

**39. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie**

19.-22. September 2006, Frankfurt/Main

**Aktuelle Leitlinien zur Therapie mit
Erythrozytenkonzentraten**

Martin Welte

Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin



Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Novelle 2005/2006

- **Keine Redundanz *Richtlinien* - *Leitlinien***
- **Evidenz-basierte Empfehlungen**
 - **1 = eindeutig/klar**
 - **2 = unklar**

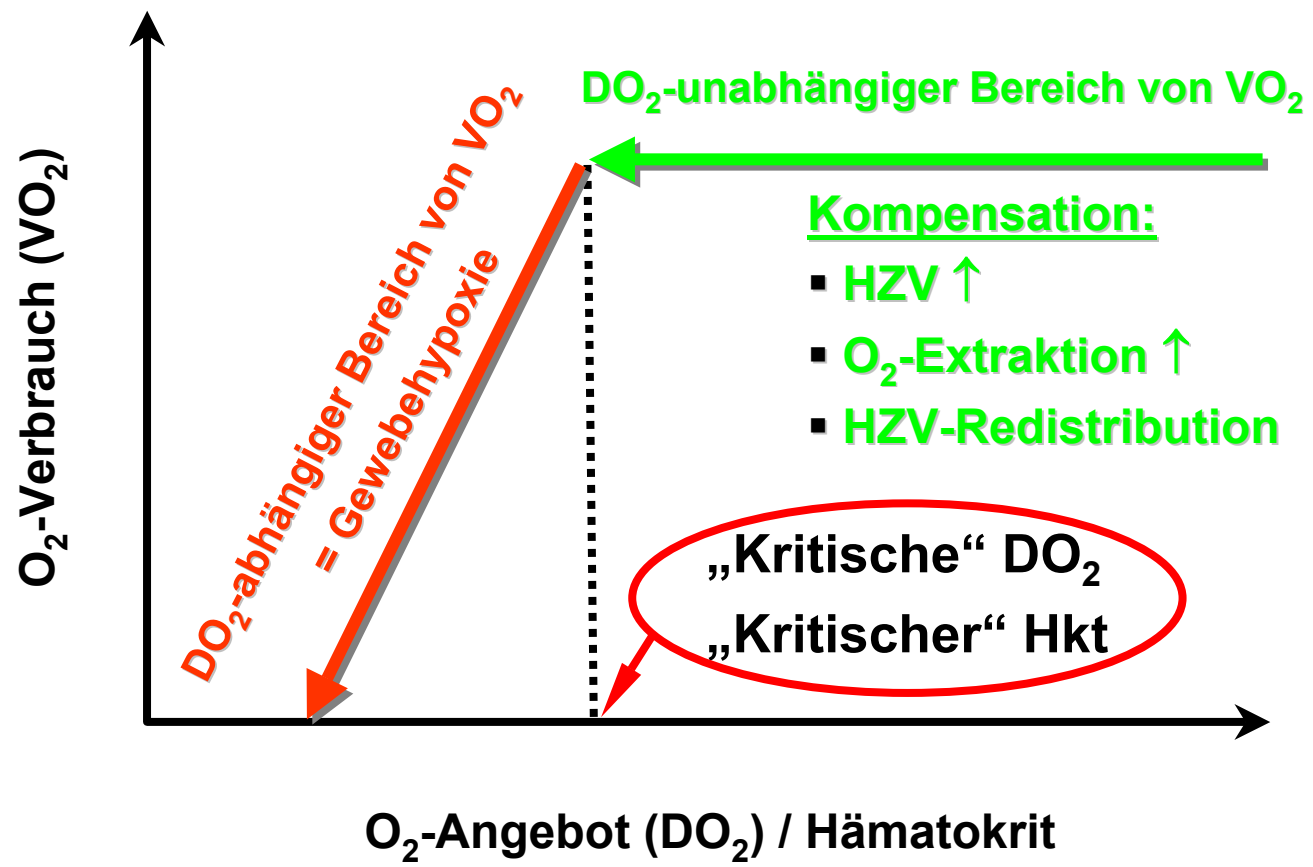
Therapeutische Ziele der Erythrozytentransfusion ?

- **Verhinderung/Behandlung einer anämischen Hypoxie**
- Anämie-assoziierte Mortalität ↓
- Anämie-assoziierte Morbidität ↓
 - Kardiovaskuläre Komplikationen
 - Zerebrovaskuläre Komplikationen
 - Pulmonale Komplikationen
 - Infektionen ...
- Beschleunigung der Rekonvaleszenz
- Verbesserung der Lebensqualität

↔ Transfusions-assoziierte Morbidität/Mortalität

Kompensation bei akuter, normovolämischer Anämie

„Kritischer Hämatokrit“



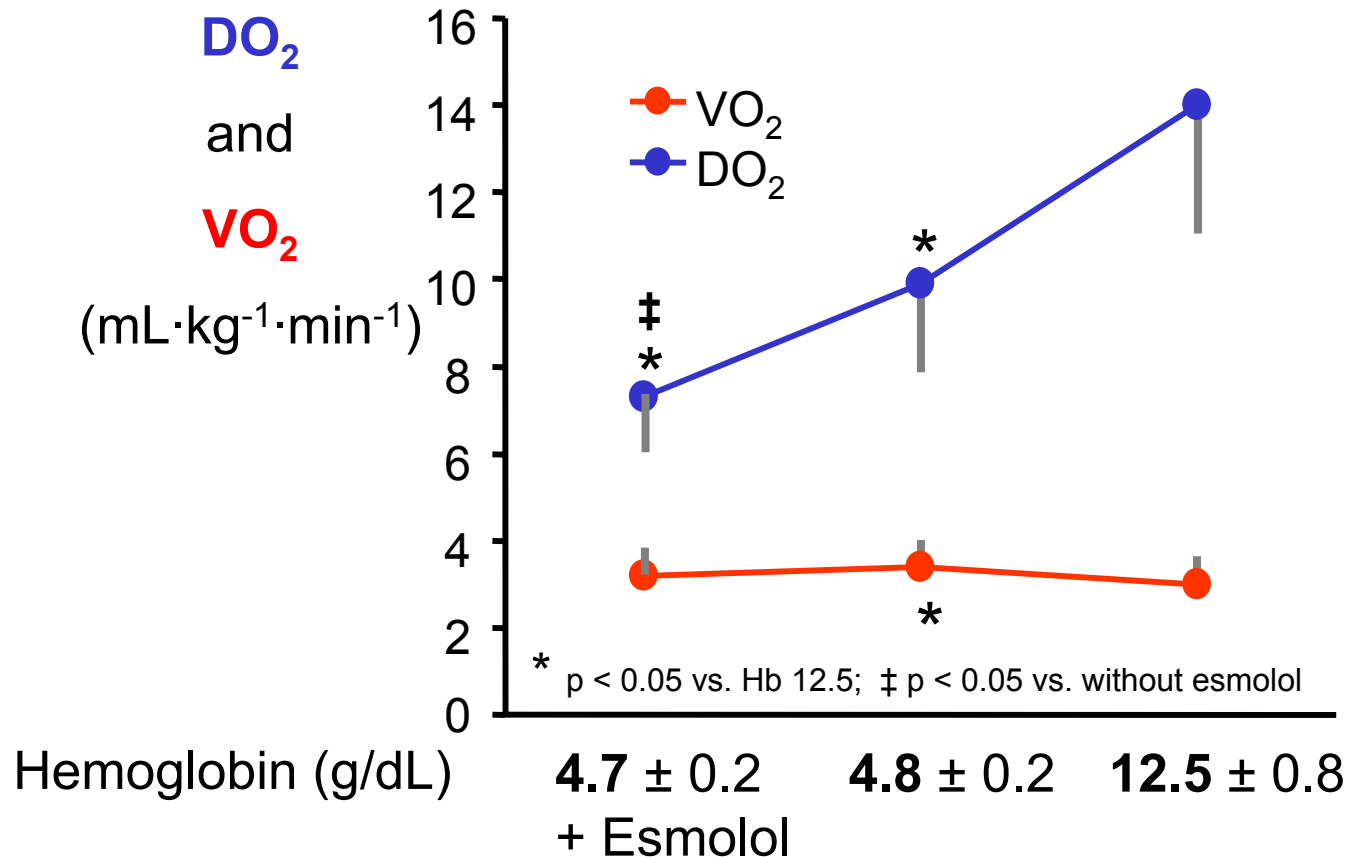
Kritischer Hb bei verschiedenen Spezies

Author	Species	Anesthesia	F _{IO₂}	Plasma Substitute	Identification of Hb _{crit}	Hb _{crit} g/dL
Fontana et al. (13)	<u>Human (Child)</u>	Isoflurane Sufentanil Vecuronium	1.0	Albumine	Decay of $\dot{V}O_2$	<u>2.1</u>
Van Woerkens et al. (32)	<u>Human (84 yrs)</u>	Enflurane Fentanyl Pancuronium	0.4	Gelatine	Decay of $\dot{V}O_2$	<u>4</u>
Zollinger et al. (14)	<u>Human (58 yrs)</u>	Propofol Fentanyl Pancuronium	1.0	Gelatine	ST-segment depression	<u>≈ 1.1</u>
Cain (33)	Dog	Pentobarbital	0.21	Dextrane	Decay of $\dot{V}O_2$	3.3
Meier et al. (7)	Pig	Propofol Fentanyl	0.21	HES	Decay of $\dot{V}O_2$	3.1 ± 0.4
Kemming et al. (26)	Pig	Midazolam Morphine Pancuronium	0.21	HES	ST-segment depression	2.6 ± 0.3
Meisner et al. (34)	Pig	Diazepam Morphine Pancuronium	0.21	Albumine	ST-segment depression	2.0 ± 0.8
Meier et al (unpublished data)	Pig	Propofol Fentanyl Pancuronium	0.21	HES	Decay of $\dot{V}O_2$	2.6 ± 0.4

