



**UNIKLINIK
KÖLN**

Universität zu Köln, Medizinische
Fakultät und Uniklinik Köln
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin

Perioperatives Gerinnungsmanagement

Podcast „pin-up-docs“

08. Januar 2024

Heiko Lier

Heiko.Lier@uk-koeln.de



Bild: <https://gracegrapevine.wordpress.com>

heiko.lier@uk-koeln.de

Vortragshonorare,
Reisekostenerstattungen o.ä.
erhielt ich von:

AstraZeneca

Bayer Vital

CSL Behring

DRK-Blutspendedienst West

Ferring

Mitsubishi Pharma

NovoNordisk

Werfen

evidence-based medicine = **Evidenz**-basierte Medizin

im Sinne von „Nachweise, Belege, Beweismaterial“

odds ratio (OR)

Chancenverhältnis, relative Chance, Quotenverhältnis

relative risk oder risk ratio (RR)

Verhältnis der Risiken in zwei Gruppen

hazard ratio (HR)

Quotient zweier Ausfallraten

confidence interval (CI)

Konfidenzintervall, Vertrauensintervall, Konfidenzbereich, Vertrauensbereich, Erwartungsbereich

⇒ statistische Wahrscheinlichkeiten, aber nicht absolute Gewissheit !!



Die Grundlagen?

Chirurgische Blutung

Die Erfahrung des Operators ist der entscheidende Faktor bezüglich des perioperativen Blutverlustes.

Wilcox CF et al. Am J Obstet Gynecol 1959



**Eine chirurgische Blutung
kann nicht hämostaseologisch
gestillt werden!**

Charbit J et al. Vox Sang 2016



Foto: Dr. H. Lier



<https://writeonejaleigh.wordpress.com/>

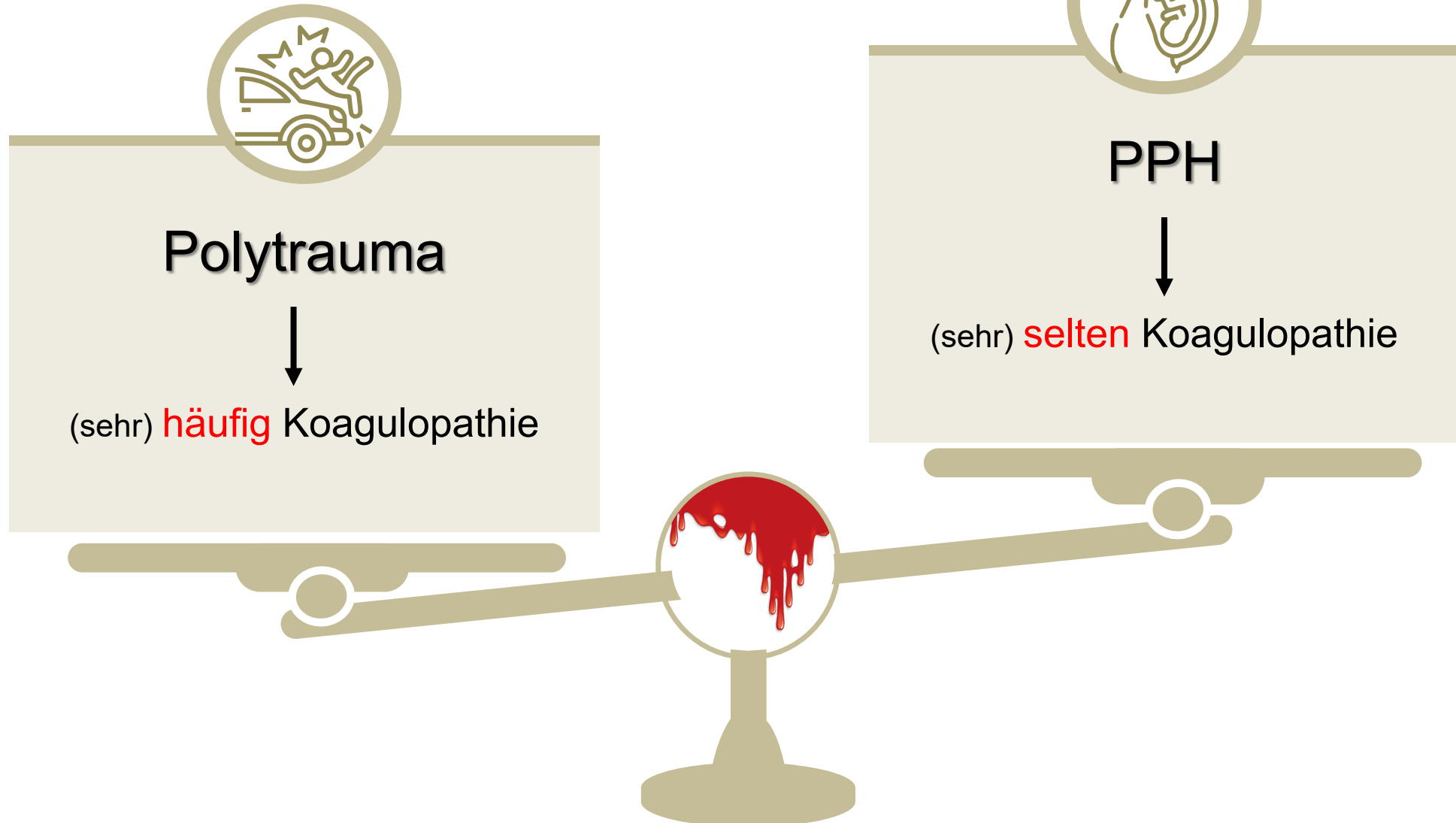
ALL ANIMALS ARE
EQUAL
BUT SOME ANIMALS
ARE MORE
EQUAL.

GEORGE ORWELL "ANIMAL FARM"

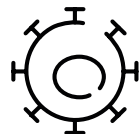
Unterschiedliche Fachdisziplinen
haben
unterschiedliche Blutungsursachen
und (zumindest initial)
unterschiedliche Blutungstherapien.

ABER:

Je ausgeprägter der Blutverlust, desto mehr
gleicht sich die Therapie an.



Hemmkörper



Medikamente



oder andere Ursachen



Koagulopathie

= Störung des „Organsystems Gerinnung“

INR >1,5* häufig als Hinweis genutzt, aber nicht „evidence-based“

? *INR 1,2 oder 1,3 oder 1,5 oder 1,6 ?

Peng HT et al. Transfusion 2021

~~TPA~~-Freisetzung aus

WEIBEL-PALADE-

Körperchen des

Endothels durch

Hypoxie u./o.

Hypoperfusion

(↓Scheerkräfte)

Kolev K et al Br J

Haematol 2016; Bunch CM

et al. Front Physiol 2023

zellulärer
O₂-Mangel

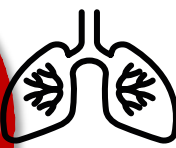
Sawamura A et

al. Thromb Res

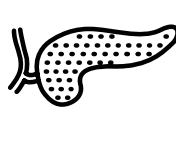
2009; Schwameis

M et al. Crit Care

Med 2015



Pulmo



Pankreas



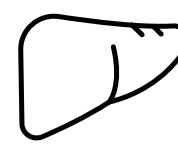
Plazenta



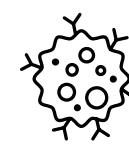
Prostata



Gehirn



Leber



Tumor

OP an / Verletzung von :

„4P“

evtl. Hyperfibrinolyse?

Übrigens:
Knochen /
Gelenke sind hier
nicht erwähnt,
weil nicht
betroffen.



Level of **shock** is correlated with
level of coagulopathy and inflammation.

Brohi K et al. J Trauma 2003

MacLeod JBA et al. J Trauma 2003

Maegele M et al. Injury 2007

Hess JR et al. J Trauma 2008

frühzeitige und wiederholte Messung

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

Rossaint R et al. Crit Care 2023



„Gerinnung“

- Körperkerntemperatur $\geq 34^{\circ}\text{C}$ (möglichst Normothermie)
- pH-Wert $\geq 7,2$
- ionisierte Ca^{2+} -Konzentration $>0,9 \text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)

BGA & Temp.



„Perfusion“

- BE ^{1,2} (Basenüberschuss) $>-6 \text{ mmol/l}$
- Laktat ² $<4 \text{ mmol/l}$
- arteriell-zentralvenöse Differenz des pCO_2 („ pCO_2 gap“) $<6 \text{ mmHg}$

¹ Cave: BE bis -3 mmol/l ist physiologisch in Schwangerschaft (renal kompensierte, respiratorische Alkalose) Surbeck D et al. Arch Gynecol Obstet 2019

² Cave bei erhöhtem Blutalkohol Gustafson ML et al. Am J Emerg Med 2015

BGA und Temperatur als einfachstes „Gerinnungs“- Monitoring !!

Kalzium im Körper: *biologisch aktiv, Normwert: $\text{Ca}_i^{2+} \sim 1,2 \text{ mmol/l}$*

- freie Ionen (ionisiert) → 50%
- Protein-gebunden → 40%
- Komplex-gebunden → 10%

Folgen einer Hypokalzämie:

- Hypotension
 - reduzierte **kardiale Kontraktilität**
 - reduzierte **Kontraktion glatter Gefäßmuskulatur**
 - **Endotheliopathie** → Auflösung intrazellulärer „junctions“
- Koagulopathie
 - reduzierte **Fibrinpolymerisation**
 - reduzierte **Plättchen-Aktivierung und –Aggregation**
 - reduzierte **Faktorenaktivität**

Ursachen für Hypokalzämie:

- intrazellulärer Fluss durch **Schock**
- Bindung an **Lactat**
- Bindung an **Citrat** → in ALLEN Blutprodukten, am meisten Citrat ist in FFP
- **Mg⁺**-Mangel → paralleler intrazellulärer Einfluss von Mg^+ und Ca^{2+}
- Bindung an **Phosphate** → Chelatbildung

kritisch ab $\text{Ca}_i^{2+} \leq 0,9 \text{ mmol/l}$

} *↑ Laktat bewirkt linearen ↓ Ca_i^{2+}*
Vivien B et al. Crit Care Med 2005

} *wenn $\text{Ca}_i^{2+} < 0,9 \text{ mmol/l}$*



Die Tranexamsäure?

Wird bei Trauma vermutlich verzögert (>3h) freigesetzt (erst nach Transkription und Translation in Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen)

Blockiert beide oder die andere Bindungsstellen für TXA an Plasminogen [Wu TB et al](#)

Wird früh (peak 30 Min posttrauma [Stansfield R et al. Shock 2020](#)) nach Trauma (nur wenn Schock / Hypoperfusion vorhanden ist) aus Endothelzellen als Reaktion auf Fibrin und venösen Verschluss freigesetzt. Blockiert nur eine der zwei Bindungsstellen für TXA an Plasminogen [Wu TB et al. PLoS One 2020](#)

Trauma-bedingte Endotheliopathie und sympathoadrenale Aktivierung

PAI1 → **Thrombozyten**, Endothel, Leber, Fettgewebe, Makrophagen (peak 3 h posttrauma [Stansfield R et al. Shock 2020](#))

PAI2 → **Plazenta**

PAI3 → activated protein C inhibitor

PAI 1/2/3

Nexin 1, Defensin

Proteasen, blockieren nur tPA

Plasminogen → **Plasmin**

Lysin-Analoga:
(blockieren die Lysinbindungsstelle des Plasmin)
Tranexamsäure
(Cyklokapron®)

α 2-Antiplasmin
 α 2-Macroglobulin
 α 2-Antitrypsin
Antithrombin
Nexin 1

Aktivität dieser drei beeinflusst das Verhältnis tPA zu uPA und damit die pro- oder anti-fibrinolytische Wirkung von TXA
[Wu TB et al. PLoS One 2020](#)

Fibrin → **FibrinSpaltProdukte**
(FSP, D-Dimere)

FXIII

TAFI

grün: stimuliert Fibrinolyse

rot: inhibiert Fibrinolyse

aPC aktiviertes Protein C

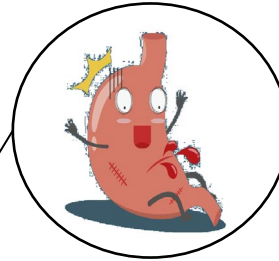
PAI Plasminogen Aktivator Inhibitor

TAFI Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor

tPA Gewebe Plasminogen Aktivator

uPA Urokinase-typ Plasminogen Aktivator

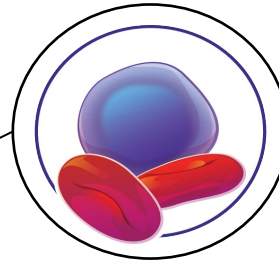
TXA hat keinen Effekt bei



gastrointestinalaler Blutung.

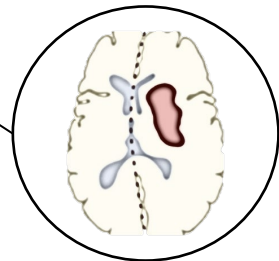
[HALT-IT collaborators. Lancet 2021](#)

increased risk of venous thromboembolic events (RR 1.85, 95 CI 1.15–2.98)
and seizures (1.73, 1.03–2.93).



hämatologischem Malignom.

[Gernsheimer TB et al. A-TREAT Blood 2022](#)



akuter intrazerebraler Blutung.

[Meretoja A et al. STOP-AUST Lancet Neurol 2020](#)

[Polymeris AA et al. TICH-NOAC Stroke 2023](#) (higher rate of adverse events)



subarachnoidaler Blutung.

[Sprigg N et al. TICH-2 Lancet 2018](#) (no better functional outcome after 90 days)

[Post R et al. ULTRA Lancet 2020](#)

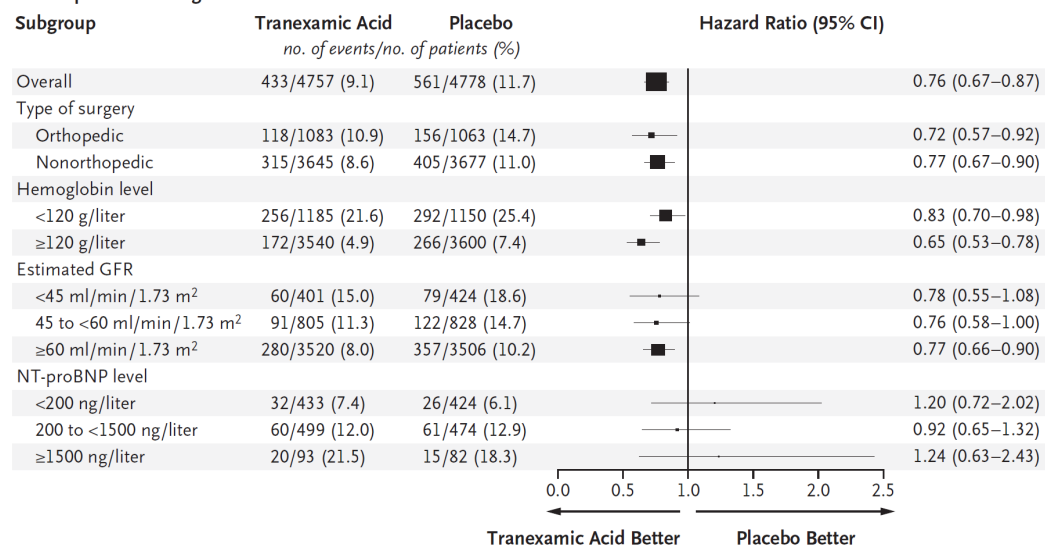
Tranexamic Acid in Patients Undergoing **Noncardiac Surgery** (**POISE-3**).

