

Der individualisierte Transfusionstrigger

The individualised transfusion trigger

M. Welte¹ · K. Zacharowski²

► **Zitierweise:** Welte M, Zacharowski K: Der individualisierte Transfusionstrigger. Anästh Intensivmed 2018;59:132-144. DOI: 10.19224/ai2018.132

Zusammenfassung

Da Anämie und Erythrozytentransfusionen mit ungünstiger Prognose assoziiert sind, zielt das Konzept des „Patient Blood Management“ im Kern auf die Therapie einer präoperativen Anämie sowie die strenge und individuelle Transfusionsindikation auf Basis anamnestischer, klinischer und laborchemischer Befunde. Dazu werden das Erythrozytenvolumen, die minimal-tolerable Hämoglobin (Hb)-Konzentration und der maximal-tolerable Erythrozytenverlust bestimmt und der potenzielle Transfusionsbedarf abgeleitet. Die minimal-tolerable Hb-Konzentration wird von Begleiterkrankungen und dem individuellen aktuellen klinischen Zustand des Patienten beeinflusst. Sie ist kein alleiniges Transfusionskriterium; in die Entscheidung zur Transfusion müssen physiologische Transfusionstrigger sowie das Behandlungsumfeld einbezogen werden. Restriktive (meist Hb <7-8 g/dl) und liberale (meist Hb <9-10 g/dl) Transfusionstrigger wurden in zahlreichen Studien verglichen; die Ergebnisse müssen wegen der uneinheitlichen Definition der Begriffe „restriktiv“ und „liberal“ jedoch genau analysiert werden, bevor diese Trigger in die Klinik übernommen werden. Bei massiver akuter Blutung müssen Hypovolämie, Koagulopathie und Anämie zeitgleich therapiert werden; spezifische Protokolle zur Massivtransfusion sehen als minimale Hb-Konzentration meist 7,0-9,0 g/dl vor.

Summary

Since anaemia and red blood cell transfusions are associated with a poor prognosis, the concept of “patient blood management” focuses on the therapy of preoperative anaemia as well as the strict and individual indication for transfusion based on anamnestic, clinical and laboratory data. Thus, the minimum acceptable haemoglobin (Hb) concentration and maximum allowable blood loss (MABL) [RBC loss] are determined as well as the potential need for transfusion. The minimum acceptable Hb concentration is affected by concomitant diseases and the actual clinical state of the individual patient. It is not the sole criterion for transfusion, and physiological transfusion triggers as well as clinical environment must be included in any transfusion decision. Restrictive (mostly Hb <7-8 g/dl) and liberal (mostly Hb <9-10 g/dl) transfusion triggers were compared in many studies, but before adoption in clinical work, results must be analysed carefully due to inconsistent definitions of “liberal” and “restrictive”. In case of massive active bleeding, hypovolaemia, impaired coagulation and anaemia must be treated simultaneously. Specific mass transfusion protocols recommend a Hb concentration of 7.0-9.0 g/dl.

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt
(Direktor: Prof. Dr. M. Welte)
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA)

Schlüsselwörter

Patient Blood Management – Erythrozytenvolumen – minimal-tolerable Hämoglobin-Konzentration – maximal-tolerabler Erythrozytenverlust – Massivtransfusion

Keywords

Patient Blood Management – Erythrocyte Volume – Minimum Acceptable Haemoglobin Concentration – Maximum Allowable Blood Loss – Massive Transfusion

Grundlagen

Sowohl eine Anämie [1,2,3] als auch die Transfusion von Erythrozyten [4,5,6] sind bei operativen Patienten mit vermehrten Komplikationen und erhöhter Sterblichkeit assoziiert [7].

Das Bewusstsein um die **Risiken allogener Transfusionen** hat zu einem Umdenken hinsichtlich der Indikationsstellung zur Transfusion geführt. In Folge der bahnbrechenden TRICC-Studie von Hébert et al. aus dem Jahr 1999 [8], die bei Intensivpatienten keine Nachteile einer restriktiven Transfusionsstrategie mit einem Zielwert der Hämoglobin (Hb)-Konzentration von 7-10 g/dl gegenüber einer liberalen Strategie mit einem Ziel-Hb von 10-12 g/dl fand, wurden zahlreiche weitere Studien durchgeführt – meist mit dem Ergebnis, dass restriktive gegenüber liberalen Transfusionsindikationen keine Nachteile hinsichtlich Komplikationsrate und Sterblichkeit hatten [9]. Inzwischen liegen zahlreiche klinische Studien an verschiedenen Patientengruppen vor [10-28], die als wissenschaftlich validierte Basis für eine auf den individuellen Patienten abgestimmte Transfusionsindikation dienen. Die neuere Erkenntnis, dass nicht nur Transfusionen, sondern auch eine präoperative Anämie ein unabhängiges Risiko für Komplikationen und Sterblichkeit darstellen, machte darüber hinaus deutlich, dass außer der individuell-restriktiven Indikation zur Transfusion ein umfassendes Therapiekonzept erforderlich ist.

Zur Detektion und Behandlung der präoperativen Anämie sowie zur Verminderung der Transfusionsrate wurde daher ein multidisziplinäres und patientenindividuelles Konzept – das **Patient Blood Management** – entwickelt [29,30]. Das Konzept basiert auf drei Säulen, die prä-, intra- und postoperativ umzusetzende Komponenten enthalten [29]:

1. Präoperative Optimierung des Erythrozytenvolumens, insbesondere präoperative Diagnose und Behandlung einer Anämie;

2. Vermeidung von Blutungen und Verminderung von Blutverlusten;
3. Erhöhung und Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz und strenge, individuelle Indikationsstellung zur Transfusion.

Bei der Indikationsstellung zur Transfusion ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob es sich um eine planbare Situation (elektiver Eingriff mit potenzieller Transfusion, stabile Situation auf der Intensivstation) oder um eine akute Anämie, Blutung oder Notfallsituation handelt.

Der Beitrag legt den Schwerpunkt auf den individuellen Transfusionstrigger in planbarer Situation; die Transfusionsindikation bei akuter massiver Blutung wird am Ende des Beitrags kurz erörtert. Die präoperative Optimierung des Erythrozytenvolumens (bei Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel usw.) sowie die Vermeidung von Blutungen usw. werden nicht näher behandelt.

Planbare Indikation zur Transfusion

Allgemeines

In der operativen Medizin oder auf der Intensivstation soll auf der Basis von anamnestischen, klinischen und laborchemischen Befunden bereits zu Beginn der Behandlung ein individuelles Transfusionskonzept geplant werden.

Dazu wird auf der Grundlage von Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht das zirkulierende Blutvolumen bestimmt und über den Hämatokrit (Hkt) das zirkulierende Erythrozytenvolumen abgeleitet. Der für jeden Patienten individuell niedrigste tolerable Hkt bzw. die **minimal-tolerable Hb-Konzentration** wird auf Basis einer klinischen Beurteilung und in Kenntnis limitierender Erkrankungen festgelegt. Aus dem Ausgangs-Erythrozytenvolumen und dem minimal-tolerablen Hb kann der maximal-tolerable Erythrozytenverlust bestimmt werden [31]. Die wichtigsten Berechnungsformeln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Für die klinische Anwendung können die Formeln in ein Tabellenkalkulationsprogramm eingegeben oder aus Nomoграмmen entnommen werden [31].