Kompensation bei akuter, normovolämischer Anämie

„Kritischer Hb-Wert“

Probanden, n = 8, 19-28 Jahre, Wachzustand

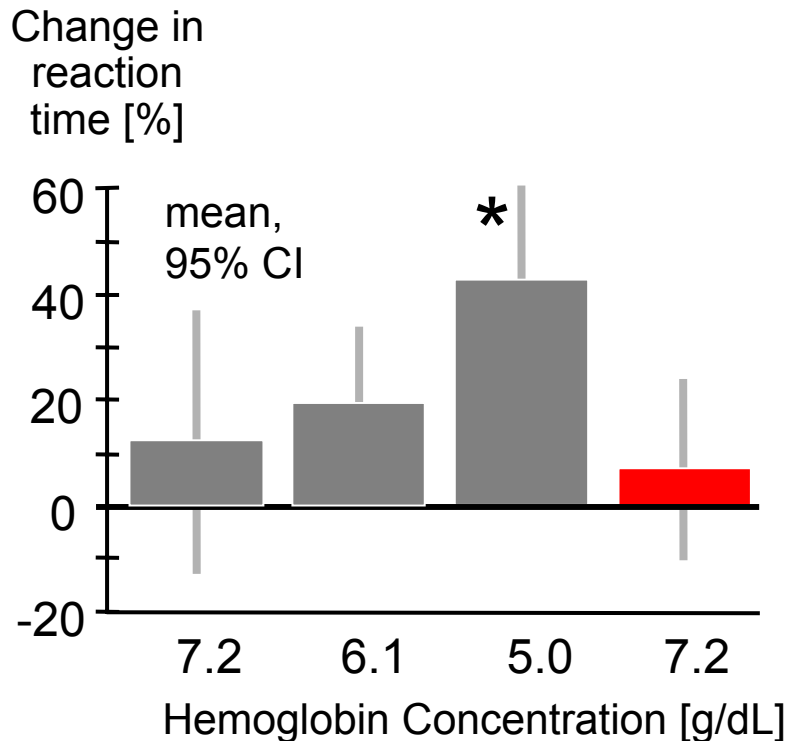


Kompensation bei akuter, normovolämischer Anämie

Kognitive Funktion

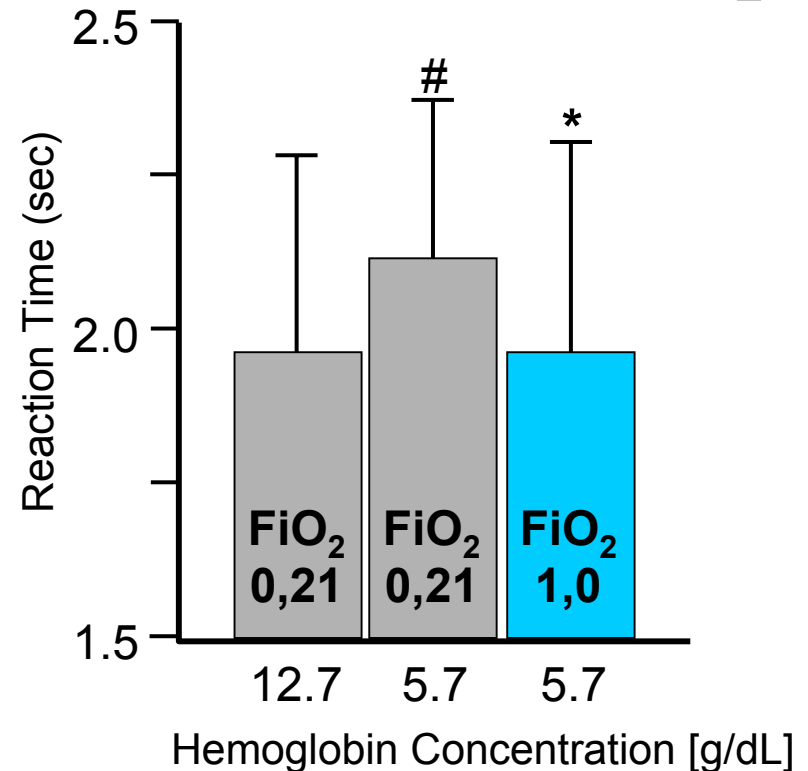
Kognitiver Funktionstest: Reaktionszeit bei Substitution von Zahlen durch Symbole

Transfusion



Weiskopf et al., Anesthesiology 92:1646-1652,2000

Atmung von 100% O₂



Weiskopf et al., Anesthesiology 96:871-877,2002

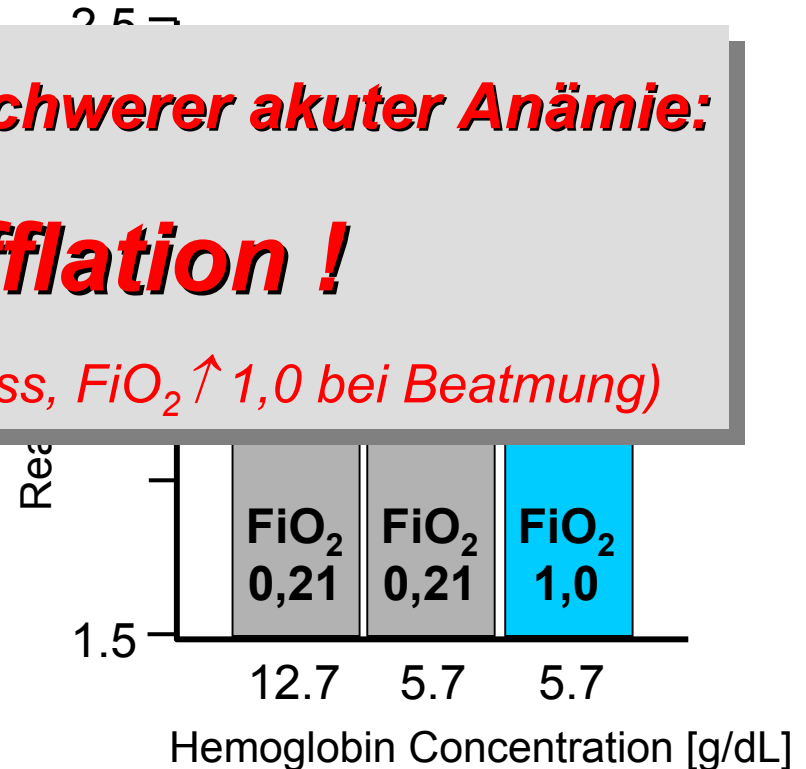
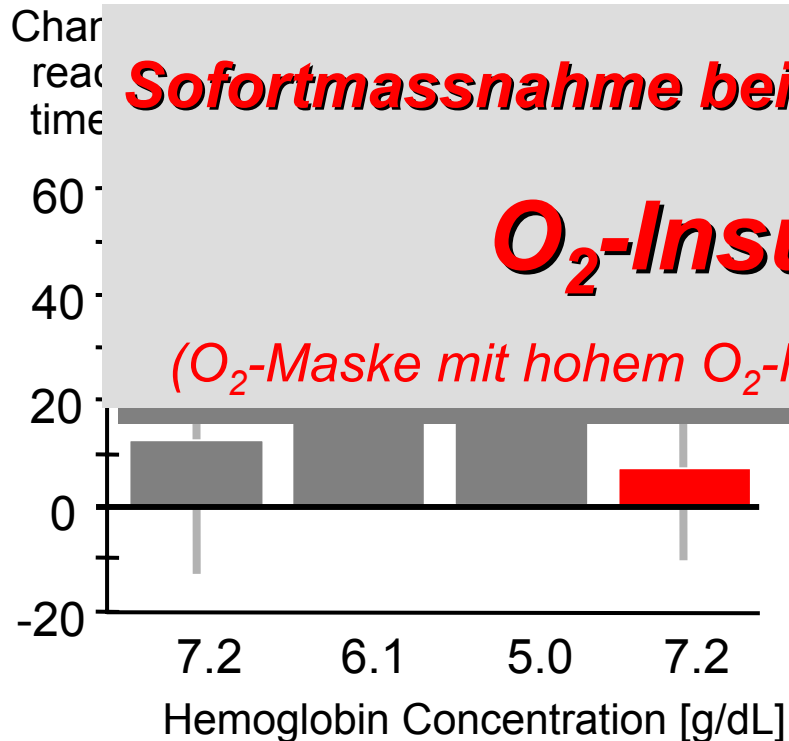
Kompensation bei akuter, normovolämischer Anämie

Kognitive Funktion

Kognitiver Funktionstest: Reaktionszeit bei Substitution von Zahlen durch Symbole

Transfusion

Atmung von 100% O₂



Kompensation bei akuter, normovolämischer Anämie

Systemische vs. regionale Oxygenierung

- Anästhesierte Erwachsene: WS- (n=12) u. Abdominal-OP (n=7)
- ANH auf Hb ~6 g/dl mit HA 5%
- Lebervenenkatheter: Splanchnicus-Perfusion (ICG), -VO₂, -Lactat-Kinetik (¹³C)

Hb (g/dl)	13,9	5,9
<u>Systemische Zirkulation</u>		
Herzindex (l/min·m ²)	2,6	3,4
DO ₂ (ml/min·m ²)	494	399
VO ₂ (ml/min·m ²)	99	113
O ₂ ER (%)	20	29
<u>Splanchnicus-Zirkulation</u>		
Blutfluss (l/min·m²)	0,85	0,56
DO ₂ (ml/min·m ²)	109	44
VO₂ (ml/min·m²)	44	23
O ₂ ER (%)	40	54

Kritischer Hämatokrit - „absolute“ Transfusionsindikation

Ein HK von circa 15% (Hämoglobinkonzentration 5,0-4,5 g/dl = 3,1-2,8 mmol/l) muss aufgrund von klinischen Beobachtungen und Analogschlüssen aus Tierversuchen als kritischer Grenzwert der absoluten Indikation zur Substitution mit EK angenommen werden.