Devereaux PJ et al. N Engl J Med 2022

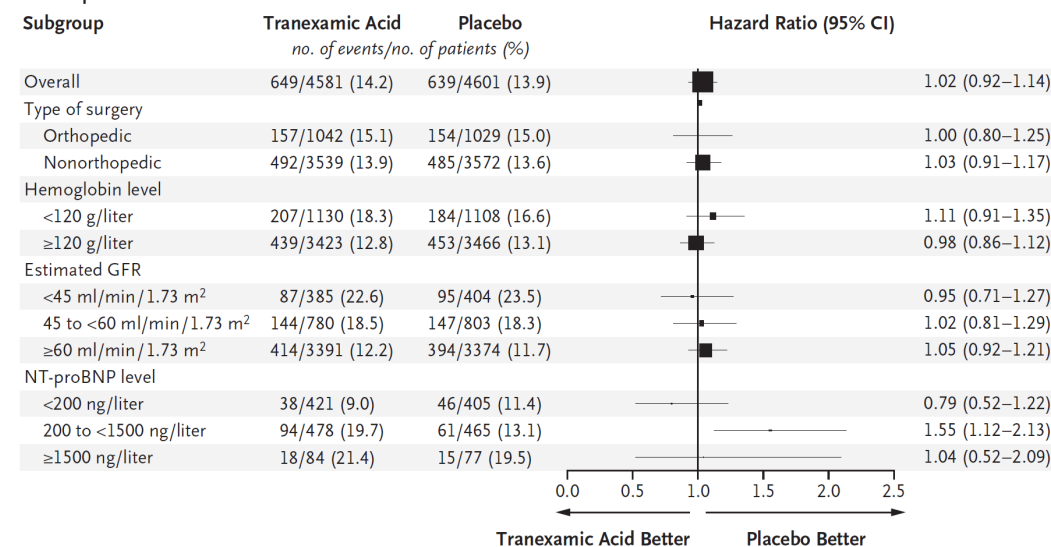
international, randomized, controlled trial, 114 hospitals in 22 countries; **9535** (of 10000 planned) **patients**: TXA (1-g intravenous bolus; n=4757) or placebo (n=4778) at the start and end of surgery; **primary efficacy outcome**: composite of life-threatening bleeding, major bleeding, and bleeding into a critical organ at 30d; **primary safety outcome**: composite of myocardial infarction or isolated ischemic troponin elevation, nonhemorrhagic stroke, peripheral arterial thrombosis, and symptomatic proximal venous thromboembolism at 30d; **terminated early** (COVID)

- composite **bleeding outcome event**: TXA **9.1% vs. 11.7%** placebo (HR, 0.76; 95% CI, 0.67 to 0.87; absolute difference, -2.6 percentage points; 95% CI, -3.8 to -1.4; two-sided P<0.001 for superiority) ⇒ **"Tranexamic acid consistently lowered the relative risk by approximately 25% across these outcomes."**
- composite **cardiovascular outcome event**: TXA **14.2% vs. 13.9%** placebo (HR, 1.02; 95% CI, 0.92 to 1.14; upper boundary of the one-sided 97.5% CI, 1.14; absolute difference, 0.3 percentage points; 95% CI, -1.1 to 1.7; one-sided P = 0.04 for noninferiority)
⇒ **"The noninferiority of tranexamic acid to placebo with respect to the composite cardiovascular outcome was not shown."**

A Composite Bleeding Outcome



B Composite Cardiovascular Outcome



Kommentar zu

Tranexamic Acid in Patients Undergoing **Noncardiac Surgery** (**POISE-3**).

Devereaux PJ et al. N Engl J Med 2022

- **composite bleeding event:** TXA **9.1% vs. 11.7%** placebo; **life-threatening bleeding:** 1.6% vs. 1.7%; **major bleeding:** 7.6% vs. 10.4%; **bleeding into a critical organ:** 0.3% vs. 0.4%
⇒ 11.7 / 1.7 / 10.4 / 0.4% der Pat. erleiden eine Blutung / lebensbedrohliche B. / schwere B. / Organblutg. ohne TXA, d.h. bei standardisierter, prophylaktischer Gabe von TXA, erhalten 88.3 / 98.3 / 89.6 / 99.6 % der Patienten ein Medikament, welches sie nicht benötigen und das ggf. nur Nebenwirkungen bewirkt !
- **transfusion of at least one unit of packed red blood cells:** TXA **9.4% vs. 12.0%** placebo;
⇒ NTT=38 aber 12% der Pat. erleiden eine Blutung ohne TXA, d.h. bei standardisierter, prophylaktischer Gabe von TXA, erhalten 88% der Patienten ein Medikament, welches sie nicht benötigen und das ggf. nur Nebenwirkungen bewirkt !
- **transfusion of at least two unit of packed red blood cells:** TXA **6.2% vs. 8.3%** placebo;
⇒ NTT=47 aber 8.3% der Pat. erleiden eine Blutung ohne TXA, d.h. bei standardisierter, prophylaktischer Gabe von TXA, erhalten 91.7% der Patienten ein Medikament, welches sie nicht benötigen und das ggf. nur Nebenwirkungen bewirkt !
- **composite safety outcome:** TXA **14.2% vs. 13.9%** placebo; **myocardial injury after noncardiac surgery (MINS):** 12.8% vs. 12.6%; **Non hemorrhagic stroke:** 0.5% vs. 0.3%; **symptomatic proximal venous thromboembolism:** 0.7% vs. 0.6%
⇒ die einzelnen "safety effect" sind selten, aber für jeden einzelnen untersuchten „safety effect“ wird das Risiko durch TXA erhöht, d.h. „inferiority was established“ (wurde aber nicht untersucht ...)

Schlussfolgerung: keine prophylaktische Gabe von TXA!! TXA nur bei (deutlicher) Blutung (-sneigung)!!

„Konzept: Tranexamsäure“; Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln; November 2019

4.2 Indikationen zur therapeutischen Anwendung von TXA

... Die **individuelle und selektive Indikation** zur Gabe von TXA ist der **schwer, d. h. lebensbedrohlich blutende Patient** („significant haemorrhage“ [6]), **mit nachgewiesener (oder zumindest hochgradigem Verdacht auf) Hyperfibrinolyse** [7], optimalerweise bevor es zu einem Schock kommt und innerhalb von 3 h nach Trauma [6], wenn die Blutung nicht anderweitig (z.B. chirurgisch, Kompressionsverband; Tourniquet o.ä.) kontrollierbar ist. Die Nutzung von viskoelastischen Testverfahren (z.B. ROTEM™) kann ggf. eine (generalisierte) Hyperfibrinolyse detektieren und eine zielgerichtete Anwendung von TXA ermöglichen [6].

Bei Fehlen solcher Testverfahren kann bei **anhaltender Blutung** mit einem **Blutverlust von 1500 ml**, bei vermuteter Hyperfibrinolyse, TXA in einer Dosierung von 1g (15-25 mg/kgKG) langsam über 10 Minuten intravenös appliziert werden [1]. Eine topische Anwendung ist alternativ oder ergänzend möglich (nicht im ZNS!).

4.3 Indikationen zur prophylaktischen Anwendung von TXA

Außerhalb der Kardiochirurgie ist die **prophylaktische Anwendung von TXA eine Einzelfallentscheidung**.

...

Eine prophylaktische Anwendung von TXA kann **individuell** in enger Rücksprache zwischen operativem und anästhesiologischem OA ggf. nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden (z.B. erwartete lebensbedrohlich starke Blutung bei Zeugen Jehova, bei Sectio mit Lokalisations-/ Insertionsstörung der Plazenta [8] o.a.).

Was wir aktuell wissen:

Bei

lebensbedrohlicher Blutung u./o. Schock

ist

möglichst frühzeitig und innerhalb von 3 Stunden

1 gr (15 mg/kgKG) **Tranexamsäure** langsam i.v.

hochwirksam und lebensrettend

!!!



Die Blutkomponenten?

1. Erythrozytenkonzentrate

zelluläres Sauerstoff-Angebot = Sauerstofftransportkapazität = oxygen delivery = D_aO_2

We recommend not to target absolute values of oxygen
delivery in patients with shock. Level 1; QoE high (A).

Cecconi M et al. Intensive Care Med 2014

Normwert: 600 ± 50 ml/min/m² oder 800-1000 ml/min oder 12 ml/kg/min

→	„Menge an Blut, das zur Zelle kommt“	x	„Menge an Sauerstoff in diesem Blut“	
=	HZV	x	c_aO_2	
=	<i>HZV und nicht der Blutdruck beeinflusst DO2!!!</i> → HZV	x	chemisch gebundener O ₂	+ physikalisch gelöster O ₂
=	HZV	x	$S_aO_2 \times [Hb] \times 1,36$	+ $0,0031 \times P_aO_2$
			<i>HÜFNER'sche Zahl</i>	<i>BUNSEN'scher Löslichkeitskoeffizient</i>

- **bei Anämie zunehmende Bedeutung des physikalisch gelösten O₂**: Hb von 5 g/dl → Erhöhung der F_iO₂ von 21 (p_aO₂ 100 mmHg) auf 100% (p_aO₂ 660 mmHg) ⇒ ↑c_aO₂ von 7,1 auf 8,8 ml/100 ml Blut = Erhöhung um ca. 20%
- Kompensation: 1. ↑Schlagvolumen (bis ~Hb 7,5 g/dl), 2. ↑Herzfrequenz, 3. ↑Utilisation, 4. (nach 4-6 Std.) ↑2,3-DPG mit Rechtsverschiebung
- **limitierender Faktor: Myokard** (bereits in Ruhe Verbrauch von 60% des angebotenen Blutes)

einzigste direkte Indikation für EK!!

• Anämie	=	↓ ctHb	total hemoglobin concentration → Gesamtgehalt an zirkulierendem Hämoglobin
• Hypoxie	=	↓ p_aO₂	arterial oxygen partial pressure → der im arteriellen Blut vorhandene Teildruck des <u>gelösten</u> Sauerstoffs (2% des gesamten O ₂)
• Hypoxygenierung	=	↓ s_aO₂	arterial oxygen saturation → der prozentuale Anteil des Oxyhämoglobins am Gesamt-Hb
• Hypoxämie	=	↓ c_aO₂	arterial oxygen content → Gehalt an Sauerstoff im arteriellen Blut

→ unterer Schwellenwert für therapeutische Maßnahmen:

p_aO₂ 60 mmHg ≈ s_aO₂ 90% und / oder p_aCO₂ 60-70 mmHg

Oczenski W et al. 2017

Parameter für global ausreichende O₂-Versorgung des Organismus:

Laktat im Serum (= anaerober Stoffwechsel)

(Norm: 0,6 bis 2,4 mmol/l, **kritisch ab 4 mmol/l = Sauerstoffschuld**)

- ca. 450 ml
- enthält die Erythrozyten einer Einzelspende (450-500 ml pro Spende)
- 270-290 ml Erythrozyten, d.h. Hkt 60-65%, Hb >40 g/dl (>25 mmol/l)
- Rest:
 - Plasma (ca. 40-70 ml/l)
 - Additivlösung (ca. 100 ml/l)
 - Stabilisator (ca. 10 ml/l) } 1/4 „Chemie“ (Stabilisatoren, Konservierungsstoffe u.ä.)
- „**buffy coat-frei**“ (Trennschicht zwischen Erys und Plasma)
- **leukozytendepletierte EK in Additivlösung**
 - In Deutschland sind allogene EK nur leukozytendepletiert zugelassen
 - Vermeidung Immunisierung (leukozytäre HLA-Antigene)
 - Additivlösung zur Reduktion des Plasmagehaltes
- **kryokonservierte EK**
 - Zusatz von Kryoprotektiva (-80°C)
 - Ind.: Patienten mit komplexen AK
- **gewaschene EK**
 - Mehrmaliges Zentrifugieren zur Entfernung des Plasmaanteiles (Leukos < 5%, Plasma < 1%)
 - Ind.: Unverträglichkeit gegen Plasmaproteine



theoretischer Hb-Anstieg: ~1g/dl, Hkt 3-4%

Unterbrechung der Kühlkette <30 Min.

4.10.3.1 Erythrozytenkonzentrate → vitale Indikation

„Erythrozytenkonzentrate werden **AB0-gleich** transfundiert. **In Ausnahmefällen** können auch AB0-ungleiche, sog. „**majorkompatible**“ Präparate transfundiert werden (s. Tab. 4.10.3.1). Die Ausnahmen sind zu dokumentieren.“

Patient	Kompatible EK
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

Bei **RhD-negativen Mädchen** sowie **RhD-negativen gebärfähigen Frauen** wenn irgend möglich **RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten vermeiden.**



A **hemoglobin level** provides an estimate of the circulating red cell mass but reveals nothing about tissue oxygenation, which RBC transfusion is meant to address.

Zeller MP et al. Editorial JAMA 2019

- Das therapeutische Ziel der Transfusion von Erythrozyten ist die Vermeidung bzw. Therapie **manifesten anämischen Hypoxie**.

- **Physiologische Transfusionstrigger**

Kardio-pulmonale Symptome

- Tachykardie
- Hypotension
- Dyspnoe
- Blutdruckabfall unklarer Genese

Ischämie-typische EKG-Veränderungen

- neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen
- neu auftretende Herzrhythmusstörungen

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm

Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

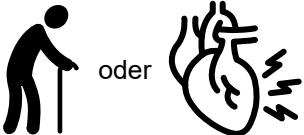
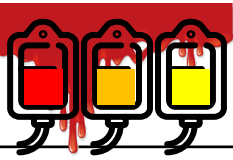
- Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung (S_vO₂) < 50% ¹
- Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung (S_{cv}O₂) < 65-70% ¹
- Laktatazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

¹ Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höhere S_vO₂-/S_{cv}O₂-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn die O₂-Extraktion aus dem arteriellen Blut gestört ist.

- Re-Evaluierung des **aktuellen klinischen Zustandes** des Patienten
- Die **klinische Re-Evaluation** des Patienten ist vor weiteren Erythrozytentransfusionen notwendig.
- multidisziplinäre und patientenindividuelle Therapiekonzept der **Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management)**

Anmerkungen zu **Kapitel 1: Erythrozytenkonzentrate**

- Anstieg der Hämoglobinkonzentration (Hb) nach Transfusion eines EK erfolgt unmittelbar, und nicht wie in der Vorversion 2-24h danach.
- Neu: Der **Prävention** von Anämie und Transfusionen muss immer der Vorzug eingeräumt werden.
- Neu: Eine klinische **Re-Evaluation** ist vor jeder weiteren EK-Transfusion notwendig $\Rightarrow$ „**Single-Unit Policy**“
- Neu: Auf die Anämiediagnostik wird explizit hingewiesen und das **3-Säulen-PBM-Konzept** empfohlen.
- **Hämoglobinwert: unterer Trigger** von 6 g/dl (3,7 mmol/l) auf **7 g/dl (4,3 mmol/l)** erhöht (vergleichende Studien fehlen allerdings).
- **Individuelle Abweichungen** (nach unten) sind möglich $\Rightarrow$ individualisierter Transfusionstrigger
- Empfehlungen basieren auf prospektiv-randomisierten Studien und würdigen Leitlinien anderer Fachgesellschaften
- **dezidiert** Empfehlungen für einzelne Patientengruppen

Patienten	Indikation zur Transfusion	Zielbereich nach Transfusion	Grad
 hospitalisierte Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen	<7 g/dl (<4,3 mmol/l) <i>individuell niedriger (2C+, kann)</i>		1A <i>„soll“</i>
 Intensivpatienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Hämorrhagie	<7 g/dl (<4,3 mmol/l)	7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l)	1A <i>„soll“</i>
 orthopäd. / unfallchir. >65 Jahre <u>oder</u> Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen	<8 g/dl (<5,0 mmol/l)		1A <i>„soll“</i>
 herzchirurgische Patienten, die nicht akut bluten	<7,5 g/dl (<4,7 mmol/l)		1A <i>„soll“</i>
 Massivblutungen		7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l)	1C+ <i>„soll“</i>
 Früh- und Neugeborene	siehe Tab. 1.5.1.4.1		2A <i>„sollte“</i>
 Patienten mit instabiler Herz-Kreislauffunktion (akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz)	? aktuell keine ausreichende Datengrundlage, ggf. Hb >8 g/dl (>5 mmol/l) ?		

Bei einem aktiv blutenden Patienten ist die Indikation zur Transfusion immer

individuell.

Hb

plus

„klinisches Bild“

BÄK Querschnittsleitlinie 2020

? Schlaganfall ?

? vorher „ganz gesund“
PPH
Zeugen Jehova ?

akuter Herzinfarkt², frühe Sepsis,
ICB / SAB / SHT



die überwiegende Mehrzahl aller
Patienten inklusive KHK, späte Sepsis &
Neonaten³

(³ Konserven sollten bei Neonaten ≤5 d alt sein)

Transfusions-Trigger = untere Grenze des jeweiligen Zielbereiches.

Möglichst zu keinem Zeitpunkt soll dieser Bereich verlassen werden; es kann also bei einem anhaltend und massiv blutenden Patienten ggf. bereits vor diesem Bereich eine Transfusion erforderlich sein.

² REALITY trial JAMA 2021; MINT trial: Carson JL et al. NEJM 2023; Sukhon F et al. Curr Probl Cardiol 2023

¹ ASATF 2006, Scand 2008, SHC BHS 2008, SCCM 2009, AABB 2010, HAS-MOH 2011, AABB 2012, NCCN 2012, ACP 2013, BCSH 2013, SEPAABT 2013, BÄK 2014, Expert Cons. 2014, BSCH 2015, NICE 2015, AAGBI 2016, BCSH 2016, SIAARTI 2019, NICE 2020

Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With **Acute Myocardial Infarction** and Anemia.

The **REALITY** Randomized Clinical Trial.