- Der statt des Hkt gebräuchlichere Parameter **Hb-Konzentration** kann in Kenntnis der mittleren korpuskulären Hb-Konzentration (MCHC) in den für die Berechnungsformeln benötigten Hkt umgerechnet werden: $Hkt [\%] = Hb [g/dl] / MCHC [g/dl]$. Das MCHC beträgt im Normalfall 34 g/dl; das Verhältnis von Hb : Hkt etwa 1 : 3.
- Bei normalem Plasmavolumen ist die Hb-Konzentration ein ausreichend präziser Indikator für das Erythrozytenvolumen – aus einer reduzierten Hb-Konzentration kann daher auf ein vermindertes **Erythrozytenvolumen** geschlossen werden.

Tabelle 1

Formeln zur Berechnung des Blutvolumens (BV), zirkulierenden Erythrozytenvolumens (EV) und maximal-tolerablen Erythrozytenverlustes.

Berechnung des Blutvolumens

- Frauen: $BV [ml] = (0,3561 \times KGr [m]^3 + 0,03308 \times KGw [kg] + 0,1833) \times 1.000$
- Männer: $BV [ml] = (0,3669 \times KGr [m]^3 + 0,03219 \times KGw [kg] + 0,6041) \times 1.000$

Berechnung des zirkulierenden Erythrozytenvolumens

- $EV [ml] = BV [ml] \times vHkt \times 0,91$

Berechnung des maximal tolerablen Erythrozytenverlusts

- $tvEV [ml] = BV [ml] \times (vHkt_{präop} - vHkt_{min akzeptabel}) \times 0,91$

KGr = Körpergröße; **KGw** = Körpergewicht; **tvEV** = tolerierbares verlorenes Erythrozytenvolumen; **vHkt** = venöser Hämatokrit (der venöse Hkt ist höher als der arterielle; um auf den mittleren Körper-Hkt zu kommen, wird er venöse Hkt mit dem empirischen Korrekturfaktor 0,91 multipliziert).

Die Kenntnis des Erythrozytenvolumens – zusätzlich zur Hb-Konzentration – ist wichtig, weil der für viele Operationen typische und annähernd gleiche Blutverlust sich beim individuellen Patienten – je nach dessen Erythrozytenvolumen – sehr unterschiedlich auf das Erreichen des Transfusions triggers und damit auf den Transfusionsbedarf auswirken kann [32].

Ein Beispiel für die Berechnung des maximal-tolerablen Erythrozytenverlusts (bzw. tolerierbaren verlorenen Erythrozytenvolumens) bis zum Erreichen des identischen minimal-tolerablen Hkt ist in Tabelle 2 dargestellt, wobei der maximal-tolerable Erythrozytenverlust nicht einem „maximal-tolerablen Blutverlust“ entspricht, in den der Plasma- und Leukozytenanteil des Vollbluts eingeht.

Die präoperative **Eigenblutspende** kann grundsätzlich in das Konzept des Patient Blood Management integriert werden, wobei vermieden werden muss, dass sich diese elektiven Patienten dem Eingriff nachfolgend mit niedrigen Hb-Werten unterziehen. Da zudem auch die Eigenbluttransfusion mit herstellungs-, lagerungs- und anwendungsbedingten Risiken verbunden ist, ist genau zu prüfen, welche Patienten von einer Eigenblutspende profitieren [32].

Minimal-tolerable Hb-Konzentration

Es ist sinnvoll, für jeden Patienten mit potenziellem Transfusionsbedarf bei Behandlungsbeginn die minimale Hb-Konzentration festzulegen, die bei strikter Normovolämie noch tolerabel ist.

Bei der individuellen Festlegung der minimal-tolerablen Hb-Konzentration sind vor allem Vorerkrankungen, die den kompensatorischen Anstieg des Blutflusses bei Anämie limitieren, der aktuelle klinische Zustand des Patienten und das Behandlungsumfeld zu beachten. Darüber hinaus tragen die Ergebnisse

Tabelle 2

Beispiel für den maximal-tolerablen Erythrozytenverlust einer Frau (KGw 60 kg, KGr 1,65 m) und eines Mannes (KGw 90 kg, KGr 1,85 m). Es wird deutlich, dass der Mann bis zum Erreichen des identischen minimal-tolerablen Hkt von 21% fast doppelt so viel Erythrozytenvolumen (EV) verlieren kann wie die Frau.

Frau - KGr 1,65 m - KGw 65 kg - Ausgangs-Hkt 36% - minimal-tolerabler Hkt 21%

- $BV = 0,3561 \times 1,65^3 + 0,03308 \times 65 + 0,1833 = 3.938 \text{ ml}$
- $EV_{\text{Ausgangs-Hkt}} = 3.938 \times 0,36 \times 0,91 = 1.290 \text{ ml}$
- $tvEV = 3.938 \times (0,36 - 0,21) \times 0,91 = 538 \text{ ml}$

Mann - KGr 1,85 m - KGw 90 kg - Ausgangs-Hkt 39%, minimal-tolerabler Hkt 21%

- $BV = 0,3669 \times 1,85^3 + 0,03219 \times 90 + 0,6041 = 5.824 \text{ ml}$
- $EV_{\text{Ausgangs-Hkt}} = 5.824 \times 0,39 \times 0,91 = 2.067 \text{ ml}$
- $tvEV = 5.824 \times (0,39 - 0,21) \times 0,91 = 954 \text{ ml}$

BV = Blutvolumen; Hkt = Hämatokrit; KGr = Körpergröße; KGw = Körpergewicht; tvEV = tolerierbares verlorenes Erythrozytenvolumen.

klinischer Studien an vergleichbaren Patientenkollektiven zur Entscheidungsfindung bei.

- Der Transfusions trigger wird durch eine Reihe von durchaus häufigen **kardiovaskulären Vorerkrankungen** erhöht, die den kompensatorischen Anstieg des Blutflusses und damit die Kompensationsfähigkeit (mit Anstieg des Herz-Zeit-Volumens und der regionalen Perfusion) limitieren. Dazu zählen vor allem Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (KHK) und zerebrovaskuläre Stenosen.
- Auch **pulmonale Vorerkrankungen** mit verminderter arterieller Oxygenierung (wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung) limitieren die Anämietoleranz.
- Bei der Bewertung des **klinischen Patientenzustandes** muss abgeschätzt werden, wie weit der Patient in seiner aktuellen Situation den Blutfluss und die Sauerstoff (O_2)-Extraktion bei akuter Anämie steigern kann.
- Neben den Vorerkrankungen sind auch **akute Erkrankungen** mit Verminderung der Anämietoleranz zu beachten. So ist der kompensatorische Anstieg des Blutflusses bei Hypovolämie, septischer Kardiomyopathie oder Perikarderguss usw. vermindert, der O_2 -Verbrauch bei Fieber erhöht oder die Oxygenierung bei einer Pneumonie beeinträchtigt.
- Darüber hinaus ist das **Behandlungsumfeld** relevant. Im OP und auf der Intensivstation können unter

engmaschiger Überwachung geringere minimale Hb-Werte tolerabel sein als auf einer Normalstation – daher wurde für Normalstationen pragmatisch eine im Mittel um 1 g/dl höhere Hb-Konzentration vorgeschlagen [33].

Physiologische Transfusions trigger

Grundlagen und Limitationen

Die O_2 -Versorgung der Gewebe kann mit klinisch verfügbaren Methoden derzeit nicht direkt, zeitnah und ausreichend spezifisch überwacht werden, so dass die aktuelle Hb-Konzentration weiter als einfach zu messender Surrogatparameter genutzt wird. Die zeitnah und – abhängig von der Dynamik des Blutverlustes – wiederholt bestimmte Hb-Konzentration ist damit die Basis der Transfusionsindikation.