Vorschlag „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, Novelle 2005/2006



Transfusion und „Patienten-Outcome“

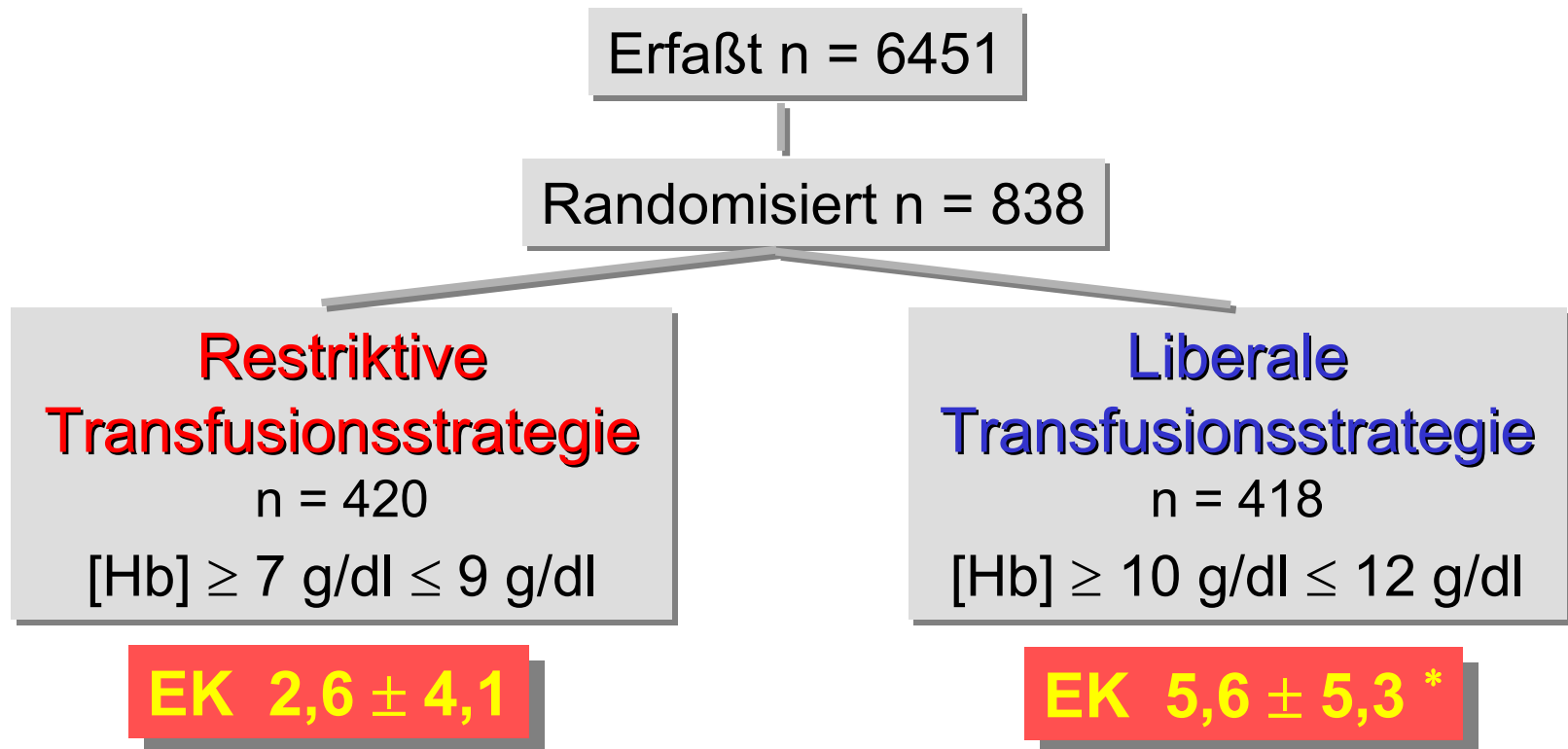


Restriktive vs. Liberale Transfusionsstrategie

A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE

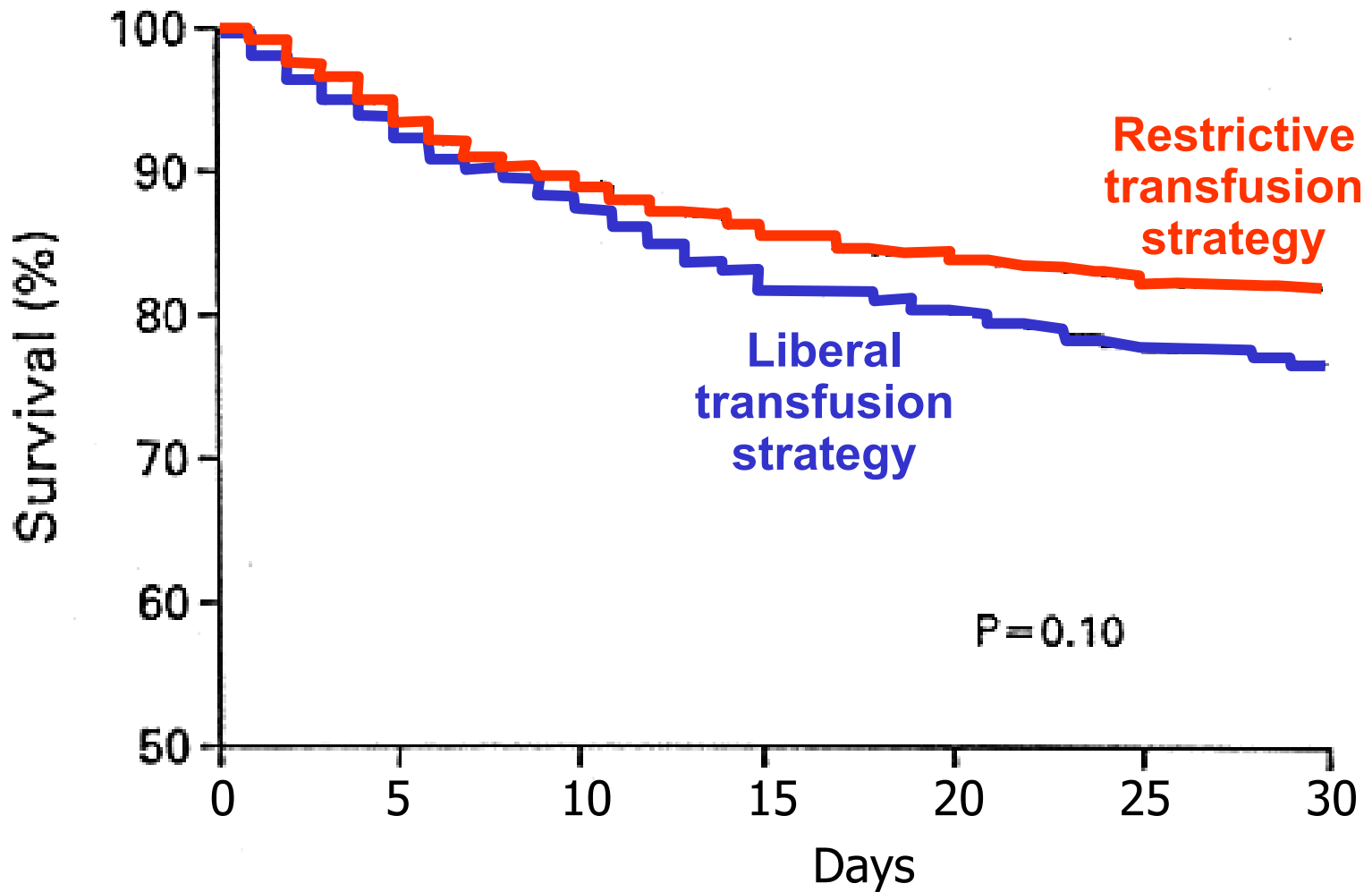
Hébert et al., N Engl J Med 1999;340:409-417

- Intensivpatienten an 25 kanadischen Kliniken zwischen 11/94 und 11/97
- Einschlusskriterien:
 - [Hb] \leq 9 g/dl innerhalb 72 h nach Aufnahme
 - Normovolämie

