



Interdisziplinäre Hämotherapie

Zusammenfassung

Der Transfusionsbedarf auf Intensivstationen ist wegen komplexer Krankheitsbilder, invasiver Organersatzverfahren und der häufigen Blutanalytik besonders hoch. Er kann jedoch durch die Einhaltung von restriktiven Transfusionstriggern, mit gezielter Blutanalytik, mit der Verwendung von alternativen Antikoagulanzen und mit differenzierter Diagnostik der zugrunde liegenden Koagulopathie reduziert werden. Die komplementäre Anämietherapie zur Bluttransfusion auf der Intensivstation mit Erythropoetin und Eisen ist sicher und effektiv. Die bereits etablierten organisatorischen Strukturen zur Durchführung der leitliniengerechten Hämotherapie, die Transfusionskommissionen und Transfusionsbeauftragten bekommen inhaltliche Hilfestellung speziell für die Intensivmedizin von der Sektion Hämotherapie und Hämostaseologie der DIVI. Diese besteht unter anderem in der Anpassung der internationalen Leitlinien für die Anwendung von Blut und Blutprodukten auf der deutschen interdisziplinären Intensivstation.

Summary

Transfusion requirements in critical ill patients are high since frequent anticoagulatory disturbances, high invasive therapies such as organ function replacement and frequent blood analysis produce a considerable blood loss. Reduction of blood transfusions by use of restrictive transfusion triggers, the use of alternative coagulants and parsimonious

Interdisziplinäre Hämotherapie in der Intensivmedizin

Interdisciplinary haemotherapy in intensive care medicine

T. Frietsch · F. Fiedler · C. Arndt · S. Ruchholtz · K. Görlinger · M. Spannagl

blood sampling for specific tests are recommended. Complementary to blood transfusion, anaemia therapy with erythropoietin and iron is safe and effective. Especially for haemotherapy guidelines on the ICU, an interdisciplinary expert group from the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI) supports established transfusion commissions and designated transfusion commissioners by adjustment of international transfusion guidelines for the implementation of interdisciplinary haemotherapy to Germany.

Vorbemerkung

Diesem Artikel liegen Empfehlungsgrade zugrunde, mit denen die getroffenen Aussagen zum Thema durch den Leser unter Berücksichtigung der Datenlage bewertet werden können.

- **Empfehlungsgrad 1** - die zugrundeliegende Evidenz ist aus kontrollierten prospektiven und randomisierten Studien abgeleitet; - wenn das nicht möglich ist, auch aus schwächer kontrollierten prospektiven Studien oder retrospektiven Datenanalysen, Kohorten-, empirischen oder Fallkontroll-Studien aus sehr verlässlichen Daten
- **Empfehlungsgrad 2** - die Empfehlung basiert auf der verfügbaren Evidenzlage (schwächer kontrollierten prospektiven Studien oder retrospektiven Datenanalysen, Kohorten-, empirischen oder Fallkontroll-Studien aus sehr verlässlichen Daten), flankiert durch Expertenmeinung

Schlüsselwörter

Antikoagulation – Mikroproben – Diagnostik – Transfusionstrigger – Erythropoetin – Nationale Richtlinien

Keywords

Anticoagulation – Microprobes – Point of Care – Transfusion Trigger – Erythropoietin – National Guidelines

- **Empfehlungsgrad 3** - die Empfehlung fußt auf wenigen verfügbaren Daten und Meinungen, aber eine überzeugende Studie fehlt.

Einleitung

Die Intensivmedizin ist der Versorgungsektor, der neben Operationssaal und Hämato-Onkologie die höchste Rate an notwendigen Verabreichungen von Bluttransfusionen und Gerinnungspräparaten hat. Das liegt in der Natur der schweren Grund- oder Begleiterkrankungen wie Sepsis, disseminierter Gerinnungsstörung (DIC), Polytrauma und massivem Blutverlust aus großen chirurgischen Eingriffen begründet. Krankheitsbedingte und behandlungsinduzierte Anämie tritt häufig im Behandlungsumfeld der Intensivstationen auf. Aber auch die Notwendigkeit der häufigen Blutanalytik und Verluste durch Gerinnungsaktivierung an Fremdoberflächen (Hämofiltern, intraaortalen Ballonpumpen (IABP) etc.) trägt zur Transfusionspflichtigkeit bei. Bluttransfusionen und die therapeutische Beeinflussung der Blutgerinnung sind unzweifelhaft besonders in der Intensivmedizin lebensrettende Maßnahmen. Sie sind sicher, und negative Effekte von Bluttransfusionen sind schwer einzuordnen, weil sie immer auch ein besonders schwer erkranktes Kollektiv betreffen, bei dem die Mortalität und Morbidität besonders hoch ist [63]. Vor allem aus retrospektiven Untersuchungen und nur wenigen prospektiven Studien muss aber zum heutigen Zeitpunkt geschlossen werden, dass Bluttransfusionen und die Verabreichung von Gerinnungsprodukten nicht nur kostspielig sind, sondern auch meist mit einer erhöhten Mortalität verknüpft sind [1-5]. Bluttransfusionen erhöhen die Rate nosokomialer Infektionen [6] (Empfehlungsgrad 2) und Bakteriämien [7], die Inzidenz von SIRS (Empfehlungsgrad 2), beatmungsassoziierter Pneumonien [8], ARDS [9] und von posttraumatischem Multiorganversagen [10] (Empfehlungsgrad 2). Zudem bedingen Blutübertragungen eine Verlängerung der Verweildauer sowohl auf Intensivstation als auch im Krankenhaus (Empfehlungsgrad 2) [2,11]. Des-