Bei stabiler Hämodynamik, Normovolämie und nicht extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes Transfusionskriterium [34]; es müssen sog. physiologische Transfusions trigger – das sind klinische Symptome, die auf eine anämische Hypoxie hinweisen – in die Entscheidungsfindung einbezogen werden [33-36].

- Treten entsprechende Symptome (Tab. 3) bei akuter Anämie auf, wird

Tabelle 3

Physiologische Transfusionstrigger – klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und strikter Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können.

Kardiopulmonale Symptome

- Tachykardie^{a)}
- Hypotension^{b)}
- Blutdruckabfall unklarer Genese
- Dyspnoe

Ischämiebedingte EKG-Veränderungen

- Neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen
- Neu auftretende Rhythmusstörungen

Neue regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm**Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung**

- Anstieg der globalen O₂-Extraktion >50%^{c)}
- Abfall der O₂-Aufnahme >10% vom Ausgangswert^{c)}
- Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung <60%^{c)}
- Abfall des gemischtvenösen PO₂ <32 mm Hg^{c)}
- Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung <60%
- Laktazidose (Laktat >2 mmol/l + Azidose)

PO₂ = Sauerstoff-Partialdruck; ^{a)} = relative Tachykardie, z.B. definiert als Herzfrequenz >120-130% des Ausgangswerts oder >120-130/min; ^{b)} = relative Hypotonie, definiert z.B. als arterieller Mittel-
druck unter 70-80% des Ausgangswerts oder <60 mm Hg bei gesunden Erwachsenen bzw. unter
70-80 mm Hg bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Hypertonie; ^{c)} = Para-
meter auf Normalstation nicht anwendbar. Nach [33].

unter der Annahme einer manifesten anämischen Hypoxie regelmäßig ein **Erythrozytenkonzentrat (EK)** transfundiert.

- Bei anämischer Genese sollten die Symptome schon durch eine geringe Hb-Anhebung reversibel sein; andernfalls ist nach alternativen Ursachen zu suchen.

Die rechtzeitige Detektion der physiologischen Transfusionstrigger setzt geeignete Überwachungsverfahren – wie kontinuierliche EKG-Ableitung, ST-Streckenanalyse, invasive Blutdruckmessung, zentralen Venenkatheter (ZVK) oder Echokardiographie – voraus, die überwiegend einer Intensivstation vorbehalten sind.

Unter den globalen Indices der O₂-Versorgung hat die **zentralvenöse O₂-Sättigung (ScvO₂)** besondere Bedeutung erlangt. Die ScvO₂ ist bei liegendem ZVK leicht zu messen und wird häufig – statt der über einen Pulmonalkatheter aufwändiger zu bestimmenden gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) – als globales Maß für das Verhältnis von O₂-Angebot und Verbrauch (DO₂/VO₂-Verhältnis) genutzt. Trotz der prinzipiellen Eignung von ScvO₂ (und SvO₂) zur Beurteilung der globalen Oxy-

genierung liegen jedoch kaum klinische Daten über den Nutzen hinsichtlich der Transfusionsindikation vor. Es konnte aber gezeigt werden, dass bei stabilen postoperativen Patienten mit minimalen Hb-Werten von circa 7,5 g/dl (vor Transfusion) eine ScvO₂ von 70% am besten zwischen Patienten differenzierte, deren ScvO₂ nach Transfusion – als Surrogat verbesserter Oxygenierung – um >5% anstieg oder nicht [37].

Niedrige ScvO₂/SvO₂-Werte weisen auf eine profunde Störung des DO₂/VO₂-Verhältnisses hin und sind nützliche Zusatzparameter für die Entscheidung zur Transfusion [38].

- Voraussetzung für die Interpretation dieser Werte bei anämischen Patienten sind eine stabile Hämodynamik mit ausreichender arterieller O₂-Sättigung (SaO₂) und die Abschätzung des aktuellen VO₂ (z.B. bei hohem Fieber erhöht).
- Weiter ist zu beachten, dass ScvO₂/SvO₂ unspezifische Marker einer unzureichenden O₂-Versorgung sind und erst nach differenzialdiagnostischer Abwägung als zusätzliche Transfusionstrigger heranzuziehen sind.

Die prinzipiellen Limitationen der ScvO₂/SvO₂ als Transfusionstrigger gelten auch für die **Laktat-Konzentration im Plasma**. Bei schwerer Anämie kann eine Laktazidose auf eine anämische Hypoxie hinweisen; sie ist aber ebenfalls unspezifisch und nur in der Gesamtschau mit anderen Oxygenierungsindices zu bewerten. Eine persistierende Laktazidose ist jedoch unzweifelhaft mit einer schlechten Prognose assoziiert. Bei der Versorgung von Polytraumatisierten sind Plasma-Laktat und Basendefizit sensitive Parameter zur Abschätzung und zur Überwachung des Ausmaßes von Blutverlust und Schock [39].

In Kenntnis ihrer Limitationen sind physiologische Transfusionstrigger bei akuter Anämie eine wertvolle und leicht anwendbare zusätzliche Hilfe für die individuelle Transfusionsindikation.

Klinische Studien zum Transfusionstrigger

Für verschiedene, gut definierte Patientengruppen liegen methodisch hochwertige klinische Studien vor, die unterschiedliche Hb-Trigger vergleichen und als wissenschaftliche Basis für die Festlegung eines individuellen Transfusionstriggers herangezogen werden können (Tab. 4).

Die Hb-Trigger dieser Studien dürfen nicht unkritisch in die klinische Praxis oder in Leitlinien übernommen werden. Die Begriffe „restriktiver“ bzw. „liberaler“ Trigger sind in den Studien oft unterschiedlich definiert – so kann der restriktive Trigger einer Studie dem liberalen einer anderen Studie entsprechen [15,40].

- In Studienprotokollen festgelegte Hb-Trigger liegen teilweise beträchtlich unter den tatsächlich eingehaltenen Werten (Tab. 4); dies hätte schlimmstenfalls zur Folge, dass Patienten bei strikter Befolgung des Studienprotokolls „untertransfundiert“ würden.

Tabelle 4

Prospektiv-randomisierte Studien zur restriktiven (R) vs. liberalen (L) Transfusionsindikation.

