

Wirkung von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen auf physiologische Transfusionstrigger bei Intensivpatienten

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Das therapeutische Ziel einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion ist eine Steigerung der Sauerstofftransportkapazität zur Vermeidung einer anämischen Hypoxie. Die klinischen bzw. laborchemischen Parameter zur Einschätzung des Hypoxierisikos bei Intensivpatienten werden allerdings kontrovers diskutiert. Diese Studie untersucht, inwiefern die Transfusion von einem Erythrozytenkonzentrat über einen Zeitraum von 24 h physiologische Transfusionstrigger bzw. die Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung beeinflusst.

Methodik: Im Zeitraum von Januar 2013 bis März 2014 wurden Daten von 2.120 Intensivpatienten erhoben. Folgende Parameter wurden jeweils vor und nach Transfusionen analysiert: Hämoglobinwert, pH, Laktatspiegel, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck und zentralvenöse Sättigung.

Ergebnisse: Der Hämoglobinwert stieg 3 h nach Transfusion um 1,0 g/dl (0,6-1,4; $p \leq 0,001$). Nach 3 h erreichten 37,4% der Transfusionen eine Laktatclearance von mindestens 10%, nach 24 h 46,5%. Nach 3 h kam es bei 34,5% der Transfusionen zu einem Anstieg der zentralvenösen Sättigung um mindestens 5%, nach 24 h bei 36,1%.

Schlussfolgerungen: Die Studienergebnisse verdeutlichen, dass die Zusammenschau mehrerer klinischer und laborche-

Effect of red blood cell transfusion on physiologic transfusion triggers in intensive care patients

D. Fischer¹ · S. Schäfer¹ · J. Raic¹ · S. Lindau¹ · H. Mutlak¹ · C. Geisen² · M. M. Müller² · K. Zacharowski¹ · P. Meybohm¹

► **Zitierweise:** Fischer D, Schäfer S, Raic J, Lindau S, Mutlak H, Geisen C et al: Wirkung von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen auf physiologische Transfusionstrigger bei Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* 2018;59:172-178. DOI: 10.19224/ai2018.172

mischer Parameter ratsam ist, um jene Patienten zu identifizieren, die von einer Bluttransfusion profitieren.

Summary

Background: The therapeutic goal of red blood cell transfusion is to improve the oxygen-carrying capacity in order to avoid hypoxia. However, many open questions regarding the adequate transfusion thresholds for intensive care patients still remain unanswered. This study assesses the changes in indicators of hypoxia and transfusion triggers in the 24 h-aftermath of transfusion of one red blood cell unit.

Methods: Data from 2,120 intensive care patients were evaluated from January 2013 until March 2014. Haemoglobin, pH, lactate, heart rate, mean arterial pressure and central venous oxygen saturation were analysed before and after the transfusions.

Results: Transfusion of red blood cell units increased haemoglobin by 1.0 g/dl (0.6-1.4; $p \leq 0.001$). After 3 hrs., 37.4% of transfusions resulted in a lactate clearance of at least 10%, and 46.5% after 24 hrs. An increase in central venous oxygen saturation of at least 5% was observed in 34.5% and 36.1% of all transfusions after 3 hours and 24 hours, respectively.

Conclusions: Our study emphasises the importance of evaluating multiple clinical and laboratory endpoints in order to identify patients who most probably benefit from transfusion.

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)
- 2 Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH, Frankfurt

Danksagung

Wir danken allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der anästhesiologisch-operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Frankfurt am Main für die Unterstützung dieser Studie. Überdies danken wir Frau Dr. Dimitra Bon und Frau Dr. Julia Rey für die biostatistische Beratung.

Schlüsselwörter

Transfusionstrigger – Anämie – Transfusion – Patient Blood Management

Keywords

Transfusion Trigger – Anaemia – Red Blood Cell Transfusion – Patient Blood Management

Einleitung

Das therapeutische Ziel einer Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion bei Intensivpatienten ist eine Steigerung der Gewebeoxygenierung zur Vermeidung einer anämischen Hypoxie. Die klinischen bzw. laborchemischen Parameter zur Steuerung der Hämotherapie werden allerdings kontrovers diskutiert und sind Gegenstand zahlreicher Studien [1-6]. Die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Anwendung von Blutprodukten empfehlen neben der gemessenen Hämoglobin (Hb)-Konzentration für eine „rationale Indikationsstellung“ der Transfusion von EKs das Heranziehen zusätzlicher Kriterien zur Einschätzung des Hypoxierisikos: Genannt sind neben „Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie, Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlustes“ u.a. auch die Vorerkrankungen des Patienten und „Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können