halb sollte gerade bei Schwerstkranken die individuelle Hämotherapie als interdisziplinäre Entscheidung des Intensivmediziners, des Hämostaseologen, des Chirurgen sowie Anästhesisten von einer Vielzahl von Faktoren wie Sauerstoffverbrauch, Volumen- und pH-Status, Gerinnungsfähigkeit und Dynamik des aktuellen und zu erwartenden Blutverlusts abhängig gemacht werden. Eine entsprechende amerikanische Empfehlung zur Transfusion von Intensivpatienten generell, in der Sepsis und bei ARDS ist kürzlich veröffentlicht worden [12]. Evidenzbasierte Kriterien für die deutsche Hämotherapie bei spezifischen intensivmedizinischen Krankheitsbildern und -situationen wie dem Lungenversagen und der Entwöhnungsphase vom Respirator fehlen trotz umfassender deutscher Querschnitts-Leitlinien. Letztere sind an der systematischen Darstellung der verschiedenen Blutprodukte orientiert. Krankheitsbezogene Empfehlungen müssen für viele Anwendungen detailliert von den Fachgesellschaften ergänzt werden. Diese für die Intensivmedizin zu erstellen und durch kontrollierte Studien nachzuweisen, ist eine interdisziplinäre Aufgabe.

Alle Disziplinen, Labormediziner, Transfusionsmediziner zusammen mit den Klinikern, sind für die Hämotherapie auf der Intensivstation gleichsam verantwortlich - und deshalb ist das Bemühen für die Ergebnisqualität der Intensivbehandlung eine interdisziplinäre Herausforderung. Es ist darüber hinaus die Aufgabe, den gesetzlich schon seit längerem geregelten organisatorischen Rahmen aus interdisziplinären Intensivvisiten, hämostaseologischen Konsilaufträgen, bestellten Bereichsbeauftragten für Hämotherapie, dem Qualitätsbeauftragten für Hämotherapie als auch der Transfusionskommission mit Leben und stringenten Instrumenten zu füllen.

Ziel dieses Artikels ist es, sowohl die Notwendigkeit für ein größeres interdisziplinäres Bemühen in diesem Sinne als auch Mittel und Wege aufzuzeigen, eine noch effektivere Hämotherapie auf der Intensivstation zu etablieren. Unter anderem sind die modifizierten amerikanischen

Leitlinien von 2009 hinsichtlich verschiedener interdisziplinär zu behandelnde intensivmedizinischer Krankheitsbilder als Diskussionsgrundlage für eine deutsche intensivmedizinische Hämotherapieempfehlung dargestellt.

Blutverbrauch und Transfusionsbedarf auf der Intensivstation

Analytik

In der Intensivmedizin tragen die häufigen Blutanalysen zu einem mittleren Blutverlust von 400 ml pro Woche [11] und zur iatrogen verursachten Transfusionsbedürftigkeit bei. Strenge und restriktive Indikationsstellung für die Blutprobenentnahme als auch für die Verabreichung von Blutprodukten ist erforderlich. Häufige Laboranalysen tragen nicht zur besseren Einschätzung des Krankheitsgeschehens bei. Der prädiktive Wert von Parametern des Routinegerinnungslabors ist für Blutungskomplikationen bei Rezidiveingriffen äußerst begrenzt [13]. Die Zeitverzögerung durch das Warten auf die Ergebnisse der Gerinnungsanalytik erhöhen den Transfusionsbedarf bei anhaltenden Blutungen weiter. Die Einführung von Mikroproben und die patientennahe, bettseitige Point-of-Care-Diagnostik (POCT) könnten diesen Missstand beheben (Evidenzgrad 2, [12]). Sie ist aber hinsichtlich Organisation, Interpretation und Personaleinsatz nicht unproblematisch [14], und nicht jedes Krankenhaus hat diese Methodik bislang etabliert. Die Anwendung von POC auf der Intensivstation bewirkte in systematischen Beobachtungen dreierlei:

1. Die benötigten Probenvolumina für Labortests gingen deutlich zurück, die Exposition mit Fremdblut war aufgrund eines verringerten Blutverlusts geringer (durchschnittlicher täglicher Blutverlust für Diagnostik auf einer Intensivstation beträgt 41,1 ml) [11]. Dieses Volumen verursacht selbst bei Erwachsenen eine iatrogene Anämie und der Verlust von gerinnungsaktiven Thrombozyten und Substanzen.
2. Der Einfluss der pharmakologischen Flüssigkeits-, Schmerz- und Infektions-

therapie auf die Hämostase kann mit POC-Methoden erfasst werden [15]. Der Einfluss von Volumenersatzflüssigkeiten kann von inhärenten Koagulopathien unterschieden und differenziert therapiert werden.

3. Akute hämorrhagische Komplikationen, Gerinnungsaktivierung und Hyperkoagulabilität z.B. im Rahmen der intensivmedizinisch-assoziierten Koagulopathie können mittels viskoelastischer POC-Methoden erkannt werden und in eine individualisierte Antikoagulation eingebunden werden [16]. Kürzlich veröffentlichte Übersichten und Buchkapitel erläutern die POC-Anwendung auch vom methodischen Aspekt [64,65] und speziell für den Intensivpatienten [17].

Transfusionsindikation

Reduzierte Transfusionstrigger seit der TRICC-Studie [18,19] haben den Transfusionsbedarf um ein Vielfaches gesenkt. Die Kenntnis der wenigen Ausnahmen von dieser restriktiven Indikationsstellung für Transfusionen (eindeutig für die akute Hämorrhagie, sonst eventuell bei Sepsis und auf der pädiatrischen Intensivstation unter 2 kg, evtl. bei Herzinsuffizienz [12]) als auch das praktisch relevantere Verlassen der immer noch vielerorts persistierenden traditionellen liberalen Transfusionstrigger (z.B. in der Weaningssituation, bei der Diagnose KHK ohne Ischämiesymptomatik, bei COPD etc.) ist aber nicht flächendeckend durchgedrungen. So zeigen verschiedene und unabhängige Statistiken von Qualitätsberichten sowie Beobachtungsstudien [20-23], dass in der Praxis immer noch zu viele Blutprodukte verabreicht werden und auch die paarweise Applikationsweise noch vielerorts üblich ist [2,24].