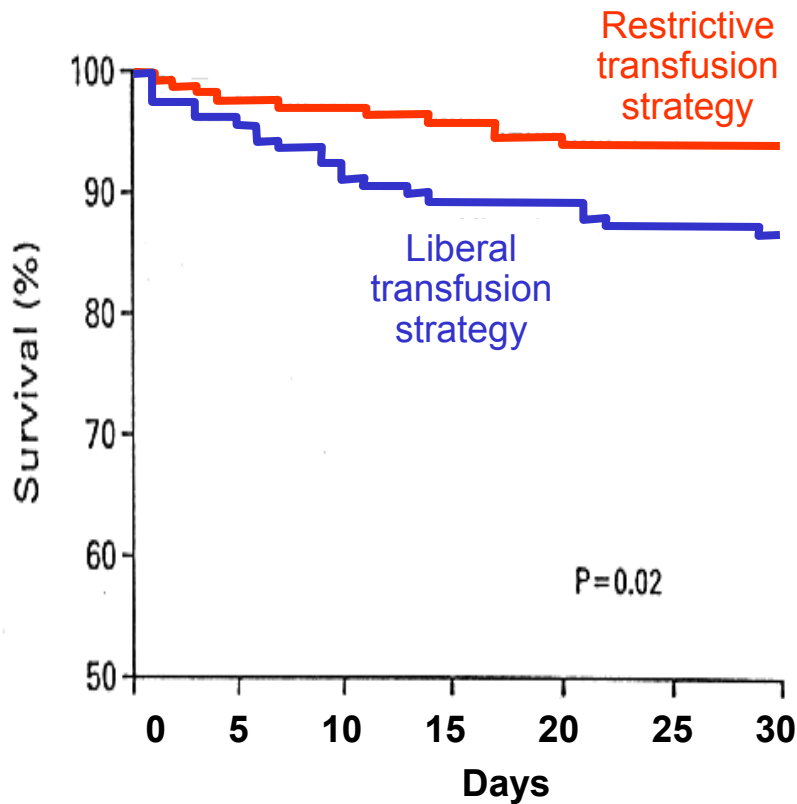


A

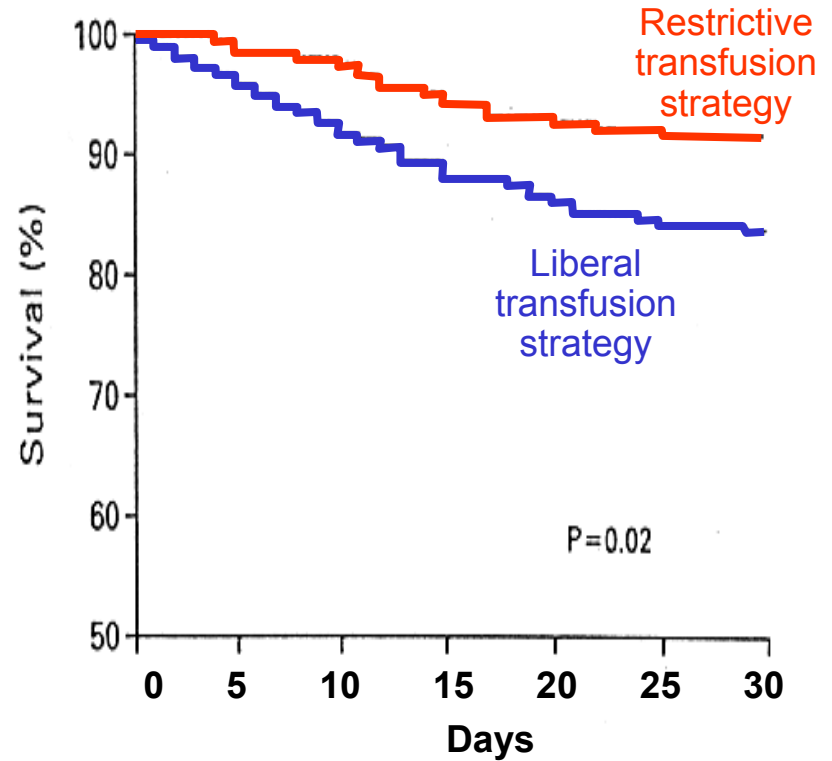
All Patients



Patienten unter 55 Jahren



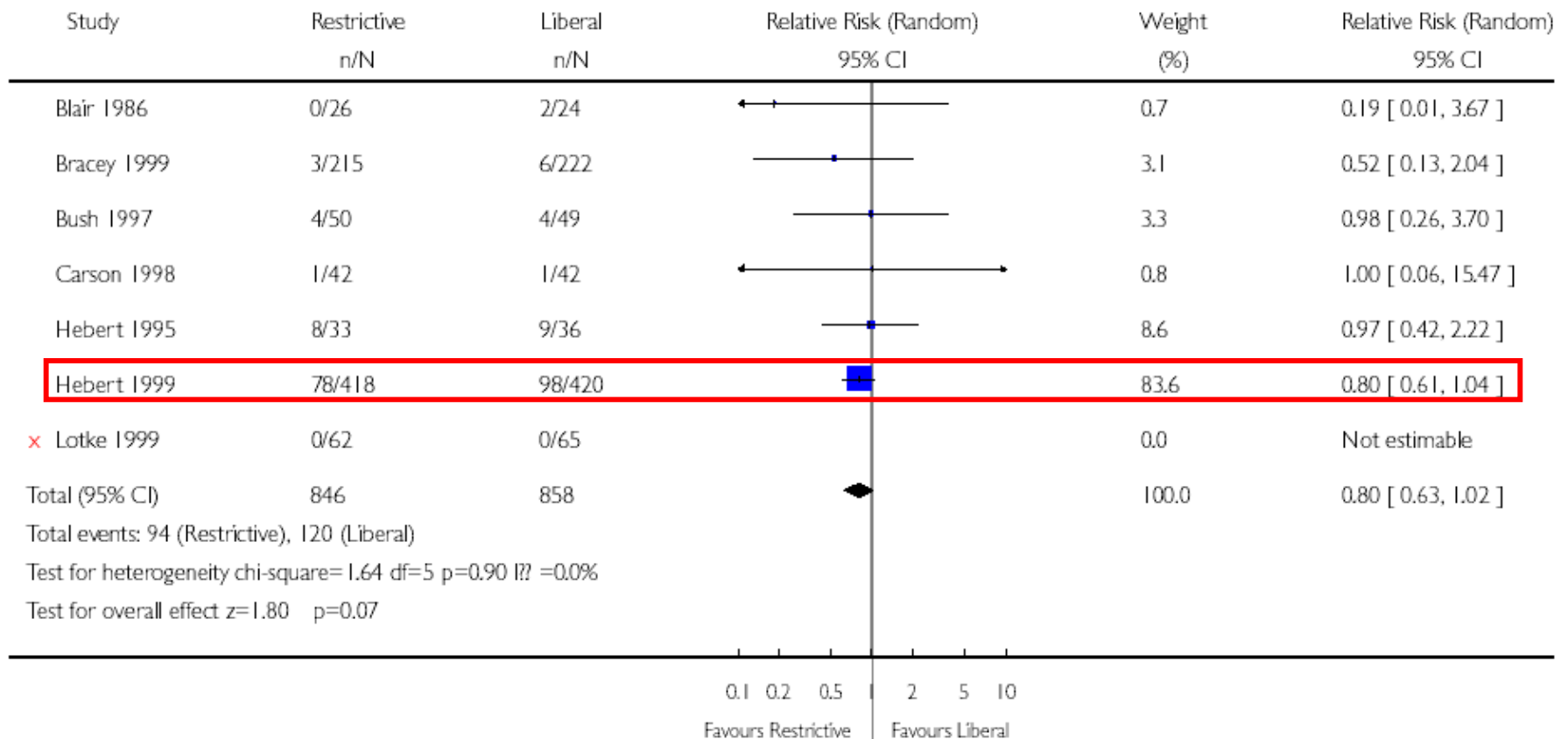
Patienten mit APACHE II Score ≤ 20



Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review)

Hill et al., The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1

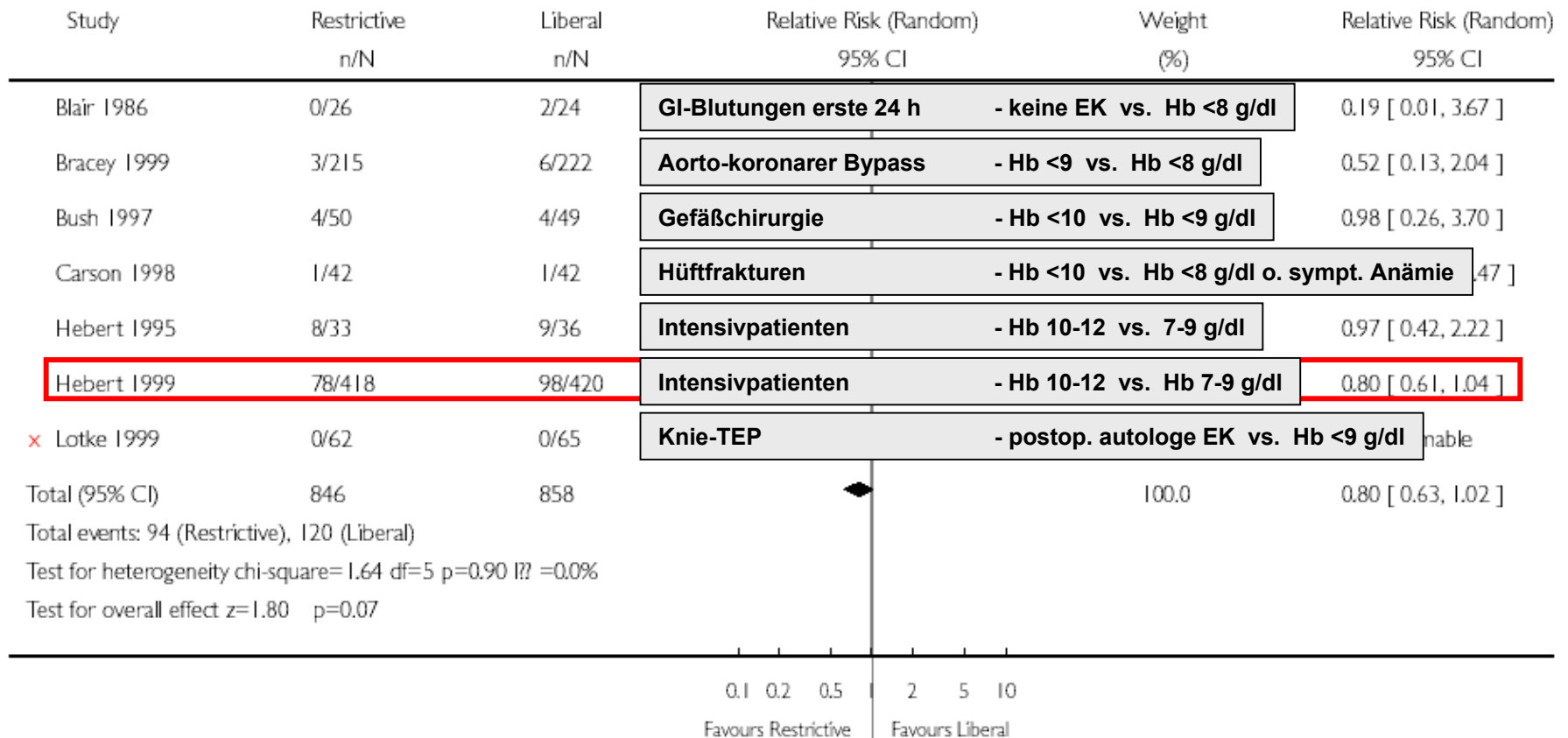
Outcome: 30-Tage Mortalität



Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review)

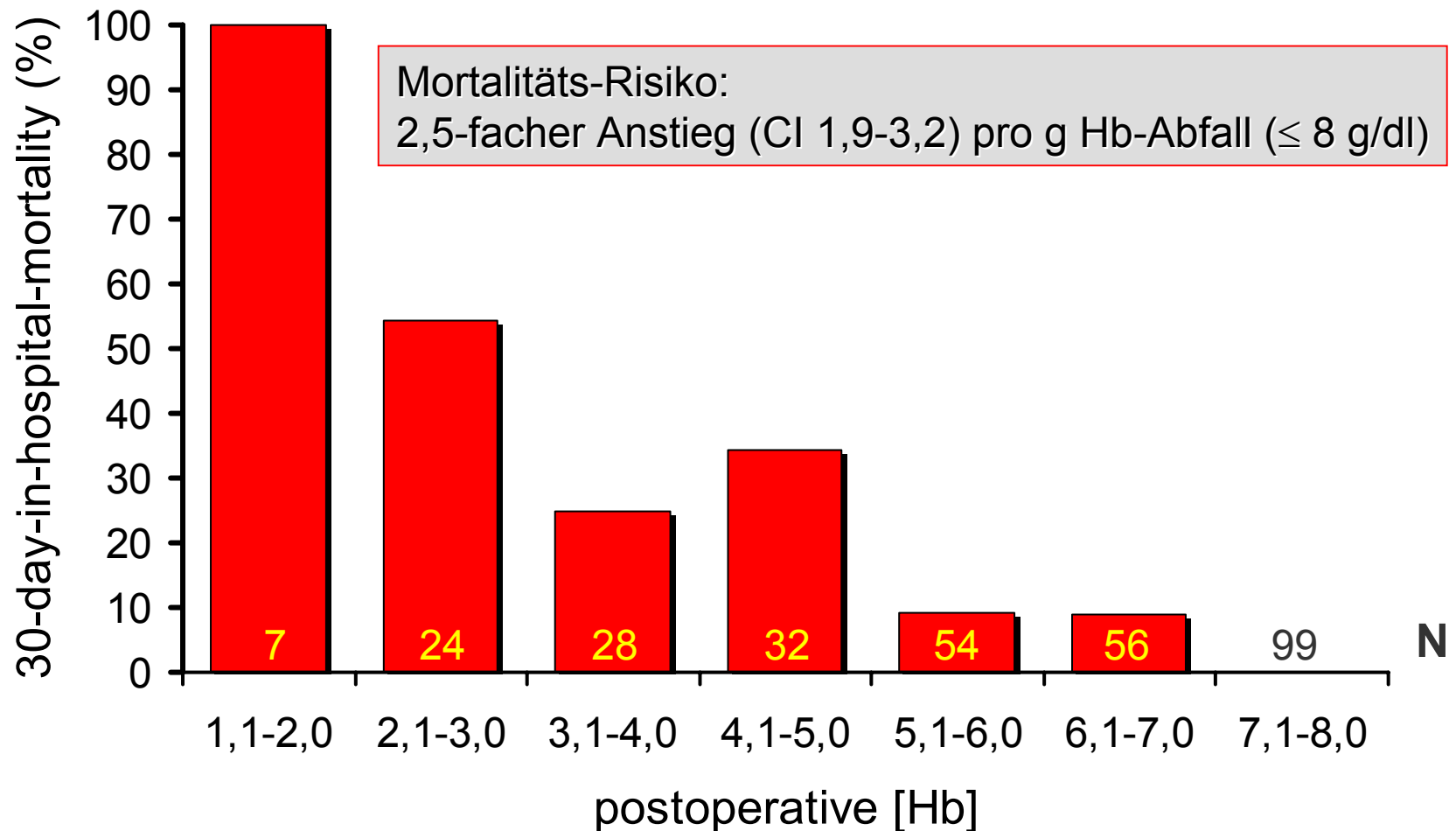
Hill et al., The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1