Ducrocq G et al. JAMA 2021

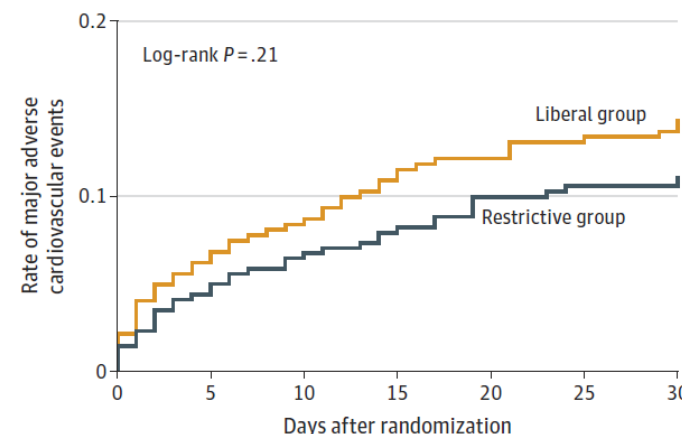
666 patients with **AMI (STEMI or NSTEMI; troponin positive)** and hemoglobin (Hgb) ≤ 8 to ≤ 10 g/dl; **liberal** (for Hgb ≤ 10 g/dl, **goal Hgb > 11 g/dl**) (n = 342) or a **restrictive** (for Hgb ≤ 8 g/dl, **target Hgb 8-10 g/dl**) (n = 324) RBC transfusion strategy; primary outcome: MACE at 30 days; secondary outcome: individual components of the primary outcome.

primary outcome for **restrictive** vs. liberal transfusion strategy, was **11.0%** vs. 14.0% (hazard ratio 0.77, 95% confidence interval **0.50-1.18**, $p < 0.05$ for noninferiority, $p = 0.22$ for superiority)

- All-cause mortality: **5.6%** vs. 7.7% ($p > 0.05$)
- Recurrent MI: **2.1%** vs. 3.1%
- Emergency revascularization: **1.5%** vs. 1.9%

secondary outcomes for **restrictive** vs. liberal transfusion strategy:

- Acute kidney injury: **9.7%** vs. 7.1% ($p = 0.24$)
- Infection: **0%** vs. 1.5% ($p = 0.03$)
- Acute lung injury: **0.3%** vs. 2.2% ($p = 0.03$)
- MODS: **0.3%** vs. 0.9%
- Total 30-day hospital costs: **€11,051** vs. €12,572 ($p = 0.1$)



“Among patients with acute myocardial infarction and anemia, a restrictive compared with a liberal transfusion strategy resulted in a **noninferior rate of MACE after 30 days**. However, the CI included **what may be a clinically important harm.**”

Economic evaluation of Restrictive Vs. Liberal Transfusion Strategy Following **Acute Myocardial Infarction (REALITY):** trial-based cost effectiveness and cost utility analyses.

Durand-Zaleski I et al. Eur Heart J 2022

648 patients with AMI and hemoglobin between 7-8 and 10 g/dL recruited in 35 hospitals in France and Spain; restrictive (n = 342) or a liberal (n = 324) transfusion strategy with 1-year prospective collection of resource utilization and quality of life using the EQ5D3L questionnaire

- The **30-day incremental cost-effectiveness ratio** was €33,065 saved per additional MACE averted with the restrictive versus the liberal strategy, with an 84% probability for the restrictive strategy to be cost-saving and MACE reducing (i.e.dominant).
- At **1-year**, the point estimate of the cost-utility ratio was €191,500 saved per QALY gained; however cumulated MACE were outside the pre-specified non-inferiority margin, resulting in a decremental cost effectiveness ratio with a point estimate of €72,000 saved per additional MACE with the restrictive strategy.

“In patients with acute myocardial infarction and anemia, the restrictive transfusion strategy was dominant (cost-saving and outcome-improving) at 30 days. At 1 year, the restrictive strategy remained cost-saving but clinical noninferiority on MACE was no longer maintained.”



Liberal versus Conservative Transfusion Strategy for Patients with **Acute Myocardial Infarction and Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis .**

Sukhon F et al. Curr Probl Cardiol 2023

meta-analysis of randomized controlled trials; 4 RCT, 2155 patients with liberal transfusion and 2170 with conservative transfusion

liberal transfusion did not significantly reduce

- **MI** (RR 0.85; 95%CI 0.72 - 1.02, p 0.07),
- **death/MI** (RR 0.88; 95%CI 0.45 - 1.71, p=0.57),
- **all-cause mortality** (RR 0.82; 95%CI 0.25 - 2.68, p=0.63),
- **stroke** (RR 0.89; 95%CI 0.48 - 1.64, p=0.50),
- **revascularization** (RR 0.93; 95%CI 0.48 - 1.80, p=0.68), or
- **heart failure** (RR 1.14; 95%CI 0.04 - 28.84, p=0.88).

“Our meta-analysis supports current medical guidelines, **reinforcing the practice of limiting transfusions in acute MI patients to those with an Hb level of 7 or 8 g/dL.** Liberal transfusion strategies did not show improved clinical outcomes.”

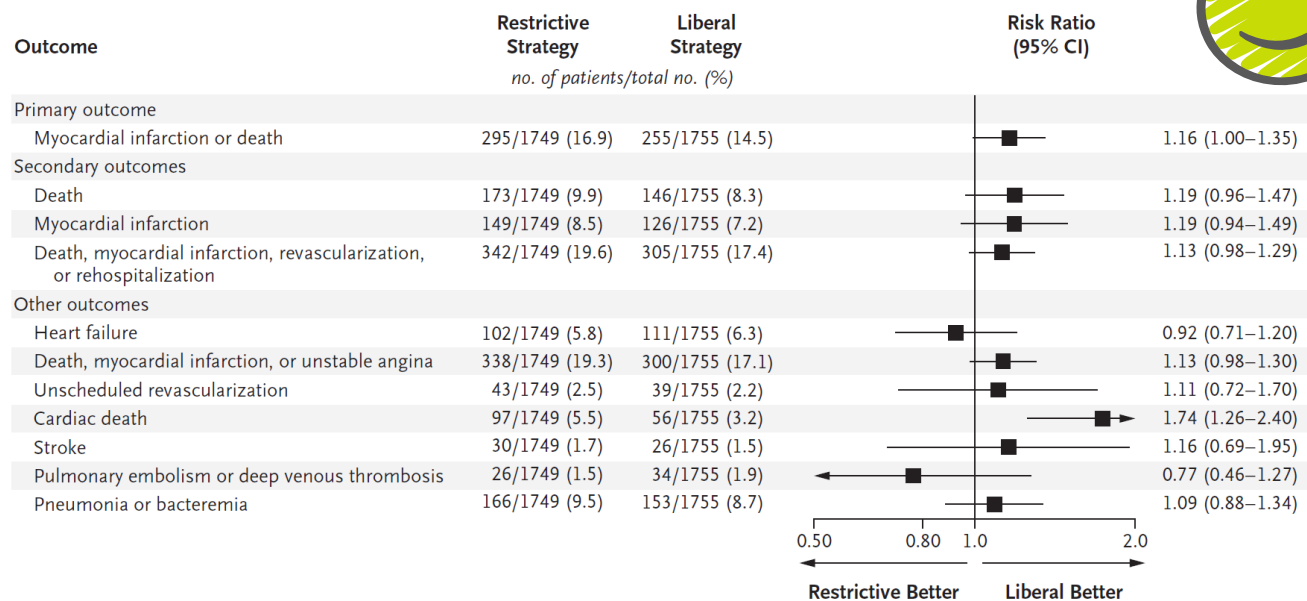


Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. MINT

Carson JL et al. N Engl J Med 2023

open-label, **randomized** trial at **144 sites** in the United States, Canada, France, Brazil, New Zealand, and Australia; **3504 adults** (≥ 18 years of age) with **ST-segment elevation or non-ST-segment elevation myocardial infarction**; $\sim 1/3$ history of myocardial infarction, per cutaneous coronary intervention, or heart failure, nearly half renal insufficiency; **excluding active bleeding**; **restrictive**: transfusion permitted but not required if Hb < 8 g/dL and strongly recommended if Hb < 7 g/dL; **liberal**: transfusion until Hb > 10 g/dL;

- number of units of RBC: **liberal 4325** vs. **restrictive 1237** (**factor 3.5**)
- mean ($\pm$ SD) number of RBC: **liberal 2.5 ± 2.3** vs. **restrictive 0.7 ± 1.6**



“...we did not find a significant difference in the incidence of recurrent myocardial infarction or death at 30 days between patients with acute myocardial infarction and anemia who were assigned to a restrictive transfusion strategy and those who were assigned to a liberal transfusion strategy. ... the **95% confidence interval** contains values that suggest a clinical benefit for the liberal transfusion strategy and does not include values that suggest a benefit for the more restrictive transfusion strategy.”

Blutgruppe „0“ oder A(2) → 25-35% niedrigere vWF- und FVIII-Spiegel Gill JC et al. Blood 1987;
deBot M et al. Shock 2022

- geringeres Thromboserisiko (verstärkte Empfindlichkeit für Proteolyse durch ADAMTS13;
veränderte Wechselwirkung des Gruppe 0 vWF mit Thrombozyten) Ward SE et al. Blood 2020
- höhere Mortalität bei
 - Trauma Takayama W et al. Crit Care 2018
- höherer Blutverlust bei
 - Trauma deBot M et al. Shock 2022
 - PPH Kahr MK et al. Haemophilia 2018
 - Kaiserschnitt Bade NA et al. J Thromb Thrombolysis 2020
- höhere Rate an
 - Hyperfibrinolyse nach Trauma deBot M et al. Shock 2022
 - blutenden Ulcera Franchini M et al. Crit Rev Clin Lab Sci 2012
 - PPH Drukker L et al. J Thromb Thrombolysis 2016
 - ICB He Q et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019
 - schlechtem neurolog. Outcome nach SHT Esnault JTACS 2023
- Problem bei "type O whole blood (LTOWB)" deBot M et al. Shock 2022

Mortality and morbidity in **non-transfusable and transfusable** patients: A systematic review and meta-analysis.

Seeber P et al. Transfusion 2022

PRISMA protocol; 41 studies; **hospitalized** patients >14years; **non-transfusable**: patients declining allogeneic transfusions (regardless of reason); patients treated under conditions where transfusions were not available (pandemics, disasters, combat settings, resource limited countries); patients with rare blood types or complex antibody patterns for whom no transfusions are available **vs.**

transfusable

TABLE 2 Random-effects meta-analyses of secondary outcomes in non-transfusable patients when compared to transfusable patients

Outcome	Studies	Participants	Statistical method	Effect estimate
Infection	5	2657	Odds ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.59 [0.34, 1.03] $p = .07$; $I^2 = 23\%$
Stroke	6	1454	Odds ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.79 [0.38, 1.66] $p = .54$; $I^2 = 0\%$
Acute myocardial infarction	7	3127	Odds ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.55 [0.30, 1.01] $p = .05$; $I^2 = 28\%$
Arrhythmia	2	891	Odds ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.74 [0.51, 1.06] $p = .10$; $I^2 = 0\%$
Renal complications	7	2905	Odds ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.71 [0.41, 1.23] $p = .22$; $I^2 = 0\%$
Reoperation	4	1197	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.57 [0.32, 1.01] $p = .06$; $I^2 = 0\%$
Length of stay, days	3	1656	Mean difference (IV, Random, 95% CI)	0.24 [-0.86, 1.33] $p = .67$; $I^2 = 0\%$
ICU stay, days	3	452	Mean difference (IV, Random, 95% CI)	-0.16 [-0.28, -0.04] $p = .01$; $I^2 = 0\%$
Short-term mortality – severe anemia subgroup	2	479	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.16 [0.70, 1.93] $p = .56$; $I^2 = 0\%$

“Overall, the results from studies of moderate risk of bias indicate that **no difference in mortality or morbidity** exists between non-transfusable and transfusable patients. However, patients considered non-transfusable were treated at similar or reduced hospital costs.”

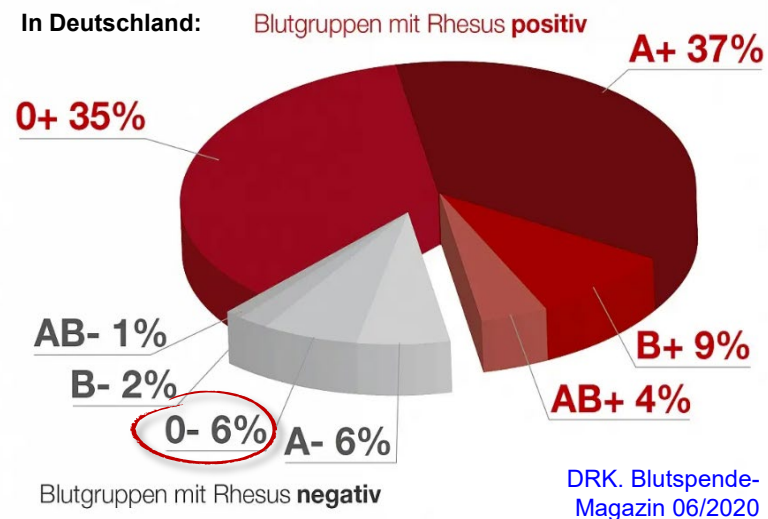
Tendenz zu Vorteil durch Transfusion,
ABER:
CI gehen (fast) alle über 1!!

Abbreviations: IV, inverse variance; M-H, Mantel–Haenszel; Random, random-effects model.

„O Rh neg.“ ist am besten geeignet (aber nicht perfekt) für
ungekreuzte Notfalltransfusion,
ABER nur ~6% der Deutschen haben diese Blutgruppe
⇒ konstanter Mangel

„O Rh neg.“ ist (für Patienten mit anderer Blutgruppe) ein **Notfallpräparat**
und setzt eine **vitale Gefährdung** des Patienten voraus!

Das heißt, wenn Sie „O Rh neg.“-EK aus der Blutbank bekommen und der Patient eine andere Blutgruppe hat bzw. Sie „O Rh neg.“ nicht explizit angefordert haben, dann **fragen Sie erst in der Blutbank nach bevor Sie transfundieren!**



seit 2005 gilt wegen des Mangels an „O Rh neg.“:

„Solange das Ergebnis der AB0-Blutgruppenbestimmung des Empfängers nicht vorliegt, sind zur Erstversorgung Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 zu verwenden.“ BÄK. Richtlinie Hämotherapie 2017 (4.10.5)

„Gerade wenn ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist ... bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe (oder auch bei solchen bekannt RhD-negativen mit negativem AKS und absehbar größerem Transfusionsbedarf) frühzeitig der Einsatz von RhD-positiven EK erwogen werden, selbstverständlich **immer mit Ausnahme von Frauen vor der Menopause**“ Dr. Robert Deitenbeck, Ärztlicher Direktor DRK-Blutspendedienst West, Mail vom 19.10.2023

Red blood cell alloantibodies in the context of critical bleeding and massive transfusion.

Badami KG et al. Blood Transfus 2023

retrospective electronic data analysis, Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry (ANZ-MTR); MT = ≥ 5 RBC units transfused in any 4-hour period;
2,585 patients;

Rh(D)-negative patients exposed
to Rh(D)-positive blood products

Alloantibodies:

- “**pre-existent**” (prior transfusion, pregnancy, ...; prior testing): **4.2%**;
- “**anamnestic**” (re-stimulated in secondary immune responses; tested day 0-7 after MT): 0.4%;
- “**new**” (develop for the first time through a primary immune response; tested day 8+ after MT): **5.5%**

patients with **pre-existent** alloantibodies:

-  **male sex**: OR 0.56; CI 0.36-0.88; $p=0.01$;
-  any **RBC transfusions** prior to MT: OR 1.87; CI 1.21-2.89; $p=0.0005$;

patients with **new** alloantibodies:

-  **D-positive platelets** to D-negative patients:
 - univariate: OR 2.52; CI 0.71-8.98; $p=0.15$
-  **≥ 11 RBC** within 24 hours:
 - univariate: OR 1.14; CI 0.71-1.83; $p=0.6$
-  **Trauma**:
 - univariate: OR 1.58; CI 0.96-2.59; $p=0.07$
-  **D-positive RBC** to D-negative patients:
 - multivariable: OR 5.85; CI 1.78-19.2; $p=0.004$

Rate of **D-alloimmunization** in trauma does not depend on the number of RhD-positive units transfused: The **BEST** collaborative study.