(Physiologische Transfusionsstrigger“ [7]. Die von der BÄK angegebenen physiologischen Transfusionsstrigger als potentielle Hypoxieindikatoren zur patientenindividuellen Indikationsstellung sind in Tabelle 1 aufgelistet. Inwiefern die genannten Parameter allerdings den „tatsächlichen“ Oxygenierungszustand eines Intensivpatienten widerspiegeln und welches Gewicht ihnen entsprechend in einem Transfusionsalgorithmus zukommen sollte, ist unklar. Letztlich sollen Transfusionsstrigger dazu dienen, jene Patienten sicher zu identifizieren, die einen Nutzen von einer Transfusion haben.

Diese Observationsstudie sollte nun untersuchen, inwiefern die Transfusion von einem EK über einen Zeitraum von 24 h physiologische Transfusionsstrigger bzw. die Indizes einer unzureichenden Sauerstoffversorgung bei Intensivpatienten potentiell beeinflussen.

Tabelle 1

Physiologische Transfusionsstrigger entsprechend der Leitlinie der BÄK.

Kardiopulmonale Symptome

- Tachykardie
- Hypotension
- Blutdruckabfall unklarer Genese
- Dyspnoe

Ischämietypische EKG-Veränderungen

- neu auftretende ST-Senkungen und -Hebungen
- neu auftretende Rhythmusstörungen

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm

Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

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

Methodik

Ethikvotum und Datenerhebung

Die Durchführung dieser Beobachtungsstudie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt am Main genehmigt (Ref #380/12).

Mittels des Patientendatenmanagementsystems (PDMS, MetaVision von iMDsoft®) wurden retrospektiv die Daten aller Patienten, die im Zeitraum 01.01.2013-31.03.2014 auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Frankfurt am Main behandelt wurden, gesichtet und eine Auflistung aller durchgeführten Transfusionen generiert. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert.

Transfusionen

Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich EK-Transfusionen berücksichtigt. Patienten erhielten leukozyten-depletierte EKs, hergestellt aus 500 ml Spendevolumen in Additivlösung (SAG-M) vom Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen, Universitätsklinikum Frankfurt.

Erhobene Parameter

Es wurden Daten von Intensivpatienten im Zeitraum von Januar 2013 bis März 2014 analysiert, bei denen innerhalb von 24 h nur ein EK verabreicht wurde und eine vollständige Dokumentation der Vitalparameter und Blutgasanalysen (BGA) vor und mindestens 24 h nach Transfusion vorlag. BGAs wurden an ABL800-Geräten der Firma Radiometer gemessen, welche die Hämoglobinkonzentrationen oxymetrisch messen. Patienten konnten mehrfach ausgewertet werden, wenn diese Kriterien innerhalb des Beobachtungszeitraums wiederholt zutrafen. Es wurden folgende Parameter jeweils vor Transfusion sowie 3 h und 24 h nach Transfusion analysiert: Hb, pH, Laktat Spiegel, HF, mittlerer arterieller Druck (MAP) und ScvO₂. Patienten mit mehr als einem EK innerhalb von 24 h wurden ausgeschlossen.

Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf

Normalverteilung überprüft. Die klinischen Daten wurden mit Hilfe einer Regressionsrechnung untersucht. Abschließend wurde als globaler Signifikanztest eine ANOVA-Analyse durchgeführt.

Insbesondere wurden die Transfusionen auf ihre „Effektivität“ hin untersucht. Effektivität wurde definiert als die Rate der Transfusionen, in deren Nachgang es zu einem absoluten Anstieg der ScvO₂ um mindestens 5% bzw. einer Laktatclearance von mindestens 10% kam. Diese Zielgrößen wurden als Kompromiss zwischen der Leitlinie der BÄK und den in der Sepsis- und Intensivtherapie verbreiteten Grenzwerten der Early Goal-Directed Therapy gewählt. Für die Untersuchung dieser Zielgrößen wurde ein generalisiertes lineares Gemischteffekte-Modell genutzt. Aufgrund der Mehrfachtestung wurde der p-Wert entsprechend der Anzahl der Testungen nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde in allen Auswertungen mit $\alpha=5\%$ festgelegt.

Ergebnisse

831 von insgesamt 2.120 Intensivpatienten (39,2%) wurden während des Intensivstationsaufenthaltes mit mindestens einem EK transfundiert. Insgesamt wurden in dem 15-monatigen Beobachtungszeitraum 5.890 EKs verabreicht (Tab. 2).