- Die gängigen internationalen Empfehlungen eines restriktiven Transfusionsregimes gelten für hämodynamisch stabile Intensivpatienten, die keinen akuten Myokardinfarkt, kein akutes Koronarsyndrom oder eine instabile Angina haben [12] (Empfehlungsgrad 1)
- Ohne eine akute Blutungssituation und feststellbare Dynamik des Blut-

verlustes sollen Bluttransfusionen als Einzeleinheit gegeben werden (Empfehlungsgrad 2), um Übertransfusion zu vermeiden [12].

Die Empfehlung, statt eines Hämoglobinwerts einen Symptomatik-gesteuerten Transfusionstrigger zu verwenden, ist von vielen Autoren vertreten worden [25]. Das Monitoring, das die globale und, wenn möglich, auch lokale Ischämie detektiert und den Therapieerfolg kontrolliert, haben wir bereits: Gemischt-venöse Sättigung, Laktatspiegel, Basenüberschuss, Near-infrared-Spektroskopie (NIRS), In-vivo-Photometrie, Mikrodialyse etc.. Der ausbleibende Anstieg der Sauerstoffsättigung als Reaktion auf die Transfusion ist jedoch nicht die plausible Erklärung für die schlechteren Überlebensraten – eher spielen Komplikationen wie transfusionsassoziiertes Lungenversagen (TRALI), Immundepression, Infektraten und erhöhte Krebsrezidive eine Rolle.

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte nicht als Mittel zur Verbesserung des Sauerstoffverbrauchs bei Intensivpatienten eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 2)
- Die gängige Empfehlung lautet hier, nicht den alleinigen Hämoglobinspiegel als Transfusionstrigger zu bewerten, sondern eine Abwägung von intravasalem Volumen (gemessen als Schlagvolumenvariation oder geschätzt anhand der Reaktion auf einen Volumenbelastungstest, der Berechnung eines Schockindex etc.), Dauer und Ausmaß der Anämie sowie physiologischen Kreislaufparametern in Abhängigkeit von der Grunderkrankung vorzunehmen (Empfehlungsgrad 2).

Die Festlegung von Qualitätsstandards, die Erstellung von Arbeitsanweisungen und Schulungsmaterial ist bislang nur in dafür spezialisierten Zentren anhand des Engagements Einzelner realisiert. Dazu und für alle Verbesserungen der Anwendungen der Blutprodukte bedarf es einer funktionierenden Organisation, die fächerübergreifend die Intensivmedizin in allen ihren Belangen vertritt und damit die Basis für eine interdisziplinäre intensivmedizinische Hämotherapie liefert. Die Sektion Hämotherapie der DIVI

ist damit befasst, entsprechende detailliertere Empfehlungen auf den Weg zu bringen.

Anämie auf der Intensivstation

Anämie auf Intensivstation hat vielerlei Gründe - Zustand nach oder bei noch andauerndem Blutverlust von chirurgisch oder traumatisch eröffneten Gefäßen, infektionsbedingt durch die zytokinbedingte Unterdrückung der Erythropoese, verlustbedingt durch die Koexistenz iatrogener oder pathologischer Gerinnungsstörungen und Immundysfunktion, verbrauchsbedingt durch Thrombolyse und Hypersplenismus, toxisch etc.

Einem Bericht aus Jena zufolge waren bei beinahe 60 % der Patienten einer perioperativen Intensivstation zumindest einmal im Verlauf ihres Intensivaufenthalts eine Hämoglobinkonzentration <9 g/dl messbar [26]. Bis vor kurzem war es unumstritten, dass die Notwendigkeit zur Bluttransfusion für Intensivpatienten ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt [11].

Die Korrektur der Anämie mit Erythropoetin ist sicher und effektiv [2,27], reduziert die Notwendigkeit zur Bluttransfusion (Empfehlungsgrad 2) und vermutlich auch die Mortalität. Hinweise für Erythropoetin-induzierte Tumorstimulation existieren, sind aber äußerst fragwürdig, da der klinische Beweis noch nicht erbracht ist [28] und zudem die experimentelle und physiologische Funktion des Erythropoetinrezeptors dagegen sprechen [29,30].

Die Verabreichung von Eisen ist der gesteigerten Erythropoese dienlich und als alleinige Therapie vermutlich nur bei vorstehendem Mangel erfolgreich. Eisentherapie oral führt in den erforderlichen Dosen (>100 mg/die) zu gastrointestinalen Irritationen und Übelkeit, ist aber als intravenös verabreichte Infusion effektiv. Hier stehen uns mehrere Präparate zur Verfügung – auch in hoher Konzentration und dann mit entsprechenden Kosten, die die intravenöse (evtl. einmalige) Verabreichung pro Woche parallel zur Erythropoetininjektion erlauben.

Somit ist die Korrektur der Anämie auf der Intensivstation mittels Erythropoetin

und Eisensubstitution eine aktuell zu empfehlende Therapie, die der Bluttransfusion vorzuziehen ist. Die retrospektive Kohortenstudie aus Jena hat allerdings einen Vorteil für die Korrektur der Anämie mittels Bluttransfusionen ergeben, die die Subgruppe der Altersgruppe von 66 bis 80 Jahren, höherer Schweregrade ihrer Erkrankung und Sepsis betraf [26].