Outcome: 30-Tage Mortalität

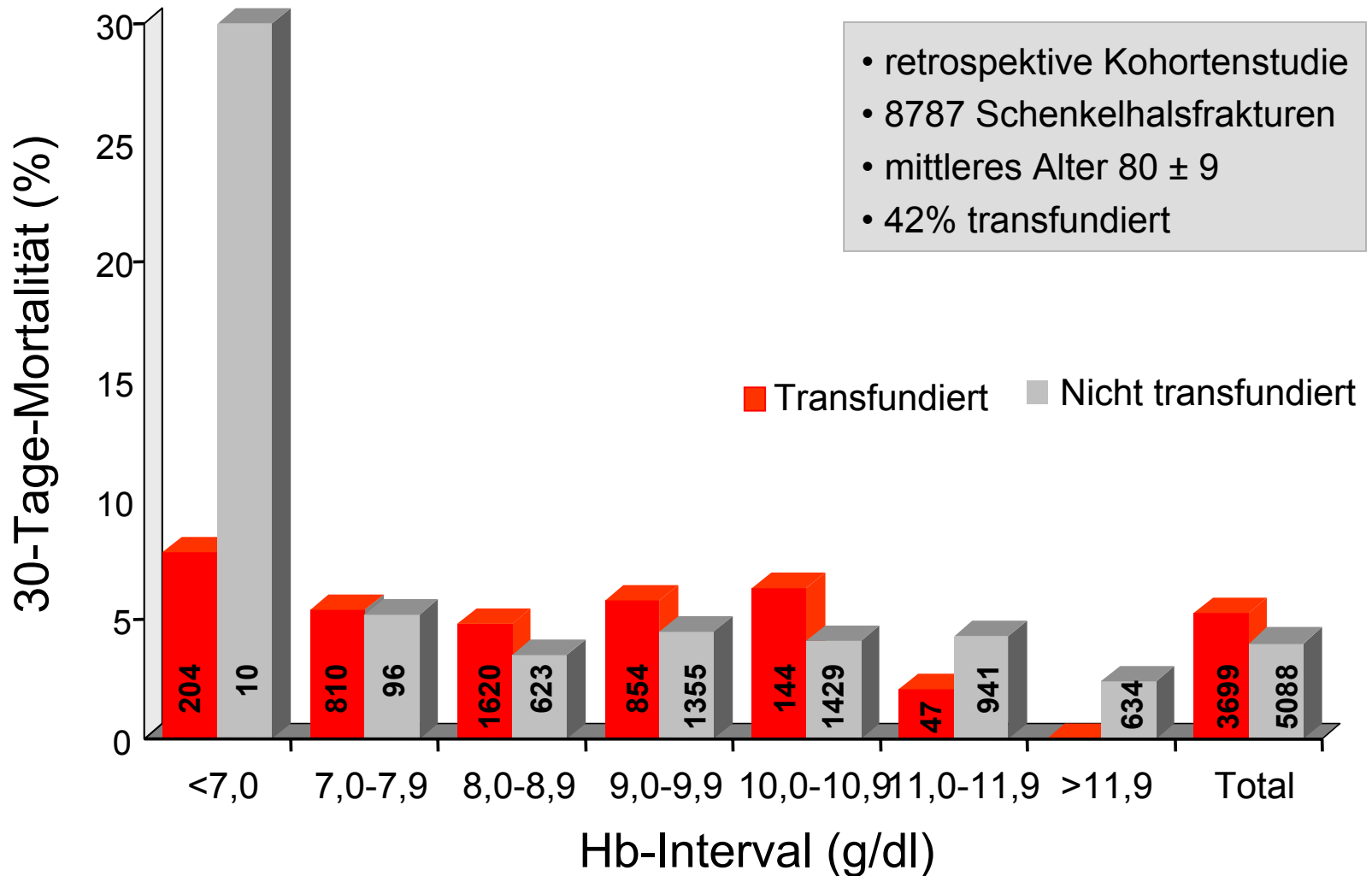


Schwere postoperative Anämie und Mortalität

Retrospektive Kohortenstudie, 300 Zeugen Jehovas, postop. Hb <8g/dl



Erythrozytentransfusionen und postoperative Mortalität



Transfusionsindikation

„Liberal“ vs. „Restriktiv“

Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert die Fremdblutexposition und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher

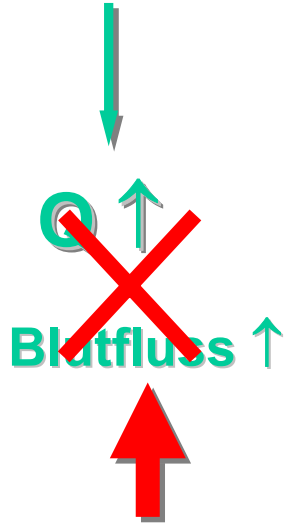
*Aktuelle Leitlinien zur Therapie mit
Erythrozytenkonzentraten*

Kardiovaskuläre Risikopatienten

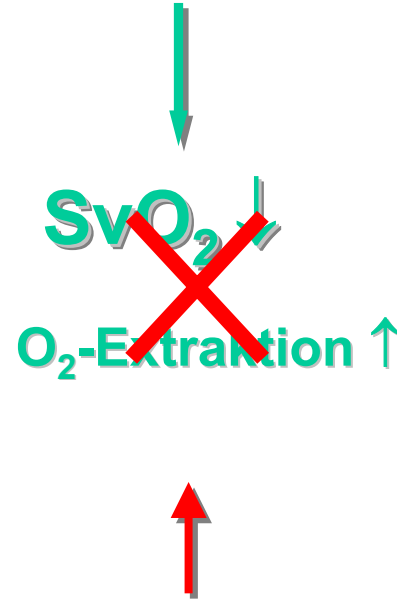
Akute normovolämische Anämie

Kompensationsmechanismen und limitierende Faktoren

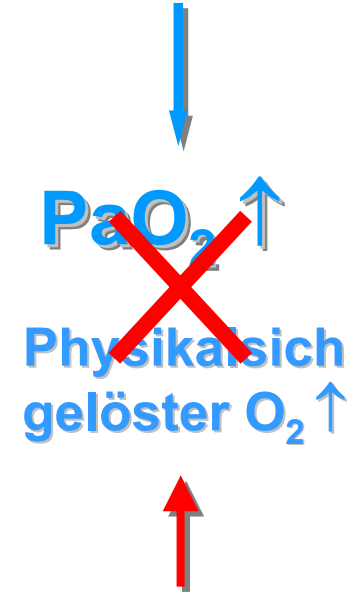
$$VO_2 = Q \cdot [(Hb \downarrow \cdot 1,39 \cdot (SaO_2 - SvO_2)) + (0,003 \cdot (PaO_2 - PvO_2))]$$