Patienten- gruppe	Autor	Jahr	Patienten	Patienten / Zentren	Hb-Protokoll	Hb-Studie	Ergebnis
Intensiv- medizin	Hébert	1999	Erwachsene	838 / 25	R 7,0; L 9,0	R 8,5; L 10,7 ^{a)}	Kein US Komplikationen und Letalität, <55 J und APACHE-Score; <20 geringere Sterblichkeit R
Gemischt	Lacroix	2007	Kinder	648 / 19	R 7,0; L 9,0	R 6,7; L 8,1 ^{a)}	Kein US Komplikationen und Sterblichkeit
	Walsh	2013	Ältere, beatmet	100 / 6	R 7,0; L 9,0	R 8,2; L 9,6 ^{b)}	Kein US Komplikationen; Trend zu geringerer Sterblichkeit R
Sepsis	Holst	2014	Erwachsene	1005 / 32	R 7,0; L 9,0	R ≈ 7,7; L ≈ 9,3 ^{b)}	Kein US Komplikationen und Sterblichkeit
Perioperativ							
Hüft-/Knie- chirurgie	Grover	2006	Erwachsene	260 / 3	R 8; L 10,0	R 9,8; L 11,1 ^{b)}	Kein US Myokardischämie und Liegedauer
	Foss	2009	Erwachsene	120 / 1	R 8; L 10,0	Kein Hb-US ^{b)}	Kein US Mobilisierbarkeit und Liegedauer; kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit höher R
	Carson	2011	Erwachsene	2016 / 47	R 8,0; L 10,0	R 7,9; L 9,2 ^{a)}	Kein US kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit
	Parker	2013	Erwachsene	200 / 1	R 8,0; L 10,0	Nicht bekannt	Kein US Komplikationen, Mobilisierbarkeit, Liegedauer und Sterblichkeit
Gefäßchirurgie	Bush	1997	Erwachsene	99 / 1	R 9,0; L 10,0	R 9,3; L 11,0 ^{b)}	Kein US Komplikationen und Sterblichkeit
Kardiochirurgie	Hajjar Nakamura	2010 2015	Erwachsene ≥ 60 vs. < 60 J	502 / 1	R 8,0; L 10,	R 9,1; L 10,5 ^{b)}	Kein US postoperative Komplikationen und Sterblichkeit; ≥60 J kardiogener Schock häufiger R
	Murphy	2015	Erwachsene	2007 / 17	R 7,5; L 9,0	R < L (Δ Hb 1) ^{b)}	Kein US postoperative Komplikationen; Trend zu höherer Sterblichkeit R
Kinder-Kardio- chirurgie	Cholette	2011	Single ventricle	60 / 1	R 9,5; L 13,0	R 11,1; L 13,9 ^{b)}	Kein US O ₂ -Metabolismus und klinisches Ergebnis
	De Gast-Bakker	2013	Kinder (nicht-zyanotisch)	107 / 1	R 8; L 10,8	R 10,2; L 12,2 ^{c)}	Kein US postoperative Komplikationen; kürzere Liegedauer R
Schädel-Hirn- Trauma	Robertson	2014	Erwachsene	200 / 2	R 7,0; L 10,0	R >9,6; L >11,2 ^{b)}	Kein US Neurologie nach 6 M, mehr Thrombosen L
GI-Blutung	Villanueva	2013	Erwachsene	921 / 1	R 7,0; L 9,0;	R 7,3; L 8,0 ^{d)}	Geringere Sterblichkeit R
	Jairath	2015	Erwachsene	936 / 6	R 8,0; L 10,0	R 11,5; L 11,5 ^{b)}	Kein US Komplikationen und Sterblichkeit
ACS/Myokard- infarkt	Cooper	2011	Erwachsene	45 / 2	R 8,0; L 10,0	R 9,3; L 10,2 ^{b)}	Mehr kardiale Komplikationen und höhere Sterblichkeit L
	Carson	2013	Erwachsene	110 / 8	R 8,0; L 10,0	R >9,0; L >10,3 ^{b)}	Mehr kardiale Komplikationen und höhere Sterblichkeit R

APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; **Hb-Protokoll** = Hämoglobin (Hb)-Trigger im Studiendesign; **Hb-Studie** = niedrigster Hb-Wert vor Transfusion oder mittlerer Hb-Wert der Gruppe nach Randomisierung, im Beobachtungszeitraum oder bei Entlassung von Intensivstation (De-Gast-Bakker); **J** = Jahr/e; **M** = Monat/e; **US** = Unterschied; **a)** = niedrigster Hb-Wert vor Transfusion; **b)** = mittlerer Hb-Wert im Beobachtungszeitraum; **c)** = Hb-Wert bei Entlassung Intensivstation; **d)** = niedrigster Hb im Beobachtungszeitraum. Nach [9].

- Auch in qualitativ hochwertigen prospektiv-randomisierten Studien ist eine Patientenselektion nicht ausgeschlossen (Selektions-Bias) – so wurden in wichtigen Studien nur 41–93% der überprüften („gescreenten“) Patienten auch randomisiert; möglicherweise wurden Patienten, die nach Einschätzung der Untersucher von höheren Hb-Werten profitiert hätten (z.B. kardiovaskuläre Risikopatienten), erst gar nicht in die Studie eingeschlossen [41].

Nachfolgend wird der aktuelle Wissensstand bezüglich der niedrigsten tolerablen Hb-Konzentration bzw. des Hb-Triggers für einige spezifische Patientengruppen dargestellt.

Aktueller Wissenstand zu spezifischen Patientengruppen

Allgemeines

Es liegen prospektiv-randomisierte Studien zum Hb-Trigger bei Patienten mit Hüftgelenk-, onkologischen und gefäßchirurgischen Eingriffen sowie der Kardio- und Kinderkardiochirurgie vor (Tab. 4). Meist wurde bei **postoperativen** Patienten ohne aktive Blutung ein liberaler Trigger (Hb-Grenzwert meist 9,0–10,0 g/dl) bzw. ein „Standardregime“ mit einem restriktiven Trigger (Hb-Grenzwert meist 8,0 g/dl) verglichen. Patienten in der **intraoperativen** oder **intra- und postoperativen** Phase wurden nur in wenigen Studien untersucht [14,15,17,19].

Hüftgelenkchirurgie

Patienten mit Hüftgelenkeingriffen wurden intensiv untersucht, da diese Patientengruppe relativ homogen ist – meist handelt es sich um operationstechnisch vergleichbare Eingriffe an älteren Patienten.

- Die größte Studie mit über 2.000 randomisierten Patienten (FOCUS-Studie) kommt zu dem Ergebnis, dass eine Strategie, die Transfusionen bei Symptomen einer Anämie oder bei Unterschreiten einer minimalen Hb-Konzentration von 8,0 g/dl vorsieht, hinsichtlich Sterblichkeit, Komplikationen und postoperativer Rekonvaleszenz einer Strategie mit einem starren Hb-Trigger von 10,0 g/dl

dl **nicht unterlegen** ist [15]. Da die Studie auch Patienten mit kardialen Risikofaktoren umfasste, werden die Ergebnisse weiter unten im Abschnitt „**Kardiovaskuläre Risikopatienten**“ näher dargestellt.

- Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass bei meist sehr alten Patienten (mittleres Alter 81–87 Jahre) mit Hüftgelenkeingriffen ein starrer Hb-Trigger von 10 g/dl gegenüber einer individuellen Indikation, die sich an unspezifischen Symptomen einer Anämie und/oder niedrigeren Hb-Grenzen (meist 8,0 g/dl) ausrichtet, keine Vorteile hat [42]. In sechs Studien mit 2.722 Patienten unterschieden sich die 30- und 60-Tage-Sterblichkeit nicht; Komplikationen wie Thromboembolie, Schlaganfall, Wundinfektion, Pneumonie, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz waren bei restriktiver Transfusionsindikation nicht vermehrt. Die funktionelle Erholung, gemessen an der ohne fremde Hilfe möglichen Gehstrecke, und die postoperative Mobilisierbarkeit wurden durch liberale Transfusionsindikationen (Ziel-Hb >10 g/dl) nicht verbessert [14,16,40,42,43].

Für die meisten Patienten mit Hüftgelenkeingriffen ohne kardiovaskuläre Risiken sind der klinische Verdacht auf eine symptomatische Anämie und eine Hb-Konzentration <8,0 g/dl adäquate Transfusionstrigger.