Ökonomischer Stellenwert der Hämotherapie auf der Intensivstation

Das schwerstkranke Kollektiv und die hohe Frequenz der Behandlungen auf Intensivstation beanspruchen ein hohes Kostenbudget und können Engpässe in der Allokation der eingeschränkten Ressource Blut verursachen.

Eine 42 Betten umfassende operative Intensivstation (Kardiochirurgie, Neurochirurgie, Lebertransplantationschirurgie) verbraucht für ca. 1,5 Millionen € pro Jahr Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenpräparate und Frischplasma FFP [31]). In diesem Bereich dürften die meisten universitären Intensivstationen liegen.

Genügt die Transfusionskommission als interdisziplinäre Struktur in der Hämotherapie oder sind weitere Organisationen erforderlich?

Die Therapie mit Blutprodukten erfordert zum einen Expertise und physiologische Kenntnis eines ausgewiesenen Hämostaseologen, die empirisch gestützte Expertise des Intensivmediziners bei der Indikationsstellung, zum anderen die große Sorgfalt bei der sachgerechten Anwendung vom ausführenden Personal. Die Zusammenarbeit mit dem Hersteller der Blut- und der Gerinnungsprodukte, die Kenntnis von produktbedingten Risiken und Gefahren für den Patienten als auch die Überprüfung des Prozesses mit dem Qualitätsbeauftragten für Hämotherapie, mit den Transfusionsbeauftragten und -verantwortlichen sowie mit der Transfusionskommission ist im

Transfusionsgesetz geregelt. Zu ihrer Aufgabenerläuterung findet man auf der Internetseite des Westpfalzkrankenhauses Kaiserslautern (Lehrkrankenhaus der Universität Mainz) (http://www.westpfalz-klinikum.de/westpfalz-klinikum/content/e15882/e15879/e14326/14334/index_ger.html): „Die Kommission hat die Aufgabe, die Durchführung von Bluttransfusionen für den Patienten so sicher wie möglich zu machen. Dazu hat sie nicht nur dafür zu sorgen, dass alle gesetzlichen Vorschriften, Richtlinien und Leitlinien der Transfusionsmedizin eingehalten und konsequent durchgesetzt werden, sondern sie hat auch die hausinternen Arbeits- und Organisationsvorschriften zu erstellen. Diese Vorschriften (SOPs, standard operation procedures) regeln die Vorschriften bei der Untersuchungsanforderung, dem Konserventransport, der Durchführung der Transfusion und das Verhalten bei Transfusions-Komplikationen. Sie sind Bestandteil des Arbeitsvertrages eines jeden Arztes“.

Die praktisch tätigen Kliniker als Beauftragte haben somit nach Abschluss ihres 16-stündigen Qualifikationskurses zwar die Verantwortung für die Anwendung der von den Blutspendediensten erworbenen Blutprodukte, sonst aber keine weitere strukturell vorgesehene Unterstützung, keine Anleitung oder gar ein Forum zum klinikübergreifenden Austausch untereinander. Die Arbeitsbelastung der (Klinik)-Ärzte gestattet nicht immer aufwendiges Recherchieren, sorgfältige Aufarbeitungen von Komplikationen und die Organisation interner Informationsveranstaltungen. Nur allzu häufig und vielerorts ist die Transfusionskommission eine Institution, die aufgrund der unregelmäßigen Teilnahme aller Beauftragten stringente Beschlüsse und die für die Praxis relevanten Problemlösungen vermissen lässt. Durch die direkte Bestellung vom Träger sollten die Beauftragten, Verantwortlichen und Qualitätsbeauftragten für Hämotherapie praktisch aber auf alle Tätigkeiten und Prozesse der Kliniker im täglichen Dienst auf Normal-, Intensivstation, Operationssaal und Notfallmedizin Einfluss nehmen. Die enge und gute Zusammenarbeit mit ihren nicht offiziell beauftrag-

ten klinischen Kollegen ist hier meist gegeben, aber es fehlt ein Rahmen außerhalb des täglichen Klinikalltags, der Schulungsmaßnahmen, Entwicklung von krankenhausspezifischen Leitlinien, Fallbesprechungen, Problemlösungen und Fehleranalysen zulässt.

Hilfestellung leistet hier für alle Fachbereiche übergreifend die Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie IAKH e.V.. Hier sind Rechtsberatung, Musterverfahrensanweisungen, Leitlinienentwicklung, Fortbildungen und Auffrischungstagungen sowie ein für jedermann zugängliches Forum für alle Kliniker erhältlich (www.iakh.de). Das hilft auch in Institutionen, die aufgrund ihrer Größe keine Transfusionskommission haben, oder an Orten, wo die Transfusionskommission aus verschiedenen Gründen ihrer praktischen Bedeutung nicht gerecht wird.

Die Sektion Hämotherapie und Hämostaseologie der DIVI

Dass die Bereiche Intensiv- und Notfallmedizin eine eigene Sektion von führenden interdisziplinären Klinikern, Hämostaseologen und Transfusionsmedizinern brauchen, ergibt sich zwingend aus den besonderen Umständen, unter denen hier Blutprodukte angewendet werden. Das hat die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) erkannt und hat mit der IAKH die Sektion Hämotherapie und Hämostaseologie begründet. Die Sektion nimmt die folgenden Aufgaben wahr:

- Erarbeitung von Standards und interdisziplinären Leitlinien für die interdisziplinäre Hämotherapie in Intensiv- und Notfalltherapie
- Erarbeitung von Standards und interdisziplinären Leitlinien für die adäquate hämostaseologische Diagnostik in Intensiv- und Notfalltherapie
- Erarbeitung und Vorlage von Aus- und Weiterbildungsinhalten der interdisziplinären Hämotherapie in Intensiv- und Notfalltherapie
- Koordination von wissenschaftlichen Studien zum Einsatz von Blutprodukten in Intensiv- und Notfalltherapie

- Verbesserung der Anwendungssicherheit der Blutprodukte in Intensiv- und Notfalltherapie mit dem Betreiben eines Fehlerregisters und eines Anwendervigilanzsystems für Blutprodukte (zusammen mit der IAKH e.V.).