Hypovolämie
Herzinsuffizienz
KHK
Sepsis
Medikamente

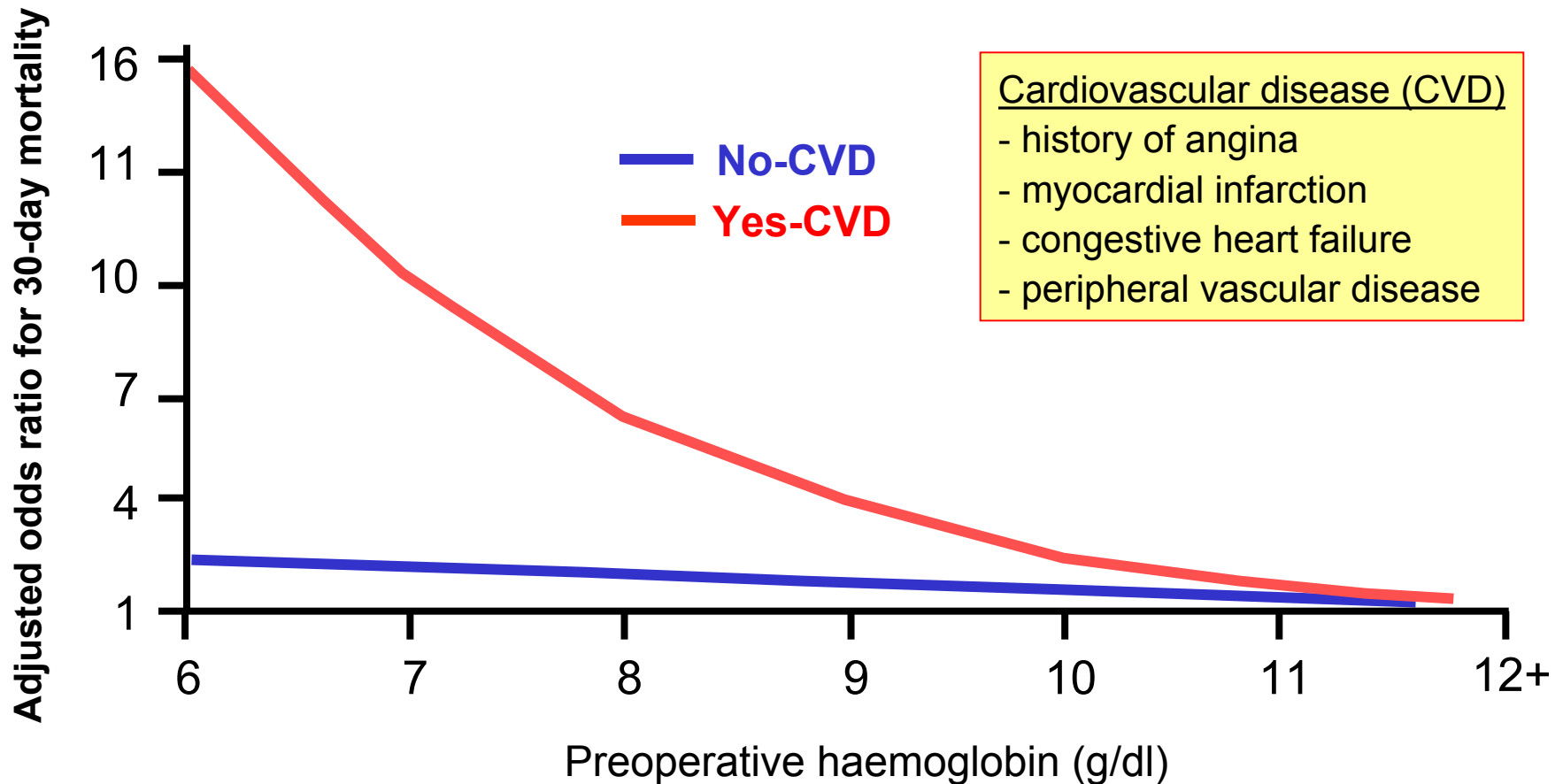


Pulmonaler Gasaustausch \downarrow
P₅₀ \downarrow



Anämie und kardiovaskuläre Risikofaktoren

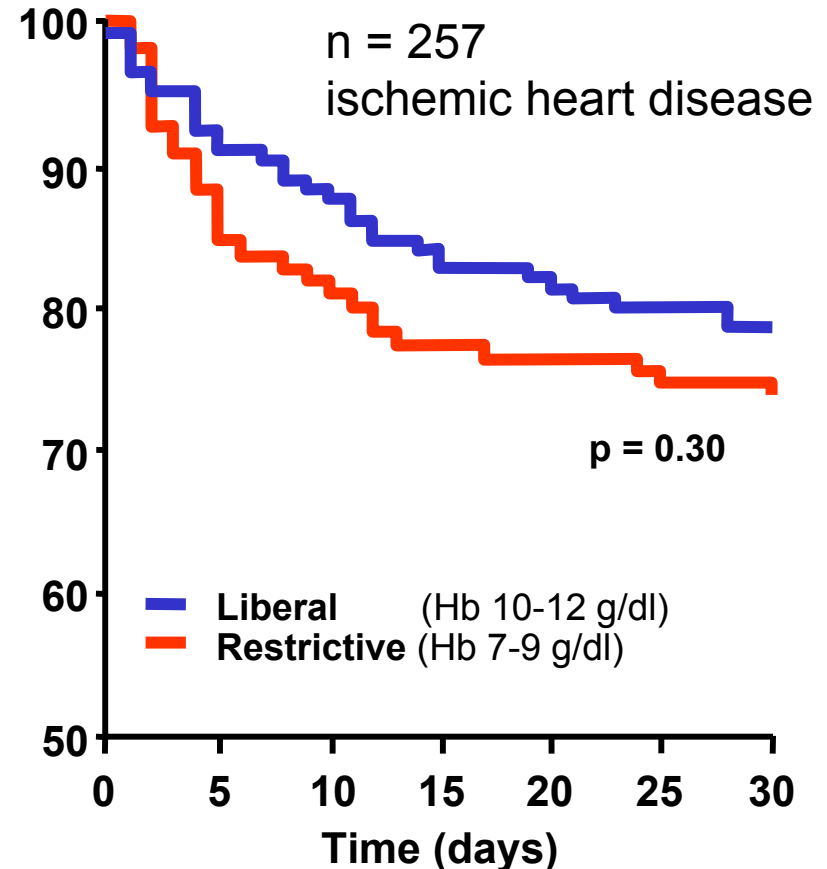
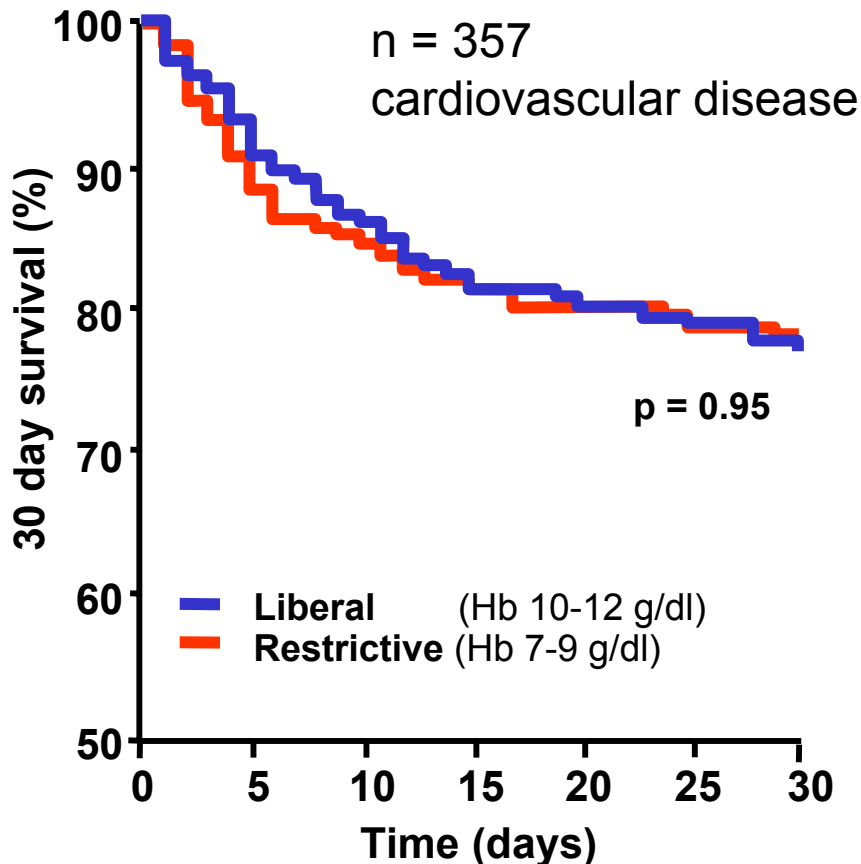
Retrospektive Kohortenstudie, 1958 Zeugen Jehovas, 12 KH, 14 Jahre



Restriktive vs. liberale Transfusionsstrategie bei kardialen Risikopatienten

Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?

Hébert et al., Crit Care Med 29: 227 - 34, 2001



Transfusion bei akutem Koronarsyndrom

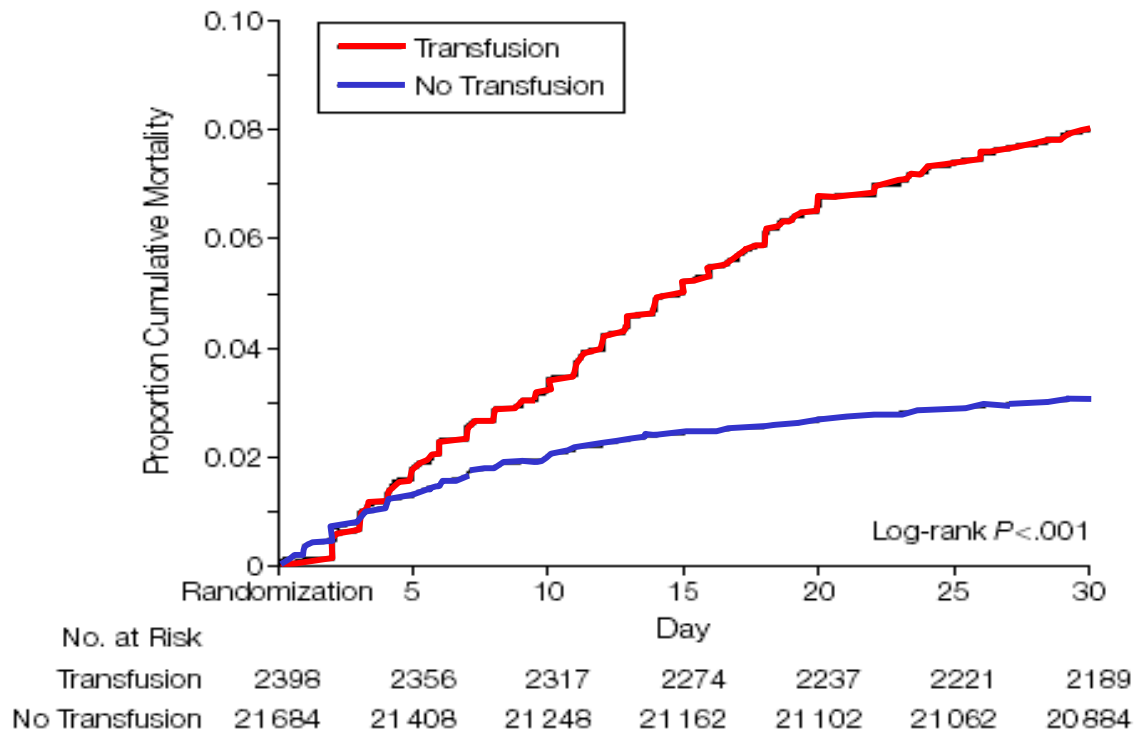
Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes

Rao et al., JAMA; 2004; 292: 1555-1562

Post-hoc Analyse, akutes Koronarsyndrom (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON B)

N = 24112, 10% transfundiert

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of 30-Day Mortality Among Patients Who Did and Did Not Receive Blood Transfusion



Transfusion bei akutem Koronarsyndrom

Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes

Rao et al., JAMA; 2004; 292: 1555-1562

Post-hoc Analyse, akutes Koronarsyndrom (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON B)

N = 24112, 10% transfundiert

Table 4. Adjusted Predicted Probabilities of 30-Day Death With and Without Transfusion by Nadir Hematocrit Value

	Nadir Hematocrit, %*			
	20	25	30	35
Adjusted odds ratio (95% CI)†	1.59 (0.95-2.66)	1.13 (0.70-1.82)	168.64 (7.49-3797.69)	291.64 (10.28-8273.85)

We suggest caution regarding the routine use of blood transfusion to maintain arbitrary hematocrit levels in stable patients with ischemic heart disease.

Erythrozytentransfusionen

Kardiovaskuläre Risikopatienten

Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, ... , liegen **keine ausreichend validen Daten** vor, um die Grenze der Transfusionsbedürftigkeit eindeutig fest zu legen.