Eine vollständige Dokumentation der Vitalparameter und BGAs lag bei 629 Patienten mit 3.427 Transfusionen vor. Hierbei wurde insgesamt 1.526-mal die Transfusion eines EKs innerhalb von 24 h bei 471 Patienten vorgenommen. Die Veränderungen der Parameter Hb,

Laktat, pH, HF, MAP und ScvO₂ 3 h bzw. 24 h nach Transfusion wurden mittels eines generalisierten linearen Gemischteffekte-Modells ausgewertet und sind in Tabelle 3 dargestellt.

Abbildung 1 zeigt die Effektivität einer Transfusion. Es erreichten 37,4% der Transfusionen eine Laktatclearance $\geq 10\%$ nach 3 h, 46,5% nach 24 h. Einen Anstieg der ScvO₂ von mindestens 5% erreichten 34,5% nach 3 h, 36,1% nach 24 h.

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Effekte der Transfusion von jeweils einem EK innerhalb von 24 h auf die von der BÄK genannten physiologischen Transfusionstrigger zu untersuchen. Wir verglichen Vitalparameter und BGAs anämischer Intensivpatienten vor und im Verlauf nach Transfusion.

Insgesamt wurden 39,2% des beobachteten Patientenkollektivs transfundiert. Weitere Informationen zur Transfusionspraxis finden sich in einem nachfolgenden Artikel.

Der Ausgangs-Hb-Wert lag im Mittel bei 7,7 g/dl. Neben dem Hb sind sowohl die Laktatclearance als auch die ScvO₂ häufig verwendete Parameter zur Hämosterapiesteuerung bei Intensivpatienten. Die ScvO₂ betrug vor Transfusion im Median 68,9% und lag damit unabhängig von der Transfusionsindikation höher als der von der BÄK angegebene Triggerwert. Der Hb-Wert stieg nach Transfusion von 1 EK um durchschnittlich 1 g/dl vergleichbar zu anderen Publikationen an [8]. Zu einer Laktatclearance $\geq 10\%$ kam es 3 h nach Transfusion bei 37,4% und nach

Tabelle 2

Demografische Daten.

	Nicht-transfundierte Patienten	Transfundierte Patienten	
		alle	Subgruppe 1 EK/24 h
Patienten	1295	825	471
Transfusionen	–	5.890	1.526
%-männlich	72,2	69,8	69,2
Alter (Jahre)	67 (57–75)	70 (60–76)	70 (59–76)
Intensivverweildauer	1 (0–2)	6 (2–14)	12 (6–22)

Tabelle 3

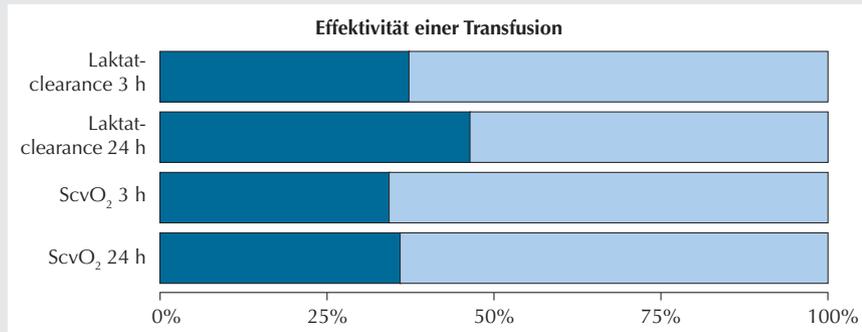
Klinische und laborchemische Parameter vor und nach Transfusion.

	Ausgangswert	3 h-post	24 h-post	Δ 3 h-post	Δ 24 h-post	p-Wert 3 h-post	p-Wert 24 h-post
Hb (g/dl)	7,7 (7,2–8,1)	8,7 (8,1–9,2)	8,5 (7,8–9,1)	1,0 (0,6–1,4)	0,8 (0,3–1,2)	<0,001	<0,001
Laktat (mg/dl)	11,0 (8,0–17,1)	11,0 (8,0–16,6)	10,4 (7,7–15,0)	0 (-2,2–2,0)	-0,8 (-4,0–2,0)	0,048	<0,001
pH	7,39 (7,33–7,43)	7,38 (7,33–7,43)	7,38 (7,34–7,43)	0 (-0,03–0,03)	0 (-0,04–0,04)	0,478	0,16
HF (1/min)	93 (93–104)	92 (81–103)	92 (81–103)	0 (-6–3)	0 (-9–6)	0,003	0,024
MAP (mmHg)	70 (61–80)	73 (65–83)	73 (65–84)	3 (-5–11)	3 (-6–13)	<0,001	<0,001
ScvO₂ (%)	68,9 (61,6–76,3)	71,8 (65,4–77,6)	70,8 (61,9–79,7)	2,0 (-2,8–7,6)	1,8 (-7,9–11,5)	<0,001	<0,001