Als Arbeits- und Diskussionsgrundlage wurden nachfolgend die amerikanischen Empfehlungen in Auszügen modifiziert.

Transfusionsbedarf und gegenwärtige Empfehlungen zur Hämotherapie in besonderen Intensivmedizinischen Kollektiven*

Spezifische intensivmedizinische Krankheitsbilder wie Polytraumen, perioperative Überwachung, Sepsis/Disseminierte Intrasvasale Koagulopathie (DIC), intra-aortale ballonpumpengestützte Linksherzunterstützung (CV-LVAD, [32]), Multiorganversagen, peripartale Hämorrhagien verursachen erkrankungsimmanent (Massiv-) Transfusionen mit eng verknüpfter Entgleisung der Blutgerinnung. Die Behauptung eines einheitlichen (Hämo-) Therapiekonzepts ist hier oftmals eine Herausforderung, weil viele interdisziplinäre Therapeuten an einem Strang ziehen sollen. Die kürzlich veröffentlichten amerikanischen Richtlinien sind in Deutschland nicht immer anwendbar [12], aber den hiesigen Ausführungen als Vorschlag zur Diskussion mit Evidenzniveau zugrunde gelegt und modifiziert.

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird empfohlen in folgenden Situationen:

- **Hämorrhagischer Schock** (Empfehlungsgrad 1)
 - **Andauernde akute Blutung und hämodynamische Instabilität oder inadäquates Sauerstoffangebot (gemessen an Laktat oder Basenüberschuss), die sich nicht auf die Volumensubstitution bessert** (Empfehlungsgrad 1)
 - **Lungenversagen, beatmungspflichtige Patienten und einer Hämoglobinkonzentration <7 g/dl** (Empfehlungsgrad 2)
- In der CRIT- Studie erhielt die Subgruppe der beatmeten Patienten mehr Blutpro-

dukte, hatten aber eine 3fach höhere Mortalität (17,2 % vs. 4,5 %) und eine verlängerte Verweildauer in Krankenhaus (15 vs. 10 Tage) und Intensivstation (9 vs. 4 Tage) [33]. Auch in der TRICC-Studie waren sowohl die Weaning-Erfolgsrate als auch die Anzahl der erfolgreich entwöhnten Patienten unabhängig davon, ob eine restriktive oder liberale Transfusionsstrategie angewandt wurde [34]. Oft findet sich die Transfusion als übermäßig häufig mit schweren Lungenschädigungen vergesellschaftet. Deshalb sollen bei beatmeten Patienten Bluttransfusionen gemieden werden (Empfehlungsgrad 2), der Verdacht eines TRALI-Syndroms der Blutbank gemeldet werden (Empfehlungsgrad 2) und nicht als Erleichterung des Weanings angesehen werden (Empfehlungsgrad 2).

- **Hämotherapie bei der traumatischen Komplexkoagulopathie unterscheidet sich nicht von den restriktiven Transfusionstriggern hinsichtlich der Sauerstoffträger** (Empfehlungsgrad 2), **aber die frühe Therapie mit Gerinnungsprodukten und Frischplasma um Verhältnis EK/FFP $<0,9$ verbessert das Überleben** (Empfehlungsgrad 2)

Die Subgruppenanalyse der Verletzungspatienten der TRICC-Studie ergab keine Vorteile eines liberalen oder restriktiven Transfusionsregimes [35]. Allerdings wirkt die traumatologische Komplexkoagulopathie auf Mortalität und Morbidität: Hypoperfusion/Schock [36] und Freisetzung von Tissue factor an den Orten der Gewebs- und Endothel-

verletzung bedingen die Aktivierung der Protein-C-Kaskade über die Anheftung des Thrombin-Thrombomodulinkomplexes. Die folgende Hemmung von Gerinnungsfaktoren V und VIIIa sowie Plaminogenaktivator-Inhibitor-1 führen zur Hemmung sowohl der Thrombin-generation als auch der Fibrinstabilität. Der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und vor allem Fibrinogen kann oft nicht akut ausgeglichen werden [37], und es kommt zu einem unausgewogenen Faktorenmangel und einem Mangel an Gerinnselbaustoff. Diese beiden Initialmechanismen sind begleitet von der Gerinnungshemmung durch Azidose, Hypothermie und Anämie [38]. Die Mortalität von Polytrauma-Patienten erhöht sich bei Vorliegen einer Koagulopathie um das 4-fache. Kommt noch eine Hyperfibrinolyse hinzu, steigt die Mortalität sogar auf 90 bis 100 % [39]. Spezifische Parameter korrelieren innerhalb der ersten 48 h nahezu linear mit der Überlebensrate: Bei weniger als 20 verabreichten Einheiten an EK liegt die Überlebensrate noch bei rund 85 %; bei einem Bedarf von über 30 Einheiten EK sinkt sie aber auf 40 % [40]. Ein hoher Anteil an Frischplasma (FFP) und die frühe Gabe von FFP mit einem Verhältnis von EK/FFP $<0,9$ hat laut der Statistik der Traumadatenbank der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) einen erheblichen Einfluss sowohl auf die frühe Mortalität innerhalb der ersten 6 Stunden als auch auf die Langzeit-Mortalität in den ersten 30 Tagen nach Polytrauma [41]. Dabei kommt der

Tabelle 1

Zeitverzug im präklinischen Notarzt/Rettungswesen.