Eine besonders vulnerable und zahlenmäßig zunehmende Gruppe sind gebrechliche Patienten mit hüftnaher Fraktur, die in Pflegeheimen leben, bereits präoperativ ohne fremde Hilfe nicht mobil sind und häufig kognitive Defizite aufweisen.

- In einer kleinen Studie mit 284 Patienten profitierten diese gebrechlichen Patienten zwar hinsichtlich der körperlichen Erholung nicht von höheren Transfusionstriggern (Hb <11,3 g/dl bzw. <7 mmol/l vs. Hb <9,7 g/dl bzw. <6 mmol/l); die Sterblichkeit war aber bei höheren Hb-Konzentrationen geringer [40].

Es bleibt abzuwarten, ob diese Befunde in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Der Grad der präoperativen Gebrechlichkeit (engl. frailty) – des Verlustes an körperlicher und geistiger Reserve – könnte zukünftig als zusätzliches Kriterium zur Festlegung des Transfusionstriggers Bedeutung erlangen.

Trotz der großen Zahl der in Studien untersuchten Patienten mit Hüftgelenkeingriffen ist die Beweislage („Evidenz“) für die meisten Ergebniskriterien („Outcome“) aufgrund von Imbalancen in den Patientenkollektiven, Protokollverletzungen und niedrigen Ereignisraten bestimmter Studienendpunkte letztlich nur gering; Schlussfolgerungen können daher meist nur mit geringem Empfehlungsgrad hinterlegt werden [42].

Große onkologische Eingriffe

Bei onkologischen Patienten führen Tumoranämie und starke Blutverluste der häufig komplexen Eingriffe zu hohen perioperativen Transfusionsraten [44].

- Eine monozentrische, prospektiv-randomisierte Studie [18] verglich bei Patienten mit ausgedehnten intraabdominellen Eingriffen die Hb-Trigger nach Aufnahme auf der Intensivstation. Der restriktive Trigger (Hb <7,0 g/dl) ging im Vergleich zum liberalen Trigger (Hb <9,0 g/dl) mit höherer 30-Tage-Sterblichkeit (22,8% vs. 8,2%) und Morbidität einher; vor allem kardiovaskuläre Komplikationen und intraabdominelle Infektionen waren bei niedrigen Hb-Konzentrationen häufiger. Das scheinbar klare Ergebnis muss jedoch kritisch gewertet werden. Von 1.521 potenziellen Patienten wurden nur 198 randomisiert und bei der Randomisierung nicht hinsichtlich ihrer Komorbiditäten stratifiziert, präoperativ anämische Patienten wurden ausgeschlossen und komplexe Eingriffe waren in der restriktiven Gruppe häufiger. Die tatsächlichen Hb-Trigger lagen mit 6,8 g/dl (restriktiv) und 7,9 g/dl (liberal)

auf der Intensivstation sowie 7,5 g/dl (beide Gruppen) nach Entlassung von der Intensivstation in beiden Kollektiven sehr niedrig. Die höhere Inzidenz intraabdomineller Infektionen in der restriktiven Gruppe (5,2% vs. 14,9%) kann auch durch das eingriffsspezifisch höhere Risiko einer Anastomoseninsuffizienz in dieser Gruppe erklärt werden, die höhere Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen (5,2% vs. 13,9%) durch das höhere kardiovaskuläre Risikoprofil. Die Ergebnisse bedürfen daher der Bestätigung durch weitere Studien, bevor auf dieser Basis Empfehlungen für operative Tumorpatienten ausgesprochen werden können. Ein Editorial zu dieser Studie schlägt vor, dass bis zum Vorliegen dieser weiteren Daten bei operativen Tumorpatienten vorsichtshalber ein Hb-Trigger von circa 8,0 g/dl nicht unterschritten werden soll [45].

Nach vorläufigen Daten erscheint es geraten, nach großen intraabdominellen onkologischen Eingriffen sehr niedrige Hb-Konzentrationen (<8,0 g/dl) zu vermeiden, da sie möglicherweise mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind.

Gefäßchirurgie

Gefäßchirurgische Patienten haben meist ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen.

- Eine ältere prospektiv-randomisierte Studie fand bei aortalen und infrainguinalen Gefäßrekonstruktionen keinen Unterschied hinsichtlich Sterblichkeit und kardialen Komplikationen zwischen einem Hb-Trigger von 9,0 und 10,0 g/dl. Die mittleren postoperativ gemessenen Hb-Konzentrationen lagen allerdings bei 9,8 bzw. 11,0 g/dl und die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich hämodynamischer Parameter und der O₂-Aufnahme nicht [17].

Kardiochirurgie

Aufgrund der Risiken und des zweifelhaften Nutzens soll die Transfusionsindikation auch bei kardiochirurgischen

Patienten prinzipiell restriktiv gestellt werden [46]. Unstrittig ist in den meisten Leitlinien, dass nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Hb-Konzentrationen <7,0 g/dl Transfusionen indiziert sind [47]; im Hb-Bereich zwischen 7,0 und 10,0 g/dl soll bei stabilen Patienten die Indikation abhängig von der aktuellen klinischen Situation und individuell gestellt werden (z.B. adäquate kardiale Revaskularisierung und Pumpfunktion, physiologische Transfusionstrigger, Volumenstatus, pulmonale, renale und zerebrovaskuläre Funktion, Risiko der Nachblutung). Bei Hb-Konzentrationen >10 g/dl ist auch bei kardiochirurgischen Patienten eine Transfusion so gut wie nie indiziert [47].

- In der TRACS-Studie [20] fanden sich keine Unterschiede für Sterblichkeit oder Morbidität (kardiogener Schock, akutes Lungenversagen, akutes dialysepflichtiges Nierenversagen) zwischen der liberalen (mittlerer Hb 10,5 g/dl) und restriktiven (mittlerer Hb 9,1 g/dl) Behandlungsgruppe [19]. In der restriktiven Gruppe trat bei älteren Patienten (>60 Jahre) allerdings häufiger ein kardiogener Schock auf als in der liberalen Gruppe.
- Die TITRe2-Studie [21] bestätigte, dass ein Hb-Trigger von 9,0 g/dl, verglichen mit einem Trigger von 7,5 g/dl, hinsichtlich infektiösen (Wundinfektion, Sepsis) und ischämischen Komplikationen (Myokardinfarkt, Mesenterialinfarkt, Schlaganfall, Nierenschädigung) keinen Vorteil hat. Es starben aber – trotz gleicher Komplikationsraten – im Trend mehr Patienten in der restriktiven als in der liberalen Gruppe (4,2% vs. 2,6%). Dazu ist anzumerken, dass die Sterblichkeit nicht der primäre Studienendpunkt war und die Studiengröße („Power“) dafür nicht ausreichte. Die Daten lassen weiter die Vermutung zu, dass EK in der liberalen Gruppe auch zur Volumensubstitution verabreicht wurden, während in der restriktiven Gruppe eine Hypovolämie nicht (auch nicht mit Kristalloiden oder Kolloiden) behandelt wurde. Daher sollen die Sterblichkeitsdaten vorsichtig interpretiert und die Frage zukünftig genauer untersucht werden.

Die Studien mahnen zur Vorsicht bei kardiochirurgischen Patienten. Bei einer postoperativen Hb-Konzentration <9 g/dl sind viele dieser Patienten an der Kompensationsgrenze angelangt; eine Transfusion kann nach individueller Beurteilung von kardialer Revaskularisierung und Pumpfunktion sowie Hämodynamik und Oxygenierung indiziert sein.