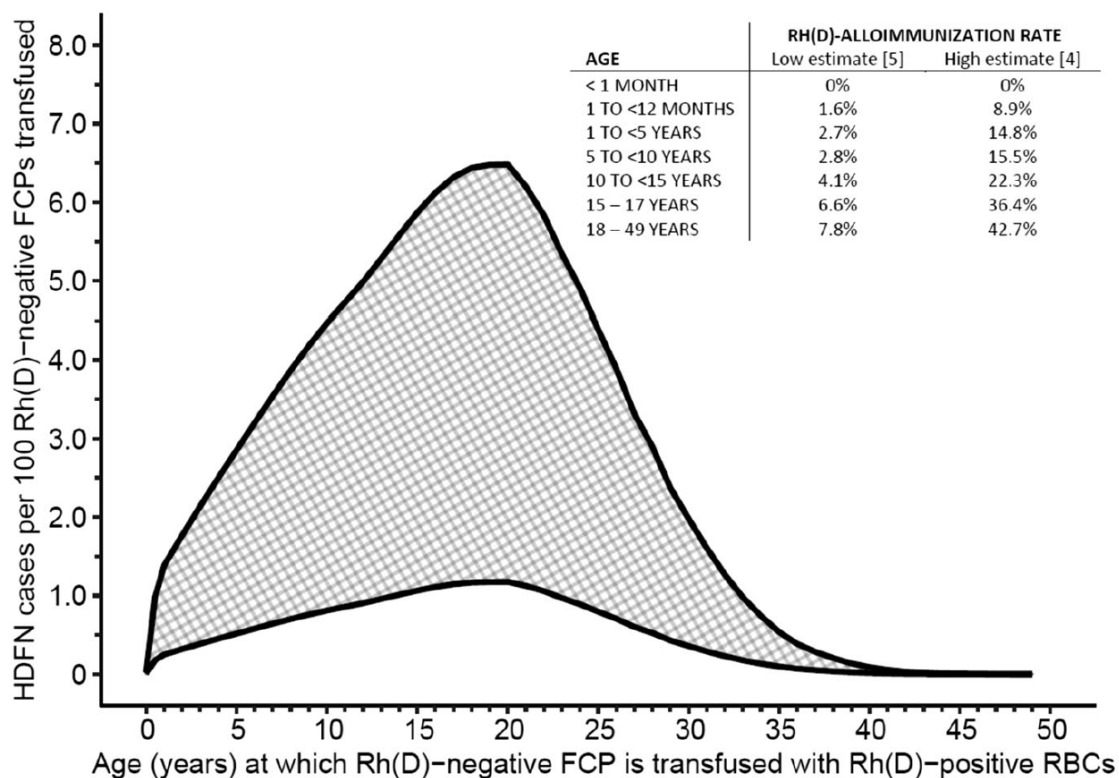
Seheult JN et al. Transfusion 2022

multicenter, retrospective study, 235 injured RhD-negative patients between 18–50 years of age who received at least one unit of RhD-positive red blood cells (RBC) or low titer group O whole blood (LTOWB);

- 77/235 patients became D-alloimmunized for an **overall rate of 32.8%** (95% CI: 27.1–39.0%)
 - **significant variability** in the individual D-alloimmunization rates between centers, from 12.2% to 47.6%.
 - D-alloimmunization: males 33.8% vs females 25.8%, n.s.
 - D-alloimmunization rate **did not increase significantly** as the number of transfused RhD-positive RBC units increased
 - D-alloimmunization rate if **>20 RhD-positive units** (n=14): **57.1%**; 95% CI: 31.63–79.35%; n.s.
- ⇒ **RhD-negative patients who are exposed to at least one RhD-positive RBC unit could be maintained on RhD-positive RBC units for the duration of their resuscitation**
- BUT:** patients of childbearing potential who are DNEG or when the RhD type is unknown **should not routinely** be exposed to DPOS red cells O'Brien KL et al. Transfusion 2023

Not as “D”eadly as once thought – the risk of D-alloimmunization and hemolytic disease of the fetus and newborn following **RhD-positive transfusion in trauma**.

Yazer MH et al. Hematology 2023



“ It is worth repeating that if RhD-negative RBCs or LTOWB are available, they should be used for injured FCPs of unknown RhD-type who are in need of an emergency transfusion. However, ... a life-saving transfusion should never be withheld for fear of future alloimmunization events even if the unit is RhD-positive....”

Estimated risks of overall hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) for RhD-negative females based on the highest (42.7%) and lowest (7.8%) reported D-alloimmunization.

FCP = female of childbearing potential

Hospital-Acquired Infection, Length of Stay, and Readmission in **Elective Surgery Patients** Transfused 1 Unit of Red Blood Cells: A Retrospective Cohort Study.

Trentino KM et al. Anesth Analg 2022

retrospective cohort study; 82,240 elective surgical admissions to 4 hospitals in Western Australia over a 6-year period; reporting according to Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE);

3657 patients transfused: 1271 (34.8%) received 1 unit of RBC throughout their admission, 1035 (28.3%) received 2 units, 765 (20.9%) received 3 to 4 units, 460 (12.6%) received 5 to 9 units, and 126 (3.4%) received 10 or more.

Outcomes	one unit (n = 767)	no units (n = 23,202)	unadjusted relative risk	pooled adjusted relative risk
Hospital-acquired infection	71 (9.3)	387 (1.7)	6.04 (4.64–7.87)	<u>3.94</u> (2.99–5.20)
Length of stay, median (IQR)	7 (6–11)	3 (2–5)	2.25 (2.14–2.37)	<u>1.57</u> (1.51–1.63)
Emergency re-admission (within 28d)	169 (22.0)	2477 (10.7)	2.36 (1.98–2.82)	<u>1.42</u> (1.20–1.69)

⇒ Korrelation ✓,
aber Kausalität ?

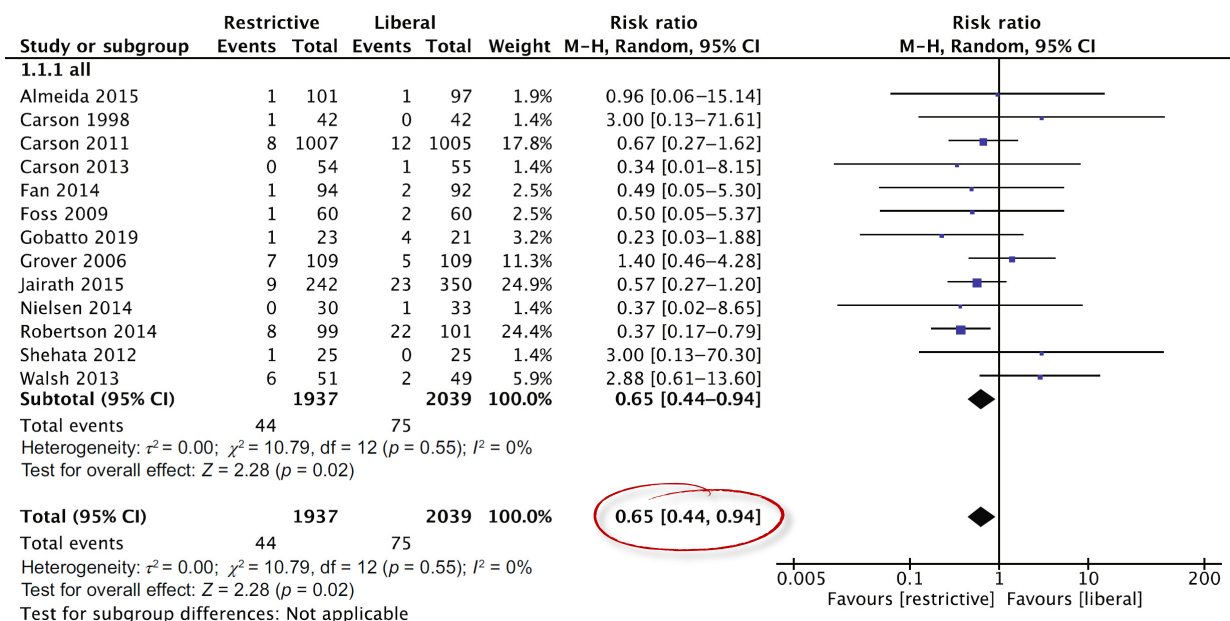
Selbst die Transfusion von 1 EK hat deutliche (negative) Auswirkungen!



Impact of restrictive red blood cell transfusion strategy on **thrombosis-related events**: A meta-analysis and systematic review.

Maimaitiming M et al. Vox Sang 2022

meta-analysis and systematic review; 30 RCTs with 17,334 participants (8576 in restrictive groups, 8637 in liberal groups)); **restrictive transfusion threshold [RTT]** = 7, > 7 g/dl, = 7 or 8 g/dl vs. **liberal transfusion threshold [LTT]** = 9 g/dl and RTT = 7 or 8 g/dl vs. LTT = 10 g/dl; **venous thrombosis** (deep vein thrombosis, pulmonary embolism and thromboembolism); **arterial thrombosis** (stroke or transient ischaemic attack, cerebrovascular attack or cerebral ischaemia) and myocardial infarction



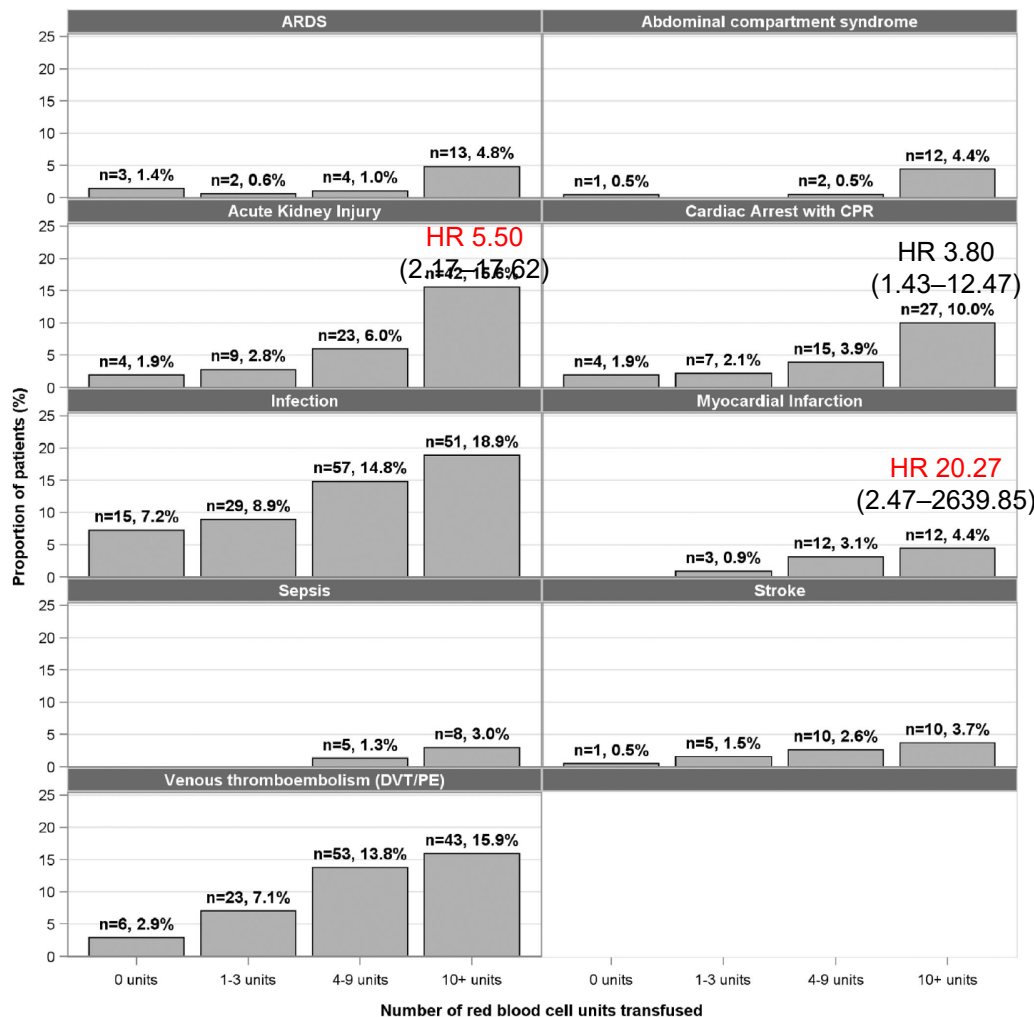
- **thromboembolic events** (13 RCTs, 3976 participants):
 - **significantly lower risk in the restrictive group** (RR = 0.65; 95% CI 0.44–0.94; $p = 0.020$).
- **cerebrovascular events** (21 RCTs, 14,509 participants):
 - **no difference** (RR = 0.83; 95% CI 0.64–1.09; $p = 0.180$).
- **myocardial infarction** (25 RCTs, 14,829 participants):
 - **no difference** (RR = 1.05; 95% CI 0.87–1.26; $p = 0.620$).

restriktive und zurückhaltende Transfusionsstrategie ist in bislang allen Kollektiven sinnvoll

Over-transfusion with blood for suspected hemorrhagic shock is not associated with worse clinical outcomes.



Gelbard RB et al. Transfusion 2022



retrospective, single center (Birmingham, Alabama, USA); 12,996 trauma pat., 3,121 pat. (24%) received RBC within 24h; 981 pat. with MTP-activation; over-transfusion = stabilized after 0-3 RBC;

4-9 units group: an 11-fold increased risk of myocardial infarction (HR 11.38, 95% CI 1.39-1479.47) and an over 3-fold adjusted increased risk of VTE (HR 3.32, 95% CI 1.54-8.44). The VTE association was driven in part by a near 8-fold increased risk of PE (HR 7.53, 95% CI 1.09-8.61).



≥10 units group: significantly increased adjusted risks of AKI (HR 5.50, 95% CI 2.17-17.62), cardiac arrest (HR 3.80, 95% CI 1.43-12.47), any VTE (HR 3.41, 95% CI 1.54-8.81), and myocardial infarction (HR 20.27, 95% CI 2.47-2639.85)



Cresting mortality: Defining a plateau in ongoing massive transfusion.

Quintana MT et al. J Trauma Acute Care Surg 2022

retrospective; 2013-2017; American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (TQIP) database; 99,042 adult pat. with ≥ 1 RBC within 4 h of arrival
(excluded were 734 pat. with >80 RBC/4h, >100 RBC/24h, >100 RBC+FFP+Plt/4h, or >120 RBC+FFP+Plt/24h);

79,524 (80.3%) received 10 units or less of PRBC in 24 hours and 19,518 (19.7%) received >10 units PRBC in 24 hours

sum of all the units PRBC, FFP, and Plt transfused

total transfusion volume cutoff
no longer associated with a significant
change in mortality (95% CI)

Duration of Transfusion

All patients

4h	$\Delta \sim 23\%$ { 40.5 (40–41) 52.8 (52–53)
24h	

Patients who received a transfusion
at a ratio of 1:1–2:1 PRBC-to-FFP

benefits of early transfusion

4h	$\Delta \sim 26\%$ { 39 (39–39) 53 (53–53)
24h	

“At this point, a resuscitation “timeout” could be considered ... the analysis did not find a threshold beyond which all patients died. Rather, the identified cutoff demarks the point beyond which additional transfusion provided no added benefit. ... a decision may be reached concerning if the patient at-hand constitutes one of the 20% to 30% who may survive or if the patient is among the 70% to 80% who will ultimately die despite additional transfusion.”



Die Blutkomponenten?

2. Therapeutisches Plasma

Vier Arten Therapeutischen Plasmas stehen in Deutschland gemäß der Liste des PAUL-EHRlich-Instituts zur Verfügung:



- Quarantäne-gelagertes Therapeutisches **Einzelspender-Plasma** ohne Behandlung zur Pathogenreduktion (**Q-Plasma**; früher **fresh frozen plasma FFP**), **individuelle Schwankungen** (v.a. bei F1 und FVIII); Ziel: 70%ige (FVIII-) Aktivität nach Auftauen.
BÄK. Querschnitleitlinie, Gesamtnovelle 2020



- aus leukozytenreduzierten **Einzelspenderplasmen** hergestelltes, zur PathogenReduktion
 - mit Methylenblau / Rotlicht [590 nm] oder
 - mit Amotosalen / UVA [320-400 nm] behandeltes Therapeutisches Plasma (**PR-Plasma**),
Fibrinogen u. FVIII: ↓30%; restl. Faktoren: ↓5%-21%
BÄK. Querschnitleitlinie, Gesamtnovelle 2020



- aus einem **Pool** von Blutgruppen-gleichen, aus leukozytenreduzierten Einzelspenderplasmen hergestelltes, Lyophilisiertes [gefrier-getrocknet] Humanplasma (**LHP**),
FVII und vWF: ↓20-25%;
BÄK. Querschnitleitlinie, Gesamtnovelle 2020



- zur Virusinaktivierung mit Solvens [Tributylphosphat TNBP] / Detergent [Triton-X 100] behandeltes Therapeutisches Plasma (**SD-Plasma**) [**Poolen** von 630 bis 1.520 Einzelspenderplasmen].
↓alle; ↓↓FVIII, a2-Antiplasmin, Prot.S;
BÄK. Querschnitleitlinie, Gesamtnovelle 2020

- 200 – 320 ml Plasma aus einer Spende
- Haltbarkeit ca. 2 J. bei $< -30^{\circ}\text{C}$
- 20 - 30 % **zitrat**haltiger Stabilisator !!!
→ 1/4 bis 1/3 „Chemie“
- Aktivität der **Gerinnungsfaktoren** (getestet wird nur FVIII) **>70%** nach dem Auftauen
↳ Gerinnungsaktivität des Frischplasmas ist abhängig vom Spender ($\sim 0,6-1,4 \text{ E/ml}$)*
BÄK. Querschnittleitlinie, Gesamtnovelle 2020
- Quarantänelagerung (4-6 Monate)
- Haltbarkeit: ~ 1 Jahr bei -30°C
- Lyophilisierte Form: längere Lagerung bei Raumtemperatur möglich
- FFP zügig transfundieren:
 - Restaktivität nach 4h: 40 – 50 %
 - Restaktivität nach 6h: 0 %



*starke Schwankungen v.a. bei den Akutphasenproteinen: Fibrinogen und FVIII

4.10.3.4 Therapeutisches Plasma

„Therapeutisches Plasma wird **AB0-gleich** transfundiert. **NEU SEIT 2017** In **Ausnahmefällen** kann auch **AB0-ungleiches (kompatibles) Plasma** transfundiert werden. Eine serologische Verträglichkeitsprobe entfällt.“

weiterhin nicht spezifiziert

*keine „Kreuzprobe“ nötig
→ ob im Blut des Patienten irreguläre Antikörper gegen die zur Transfusion vorgesehenen Spender-Erythrozyten sind*

„... mit **Standardfilter** (in der Regel Porengröße 170 bis 230 µm).... spätestens nach 6 Stunden zu wechseln. ...“
BÄK, Querschnittsleitlinie, Gesamtnovelle 2020

Patient	Kompatibles Plasma
A	A oder AB
B	B oder AB
AB	AB
0	0, A, B oder AB

Plasma as a resuscitation fluid for **volume-depleted shock**: Potential benefits and risks.