Zeitspanne	Zeitverzug im Mittel (min)	Patientenkollektiv (n)
Unfall* bis Eintreffen Notarzt (NA) am Unfallort	19,2	17.034
Therapiephase des NA am Unfallort	31,8	16.476
Transportphase Notarzt bis Klinik	18,8	15.415
Behandlungs- und Transportzeit seit Eintreffen Notarzt bis Ankunft in Klinik	50,2	17.666
Unfall bis zur Aufnahme im Schockraum	71,2	24.889

Daten aus dem DGU-Traumaregister 1993-2007 aller primär versorgter Patienten.

* Geschätzter tatsächlicher Zeitpunkt (nicht Zeit der Alarmierung): (persönliche Mitteilung Prof. Ruchholtz vom 16.04.2010).

* modifiziert und angelehnt an die aktuellen amerikanischen Clinical Practice Guidelines [12]

Tabelle 2

Innerklinischer Zeitverzug bei Polytraumen.

Zeitspanne: Eintreffen Schockraum bis...	Zeitverzug im Mittel (min) 2002-2007
Kraniales Computertomogramm	33-25
Früh OP	87-70
Intensivstation	97-68
Andere (Endoskopie, Radiologie, IMC, AWR etc.)	84-48
Abbruch	45-38

Daten aus dem DGU-Traumaregister 1993-2007 aller primär versorgter Patienten (n = 29.418). Die jeweiligen Maßnahmen sind nur für einen Teil des gesamten Kollektivs getroffen worden (persönliche Mitteilung Prof. Ruchholtz vom 16.5.2010).

IMC = Intermediate Care Station
AWR = Aufwachraum

Hämotherapie des Polytraumas auf der Intensivstation die größte Bedeutung zu: Die Persistenz der in 75 % existierenden Koagulopathie bei Einlieferung reicht weit über die Prozesse in Schockraum, Diagnostik und Operationssaal. Vom Unfall bis zur Krankenhausaufnahme vergeht im Mittel in Deutschland mehr als eine Stunde und bis zur Aufnahme auf die Intensivstation eine weitere Stunde (Tab. 1 und 2). Bis zur Normalisierung der Gerinnungsparameter vergehen im Mittel 8 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation [42]. Diese Zeit zu verkürzen heißt, Blutungen vermeiden und Transfusionsbedarf reduzieren, Kosten sparen und Überleben fördern.

- **In der Sepsis sind keine evidenzbasierten Transfusionstrigger bekannt und müssen daher individuell erwo-gen werden. In der Sepsis gibt es keine hinreichenden Beweise für die Erhöhung der Geweboxigenierung durch die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten** (Empfehlungsgrad 2)

Die Erkenntnis aus der Gesamtheit der Literatur zum Gebrauch von Erythrozytenkonzentraten in der Sepsis ist: Erythrozytenkonzentraten erhöhen das Sauerstoffangebot, aber nicht unbedingt den Verbrauch [12,43]. Die internationalen Leitlinien zur Sepsisbehandlung

beinhalten speziell die Anweisung zur Transfusion unter der Bedingung, dass die initiale Volumensubstitution nicht erfolgreich war [44]. Wenn die Organperfusion gesichert ist, aber der Hämoglobinspiegel auf unter 8 g/dl abgefallen ist, können Erythrozytenkonzentraten gegeben werden [45].

Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und die Therapie der Sepsis mit rekombinantem Protein C kann möglicherweise durch POC besser steuerbar sein, was für diese Indikation noch zu belegen ist (Evidenzgrad nicht gesichert). Zumindest ist speziell die Thrombelastometrie in schwerem Schock und der schweren Sepsis geeignet, die Anwesenheit einer Koagulopathie als Korrelat des Organversagens anzuzeigen. Der MCF, die CFT und der Winkel alpha im Extem[®] und der MCF im Fibtem[®] korrelieren innerhalb der ersten 48 h mit dem Schweregrad des Organversagens (SOFA-Score >10) [46] (Evidenzgrad 3).

- **Stabile kardiale Risikopatienten unter einem Hämoglobinspiegel von 8 g/dl** (Empfehlungsgrad 2)

Im akuten Koronarsyndrom und in der akuten Myokardischämie kann die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eine positive Wirkung bei Patienten unter einem Hämoglobinspiegel von 8 g/dl haben (Empfehlungsgrad 3).

- **Schädelhirntrauma und Hirnblutung** Mittelschwere und schwere Hirnschädigungen profitieren nicht von einer Erythrozyten-Transfusion über einem Hämoglobinspiegel von 8 g/dl (Empfehlungsgrad 2). Ob Bluttransfusionen bei Hirnblutungen das Outcome verbessern, ist genauso wenig bekannt wie die Trigger bei dieser Indikation (Empfehlungsgrad 3).

- **Antikoagulation bei maschinellen Ersatzverfahren (ECMO, HLM, LVAD und Hämofiltration) mit und ohne HIT**

Bei extrakorporalen Verfahren besteht durch die notwendige Antikoagulation ein iatrogenes Blutungsrisiko. Dem kann durch die Auswahl geeigneter Präparate und adäquaten Monitorings begegnet werden. Thrombozytopenie ohne oder im Rahmen einer heparin-induzierten

Thrombozytopenie (HIT 2, Inzidenz von 3-7 von 1.000 Patienten [47]) und das erworbene von-Willebrand-Syndrom [48] sind häufige Probleme beim Einsatz von Heparin zur Thromboembolieprophylaxe unter diesen invasiven Langzeit-Organersatzverfahren. Werden Dosisbeschränkungen beachtet [49], stehen risikoärmere und sichere alternative Antikoagulantien vor allem mit Argatroban für die Organersatzverfahren beim Thrombozytenabfall am 5. postoperativen Tag zur Verfügung [49-51]. Intraoperative ACT-gesteuerte Verabreichung von Bivalarudin [52] oder der Einsatz von Fondaparinux [53] bei Intensivpatienten zur Verringerung des Blutverlusts und Transfusionsbedarfs sind beschrieben.