Vergleich der perioperativen und intensivmedizinischen Situation

In diesem Zusammenhang weisen einige Studienergebnisse darauf hin, dass hinsichtlich der niedrigsten tolerablen Hb-Konzentration möglicherweise auch zwischen der perioperativen und intensivmedizinischen Situation differenziert werden muss.

- Eine Metaanalyse [49], die drei im Jahr 2015 publizierte perioperative Studien einschließt [18,21,48], fand bei perioperativen Patienten eine knapp höhere 90-Tage-Sterblichkeit, wenn (zu) restriktive Transfusionsstrategien angewandt wurden (Odds Ratio/OR 0,81; 95%-Konfidenzintervall/CI 0,66-1,00; p = 0,05).
- Eine weitere Metaanalyse [50] mit anderem Design bestätigte diesen Unterschied. Zum Vergleich von restriktiven und liberalen Transfusionsindikationen wurden die Patienten aus 31 prospektiv-randomisierten, kontrollierten Studien nach ihrer klinischen Situation in 5 Risikogruppen eingeteilt (sog. Kontext-sensitive Metaanalyse): **1)** Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und kardialen oder gefäßchirurgischen Eingriffen; **2)** ältere Patienten mit orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen; **3)** operative und internistische Patienten, die akut auf Intensivstationen aufgenommen wurden; **4)** jüngere Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung; **5)** andere Patienten (z.B. postpartale Hämorrhagie, hämatologische Patienten). Die restriktiven Transfusionsstrategien waren bei operativen Patienten mit hohem Risiko für ischämische Schädigungen (Gruppe 1 und

2 mit erhöhter Inzidenz hypoxischer Komplikationen – myokardial, zerebral, renal, mesenterial, peripher) sowie erhöhter Sterblichkeit assoziiert; bei allgemeinen Intensivpatienten fand sich dagegen kein Zusammenhang zwischen restriktiver Transfusionspraxis, Komplikationen oder Sterblichkeit (Gruppe 3).

Dies zeigt, dass Unterschiede in der **Genese und Dynamik der Anämie** zwischen perioperativen Patienten (bei denen akuter Blutverlust, Hämodilution, Wirkung von Anästhetika und Vasokonstriktion wichtige Faktoren sind), und allgemeinen Intensivpatienten, deren häufig chronische Anämie multifaktoriell bedingt ist, die Anämietoleranz und den Transfusionstrigger beeinflussen können.

Die erwähnte Metaanalyse [49] sowie die Praxis-Leitlinien der American Society of Anesthesiology [51] weisen darauf hin, dass die minimal-tolerable Hb-Konzentration bei perioperativen Patienten, insbesondere bei solchen mit erhöhtem Risiko für hypoxische Schäden, höher anzusetzen ist als bei allgemeinen Intensivpatienten.

Kardiovaskuläre Risikopatienten

Bei kardiovaskulären Risikopatienten ist eine Anämie mit ungünstiger Prognose assoziiert [52,53] – daraus ist aber nicht abzuleiten, dass die großzügige Indikationsstellung zur Transfusion die Prognose in jedem Fall verbessert [54]. Auch in dieser Patientengruppe ist eine individuelle Indikationsstellung geboten.

- Eine Metaanalyse [55] verglich restriktive (meist 7,0-9,0 g/dl) und liberale Hb-Trigger (>9,0 g/dl) aus 11 Studien mit 3.033 kardiovaskulären Risikopatienten (KHK, Herzinsuffizienz, Gefäßchirurgie), die sich nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Die 30-Tage-Sterblichkeit war nicht verschieden (Relatives Risiko/RR 1,15; 95%-CI 0,88-1,50), jedoch war das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom (ACS) bei restriktiver Transfusionsindikation erhöht (RR 1,78;

95%-CI 1,18-2,7; p = 0,01). Dies legt nahe, dass eine restriktive Transfusionsindikation mit minimal-tolerabler Hb-Konzentration <8 g/dl bei Patienten mit akuten oder chronischen kardiovaskulären Erkrankungen so lange nur mit Vorsicht angewandt werden soll, bis ausreichend große prospektiv-randomisierte Studien für diese Patientengruppe vorliegen.

- Ein pragmatisches und klinisch praktikables Konzept für die Transfusionsindikation bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit Hüftgelenkeingriffen und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (manifeste KHK, KHK-Risikofaktoren) wurde in der bereits erwähnten FOCUS-Studie [15] untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit liberaler Transfusionsindikation (Hb <10 g/dl) oder restriktiver Indikation (klinische Symptome der Anämie oder Hb <8,0 g/dl) randomisiert (Tab. 5). Während bei liberaler Indikation 97% der Patienten mindestens ein EK erhielten, waren es in der restriktiven Gruppe 40%. Hinsichtlich Sterblichkeit, Inzidenz kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen sowie postoperativer körperlicher Belastbarkeit unterschieden sich die Gruppen nicht.

Der auf Basis klinischer Studien empfehlenswerte Hb-Trigger für hämodynamisch stabile kardiale Risikopatienten mit adäquater Oxygenierung und fehlenden Symptomen einer anämischen Hypoxie liegt bei circa 8,0 g/dl.

Bei symptomatischen kardialen Risikopatienten ist die Anämietoleranz dagegen deutlich geringer.

- Bei 110 Patienten mit Hb <10 g/dl und symptomatischer KHK – mit STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction; ST-Hebungs-Infarkt), NSTEMI (non-STEMI), ACS oder Herzkatheteruntersuchung – war die Sterblichkeit bei Anwendung der restriktiven Transfusionskriterien der FOCUS-Studie (Tab. 5) erhöht [28].
- In einer ähnlichen Pilotuntersuchung von 45 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Hkt <30% [27] war bei restriktiver Indikation (Hkt-Trigger <24%, Ziel-Hkt 24-27%) die Sterblichkeit und die Rate an Rezidivinfarkten nicht erhöht; in der liberal transfundierten Gruppe (Hkt-Trigger <30%, Zielbereich 30-33%) trat aber häufiger eine akute Herzinsuffizienz auf, was auch auf eine mögliche Volumenüberladung hinweist. In beiden Studien lagen die mittleren Hb-/Hkt-Werte aber sowohl bei restriktiver als auch bei liberaler Strategie stets über 9 g/dl bzw. 27% und damit in einem Bereich, der für asymptomatische kardiale Risikopatienten als ausreichend gilt.

Auf Basis der limitierten Daten wird empfohlen, bei symptomatischen kardialen Risikopatienten höhere Transfusionstrigger (Hb >8 g/dl) anzuwenden.

Die perioperative Einnahme von β -Blockern vermindert die Kompensa-

Tabelle 5
Indikationen zur Transfusion von Erythrozyten bei kardialen Risikopatienten der FOCUS-Studie [15].

Liberaler Gruppe	Restriktiv-symptomatische Gruppe
Hb <10 g/dl	Klinische Symptome der Anämie <ul style="list-style-type: none">• Akute thorakale Schmerzen (V. a. Angina Pectoris)• Akute Herzinsuffizienz• Tachykardie unklarer Genese• Volumenrefraktäre Hypotension• Hb <8 g/dl

Hb = Hämoglobin-Konzentration.

tionsfähigkeit bei akuter Blutung [56]. Obwohl β -Blocker bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Inzidenz schwerer kardialer Komplikationen vermindern [57,58], traten Komplikationen bei β -blockierten Patienten mehr als doppelt so häufig auf (6,5% vs. 3,0%), wenn aufgrund einer akuten Blutung die Hb-Konzentration um mehr als 35% vom Ausgangswert fiel [56].