Van den Brink DP et al. Transfusion 2021

Transfusion supplement on the THOR-Meeting 2021

- Approximately **1/3 of circulating blood volume is not flowing but remains in close proximity to the endothelial surface layer**.
- Most likely, the association between the amount of infused volume and adverse outcome in shock states is related to increased shedding of the **glycocalix**, breakdown of adherent junctions, and tight junctions resulting in an increased gradient of leakage over the hyper permeable endothelium.
- Preservation of the glycocalix seems a likely mechanism of the beneficial effects of ... plasma.
- **Compared to crystalloids, use of plasma may be superior in preserving the glycocalix.**
- Components that may mediate protective effects:
 - Albumin
 - Adiponectin
 - Antithrombin
 - ADAMTS13
 - Alternatively though, **plasma may just be not as bad as crystalloids in terms of glycocalix shedding**, and no specific pathway is present.
- **Which component in plasma mediates benefit remains an important research question.**

Substitution dieser einzelnen Komponenten führt in den meisten Studien NICHT zu einer Verbesserung

⇒ das „Gesamtpaket“ macht's ??????

*Aber: **fibrinogen** associated with cell surface syndecan-1 and enhanced endothelial barrier integrity Wu F et al. Shock 2019*

Fibrinogen Protects Against **Barrier Dysfunction** Through Maintaining Cell Surface Syndecan-1 *In Vitro*.

dito:

Yu Q et al. Shock 2020
Chipman AM et al. Blood Transfus 2021

Wu F et al. Shock 2019

Pulmonary endothelial cells were incubated in FFP, fibrinogen, or lactated Ringers (LR) then immunostained with anti-syndecan-1 or fibrinogen and barrier integrity assessed. In some experiments, cells were exposed to fibrinogen depleted plasma.

“Results: Cell surface syndecan-1 was increased by FFP and fibrinogen compared with LR-treated cells while barrier integrity was augmented by FFP and fibrinogen compared with LR. The **physiological concentration of 2.5 mg/mL fibrinogen was sufficient** to increase cell surface syndecan-1. Colocalization and co-immunoprecipitation experiments demonstrated that fibrinogen associates with syndecan-1. **Fibrinogen-deficient plasma was unable to augment syndecan-1 immunostaining and lost its endothelial protective effect on barrier integrity.** **Conclusion:** These data suggest that in vitro, **fibrinogen associated with cell surface syndecan-1 and enhanced endothelial barrier integrity.**”

„Im Vergleich mit allen bisherigen künstlichen kristallinen und kolloidalen Lösungen scheint das physiologische Kolloid „**Plasma***“ mit deutlichem **Volumeneffekt** und den enthaltenden **gerinnungsaktiven Substanzen** für **Massivtransfusionen** wesentlich besser geeignet zu sein.“

↘ BÄK. Querschnittsleitlinie, Gesamtnovelle 2020

Lier H et al. Anästhesist 2018; Surbeck D et al. Arch Gynecol Obstet 2019

* obwohl etwa 20-30 % des Volumens zittrathaltiger Stabilisator sind

Cave: **TRIMM (Transfusion-Related IMmunoModulation)**

≥6 units of plasma →

- a **12-fold** greater risk of developing acute respiratory failure,
- a **6-fold** increase in risk of developing multiorgan failure, and
 - a **4-fold** greater risk of infection.

Watson GA et al. J Trauma 2009; Inaba K et al J Am Coll Surg 2010

- an **increased** mortality

– in **sepsis**: 28-days (HR = 1.361, P = 0.018, 95% CI = 1.054-1.756) and 90-days (HR = 1.368, P = 0.005, 95% CI = 1.099-1.704)

Qin X et al. Front Med (Lausanne) 2021

– in **hemorrhaging medical ICU patients**: higher ratio of fresh frozen plasma (FFP) to pRBCs (OR 2.744, 95% CI 1.1-6.844)

Dettmer M et al. Shock 2022

Indikation für FFP-Transfusionen (wenn überhaupt):

- **Nur bei** erwarteten **Massivtransfusionen**
(d.h., beim Erwachsenen ab 4-6 EK)

- dann aber **frühzeitig**,

- **viel**,

d.h. mindestens 6 FFP für Erwachsene bzw. ≥30 ml/kg BÄK2020 und EK:FFP:TK ~4(-5):4(-5):1* **und**

- **schnell**,

d.h. ~50 ml/min BÄK2020 (≈3000 ml/h).

mikrovaskuläre, koagulopathische Blutung¹

NEU 2020!!
" ... wenn bei
Massivblutungen
Plasmavolumen ersetzt werden muss,
... mindestens 30 ml/kg ...
... 30-50 ml/min ... "
Plasmavolumen: ca. 40 ml/kg (siehe 7.1.1.7)
BÄK. Querschnittsleitlinie, Gesamtnovelle 2020

*Anpassung der PROPPR-Daten mit US-Einzelspender-TK an deutsche Pool- bzw. Apherese-TK mit 2×10^{11} Plättchen

¹ ASATF 2006, Scand 2008, HAS-MOH 2011, SEPAABT 2013, BÄK 2014, BSCH 2015, NICE 2015, AAGBI 2016, NICE 2020

Safety of the use of **group A plasma** in trauma: the **STAT** study.

Dunbar NM et al. Transfusion 2017

retrospective; multicenter (17 US trauma centers); 1163 pat. received at least 1
group A plasma: 809 group A vs. 354 group B or AB; **group O recipients**
excluded;

“... no increase in early mortality, in-hospital
mortality, or LOS of group B or AB patients
compared to group A patients. ... it appears **safe to**
utilize group A plasma as the first option for trauma
patients of unknown ABO group, ...”

Transfusion of blood components containing **ABO-incompatible plasma** does not lead to higher mortality in civilian trauma patients.

Seheult JN et al. Transfusion 2020

retrospective; 9 hospitals (USA & UK); 2618 pat. received at least 1 RBC + 1
plasma: 1336 no incompatible plasma vs. 1282 with a median (5th-95th
percentile) incompatible plasma volume of 342 (40-2003) mL

- the **unadjusted 6-hour, 24-hour, and 30-day**
 **mortality rates were not significantly different**
between the incompatible group and the
compatible group
- the **adjusted 24-hour** (not the 6h- or 30d-) **mortality in**
 **the high-volume incompatible group (>342 mL) was**
only significantly higher than that in the compatible
group when the TRISS probability of survival was
greater than 50%

Association between perioperative plasma transfusion and in-hospital mortality in patients undergoing surgeries **without massive transfusion**: A nationwide retrospective cohort study.

Xu X et al. Front Med 2023

China; nationwide **retrospective cohort** study; 69,319 pat.; **excluded patients who received massive transfusion (≥ 10 U RBC) on the day of surgery** and who were **diagnosed with coagulopathy** at admission (ICD codes); **50.2% received FFP** transfusion and 49.8% did not; FFP group received **400 [200, 900] ml FFP**

bei 70 kg sind das 5,7 [2,8 bis 12,8] ml/kg

a **100-ml increase in FFP transfusion volume** was (after the adjustment of 15 potential confounders) associated with ...

- increased **odds of in-hospital mortality** (OR 1.05, 95%CI 1.04–1.06, $p < 0.001$),
- increased **superficial surgical wound infection** (OR 1.03, 95% CI 1.02–1.04, $p < 0.001$),
- increased **nosocomial infection** (OR 1.03, 95% CI 1.02–1.04, $p < 0.001$),
- increased **LOS** (HR 1.05, 95% CI 1.04–1.07, $p < 0.001$),
- increased **ventilation time** (OR 1.03, 95% CI 1.03–1.04, $p < 0.001$), and
- increased **ARDS** (OR 1.03, 95% CI 1.00–1.05, $p = 0.016$).

“... 100-ml increase in FFP transfusion volume was associated with an approximately 5% increased odds of in-hospital mortality...”

“... volume of FFP transfusion is associated with in-hospital mortality, regardless of the units of RBC transfused, and the OR tended to decrease as the units of RBC increased ...”

Indikationen für therapeutisches Plasma:

• Massivtransfusionen

Ersatz des Plasmavolumen [~40 ml/kg]

schwanger, am Termin: 50-60 ml/kg

[Sanghavi M et al. Circulation 2014](#)

“... plasma is also an ideal volume expander in the intravascular space ... has a homeostatic effect on endothelial function and innate immune system activation ...” [Tucker H et al. Crit Care 2023](#)

- ggf. Ersatz von **FV** und **FXI** (keine Einzelfaktorkonzentrate vorhanden)
- ggf. Plasmaaustausch bei **thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura**
- ggf. **Priming** bei v.a. kindlicher extrakorporaler Zirkulation

... und sonst NICHTS !!!



Die Blutkomponenten?

3. Thrombozytenkonzentrate

- in Plasma suspendierte Thrombozyten + geringe Menge von Erythrozyten ($< 3 \times 10^9$) + je nach Herstellungsverfahren vorhandene Restmengen von Antikoagulanzen, Stabilisator, additiver Lösung
- Lagerung bei $+22 \pm 2$ °C unter ständiger Agitation, bis zu 4 bis 5 Tagen
- Herstellung:
 - **Einzelspender-TK** (60-80 x 10^9 Thrombozyten in 40-80 ml Plasma)
 - **Apherese-TK** (abgesammelt werden Thrombozyten eines **Einzelspenders** in Plasma, der Rest des Spenderblutes wird dem Spender zurückgegeben; so lässt sich eine Transfusionseinheit von Thrombozyten gewinnen, die so viele Thrombozyten enthält wie mehrere Vollblutkonserven → **$2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten** in 200-300 ml Plasma)
 - **Pool-TK** (**4-selten 5** [vorher: 4-6] **Spender**, d.h. **2-4** [vorher: 2,4-3,6] **$\times 10^{11}$ Thrombozyten** in 200-400 [vorher: 200-350] ml Plasma)
 - **immer leukozyten-depletiert**: mit Additivlösung, bestrahlt, pathogen-reduziert
- Nach Transfusion verteilen sich die übertragenen vitalen Thrombozyten im Blut und in der Milz. Die **Wiederfindungsrate** (engl.: **Recovery**) im **peripheren Blut** liegt deshalb **nur bei etwa 60 bis 70%**.
- möglichst schnell nach Eintreffen des TK die Transfusion einleiten
- **AB0-kompatibel, bevorzugt AB0-gleich, Standardfilter** (Porengröße 170 bis 230 μm), ggf. über **Wärmesystem**, keine Druckinfusion



Anmerkungen zu Kapitel 2: Thrombozytenkonzentrate

- **Poolkonzentrate** werden nicht wie bisher aus 4-6 Spenden, sondern aus 4 bis selten 5, gewonnen und enthalten $200-400 \times 10^9$ anstatt wie bisher 240 bis 360×10^9 Thrombozyten in $200-400\text{ml}$ Plasma anstatt in $200-300\text{ml}$ Plasma.
- Neu: Vorschrift zur Agitation bei Zwischenlagerung
- Thrombozytenzahl als nur eines aller wichtigen Elemente der Hämostase zusammen mit der Thrombozytenfunktion, der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und der individuellen Blutungssituation
- ergänzende Therapie mit **DDAVP**, **Tranexamsäure** ...
- Anpassung einer restriktiven Transfusionsstrategie an die Verfügbarkeit im jeweiligen Krankenhaus
- Bei **größeren operativen Eingriffen** sind nicht wie früher die prä-, sondern jetzt die **perioperative Thrombozytengabe** unter Thrombozytenzahlen $< 50\,000/\mu\text{l}$ empfohlen.
- Schwelle der Thrombozytenzahl von $100\,000/\mu\text{l}$ bei **massivem Blutverlust** oder massiver Gefährdung des Patienten ist nun auf $50\,000/\mu\text{l}$ gesenkt. Lediglich bei Unwirksamkeit der Therapie und **anhaltender Blutung oder Schädelhirntrauma** ist die alte Schwelle von $< 100\,000/\mu\text{l}$ noch gültig (beides Empfehlungsgrad 2C).

Thrombozythenkonzentrate ...

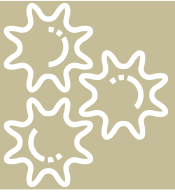
- ... sollen über Standardfilter mit Porengröße 170-230 μm (das sind die gleichen Filter wie für EK oder FFP) gegeben werden,
- ... können unmittelbar vor Transfusion (also auch über Wärmesysteme) gewärmt werden und
- ... sollen (wohl) nicht über Druckinfusion (-ssysteme wie **Fluido™** o.ä.) transfundiert werden, da das zum Platzen der Zellen führen könnte.

Bezüglich Studien zu dieser Fragestellung sind sich alle Experten einig: diese fehlen weitestgehend.

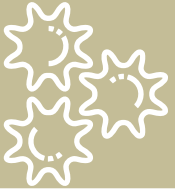


4.10.3.2 Thrombozytenkonzentrate

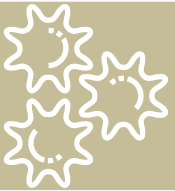
„Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) erfolgt **unverzüglich nach Auslieferung**. Thrombozytenkonzentrate sind **AB0-kompatibel, bevorzugt AB0-gleich** zu übertragen.“



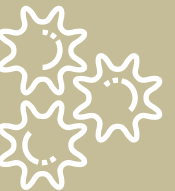
Thrombozyten**zahl** $\neq$ Thrombozyten**funktion**. $\rightarrow$ aber beide korrelieren (beim Polytrauma) mit Mortalität



Initial bleibt beim Polytrauma die Thrombozyten**zahl** i.d.R. $>100.000/\mu\text{l}$, ABER: eine Thrombozyten-**funktions**störung ist **obligat**er Bestandteil der **Trauma-induzierten Koagulopathie**.



Thrombozyten**funktion** in **Standardlabor** (quantitative Messung) **gar nicht** und in viskoelastischen Tests (Messung des thrombozytären Anteils an der globalen Bildung des Gerinnsels) **nicht ausreichend abgebildet**.



POC-Thrombozyten**funktion**stests mit Messung der **Verschlusszeit** (z. B. Platelet Function Analyzer PFA100™ / 200™), der **Impedanzaggregometrie** (z. B. Multiplate™) oder der **Lichttransmissions-aggregometrie nach BORN** (z.B. VerifyNow™) werden durch **niedrige Hkt- u./o. Thrombozytenwerte** beeinflusst ($\downarrow$ Sensitivität, $\downarrow$ Spezifität).

$\downarrow$
Hkt $<25-30\%$ und Thrombozyten $<50.000-100.000/\mu\text{l}$



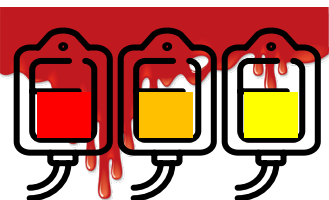
Die Blutkomponenten?