Die rein extrakorporale Antikoagulation mit Citrat verhindert durch die Beschränkung der antikoagulatorischen Wirkung auf den maschinellen Kreislauf Blutungskomplikationen und damit den Gebrauch von Bluttransfusionen (Evidenzgrad 3). Auch ohne HIT-bedingte Komplikationen ist die Verwendung von Citrat für die Antikoagulation an der kontinuierlichen veno-venösen Hämo-filtration (CVVH) zu bevorzugen, da sie in einigen Studien (nicht in allen) die Mortalität senken konnte [54-58] (Empfehlungsgrad 1-2). Die Filterstandzeiten unter Citrat im Vergleich zu Heparin sind länger. Zu beachten ist die notwendige Begleittherapie mit Kalzium, Magnesium und Bikarbonat.

- **Gastrointestinalblutungen, Leberversagen**

Pathologisch niedrige Spiegel der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX sind bei gastrointestinalen Blutungen, Ösophagusvarizen und fortgeschrittenem Leberversagen einer übermäßigen Exposition von Fremdblutkonserven zuzuordnen. Vor großen Eingriffen ist die prophylaktische FFP-Transfusion mangels Evidenz gemäß den existierenden Querschnitts-Leitlinien für Hämotherapie nicht empfohlen [59,60]. Eine Studie untersucht derzeit, ob bei Patienten mit Leberversagen die INR-Messung mit POC bereits aufgrund der früheren Verfügbarkeit der Diagnose die FFP-Transfusion einschränken kann; des Weiteren ob das

Outcome verbessert werden kann, ob die TRALI-Gefahr und die damit verbundenen Kosten gesenkt werden können [61]. Das Konzept des Gerinnungsmanagements mittels ROTEM® ist aber darüber hinaus in der Lage, die komplexe Kombination von intraoperativem Blut- und Gerinnungsfaktorenverlust, den Einfluss der Volumenersatzlösungen zusammen mit dem Synthesemangel zu analysieren und zu präzisen Diagnosen und Therapieempfehlungen zu kommen [62].

Schlussfolgerung

Die gängigen internationalen Empfehlungen zur Hämotherapie auf der Intensivstation sind kaum von überzeugender Evidenz und einem ausreichenden Empfehlungsgrad; oft kann die existierende Evidenz aber in plausible Handlungsempfehlungen umgeformt werden. Generelle Strukturen wie die Transfusionskommission sind vielerorts nicht fähig, die speziellen Bedürfnisse der Hämotherapie in der Intensivmedizin adäquat zu beherrschen. Werden evidenzbasierte Handlungsempfehlungen aus der aktuellen Datenlage nicht beachtet, ist eine erhöhte Mortalität und Morbidität unserer Schwerstkranken durch die inadäquate Hämotherapie zu befürchten. Hinlänglich belegt ist das Festhalten an restriktiven Transfusionstriggern mit wenigen Ausnahmen sowie der gezielte Einsatz von Blutprodukten bei blutenden Patienten. Die zunehmende Nutzung von Point-of-Care-Verfahren kann bei bestimmten Patienten durch die günstigeren Probenvolumina, ihre raschere Verfügbarkeit und das umfassendere Analyse-Spektrum den krankheitsbedingten als auch den iatrogenen Blutverlust minimieren.

Unser Anliegen muss erstens sein, diese Empfehlungen speziell für die Bedingungen in Deutschland weiter anzupassen und darüber hinaus kontrollierte Studien in Deutschland zu initiieren, die die Beweislage für oder wider eine hämotherapeutische Maßnahme schafft. Mit der Sektion Hämotherapie der DIVI ist diesbezüglich eine schlagkräftige Expertenrunde geschaffen worden, die die Aufgaben zur Verbesserung der intensivmedizinischen Hämotherapie in Angriff nehmen wird.

Literatur

1. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009 Mar;110(3):574-81.
2. Corwin HL. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S42-4.
3. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007 Sep 6;357(10):965-76.
4. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999 Feb 11;340(6):409-17.
5. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 May;34(5 Suppl):S96-101.
6. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trotter SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002 Oct;30(10):2249-54.
7. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, Kollef MH. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005 May;127(5):1722-8.
8. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med* 2004 Mar;32(3):666-74.
9. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005 Jun;33(6):1191-8.
10. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997 Jun;132(6):620-4; discussion 4-5.
11. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002 Sep 25;288(12):1499-507.
12. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009 Dec;37(12):3124-57.
13. Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad Med J* 2008 Apr;84(990):177-81.
14. Frietsch T. Erste Lektionen aus dem nationalen CIRIS-Register für Transfusionsmedizin und Hämotherapie. *Anästhesiologie* 2010 19-22.6.2010;51:A573.
15. Kozek-Langenecker S. Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Präoperative Evaluierung der ÖGARI. 2009.
16. Savry C, Quinio P, Lefevre F, Schmitt F. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 Jun;24(6):607-16.
17. Dempfle CE, Borggrefe M. Point of care coagulation tests in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2008 Jul;34(5):445-50.
18. Hébert PC. Anemia and red cell transfusion in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Minerva Anestesiologica* 1999 May;65(5):293-304.
19. Hébert PC. The TRICC trial: a focus on the sub-group analysis. *Vox Sang* 2002 Aug;83 Suppl 1:387-96.
20. Arndt C, Frietsch T, Ghazari A, Vassiliou T, Knels R. Retrospektive Analyse des Transfusionsbedarfs einer universitären Intensivstation. DIVI. Hamburg 2010.
21. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang* 2003 Apr;84(3):211-8.
22. Farrar D, Robertson MS, Hogan CJ, Roy S, Boyce CA, Howe BD, et al. Blood usage in an Australian intensive care unit: have we met best practice goals? *Anaesth Intensive Care* 2004 Dec;32(6):775-80.
23. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 2008 Jan;108(1):31-9.
24. Hébert PC, Fergusson DA, Stather D, McIntyre L, Martin C, Doucette S, et al. Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005 Jan;33(1):7-12; discussion 232-2.