Allgemeine Intensivtherapie

Kritisch-krank bzw. Intensivpatienten sind hinsichtlich des Transfusionsstriggers die am besten untersuchte Gruppe, und die Ergebnisse der TRICC-Studie [8] haben das Transfusionsverhalten auf Intensivstation nachhaltig beeinflusst. Die restriktiven Trigger wurden breit übernommen [59]. Intensivpatienten – Erwachsene ebenso wie Kinder – profitieren hinsichtlich Sterblichkeit und Morbidität von restriktiven Strategien mit Hb-Zielwerten von 7-9 g/dl [8-12].

- Die **aktuellen Empfehlungen zur Therapie** der Sepsis der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) sowie der „Surviving Sepsis Campaign“ bewerten bei Patienten mit Sepsis **ohne** kardiovaskuläre Risiken eine Hb-Konzentrationen von 7-9 g/dl als adäquat [60,61]. Für die initiale Stabilisierungsphase des septischen Schocks wird auf Basis einer Einzelstudie [62] zur „Early Goal Directed Therapy“ (EGDT) allerdings ein höherer Hb-Zielwert von 10 g/dl empfohlen.
- Das Konzept der EGDT ist hinsichtlich der strikten Zielparame- ter für Hämodynamik und O_2 -Transport jedoch mittlerweile umstritten [63,64], und die Vorteile eines Hb-Zielwerts von 10 g/dl wurden nicht bestätigt. Eine große Multicenterstudie [12] an Patienten im septischen Schock fand für kein Behandlungsziel und in keiner Subgruppe (Alter >70 vs. ≤70

Jahre; Simplified Acute Physiology Score/SAPS II >53 vs. ≤53 Punkte; Patienten mit vs. ohne kardiovaskuläres Risiko) einen Vorteil einer liberalen (Hb-Trigger <9 g/dl) gegenüber einer restriktiven (Hb-Trigger <7 g/dl) Indikation. Im Editorial zu dieser Studie formulierten Hébert und Carson [65], dass ein Hb-Grenzwert von 7 g/dl die „neue Norm“ zur Transfusion bei allen kritisch Kranken einschließlich derer mit Sepsis und septischem Schock sei – wobei kritisch anzumerken ist, dass in besagter Studie [12] auch in der restriktiven Gruppe (Hb-Trigger <7,0 g/dl) die niedrigste Hb-Konzentration im Mittel nicht unter 7,6 g/dl lag.

Für die meisten Intensivpatienten ohne kardiovaskuläre Risiken sind Transfusionsstrategien mit Hb-Zielwerten von 7-9 g/dl adäquat.

Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT; Glasgow Come Scale <8) ist eine Anämie (Hb <9,0 g/dl) mit ungünstiger Prognose assoziiert [66], und Bluttransfusionen können bei diesen Patienten die zerebrale Oxygenierung verbessern [67].

- In der einzigen prospektiv-randomisierten Studie an Patienten mit SHT hatte ein Hb-Trigger <10 g/dl (liberal) gegenüber <7 g/dl (restriktiv) keine Vorteile hinsichtlich des neurologischen Ergebnisses nach sechs Monaten [24]. Die mittlere Hb-Konzentration innerhalb der 30 Tage-Beobachtungszeit war bei liberalem Trigger zwar höher, aber die minimale Hb-Konzentrationen der restriktiven Gruppe lag im Mittel nicht unter 9,6 g/dl – der Transfusionstrigger Hb <7 g/dl wurde nie erreicht. Aus den Ergebnissen kann daher nicht geschlossen werden, dass ein Hb-Trigger von <7 g/dl einem von <10 g/dl ebenbürtig ist, sondern allenfalls, dass ein Ziel-Hb >10 g/dl das neurologische Ergebnis nicht verbessert.

Bei schwerem SHT verbessert ein liberaler Hb-Transfusionstrigger <10 g/dl das neurologische Ergebnis nicht. Welche minimalen Hb-Konzentrationen tolerabel sind, kann derzeit nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Akute obere gastrointestinale Blutung

In zwei Studien wurden restriktive und liberale Transfusionstrigger bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung verglichen.

- Eine monozentrische Studie [25] fand einen signifikanten Überlebensvorteil und weniger Komplikationen für Patienten, die bei einem Hb <7,0 g/dl (niedrigste Hb-Werte während Klinikaufenthalt $7,3 \pm 1,4$ g/dl) statt <9,0 g/dl (niedrigste Hb-Werte während Klinikaufenthalt $8,0 \pm 1,5$ g/dl) transfundiert wurden. Patienten mit Leberzirrhose (31%) im Stadium Child A und B profitierten am meisten von niedrigen Hb-Trigger- n. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren waren in dieser Studie ausgeschlossen.
- Die multizentrische TRIGGER-Machbarkeitsstudie [26], die außer Patienten im hämorrhagischen Schock alle Risiken einschloss, fand keinen Unterschied in Sterblichkeit und klinischen Ergebnisparametern zwischen den Hb-Trigger 8,0 und 10,0 g/dl. Es bestanden allerdings zum Zeitpunkt der Randomisierung und im weiteren Verlauf nur geringe und klinisch nicht relevante Unterschiede in der minimalen Hb-Konzentration; die Hb-Werte lagen insgesamt in einem klinisch unkritischen Bereich (9,2 vs. 9,8 g/dl).

Bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne hämorrhagischen Schock kann ein Hb-Trigger von 7-8 g/dl vorteilhaft sein. Ob dieser Trigger generell anwendbar ist, müssen weitere Studien klären.

Indikation zur Transfusion bei massiver akuter Blutung

Bei Patienten mit massiver akuter Blutung und hämodynamischer Instabilität gelten andere Prioritäten als bei hämodynamisch stabilen Patienten mit normovolämer Anämie – im Vordergrund steht nicht der Transfusionstrigger, sondern die hämodynamische Stabilisierung mit Therapie der Hypovolämie und Koagulopathie.

- Die unverzügliche Volumensubstitution mit Kristalloiden und Kolloiden hat Vorrang.
- Bei **massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung** (z.B. Polytrauma, gastrointestinale Blutung, postpartale Blutung mit hämorrhagischem Schock) ist in der Akutphase die frühzeitige Gabe von Erythrozyten, Plasma, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren auf Basis spezifischer Massivtransfusionsprotokolle indiziert [39,68]. Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma; FFP) soll frühzeitig im Verhältnis 1 : 1 (bis 1 : 2) zu den transfundierten EK gegeben und ggf. Fibrinogen mit einem Zielwert >1,5-2,0 g/l (Dosis 25-50 mg/kg Körpergewicht) substituiert werden [39,69].
- Die **anzustrebende Hb-Konzentration** ist umstritten. Wegen potenziell günstiger Effekte höherer Hkt-Werte auf die primäre Hämostase empfehlen einige ältere Leitlinien Hb-Zielwerte von 10 g/dl [35,68]; in aktuellen europäischen Leitlinien [39,69] werden dagegen auch bei akuter aktiver Blutung Hb-Zielbereiche von 7-9 g/dl empfohlen. Angesichts der Dynamik einer akuten Blutung erscheint hier die Abschätzung weiterer zu erwartender Volumen- und Blutverluste – und damit oftmals eine großzügigere und vorausschauende Substitution mit Blutprodukten – wichtiger als ein anzustrebender (niedriger) Hb-Wert.
- Stehen EK nicht unverzüglich zur Verfügung, soll bei akuter Blutung wegen der raschen Verbesserung der Gewebeoxygenierung durch Anstieg des im Blut physikalisch gelösten O₂ sofort mit der Maskenatmung bzw.