Klinische und laborchemische Parameter vor (Ausgangswert), 3 h Stunden nach (3 h-post) und 24 h nach 1.526 Transfusionen von jeweils einem EK (24 h-post) bei 471 Patienten sowie die Differenzen zwischen den Werten 3 h bzw. 24 h nach Transfusion und der Ausgangswerte (Δ 3 h-post, Δ 24 h-post). Median (erste Quartile – dritte Quartile).

Hb=Hämoglobinwert, **HF**=Herzfrequenz, **MAP**=mittlerer arterieller Druck, **ScvO₂**=zentralvenöse Sättigung.

Abbildung 1



Der Anteil der Transfusionen mit einer Laktatclearance $\geq 10\%$ oder Anstieg der ScvO₂ von mindestens 5% (dunkel) wurde dem Anteil des „Nicht-Ansprechens“ (hell) gegenübergestellt. Es erreichten 37,4% der Transfusionen eine Laktatclearance $\geq 10\%$ nach 3 h, 46,5% nach 24 h. Einen Anstieg der ScvO₂ von mindestens 5% erreichten 34,5% nach 3 h, 36,1% nach 24 h.

EK=Erythrozytenkonzentrat, **ScvO₂**=zentralvenöse Sättigung.

24 h bei 46,5% der transfundierten Intensivpatienten. Einen Anstieg der ScvO₂ um mindestens absolut 5% erreichten nach 3 h 34,5% der Transfundierten, obwohl die mediane ScvO₂ nur von 68,9 auf 71,8% anstieg. Sowohl der Ausgangs-Hb- als auch der Ausgangs-ScvO₂-Wert könnte ursächlich dafür sein, dass wir insgesamt nur einen geringen Anstieg der ScvO₂ messen konnten. Fuller et al. kamen jedoch zu ähnlichen Ergebnissen und zeigten keinen klinisch relevanten Anstieg der ScvO₂ durch die Transfusion, allerdings konzentrierte sich

deren Studie auf Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [9].

Insgesamt sind die von der BÄK genannten potentiellen Indikatoren einer Hypoxie in unterschiedlichem Maße spezifisch, haben jedoch abhängig von der klinischen Situation das Potential, Therapieentscheidungen Outcome-relevant zu verbessern. Rady et al. haben in einer Studie simultan verschiedene Vitalparameter, die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) und den Laktatspiegel als indirekte Marker der Gewebeoxygenierung im Verlauf der Behandlung in der Not-

aufnahme gemessen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch die zusätzlichen Messungen des Laktatspiegels und der ScvO₂ sowohl die Therapie als auch das Outcome der kritisch kranken Patienten hätte verbessert werden können [10]. Die Leitlinie der Early Goal-Directed Therapy (EGDT) zur Sepsisbehandlung, die auch immer häufiger auf nicht-septische Intensivpatienten angewandt wird, bezieht ebenfalls ScvO₂ und Laktatspiegel bzw. die Laktatclearance, definiert als relative Abnahme des Laktatspiegels, als Maß zur Abschätzung der Gewebehypoxie ein [11-14]. In mehreren Studien zur EGDT wurden die ScvO₂ oder auch gemischt-venöse Sättigung (SvO₂) sowie die Laktatclearance als Marker der Gewebeoxygenierung herangezogen. Zielgrößen waren häufig eine ScvO₂ von 70% und/oder eine Laktatclearance $\geq 10\%$. Die jeweiligen Interventionsgruppen mit Verwendung einer der Zielgrößen waren hinsichtlich Komplikationsrate oder Letalität jedoch nicht überlegen [15]. Der Grenzwert der ScvO₂ lag hierbei sogar höher als der von der BÄK angegebene Wert mit $< 60\%$. Arnold et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Laktatclearance und ScvO₂ bei Patienten im septischen Schock im Rahmen der EGDT [16]. Prinzipiell war eine höhere Laktatclearance nicht automatisch mit höheren ScvO₂-Werten assoziiert. Knapp 80% der Patienten hatten zwar eine ScvO₂ $\geq 70\%$, aber keine Laktatclearance von $\geq 10\%$. Interessant ist dies vor allem auch deshalb, weil im Rahmen der EGDT neben einer aggressiven Flüssigkeitstherapie, Inotropikagabe und einer Optimierung von Beatmungsparametern zur Verbesserung des Sauerstoffangebots auch Transfusionen von EKs empfohlen werden [11,12,17]. Bezüglich der Laktatclearance muss in dieser Hinsicht beachtet werden, dass je nach Alter der transfundierten EKs aufgrund eines potentiellen Lagerungsschadens externes Laktat zugeführt wird [18]. Überdies beeinflussen vermutlich die metabolischen, biomechanischen und oxidativen Veränderungen gelagerter Erythrozyten deren Sauerstofftransportkapazität zumindest temporär in den ersten Stunden nach Transfusion [19,20]. Derartige la-