Aufgrund des limitierten Erkenntnisstandes kann geschlossen werden, dass **hämodynamisch stabile** kardiovaskuläre Risikopatienten bei **[Hb] über 9 g/dl** (5,6 mmol/l, Hk >28%) ... **nicht von Erythrozytentransfusionen profitieren.**

... ein Absinken der **[Hb] unter 7 g/dl** (<4,3 mmol/l, Hk <21%) geht mit einer **Zunahme der Morbidität und Mortalität** einher

Erythrozytenkonzentrate

- **Präparate**
- **Physiologische Funktion**
- **Lagerungsfolgen**
- **Indikationen**

Erythrozytenkonzentrate (EK)

Indikationen für spezielle Präparate

- **Gewaschene EK**
transfusionsrelevante Antikörper gegen IgA o. andere Plasmaproteine
- **Kryokonservierte EK**
komplexe Antikörpergemische o. Antikörper gegen ubiquitäre Antigene
- **Bestrahltes EK**
bei Gefahr der *Graft-Versus-Host-Reaktion* (GvHR; immunkompromittierte Pat., Blutsverwandte)

Erythrozytenkonzentrate (EK)

Physiologische Funktion

- Erythrozyten, ... die Träger des Hämoglobins, das für Austausch und Transport der Atemgase in Lunge, Blut und Gewebe verantwortlich ist
- Transfusion von 1 EK
⇒ Hb-Anstieg nach 2-24 h 1,0 g/dl (0,6 mmol/l)
(Normal gewichtiger Erwachsener, keine Blutung o. erhöhter Erythrozytenumsatz, Wiesen et al. 1994)
- Mittlere Überlebenszeit transfundierter Erythrozyten: 58 Tage
(Körpereigene Erythrozyten 110-120 Tage)
- Erythrozytenverbrauch bei fieberhaften Erkrankungen, Autoimmunantikörpern u. Splenomegalie erhöht

Erythrozytenkonzentrate (EK)

Lagerungsfolgen

Erythrozyten

ATP ↓:

- bikonkave Scheibe ⇒ Sphärocyten
- Oberflächen - Volumen-Verhältnis ↓
⇒ MCHb ↑, osmotische Fragilität ↑, Deformabilität ↓

Intrazelluläre Antioxidantien ↓:

- ⇒ Zytoskelett- + Membran-Oxydation
- ⇒ Hb → MetHb

2,3-DPG ↓ ⇒ O₂-Affinität ↑ , O₂-Abgabe ↓

Plasma-Überstand

bioaktive Substanzen ↑:

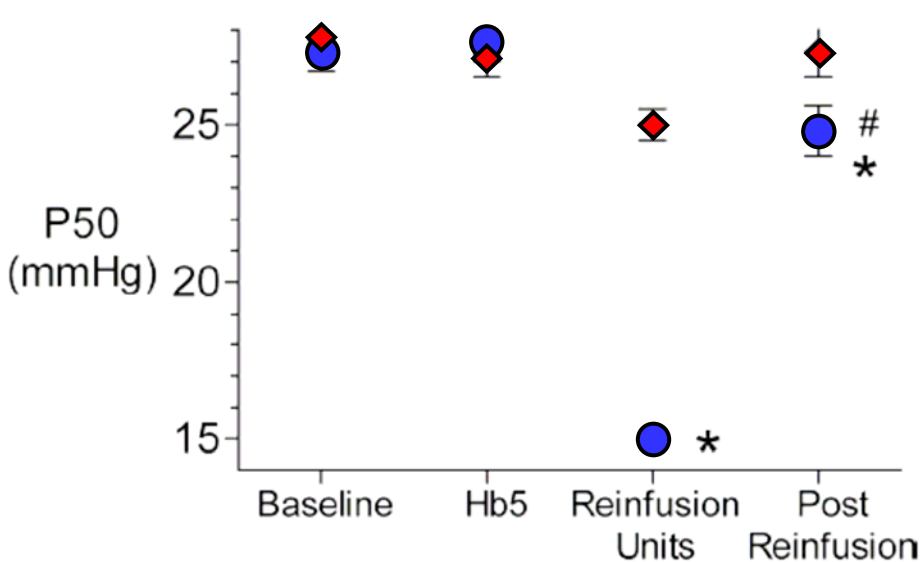
- ⇒ Laktat, Histamin, eosinophiles kationisches Protein, eosinophiles Protein X, Myeloperoxidase, Lipide, Zytokine (IL-1, IL-8, TNF), lösliche MHC I-AG

Erythrozyten-Lagerungsdauer u. O₂-Abgabe

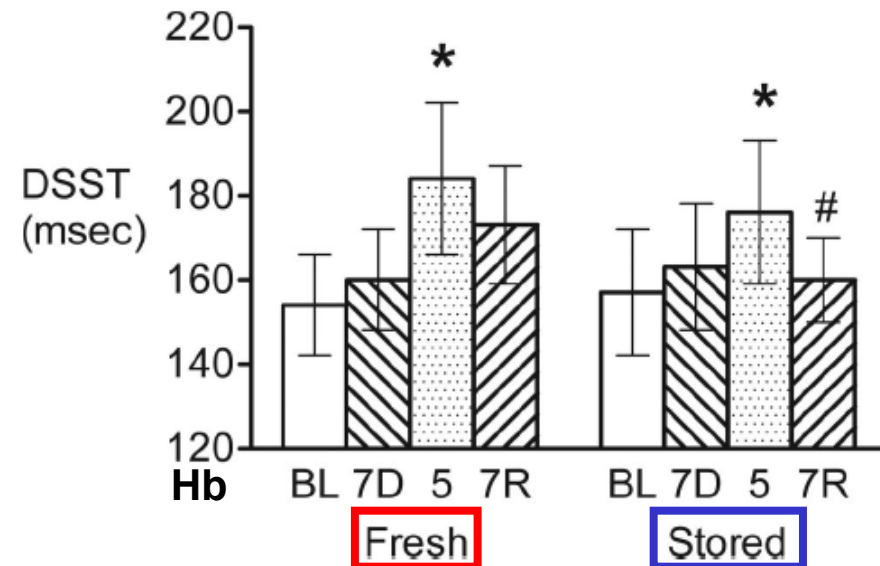
Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans Weiskopf et al., Anesthesiology 2006;104:911-20

- 9 Probanden, ANH mit HA 5%, Hb_{min} 5,5 g/dl
- Kognitive Funktion: Digit-Symbol-Substitution Test (DSST)
- Transfusion randomisiert: **frische EK (3,5 [3,1 – 4] h)** vs. **gelagerte EK (23 [21 – 25] d)**

O₂-Affinität (Halbsättigungsdruck)



Kognitive Funktion



Erythrozytenkonzentrate (EK)

Lagerungsfolgen

Wir raten davon ab, generell nur EK unterhalb einer bestimmten Lagerungsdauer zu transfundieren.

Bei Früh- und Neugeborenen können unter bestimmten Bedingungen (z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung) kürzer gelagerte EK indiziert sein (s. 1.5.5.1).

Grad 2, Evidenzlevel A

Anämie – Symptome (Wachzustand)

Hämoglobin (g/dl)	Symptome
9,0 – 11,0	geringe – keine
7,5	Belastungsdyspnoe
6,0	unspez. Schwächegefühl
3,0	Ruhedyspnoe
2,0 – 2,5	akute Herzinsuffizienz

Kriterien zur Transfusion von Erythrozyten

- Ursache, Dauer u. Schweregrad der Anämie
- Ausmaß u. Geschwindigkeit des Blutverlustes
- Individuelle Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren
- Vorbestehende Erkrankungen, die die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren (z.B. kardiale, vaskuläre, pulmonale)
- Aktueller klinischer Zustand des Patienten
- Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können (*Physiologische Transfusionstrigger*)
- Ergebnisse klinischer Studien



Individuelle Transfusionsindikation

Physiologische Transfusionstrigger

Definition:

Klinische Symptome, die bei (laborchemisch gesicherter) Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können.

Physiologische Transfusionstrigger

Hämodynamische Instabilität

- Tachykardie
- Hypotension
- Blutdruckabfall aufgrund eines massiven Blutverlustes

Ischämietypische EKG-Veränderungen

- neu auftretende ST-Senkungen oder -Hebungen
- neu auftretende Rhythmusstörungen

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm

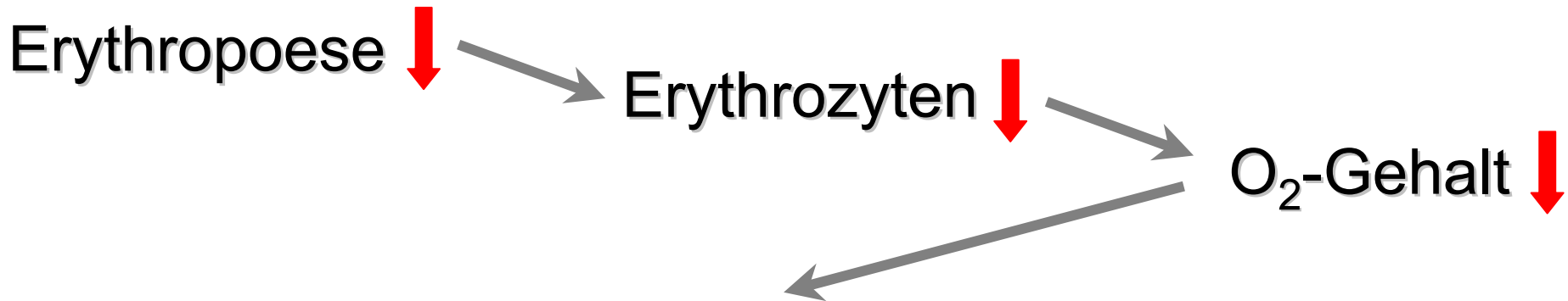
Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

- 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)