Beatmung mit 100% O₂ begonnen werden [35]. An gesunden Probanden wurde gezeigt, dass die Atmung von 100% O₂ die tachykarde Reaktion auf eine isovolämische Anämie bis zu einem Hb-Äquivalent von 3 g/dl vermindern kann [70]. Eine extensive Hyperoxie (arterieller O₂-Partialdruck >200 mm Hg) soll wegen potenzieller Nebenwirkungen (Vasokonstriktion) jedoch vermieden werden [69].

Bei massiver akuter Blutung steht nicht ein Transfusionstrigger, sondern die hämodynamische Stabilität im Vordergrund. EK, Gefrierplasma, Thrombozyten und Gerinnungsprodukte müssen frühzeitig und nach spezifischen Massivtransfusionsprotokollen gegeben werden.

Ausblick

Das Patient Blood Management zielt auf die Vermeidung der Transfusion unter ganzheitlicher Betrachtung des individuellen Patienten in der konkreten klinischen Situation. Es liegen zahlreiche Studien für spezielle Situationen vor, die zwar nicht jede Fragestellung abdecken können, aber doch eine wichtige Grundlage für die tägliche Arbeit bilden. Dieser Ansatz erfordert neben dem Blick auf den einzelnen Patienten eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, für die eine gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie erarbeitet werden konnte [71].

Literatur

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396-1407
2. Beattie WS, Karkouti K, Wijesundera DN, Tait G: Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009;110:574-581
3. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al: Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:471-479
4. Hopewell S, Omar O, Hyde C, Yu L-M, Doree C, Murphy MF: A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: Evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open* 2013;3: e002154. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002154
5. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al: Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114: 283-292
6. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al: Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311: 1317-1326
7. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT: What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth* 2011;107 (suppl 1):i41-i59
8. 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;340:409-417
9. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J: Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;350: h1354
10. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356:1609-1619
11. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, et al: Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: A randomized pilot trial. *Crit Care Med* 2013;41:2354-2363
12. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-1391

Medical Education

Review Articles

13. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Brett S, et al: Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: A randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang* 2006; 90:105-112
14. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krashenninnikoff M, Kehlet H: The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009;49:227-234
15. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453-2462
16. Parker MJ: Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. *Injury* 2013;44:1916-1918
17. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW: A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997; 174:143-148
18. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, et al: Transfusion requirements in surgical oncology patients: A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;122:29-38
19. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The Tracs Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304: 1559-1567
20. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, Almeida JPd, Franco RA, Lee Park C, et al: A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150:1314-1320
21. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al: TITRe2 Investigators: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372:997-1008
22. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB: Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: Results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:39-45
23. de Gast-Bakker DH, de Wilde RBP, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al: Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:2011-2019
24. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC; Epo Severe TBI Trial Investigators: Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:36-47
25. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21
26. Jairath V, Kahan BC, Gray A, Doré CJ, Mora A, James MW, et al: Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): A pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015;386:137-144
27. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, et al: Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (The CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011;108:1108-1111
28. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al: Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165:964-971.e1
29. Gombotz H, Hofmann A: Patient Blood Management. *Anaesthesist* 2013;62: 519-527
30. Gombotz H, Zacharowski K, Spahn DR: Patient Blood Management – Individuelles Behandlungskonzept zur Reduktion und Vermeidung von Anämie. Stuttgart: Thieme 2013
31. Rehak PH: Berechnung der Transfusionswahrscheinlichkeit – Mercuriali-Algorithmus. In: Gombotz H, Zacharowski K, Spahn DR (Hrsg): Patient Blood Management. Stuttgart: Thieme 2013:79-85
32. Schlegel E, Biscopio J: „Patient Blood Management“ – vom Blutprodukt zur individuellen Therapie. *Anästh Intensivmed* 2014;55:498-509
33. Madjdipour C, Spahn DR, Weiskopf RB: Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S102-108
34. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al: Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58
35. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete aktualisierte Auflage 2014
36. Madjdipour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR: Perioperative Bluttransfusion. *Der Anaesthesist* 2005;54:67-80
37. Vallet B, Robin E, Lebuffe G: Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010; 14:213
38. Tanczos K, Molnár Z: The oxygen supply-demand balance: A monitoring challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:201-207
39. Spahn D, Bouillon B, Cerny V, Coats T, Duranseau J, Fernandez-Mondejar E, et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated european guideline. *Critical Care* 2013;17:R76
40. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM: Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: The Trife Randomized Controlled Trial. *Acta Orthopaedica* 2015;86:363-372
41. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF: Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet* 2013;381:1845-1854
42. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoobi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, et al: Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;21: CD009699
43. Nielsen K, Johansson P, Dahl B, Wagner M, Frausing B, Borglum J, et al: Perioperative transfusion threshold and ambulation after hip revision surgery – a randomized trial. *BMC Anesthesiol* 2014;14:89
44. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR: Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012;256:235-244
45. Cata JP: Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer – when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes. *Anesthesiology* 2015;122:3-4
46. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544-2552

47. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al: 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-982
48. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM: Blood transfusion and overall quality of life after hip fracture in frail elderly patients – the transfusion requirements in frail elderly randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:762-766
49. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR, et al: Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Brit J Anaesth* 2015; 115:511-519
50. Hovaguimian F, Myles PS: Restrictive versus liberal transfusion strategy in the perioperative and acute care setting. A context-specific systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2016;125:46-61
51. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management: Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122:241-275
52. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060
53. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al: Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111: 2042-2049
54. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D: Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: A meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173:132-139
55. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, et al: Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1351
56. Beattie WS, Wijesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N, et al: Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: A single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112: 25-33
57. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG: Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 2013; 309:1704-1713
58. Blessberger H, Kammler J, Steinwender C: Perioperative use of β -blockers in cardiac and noncardiac surgery. *JAMA* 2015;313:2070-2071
59. Walsh TS, Saleh EE: Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006;97: 278-291
60. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637
61. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dimpfle CE, Forst H et al: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59:347-370
62. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377
63. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370: 1683-1693
64. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-1506
65. Hébert PC, Carson JL: Transfusion threshold of 7 g per deciliter – the new normal. *N Engl J Med* 2014;371: 1459-1461
66. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE: Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2012;16:R128-R128
67. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballeros A, et al: Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: A preliminary study. *Intensive Care Med* 2006;32:1733-1740
68. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (federführend): S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF-Register Nr. 012/019; Stand 07/2016
69. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Europ J Anaesthesiol* 2017;34:332-395
70. Feiner JR, Finlay-Morreale HE, Toy P, Lieberman JA, Viele MK, Hopf HW, et al: High oxygen partial pressure decreases anemia-induced heart rate increase equivalent to transfusion. *Anesthesiology* 2011;115:492-498
71. Das Patient-Blood-Management-Konzept. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2017;85:568-571. DOI: 10.19224/ai2017.568

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Martin Welte**

Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Klinikum Darmstadt GmbH
Grafenstraße 9
64283 Darmstadt, Deutschland

Tel.: 06151 107-6251

Fax: 06151 107-6299

E-Mail: martin.welte@mail.klinikum-
darmstadt.de