art – berührte der Vater sein Kind jedoch deutlich weniger als die Mutter. Zudem: Positiv auf den Disstress des Kindes wirkten sich nur die umarmenden Berührungen der Mutter sowie die unterstützenden beider Elternteile aus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den väterlichen Umarmungen oder einem Tätscheln/ Reiben der Eltern konnte nicht festgestellt werden [1].

Literatur

1. Rancourt KM et al (2015) Children's Immediate Postoperative Distress and Mothers' and Fathers' Touch Behaviors. *J Pediatr Psychol* 1–8 doi: 10.1093/jpepsy/jsv069