4. Das Verhältnis



dito:

- **ESAIC 2nd update** Kietai S et al. EJA 2023 (R16; **2C**)
- **European Trauma 6th ed.** Rossaint R et al. Crit Care 2023 (Rec. 25; **1C**)



Massivtransfusion

therapeutischem Plasma und **EK** ... frühzeitig ... **festen Verhältnis**
von **1:1 bis 1:2**

1C
„sollte“

Thrombozyten ... frühzeitig ... **ab 6 EK 1TK; dann: pro 4 EK 1 TK**

1B
„soll“



ESAIC 2nd update Kietai S et al. EJA 2023 no common recommendation
European Trauma 6th ed. Rossaint R et al. Crit Care 2023 high platelet/pRBC ratio (Rec. 25; **2C**)

das heißt*,

EK : therapeut. Plasma : TK = 4(-5) : 4(-5) : 1

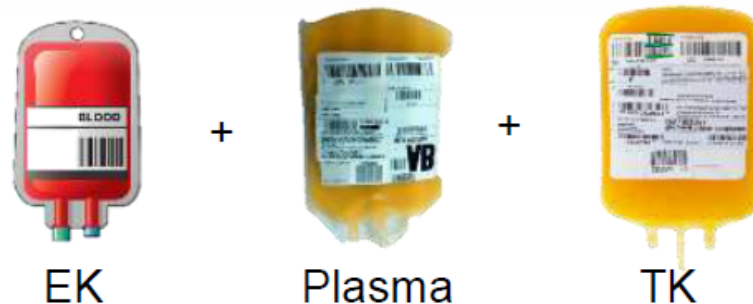


*Anpassung der 1:1:1 - PROPPR-Daten mit Einzelspender-TK an
deutsche Pool- bzw. Apherese-TK mit 2×10^{11} Plättchen

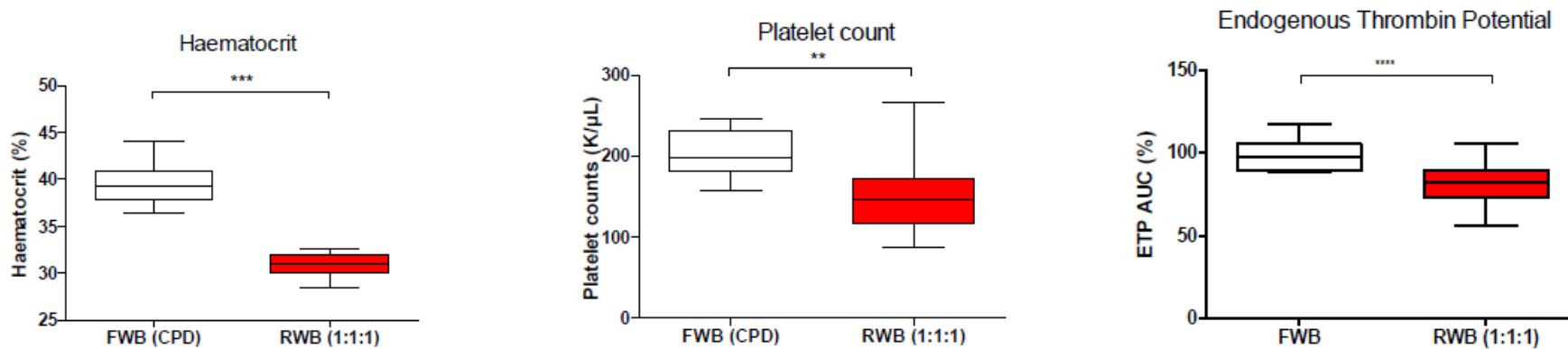
Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations.

ditto:
Armand R et al. Transf Med Rev 2003

Ponschab M et al. Anaesthesia 2015



! ~1/4 des Inhalts sind Stabilisatoren, Konservierungsmittel, u.ä. !





individualisierter Transfusionstrigger

BÄK: Querschnittsleitlinie, Gesamtnovelle 2020

„personalized, precision medicine“

Vigneshwar NG et al. Ann Surg 2022

Eine individualisierte, „Präzisions-“ Therapie ist bei Nutzung eines Verhältnis-
gesteuerten („ratio-driven“) Algorithmus nicht möglich.

“ratio” vs. “goal-directed” bei Massivtransfusion

4 : 4 : 1

“ratio-driven approach” =
“empiric strategy”

initial

d.h., Verhältnis
EK zu Plasma zu TK =
4(bis 5) : 4(bis 5) : 1

“Copenhagen Concept”

Johansson PI. Transfus Apher Sci 2010

“hybrid approach”

Baksaas-Aasen K et al. Ann Surg 2019

Cave:

Bisher kein RCT mit Überlebensvorteil durch dieses Konzept!



Europäische Leitlinien

Kietai S et al. Eur J Anaesthesiol 2023 Rec. 16: **2C & 1C**

Rossaint R et al. Crit Care 2023C & 2B Rec. 25: **1C & 2B**; Rec. 26: **1B**

schnellst-
möglich



individualized,
“goal-directed approach”

d.h., ziel-gerichtet.
auf POC / Labor beruhend

 : VET (S3-LL Polytrauma: Empfehlg. 2.4.3 und 2.4.14; GoR A)

 : VET, wenn nicht möglich, dann SLT
(6th Europ. Trauma: Rec. 11, 1C und Rec. 26, 1B)



Wie transfundieren?



- In der Regel wird ein Transfusionsbesteck (DIN 58360) mit einer **Porengröße von 170 – 230 µm für alle Blutkomponenten (EK, Plasma und TK)** verwendet.
- Transfusionsbestecke werden **maximal 6 Stunden** genutzt
(Anmerkung: das entspricht etwa 3 EK bei regulärer Transfusionszeit von 2 Stunden, im OP wird i.d.R. deutlich schneller transfundiert, also **nach 3-4 EK ggf. Besteck wechseln**)
- Das **Anwärmen von Erythrozytenkonzentraten** (max. 37°C) bleibt auf spezielle Indikationen, z.B. **Massivtransfusionen**, Transfusionen bei Neugeborenen, Transfusionen bei Patienten mit Kälteantikörpern, unterkühlten Patienten, Patienten, die auf Kältereiz mit einem Vasospasmus reagieren, beschränkt.
(Anmerkung: **im OP werden alle Blutprodukte (EK, Plasma und TK) i.d.R. über Wärmesysteme infundiert**)

Wärme (-systeme)



Druckinfusion (-systeme)





Die Faktorkonzentrate?



	Inhalt	Zusatzstoffe	Dosierung	Zulassung	
FibCLOT® LFB 1,5 g	mit 100 ml rekonstituiert mit Aqua enthält ca. 15 mg/ml humanes Fibrinogen	Arginin-Hydrochlorid Isoleucin Lysinhydrochlorid Glycin Natriumcitrat-Dihydrat	Na⁺ maximal 46 mg [2 mmol] pro 1 g Fibrinogen	Erwachsene und Kinder: 50-60 mg/kg	05. Februar 2016
Fibryga® Octapharma 1 g	mit 50 ml rekonstituiert mit Aqua enthält ca. 20 mg/ml humanes Fibrinogen	L-Argininhydrochlorid Glycin Natriumchlorid Natriumcitrat-Dihydrat	Na⁺ bis zu 132 mg [5,8 mmol] pro 1 g Fibrinogen	Erwachsene: initial 1 – 2 g ; ggf. größere Mengen (4 – 8 g) Kinder: 20 – 30 mg/kg	23. Juni 2017
Haemocomplettan® CSL Behring 1 g / 2 g	mit 50 bzw. 100 ml rekonstituiert mit Aqua enthält ca. 20 mg/ml humanes Fibrinogen	Human Albumin L-Argininhydrochlorid Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes) Natriumchlorid Natriumcitrat	Na⁺ bis zu 164 mg [7,1 mmol] pro 1 g Fibrinogen	Erwachsene: initial 2 g (bzw. 30 mg/kg) , ggf. große Mengen (4 – 8 g) Kinder: 20 – 30 mg/kg	22. März 2005

FibCLOT® nur bei kongenitaler, **Fibryga®** und **Haemocomplettan®** auch bei erworbener Hypo- oder Afibrinogenämie zugelassen.

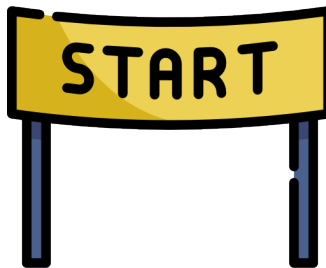
“Fibrinogen concentrate preparations have **comparable levels of fibrinogen**, and therefore it is likely that different fibrinogen concentrates have **comparable levels of effectiveness.**” Stephan F et al. J Clin Pharmacol 2023



$A5_{\text{FIB}} < 9 \text{ mm} \approx \text{fibrinogen level} < 2 \text{ g/L}$

$A5_{\text{FIB}} \geq 12 \text{ mm} \approx \text{fibrinogen level} \geq 2.5 \text{ g/L}$

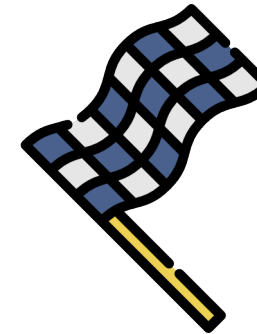
$A5_{\text{FIB}} \geq 15 \text{ mm} \approx \text{fibrinogen level} \geq 3 \text{ g/L}$



Indikation zur Substitution:
Fibrinogen $< 1,5-2,0$ g/l

Mavrides EAS et al. BJOG 2017
Schlembach D et al. Geburtsh Frauenheilk 2018
Munoz M et al. Blood Transfus 2019
Innerhofer N et al. J Clin Med 2021
Kietzbl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023
Rossaint R et al. Crit Care 2023

→ bei PPH



Ziel der Substitution:
Fibrinogen 2,2-2,5 g/l

Hagamo JS et al. Crit Care 2014
Collins PW et al. Br J Anaesth. 2017
Wu F et al. Shock 2019
Lv K et al. World J Emerg Surg 2020

→ auch bei PPH

→ SHT: 2,5-3 g/l ?!

aG-DRG-Version 2024, Zusatzentgelte-Katalog, Anlage 4

Diagnosen angeborene / dauerhaft erworbene Gerinnungsstörungen	+	Prozeduren für Gerinnungsfaktoren + Zusatzkode U69.12!	→	ZE20XX-97 („Bluterentgelt“) extrabudgetär
Diagnosen temporäre Gerinnungsstörungen	+	Prozeduren für Gerinnungsfaktoren + Zusatzkode U69.12!	→	ZE20XX-137 ZE20XX-138 ZE20XX-139 (Gerinnungsfaktoren) intradudgetär

<https://www.zusatzentgelt-gerinnungsfaktoren.de>

ZE2024-138 Gabe von *Fibrinogenkonzentrat*

- **Schwellenwert: 2.500 € ***
- OPS-Kode 8.810.j; mengenabhängig gestaffelt (Anlage 6 FPV)
- ICD-Kodes aus Liste 2 oder 3 (Anlage 7 FPV)

⇒ temporäre Blutgerinnungsstörungen zusätzlich ICD: U69.12!

obligat zu kodierende
Ausrufezeichenkodes

- Das Zulassungsrecht bleibt von der Katalogaufnahme unberührt. Die Kostenträger entscheiden im Einzelfall, ob die Kosten dieser **Medikamente übernommen werden**.
- Die jeweils zugehörigen ICD-Kodes und -Texte sind in Anlage 7 aufgeführt.
- Für das Jahr 2024 gilt ein Schwellenwert in der Höhe von 2.500 € für den im Rahmen der Behandlung des Patienten für Blutgerinnungsfaktoren angefallenen Betrag. Ab Überschreitung dieses Schwellenwertes ist der gesamte für die Behandlung des Patienten mit Blutgerinnungsfaktoren angefallene Betrag abzurechnen.

*Nach Zulassung weiterer Präparate, d.h. *Fibryga®* (Octapharma) und *FibCLOT®* (LFB) zusätzlich zu *Haemocomplettan®* (CSL Behring)

- deutlicher Preisreduktion pro Gramm, aber
- gleicher Schwellenwert (statt ~8-9 g derzeit ~12-14 g für Erstattung notwendig)



nur wenn:

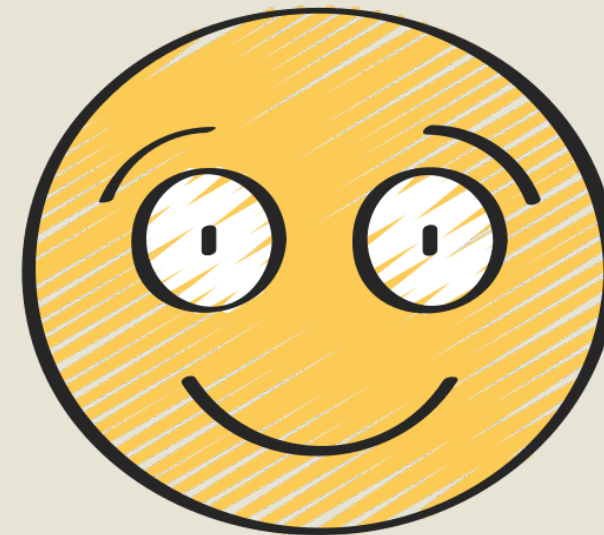
1.) ausreichend Fibrinogen ($A5_{\text{FIB}} \geq 9-12 \text{ mm}$)

und:

2.) $\uparrow \text{CT}_{\text{EXT}} > 80$ Schöchl H et al. Crit Care 2011 -90 Innerhofer P et al. The Lancet Haematology 2017 sec.

PPSB bei Blutung:

- bei Patienten mit **lebensbedrohlichen Blutungen u./o. im Schock** AWMF- Polytrauma-LL 2023
- **ausreichend Fibrinogen***, ABER **viskoelastischen Zeichen verzögerter Initiation** ($\uparrow CT_{EXTEN}$) Kietaibl S et al. EJA 2023; Rossaint R et al. Crit Care 2023
>80 (1) bzw. >90 (2) Sek.
- initial: **25 IE/kg**, bei erhöhtem thromboembolischen Risiko: 12,5 IE/kg Erdoes G et al. Anaesthesia 2021, bei DOAC-Antagonisierung: 25-50 IE/kg Kietaibl S et al. EJA 2023; Rossaint R et al. Crit Care 2023
- für 3 Tage **dosisabhängig erhöhtes endogenes Thrombinpotential (ETP)** Honickel M et al. Thromb Haemost 2015; Schöchl et al. Crit Care 2014;
- **Thromboembolierisiko** von 4% BÄK. Querschnittsleitlinie 2020; Go AS et al. J Thromb Thrombolysis 2022 beschrieben (teilweise deutlich höher: 10,5% bei 10 (6-15) IE/kg Uttaro E et al. Transfus Apher Sci 2023; PPSB 35% vs. Placebo 24% → absolute Differenz 11% bei 25 IE/kg + FFP Bouzat P et al. PROCOAG. JAMA 2023)



⇒ IMMER individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung!!

*Cave: CT auch von
Fibrinogen abhängig

aG-DRG-Version 2024, Zusatzentgelte-Katalog, Anlage 5

Gabe von **Prothrombinkomplex**, parenteral.

- **ab 3.500 IE ***
 - Zusatzentgelt: **ZE30.ff**; mengenabhängig gestaffelt
 - OPS-Kode: **8-812.5x**
- Bei der Behandlung von Blutern mit Blutgerinnungsfaktoren erfolgt die Abrechnung der Gabe von Prothrombinkomplex über das ZE2024-97 nach Anlage 4 bzw. 6, die gleichzeitige Abrechnung des ZE30 ist ausges.

*relativ hohe Dosis:

- 25 IE/kg Erdoes G et al. Anaesthesia 2020 bei 80 kg = 2000 IE



Fibrogammin® CSL Behring 250 IE / 1250 IE	Inhalt	Zusatzstoffe		Dosierung	Zulassung
	62,5 IE/ml (250 IE/4 ml und 1250 IE/20 ml) <u>humanen</u> Blut- gerinnungsfaktor XIII, wenn man es mit 4 bzw. 20 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert	Human Albumin Glucosemonohydrat Natriumchlorid NaOH (zur Einstellung des pH- Wertes)	124,4 – 195,4 mg (5,41 – 8,50 mmol) Natrium pro Dosis (40 IE/kg bei durchschnittlich 70 kg), wenn die empfohlene Dosis (2800 IE = 44,8 ml) verabreicht wird	initial 40 IE/kg , 4 ml pro Minute	07. Februar 2005

Catridecacog (NovoThirteen®, NovoNordisk): rekombinante Faktor XIII A-subunit; zugelassen in EU nur für **angeborenen Mangel**
der FXIII A-subunit seit Sept. 2012



FXIII hat Einfluss auf VET-Parameter (MCF_{FIB} ; ML_{EXT})

aber:

derzeit gibt es keine geeigneten Cut-offs für VET.

FXIII bei Blutung:

2022 in deutsch-sprachiger PPH- und Polytrauma-Leitlinie und 2023 sowohl in **ESAIC 2nd update** als auch in **European Trauma 6th ed.** recht ausführlich diskutiert!

- bei **Blutverlust >50% des Blutvolumens** AWMF- PPH-LL 2022 bzw. einer **Aktivität <60%** AWMF- Polytrauma-LL 2023; Rossaint R et al. Crit Care 2023
- initial **20 IE/kg**

Grenzwert nicht eindeutig; wurde deshalb bei Kietzbl S et al. EJA 2023 gestrichen



Neu ab 2018:

In Anlage 4 des Zusatzentgelte-Katalog:

- **ZE2024-137** Gabe von *rekombinantem aktivierten Faktor VII*

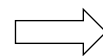
- **Schwellenwert: 20.000 €**
- OPS-Kode 8.810.6; mengenabhängig gestaffelt (Anlage 6 FPV)
- ICD-Kodes aus Liste 2 oder 3 (Anlage 7 FPV)

- **ZE2024-138** Gabe von *Fibrinogenkonzentrat*

- **Schwellenwert: 2.500 €**
- OPS-Kode 8.810.j; mengenabhängig gestaffelt (Anlage 6 FPV)
- ICD-Kodes aus Liste 2 oder 3 (Anlage 7 FPV)

- **ZE2024-139** Gabe von *Blutgerinnungsfaktoren*

- **Schwellenwert: 6.000 € als Summe der Faktoren**
- siehe Tabelle rechts; mengenabhängig gestaffelt (Anlage 6 FPV)
- ICD-Kodes aus Liste 2 oder 3 (Anlage 7 FPV)



Faktor VII	8.810.7
rekombinanter Faktor VIII plasmatischer Faktor VIII	8.810.8 8.810.9
rekombinanter Faktor IX plasmatischer Faktor IX	8.810.a 8.810.b
Faktor XIII	8.810.e
aktiviertes PPSB = FEIBA	8.810.c
Von-Willebrand-Faktor	8.810.d
humanes Protein C	8.812.9

⇒ **temporäre Blutgerinnungsstörungen** zusätzlich ICD: **U69.12!**

→ **obligat zu kodierende Ausrufezeichenkodes**

- Ab Überschreitung dieses Schwellenwertes ist der gesamte für die Behandlung des Patienten angefallene Betrag für die Gabe des jeweiligen Medikamentes abzurechnen.
- Für die aufgeführten Leistungen sind **krankenhausindividuelle Entgelte** nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistungen erbracht werden dürfen.
- Es handelt sich um **unbewertete, intrabudgetäre Zusatzentgelte**, d.h. die über dieses Zusatzentgelt vergüteten Leistungen werden aus dem DRG-Budget bereinigt und wirken absenkend auf den Landesbasisfallwert [Umverteilung zwischen Krankenhäusern] → **Krankenkassen werden nicht belastet!**.
- Die jeweils zugehörigen ICD-Kodes und -Texte sind in Anlage 7 FPV aufgeführt.