Transfusion Medicine

Special Articles

25. Reiles E, Van der Linden P. Transfusion trigger in critically ill patients: has the puzzle been completed? *Crit Care* 2007;11(3):142.
26. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010;14(3):R92.
27. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Dec 11; 288(22):2827-35.
28. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer* 2009 Dec 15;101(12):1961-71.
29. Fandrey J, Dicato M. Examining the involvement of erythropoiesis-stimulating agents in tumor proliferation (erythropoietin receptors, receptor binding, signal transduction), angiogenesis, and venous thromboembolic events. *Oncologist* 2009;14 Suppl 1:34-42.
30. Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 2009;14 Suppl 1:43-56.
31. Quintel M. Interdisziplinäre Hämotherapie auf der Intensivstation. In: V. Ie, ed. *Mannheimer Transfusionsgesprächen der IAKH eV Mannheim*: Webseite der IAKH 2010:www.iakh.de.
32. Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V, 3rd, et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* Oct;90(4):1263-9; discussion 9.
33. Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004 Apr;20(2):255-68.
34. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001 Jun;119(6):1850-7.
35. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma* 2009 Dec;67(6):1439-42.
36. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007 May;245(5):812-8.
37. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995 Aug;81(2):360-5.
38. Kobbe P, Lichte P, Wellmann M, Hildebrand F, Nast-Kolb D, Waydhas C, et al. Impact of hypothermia on the severely injured patient. *Unfallchirurg* 2009 Dec;112(12):1055-61.
39. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009 Jul;67(1):125-31.
40. Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, Euler E, Kay MV, Mutschler W, et al. Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang* 2007 Jan;92(1):69-78.
41. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang* 2008 Aug;95(2):112-9.
42. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007 Jan;62(1):112-9.
43. Zimmermann JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32 S542-S7.
44. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
45. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
46. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13(2):R42.
47. Selleng K, Selleng S, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(5):425-38.
48. John R, Panch S, Hrabec J, Wei P, Solovey A, Joyce L, et al. Activation of Endothelial and Coagulation Systems in Left Ventricular Assist Device Recipients. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4):1171-9.
49. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2007;31(6):461-5.
50. Selleng K, Wayrkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007;35(4):1165-76.
51. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Heparin-induced Thrombocytopenia in patients with ventricular assist devices: are new prevention strategies required? *Ann Thorac Surg* 2009;87(5):1633-40.
52. Koster A, Weng Y, Bottcher W, Gromann T, Kuppe H, Hetzer R. Successful Use of Bivalirudin as Anticoagulant for ECMO in a Patient With Acute HIT. *Ann Thorac Surg* 2007 May 1, 2007;83(5):1865-7.
53. Cumbo-Nacheli G, Samavati L, Guzman JA. Bioavailability of fondaparinux to critically ill patients. *Crit Care* 2010;in press, corrected proof.
54. Azra B, Edward AR. Continuous Venovenous Hemofiltration With Citrate-Based Replacement Fluid: Efficacy, Safety, and Impact on Nutrition. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 11/01;46(5):908-18.
55. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010.
56. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Medicine* 2004;30(2):260-5.
57. Oudemans-van Straaten HM. Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. *Blood Purification* 2010;29(2):191-6.
58. Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999;55(5):1991-7.
59. Biscopling J. Therapy with blood components and plasma derivatives: the current cross-sectional guidelines. *Anaesthetist* 2009 Nov;58(11):1083-4.

60. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinie (BÄK) Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Dtsch Arztebl 2008;105(40):A2121.
61. Urwyler N, Staub LP, Beran D, Deplazes M, Lord SJ, Alberio L, et al. Is perioperative point-of-care prothrombin time testing accurate compared to the standard laboratory test? Thromb Haemost 2009;102(4):779-86.
62. Gorlinger K. Coagulation management during liver transplantation. Hämostaseologie 2006;26(3 Suppl 1):S64-76.
63. Middelburg RA, Van De Watering LM, Van Der Bom JG. Blood transfusions: good or bad? Transfusion 2010;50: 1181-1183.
64. Frietsch T, Kratz T, Spannagl M, Kozek-Langenecker S. Point-of-care-Gerinnungsanalysen in der klinischen Hämotherapie. In: Eckard J, Jaeger K and Moellhof T, eds. Anästhesiologie. München: Ecomed Verlag Medizin; 2010.
65. Spannagl M, Dick A, Junker R. POCT in coagulation: Quality assurance. Hämostaseologie 2010;30: in press.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Thomas Frietsch**

Klinik für Anästhesie und Intensiv-
therapie

Universitätsklinikum Giessen und
Marburg, Standort Marburg
Philipps-Universität Marburg
Baldinger Straße

35033 Marburg, Deutschland

Tel.: 06421 58 65991 o. 65088

Fax: 06421 58 65495

E-Mail:

frietsch@staff.uni-marburg.de

thomas.frietsch@med.uni-marburg.de