*Aktuelle Leitlinien zur Therapie mit
Erythrozytenkonzentraten*

Chronische Anämie

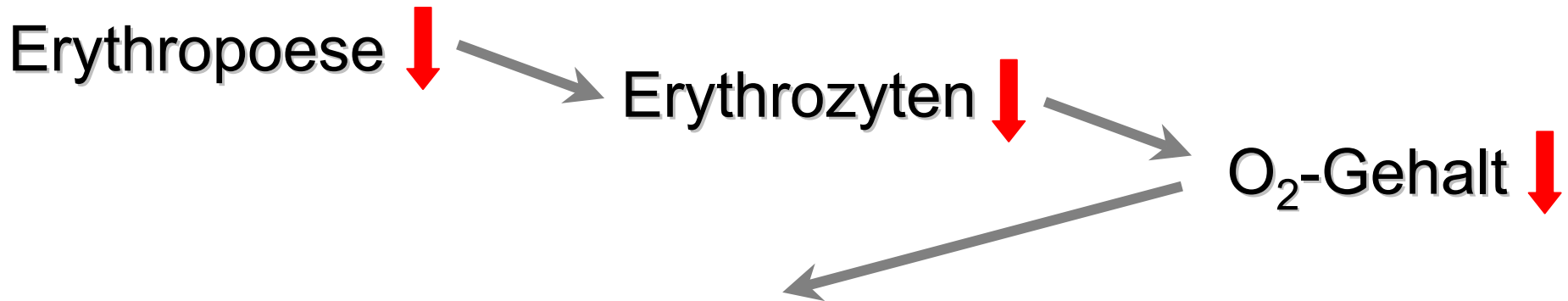
Chronische Anämie



Langfristige Adaptationsmechanismen:

- 2,3 DPG ↑
- Durchmesser von Venolen ↑
- Schlag- u. Herzzeitvolumen ↑
- LV diastolisches u. systolisches Volumen ↑
- LV Hypertrophie

Chronische Anämie



Langfristige Adaptationsmechanismen:

**Keine verbesserte Kompensation
bei akuter Anämie !**

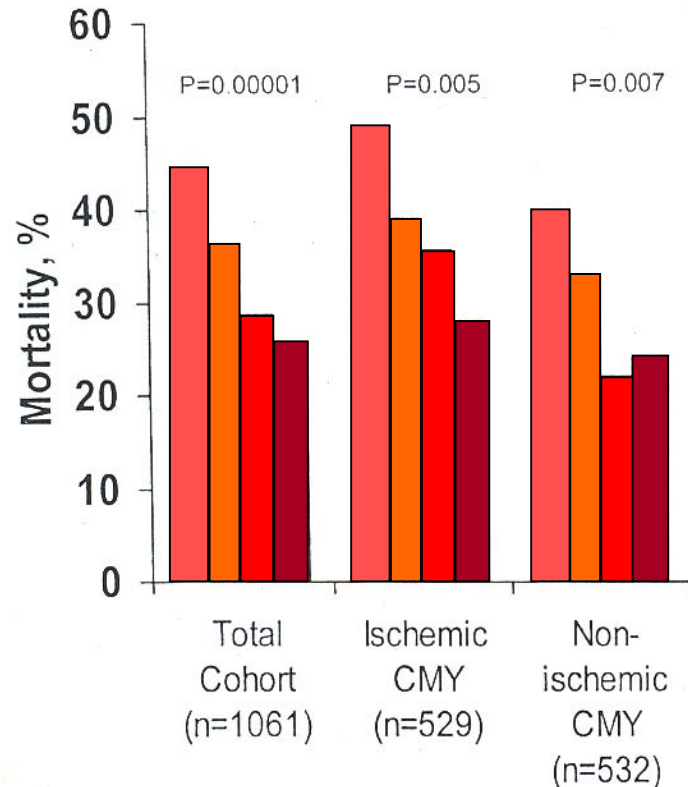
Anämie und schwere chronische Herzinsuffizienz

Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure

Horwich et al., J Am Coll Cardiol 2002;39:1780-1786

N = 1061, NYHA III-IV, LVEF <40%

■ Hb <11.6 ■ Hb 11.6-12.6 ■ Hb 12.7-13.8 ■ Hb >13.8



Anämie und schwere chronische Herzinsuffizienz

Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure

Horwich et al., J Am Coll Cardiol 2002;39:1780-1786

N = 1061, NYHA III-IV, LVEF <40%

■ Hb <11.6 ■ Hb 11.6-12.6 ■ Hb 12.7-13.8 ■ Hb >13.8

60 ▾

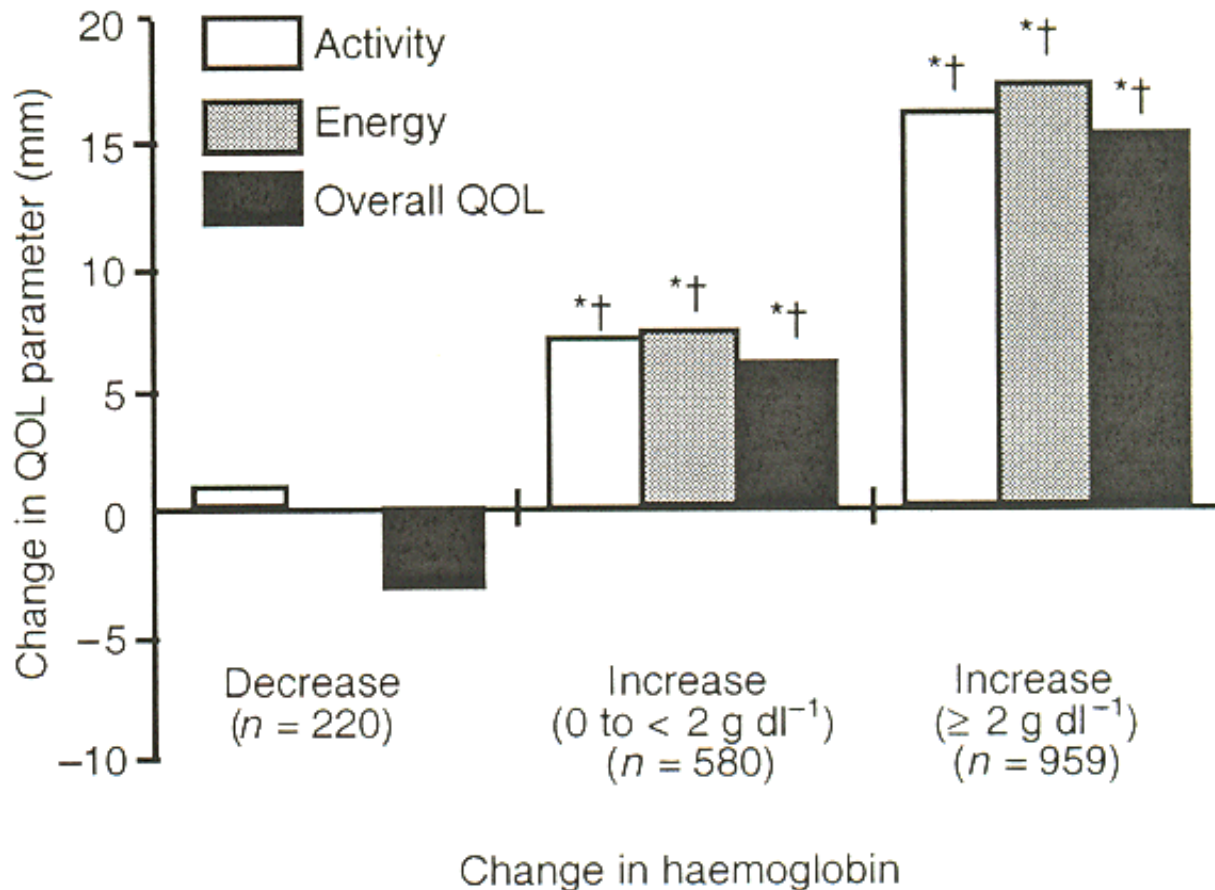
Kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, insbesondere solche mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen hinsichtlich Überleben, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von **höheren Hämoglobinkonzentrationen** zu profitieren

Vorschlag „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, Novelle 2005/2006

Cohort (n=1061)	CMY (n=529)	ischemic CMY (n=532)
--------------------	----------------	----------------------------


Chronische Anämie und Lebensqualität (Tumorpatienten)

2370 nonmyeloid cancer pts., community practices, chemotherapy, EPO 3x10.000 U/w



Chronische Anämie und Lebensqualität (Tumorpatienten)

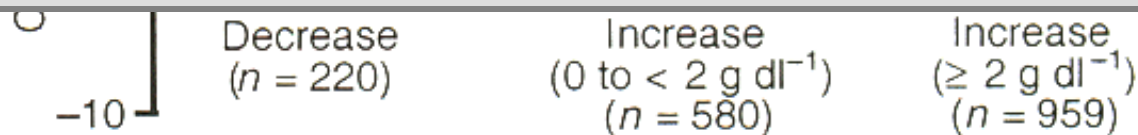
2370 nonmyeloid cancer pts., community practices, chemotherapy, EPO 3x10.000 U/w

20 |  Activity

*†

... kann das **Anheben des Hb bis in den Normalbereich** die **objektive Belastbarkeit** und das **subjektive Wohlbefinden** betroffener Patienten mit **chronischer Anämie verbessern** sowie die **Rate an stationären Behandlungen reduzieren**

Vorschlag „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, Novelle 2005/2006



Change in haemoglobin

Kriterien zur Transfusion von Erythrozyten

Massiver Blutverlust / nicht gestillte Blutung

Normovolämische Anämie

(Akute normovolämische Hämodilution)

≠

Hämorrhagischer Schock

≠

Hämorrhagisch-traumatischer Schock

Massiver Blutverlust / nicht gestillte Blutung

Transfusionschema

Erwachsener, zu erwartende Massivtransfusion

- initial **EK : FFP = 4 : 1 dann 3 : 1**
- nach 10 EK **EK : FFP = 2 : 1**

- wenn vor Transfusion Quick u./o. aPPT >1,5 x Normwerte
(Quick <50%, aPPT ≥ 50s)
 EK : FFP = 1 : 1

- nach >15 EK u./o. Thrombozyten <80.000/μl ⇒ **TK**

„Zielwerte“ der Substitution bei akuter Blutung mit Massivtransfusion

- **Hk > 30% bzw. Hb >10 g/dL**
- **Thrombozyten >80.000 (- 100.000) / μ l**
- **Quick >60%**
- **Fibrinogen >1 (- 1,5) g/l**
- **AT III >70%**

- ***pH im Normbereich !***
- ***Normothermie !***

Erythrozytentransfusion bei akuter Anämie

Hb	Kompensationsfähigkeit / Risikofaktoren	Transfusionsindikation	Evidenzgrad
≤ 6 g/dl (≤ 3,7 mmol/l)	Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigerer Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden	JA	1 A
6–8 g/dl (3,7–5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	NEIN	1 A
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z. B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz, ...)	JA	1 C+
	Klinische Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ¹ : Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose ...)	JA	1 C
8–10 g/dl (5,0-6,2 mmol/l)	Klinische Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ¹ : Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose ...)	JA	2 C
≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)		NEIN	1 A
<ul style="list-style-type: none"> • Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots. • Voraussetzung zur Kompensation bei akuter Anämie ist Normovolämie. • Die Indikation zur Transfusion muss immer individuell gestellt werden! 			