Die Maschinelle AutoTransfusion?

Gewaschene Erythrozyten (im Vergleich mit EK) ...

- ... behalten ihre elliptische Form,
- ... behalten ihre Verformbarkeit,
- ... haben **deutlich geringere immunmodulatorische Effekte** sowie
- ... haben einen höheren Anteil an 2,3-DPG und ATP.

⇒ deutlich **bessere Sauerstoffabgabe** ans Gewebe,
ABER signifikante **Funktionsabnahme v.a. nach 6 Stunden**



→ möglichst sofort nach Aufbereitung re-transfundieren!!

Indikation

- erwarteter Blutverlust >10% TBV
- niedriger Ausgangs-Hb oder erhöhtes Blutungsrisiko
- multiple Antikörper oder seltene Blutgruppe
- Ablehnung einer Transfusion aus religiösen o.a. Gründen

- fehlendes / nicht-eingewiesenes Personal
- Ablehnung durch Patienten
- größere Mengen an hypotoner Lösung (**NaCl 0,9%**, **Aqua**, **G5** u.ä. → Hämolyse der Erythrozyten)

**absolute
Kontra-
indikation**

- Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, Thalassämie)
- Kot, Urin, Eiter
- Malignome
- Entzündungen, Sepsis

**relative
Kontra-
indikation**

Rücksprache mit Operateur



xTra™, LivaNova GmbH,
München

Blutvolumen bei Erwachsenen:
~70 ml/kg

Sowohl bei zu erwartendem als auch bei intraoperativ akut auftretendem **Blutverlust von mehr als 10% des Körperblutvolumens** außerhalb der Tumorchirurgie soll der Einsatz der **Maschinellen Autotransfusion** unter Beachtung der Kontraindikationen geprüft werden.

1C+
„Soll“

„Bei der **Entscheidung über die Retransfusion** des aufbereiteten MAT-Blutes sind die **in Kapitel 1 genannten Trigger nicht uneingeschränkt übertragbar**. Bei der Indikationsstellung zur Retransfusion aufbereiteten MAT-Blutes sind insbesondere die **Kreislaufsituation** und der **Volumenstatus** des Patienten sowie der **postoperative Blutverlust** zu berücksichtigen.“

MAT: Was kommt raus?

1 Liter abgesaugtes „Wundblut“

6 Liter Sammelvolumen



xTra™, LivaNova GmbH,
München

~200-250 ml **Erythrozyten**



4-5 **EK**

aber:

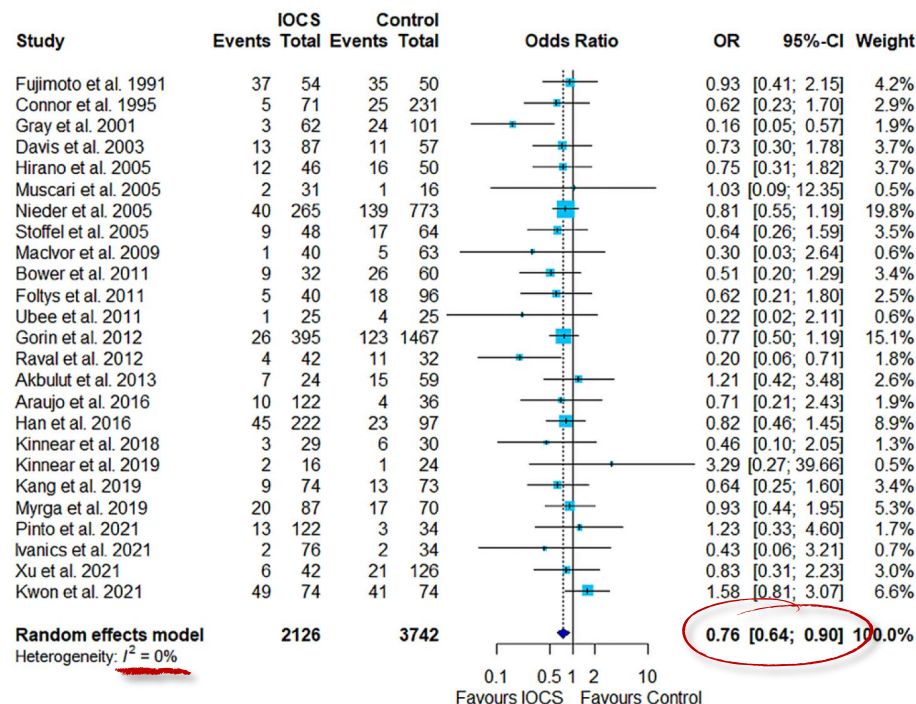
! KEIN Plasma, KEINE Faktoren und KEINE Thrombozyten !
(die müssen ersetzt werden)

Safety of Intraoperative Cell Salvage in **Cancer Surgery**: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature

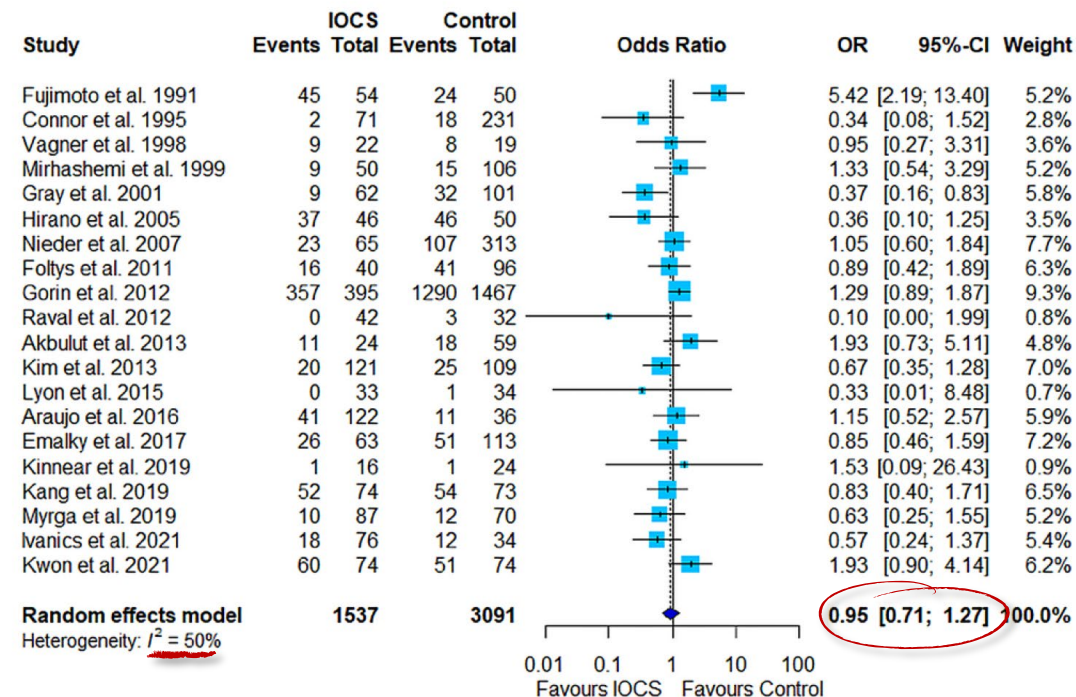
Frietsch T et al. Transfus Med Hemother 2022

systematic review and meta-analysis; 34 observational and cohort studies until May 2022; 8,503 enrolled subjects, and 3,161 of those patients with IOCS

Forest plot for all studies that reported cancer **recurrence**. Twenty-five studies compared n = 2,126 subjects treated with IOCS versus n = 3,742 controls.



Forest plot for all studies that reported **mortality**. Twenty studies compared n = 1,537 subjects treated with IOCS versus n = 3,091 controls.



⇒ Eine MAT ist bei Malignom nicht grundsätzlich obsolet!



Die **Massivblutung**?



Classification of **acute hypovolemia**

American College of Surgeons

Kortbeek JB et al. J Trauma 2008

Class	blood volume loss
I	<15%
II	15-30%
III	31-40%
IV	>41%

Definition of **major bleeding**

*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory
Support (INTERMACS)*

see below

≥ 50 kg: ≥ 4U packed red blood cells (PRBC) within
any **24-hour** period during first 7 days post implant.
< 50 kg: ≥ 20 cc/kg packed red blood cells (PRBC)
within any **24-hour** period during first 7 days post
implant

Universal Definition of Perioperative Bleeding in **Adult Cardiac Surgery** Score

International Initiative on Haemostasis Management in Cardiac Surgery

Dyke C et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2014

level	Sternal closure delayed	chest tube loss 12 h (ml)	Erythrocytes (U)	Fresh Frozen Plasma (U)	Prothrombin Complex Concentrate	Cryoprecipi- tate	Platelets (U)	rVIIa	Re- exploration/ tamponade
0	–	< 600	0	0	0	0	0	0	–
1	–	601–800	1	0	0	0	0	0	–
2	–	801–1,000	2–4	2–4	+	+	+	0	–
3	+	1,001–2,000	5–10	5–10	N/A	N/A	N/A	0	+
4	N/A	> 2,000	> 10	> 10	N/A	N/A	N/A	+	N/A

*Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue
Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC)*

Major haemorrhage is variously defined as:

- Loss of more than **one blood volume within 24 hours**
(around 70 mL/kg, >5 litres in a 70 kg adult)
- **50% of total blood volume** lost in **less than 3 hours**
- **Bleeding in excess of 150 mL/minute.**

[See below](#)

European Society of Anaesthesiology 2017

Severe bleeding: peri-interventional blood loss of
more than 20% of the blood volume.

[Kozek-Langenecker S et al. EJA 2017](#)

Pediatric massive transfusion has been defined as:

- **≥40 mL/kg** of total blood products in the **first 6 hours**
after injury
- **>1 total blood volume** within **24 hours**

[Rosenfeld E et al. J Pediatr Surg 2019](#)

or

- a threshold of **37 mL/kg at 4 hours** as an inflection
point predictive of increased need for hemorrhage
control procedures and early mortality

[Kamyszek RW et al. J Trauma Acute Care Surg 2019](#)

and

- prehospital **SI of >1.4** and **SBP <100** have both been
found to be highly specific for need for MT, with
specificities of 86% and 92%, respectively, and 94%
when both variables are present.

[Zhu CS et al, J Trauma Acute Care Surg 2021](#)



British Society for Haematology 2022

Stanworth SJ et al. Br J Haematol 2022

The current trend is towards the use of a more anticipatory or **dynamic definition** for **major haemorrhage** based on the **clinical status** of the patients, **their physiology and response** to resuscitation therapy, e.g., **heart rate >110 beats/min and/or systolic blood pressure <90 mm Hg**

...

RBC transfusion is usually required when **30%–40% of blood volume is lost** (1500 ml in a 70 kg male). **More than 40% blood volume loss** (1500–2000 ml) is **life threatening** and requires immediate transfusion.

...

We recommend **performing coagulation tests and platelet counts every 30–60 min**, depending on the severity of blood loss, until bleeding ceases.

International Society on Thrombosis and Haemostasis

Schulman S et al. J Thromb Haemost 2005

Definition of **major bleeding** in clinical investigations of
antithrombotic medicinal products in **non-surgical**
patients:

clinically overt bleeding which was

- **fatal** or
- associated with any of the following:
 - a) a **fall in hemoglobin level of 2 g/dL** or more or documented **transfusion of at least 2 units** of packed red blood cells,
 - b) involvement of a **critical anatomical site** (intracranial, spinal, ocular, pericardial, articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal).

Definition of major bleeding: Prognostic classification.

Franco L et al. Eur J Trauma Emerg Surg 2022

prospective, international, cohort study; 1077 patients with MBs occurring while on oral anticoagulant treatment

“... A **fall in hemoglobin level ≥ 2 g/dL** or **transfusion of 2 units of red blood cells** was not a predictor of death in our study ...”

“... the **site of MB** influenced the clinical outcome ...

ICH should be considered as life-threatening only **when associated with GCS < 14 .**

Non-ICH MBs only **when associated with shock** (SBP < 90 mm Hg or a pressure drop of 40 mm Hg or over for at least 15 minutes not due to a cause different from bleeding and associated with signs of hypoperfusion)”



Score	Parameter	AUROC
Clinical gestalt Pommerening MJ et al. Injury 2015	Clinician judgement	0.620
SI Shock Index Schroll R et al. Injury 2018	HR/SBP $\geq 0,9$	0.832 
ABC Assessment of Blood Consumption Nunez TC et al. J Trauma 2009	Penetrating mechanism Positive FAST SBP ≤ 90 mmHg HR > 120 bpm	0.859
TASH trauma-associated severe hemorrhage Yücel N et al. J Trauma 2006	SBP Hb Intra-abdominal fluid Complex long bone/pelvic fracture HR Base excess Gender	0.842
McLaughlin combat casualty patients McLaughlin DF et al. J Trauma 2008	HR SBP pH HCT	0.767

* in comparison:

- CAT+ best sensitivity
- RI4+ better specificity and good PPV and NPV

Meyer DE et al. J Trauma Acute Care Surg 2018

Massivtransfusion „traditionelle Definition“	$\geq 10 \text{ EK} / 24 \text{ h}$ <i>Vietnam-Krieg 1971</i> <i>Miller RD et al. Ann Surg 1971</i>
Massivtransfusion „moderne Definition“ <i>Guerado E et al. Eur J Trauma Emerg Surg 2016</i>	$\geq 10 \text{ EK} / 6 \text{ h}$ $\geq 4 \text{ EK} / 1 \text{ h}$ <i>bei Kindern: 40 ml/kg</i> <i>Kamyszek RW et al. J Trauma 2019</i> Verlust von $\geq 50\%$ des Blutvolumens / 3 h
bedeutsame Blutung „substantial bleeding“ <i>Holcomb JB et al. Prehosp Emerg Care 2015</i>	1. $\geq 1 \text{ EK}$ innerhalb von 2 h plus 2. $\geq 5 \text{ EK}$ oder blutungsbedingter Tod innerhalb von 4 h
Wiederbelebungs-Intensität * „resuscitation intensity, RI“ <i>Rahbar E et al. J Trauma Acute Care Surg 2013</i>	Anzahl an Einheiten innerhalb von 30 Min nach Aufnahme $\geq 4 \text{ Einheiten} = \uparrow \text{Mortalität}$ (1 Einheit= 1 l Kristalloid, 0,5 l Kolloid, 1 EK, 1 GFP <u>oder</u> 1 Pool-/Apherese-TK)
CAT positiv * „critical administration threshold“ <i>Savage SA et al. J Trauma Acute Care Surg 2013</i> <i>Savage SA et al. J Trauma Acute Care Surg 2015</i>	$\geq 3 \text{ EK}$ CAT24h innerhalb irgendeiner Stunde innerhalb von 24 h CAT1h innerhalb der ersten Stunde CAT4h innerhalb einer der ersten 4 Stunden

$\geq 4 \text{ units}$:

- 3-fold mortality at 6 h
- 76% increased mortality at 24 h

Rahbar E et al. J Trauma Acute Care Surg 2013

CAT positive:

- 4-fold overall-mortality

Savage SA et al. J Trauma Acute Care Surg 2013



Erythrozyten



TXA



Fibrinogen



Plasma



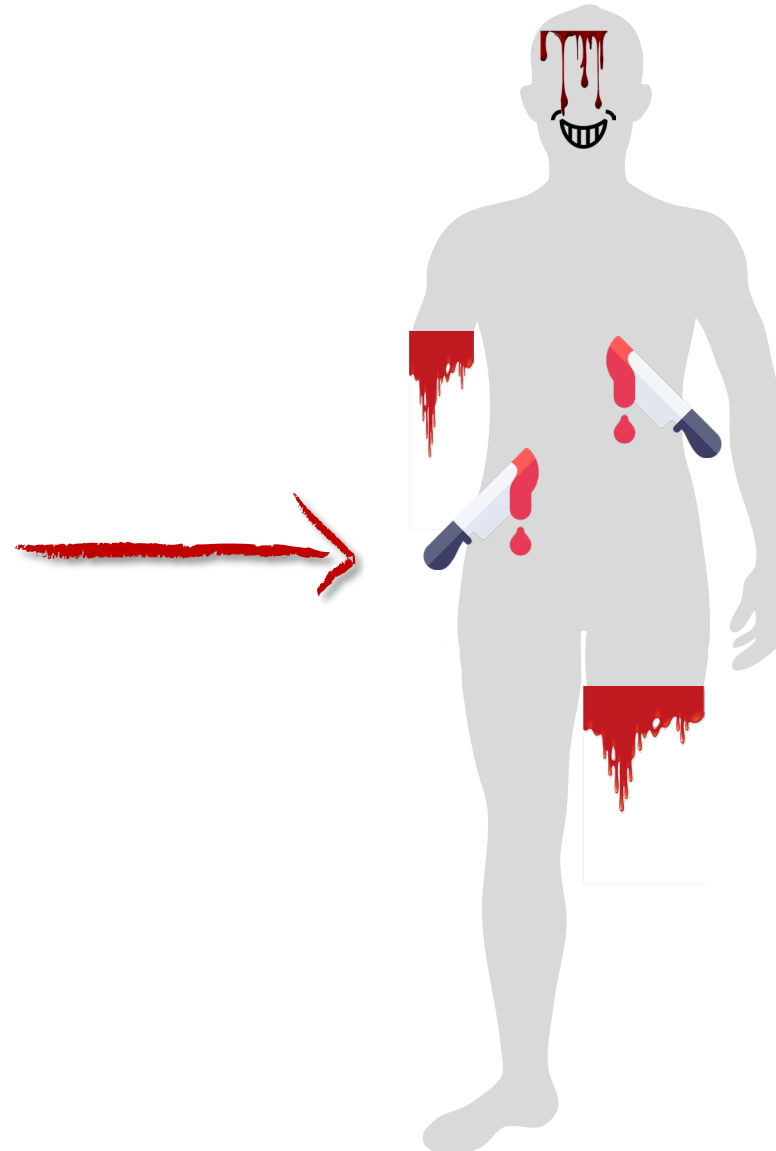
PPSB



Thrombozyten



FXIII



Bei anhaltender / erneuter Blutung fließt (fast) **Alles** wieder raus!