gerungsbedingte Veränderungen sind in unserer aktuellen Analyse wahrscheinlich eher sekundär, da die transfundierten EKs selten älter als eine Woche waren. Einschränkend muss bei der Interpretation unserer Ergebnisse jedoch beachtet werden, dass andere klinische Einflussfaktoren auf Laktatclearance und ScvO₂-Werte, wie z.B. Änderungen der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration bei beatmeten Patienten, das Aktivitätsniveau der Patienten, inotrope Therapie, weitere etwaige Blutverluste oder eine parallel stattfindende Dialyse in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Es ist nicht bekannt, wie sich die beobachteten Parameter ohne EK-Transfusion verändert hätten.

Schlussfolgerung

Insgesamt wurden 39,2% des Patientenkollektivs transfundiert. Wir beobachteten geringe Effekte von EK-Transfusionen auf die gängigen physiologischen Transfusionstrigger Laktatclearance und ScvO₂, und somit könnten sie Limitationen aufweisen hinsichtlich ihrer Tauglichkeit als Parameter für Transfusionsentscheidungen.

Im klinischen Alltag gibt es trotz vorhandener Richtlinien der BÄK und trotz zahlreicher prospektiver randomisierter klinischer Studien weiterhin Unsicherheit und Disput hinsichtlich der Indikationsstellung zur Transfusion. Hilfreich könnte zukünftig ggf. sogar eine nicht-invasive, individuelle, sensitive und spezifische Anämie-Diagnostik sein. Bestrebungen diesbezüglich existieren z.B. in Form von Nah-Infrarotmessungen der Oxygenierung repräsentativer Organe (z.B. des ZNS). Bis diese Systeme aber eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, gilt es, die Entscheidung zur Transfusion auf mehreren klinischen und laborchemischen Parametern zu fußen, um jene Patienten zu identifizieren, die von der Transfusion tatsächlich profitieren, zeitgleich aber auch Über- und Untertransfusion zu vermeiden.

Literatur

1. Sim V, Kao LS, Jacobson J, Frangos S, Brundage S, Wilson CT, et al: Can old dogs learn new "transfusion requirements in critical care": a survey of packed red blood cell transfusion practices among members of The American Association for the Surgery of Trauma. *Am J Surg* 2015;210(1):45-51
2. 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
3. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, Investigators TI: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372(11):997-1008
4. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(1):11-21
5. 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
6. Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Potenza B, Cochran A, et al: Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion in Major Burn Injury. *Ann Surg* 2017;266(4):595-602
7. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf]
8. DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen: Gebrauchs- und Fachinformationen [http://www.blutspende.de/medizinische-fachkreise/fachinformationen/fach_gebrauchs_infos_auswahl.php?dc=1&dc_timestamp=1434989086]
9. Fuller BM, Gajera M, Schorr C, Gerber D, Dellinger RP, Parrillo J, Zanotti S: Transfusion of packed red blood cells is not associated with improved central venous oxygen saturation or organ function in patients with septic shock. *J Emerg Med* 2012;43(4):593-598
10. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM: Resuscitation of the critically ill in the ED: Responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996;14(2):218-225
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637
12. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A: Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(4):510-517
13. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303(8):739-746
14. Uhle F, Philipsen C, Siegler BH, Schmidt K, Hofer S, Weigand MA: Pathogenetische Aspekte der Sepsis-induzierten Mikrozirkulationsstörung und des septischen Schocks. *Anästh Intensivmed* 2016;57:582-595
15. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, Jones AE: Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2012;19(3):252-258
16. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S: Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock (Augusta, Ga)* 2009;32(1):35-39
17. 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(19):1368-1377
18. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH: Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S687-697
19. Creteur J, Neves AP, Vincent JL: Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care* 2009;13 Suppl 5:S11
20. Lelubre C, Vincent JL: Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 2011;1:43

Korrespondenz- adresse

Dr. med.
Dania Fischer



Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt/Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main, Deutschland
E-Mail: danias.fischer@kgu.de