Erythrozyten



TXA



Fibrinogen



Plasma



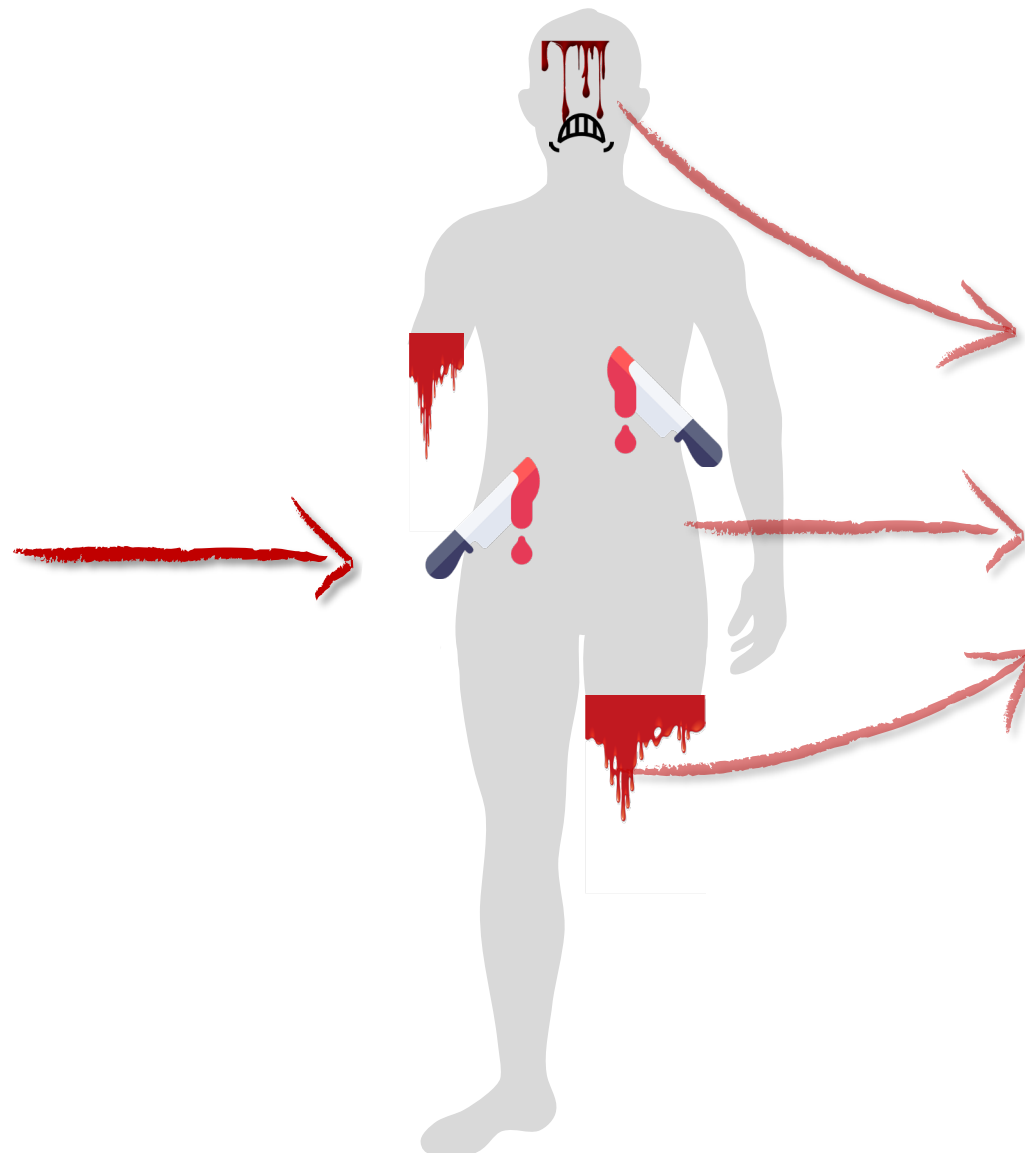
PPSB



Thrombozyten



FXIII



Erythrozyten



TXA



Fibrinogen



Plasma



PPSB



Thrombozyten



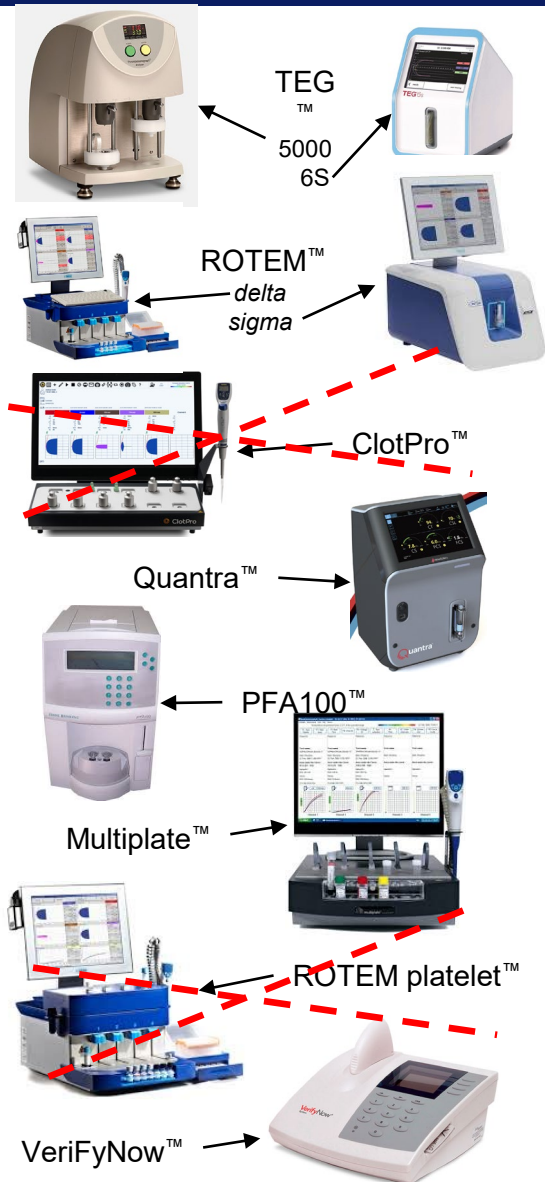
FXIII

neu / wieder / weiter bluten:
Blutverlust als
Hauptabbauweg der
Therapeutika

Derickson MJ et al. J Trauma Acute Care Surg.2018



Die viskoelastischen Tests?



Einzelmessungen:

- Messung der INR, aPTT, Anti-FXa (z.B. CoaguCheck™, Xprecia Stride™, Hemochron Jr™, I-Stat™), ACT-Bestimmung (z.B. HemoTec ACT 2™)

sekundäre Hämostase (d.h. die plasmatische Gerinnung, also die Zeit bis zum Beginn der Gerinnungsbildung, deren Geschwindigkeit, die maximale Festigkeit des Clots sowie seine Lyse)

- ViskoElastische Tests (VET): Modifikationen der ¹Thrombelastographie (HARTERT 1948), ²Resonanz-Frequenz (20-500 Hz) bzw. ³Sonorheometrie (MAULDIN 2010)

- **Thrombelastographie (TEG™)**; 1993, Hellige; Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA) TEG5000¹ TEG6S²
- **Rotationsthromboelastometrie (ROTEM™)**; 1995, Pentapharm; TEM Innovations/Werfen, München, Deutschland) ¹
- **Elastic Motion Thrombelastographie (ClotPro™)**; 2018, Hemosonics; Haemonetics Corp., München, Deutschland) ¹
Haemonetics hat für ClotPro in USA keine FDA- und in Europa keine IVDR-Zertifizierung beantragt.
- **SEER Sonorheologie (Quantra™)**; 2016; Hemosonics / Stago, vertrieben durch Keller Medical GmbH, Bad Soden, Deutschland) ³

primäre Hämostase (d.h. die Wechselwirkung der Thrombozyten untereinander und mit dem Endothel)

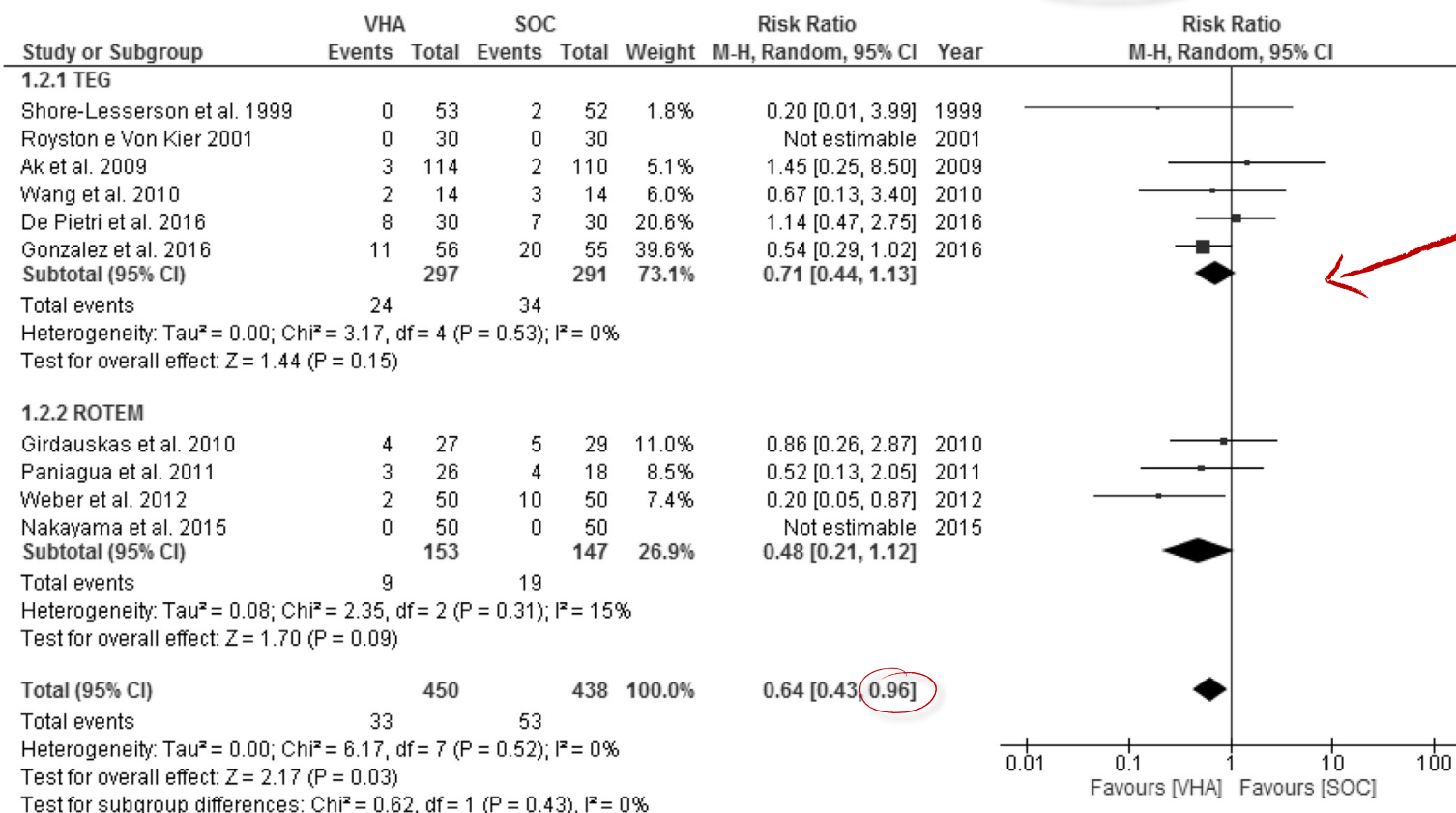
- Thrombozytenfunktionsdiagnostik:

- **Platelet Function Analyzer (PFA100™ bzw. 200™)**; KRATZER & BORN 1985; Siemens Healthcare) → Messung der Verschlusszeit;
Voraussetzung: Hkt >25% und Thrombozyten >50.000/μl *Michelson A. 2019* ⇒ **nur bedingt geeignet bei massiver Blutung**
- **Multiplate™** (Dynabyte; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) → Modifikation der Impedanzaggregometrie (CALATZIS 2004);
Voraussetzung: Thrombozyten >100.000/μl *Hanke AA et al. Eur J Med Res. 2010* ⇒ **nur bedingt geeignet bei massiver Blutung**
- **TEG Platelet Mapping™** (Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA) → Resonanz-Frequenz (TEG6s)
- **ROTEM platelet™** (TEM Innovations/ Chromology, Werfen, München, Deutschland) → Modifikation der Impedanzaggregometrie (PETRICEVIC 2016)
Werfen hat für ROTEMplatelet keine US FDA 510(k) Clearance beantragt.
- **VeriFyNow™** (Acrida; Werfen, München, Deutschland) → Messung der Lichttransmissionsaggregometrie (BORN-Test) (BORN 1962)
Voraussetzung: Hkt >30% und Thrombozyten >100.000/μl *Zulassung FDA* ⇒ **nur bedingt geeignet bei massiver Blutung**

Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of **surgical procedures**: Systematic review and meta-analysis.

Santos AS et al. J Clin Anesth 2020

electronic search for RCTs up to **June 5, 2019**; patients undergoing surgical procedures



Results: VHAs were associated to a statistically significant reduction in

- **mortality** (7.3% vs. 12.1%; RR = 0.64, p-value = 0.03),
- risk of **acute kidney injury** (10.5% vs. 17.6%; RR = 0.53, p-value = 0.005),
- **volume of red blood cells (RBCs) transfused** (MD = -1.63 U, p-value = 0.02),
- **risk of platelet transfusion** (23.9% vs. 27.3%; RR = 0.74, p-value = 0.006),
- **risk of fresh frozen plasma (FFP) transfusion** (RR = 0.57, p-value = 0.001), and
- **volume of FFP transfused** (MD = -0.90, p-value = 0.0003).

hoher **negativ-prädiktiver Wert (NPV)**

⇒ VET-Algorithmen geben Hinweise, was NICHT notwendig ist !







1.) **Koagulopathie** vermeiden



3.) an **viskoelastische Verfahren** und
Thrombozytenfunktionsdiagnostik denken



5.) an **Maschinelle AutoTransfusion** denken



7.) innerhalb von 24 Stunden nach
Blutungsstopp: **Thromboseprophylaxe** erwägen



2.) **Rahmenbedingungen** (pH, Temperatur,
ionisiertes Ca^{++}) beachten



4.) nach 1500 ml Blutverlust und anhaltender
Blutung 1g **Tranexamsäure** langsam iv.



6.) **restriktive Transfusionsindikation**
(Ziel-Hb: 6-8 g/dl, bei Massivtransfusion: 7-9 /dl)



Hemostasis = Love

Everybody talks about it,
nobody understands it.

JH Levy 2000

heiko.lier@uk-koeln.de