

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch)

**Einfluss von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen auf die  
Prognose chirurgischer Intensivpatienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Almut Veronika Grieser  
aus  
Eutin  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.H. Hartl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christopher Reithmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. C. Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2010

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Fragestellung	6
3.	Patientengut und Methodik	7
3.1	Patientengut	7
3.2	Datenerhebung	8
3.3	Definition der ausgewerteten Variablen	9
3.3.1	Aufnahmemodus	9
3.3.2	Chirurgische Fachrichtung	10
3.3.3	Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation	10
3.3.4	Multiorganversagen	13
3.3.5	Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis	14
3.3.6	Therapeutische Variablen	16
3.3.7	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	16
3.3.8	Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993-2005)	17
3.4	Statistische Verfahren	19
3.4.1	Allgemeine Überlegungen	19
3.4.2	Statistische Methoden	22
4.	Ergebnisse	26
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	26
4.2.	Univariate Analyse von Transfusions-Effekten	29
4.3	Multivariate Analyse von Transfusions-Effekten	39
5.	Diskussion	46
5.1	Methodische Probleme bei der Auswertung von monozentrischen longitudinalen Kohortenstudien	47

5.2	Transfusionsfrequenz und Letalität – der Einfluss des Krankheits- schweregrades während des Aufenthalts auf der Intensivstation	49
5.3	Transfusionsfrequenz und Verweildauer auf der Intensivstation	53
6.	Zusammenfassung	58
7.	Anhang	61
7.1.	Tabellenverzeichnis	61
7.2.	Abbildungsverzeichnis	64
8.	Literaturverzeichnis	65
9.	Danksagung	73

# 1. Einleitung

Gegenwärtig werden Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen bei schwerkranken Patienten als ein unabhängiger Prädiktor für nosokomiale Infektionen, Organversagen und ansteigende Letalität erörtert. Die kumulativen Risiken von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen sollen dabei mit der Anzahl der transfundierten Einheiten und möglicherweise auch mit den damit übertragenen Spenderleukozyten zusammenhängen<sup>1-6</sup>. Diese Hypothese beruht fast ausschließlich auf beobachtenden Kohortenstudien, die bei Patienten nach Polytrauma<sup>7-13</sup>, Verbrennungen<sup>14</sup>, herzchirurgischen Eingriffen<sup>15-18</sup> oder bei intensivpflichtigen Patienten mit gemischten Diagnosen<sup>19-24</sup> durchgeführt wurden. Die prognostische Bedeutung der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion wurde dabei unter zwei verschiedenen Aspekten analysiert, einmal hinsichtlich der Menge, die während der frühen Aufnahmephase (meist innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation) transfundiert worden war<sup>8-13, 17, 18</sup>, oder hinsichtlich der Zahl der Transfusionen, die während des gesamten Aufenthalts auf der Intensivstation erforderlich war<sup>7, 14-16, 19-24</sup>.

Im Gegensatz zu Kohortenstudien haben nur wenige randomisierte Studien den Einfluss von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen auf die Prognose schwerkranker Patienten verfolgt. Die vorliegenden kontrollierten Studien verglichen dabei restriktive mit liberalen Transfusionsstrategien. Eine Metaanalyse dieser Studien konnte jedoch keine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der Letalität, der Morbidität und der Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten finden, solange die Hämoglobin-

Konzentration über 8 - 9 mg/dl lag<sup>25</sup>. Auch bei speziellen Untergruppen (Patienten nach Polytrauma) gelang es anhand randomisierter Studien nicht, eine Verbindung zwischen der Zahl der transfundierten Einheiten und der Letalität auf der Intensivstation, der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Schwere der Organdysfunktion herzustellen<sup>26</sup>. Dazu passend ergab sich auch keine Assoziation zwischen der Transfusionsrate und der Patientenprognose, wenn der Transfusionsbedarf durch die Gabe von Erythropoetin verringert wurde<sup>27</sup>. Es ist andererseits sogar bekannt, dass die sekundäre Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt von Vorteil sein kann, wenn der Hämatokrit bei Aufnahme der Patienten weniger als 30% beträgt<sup>28</sup>.

Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den Kohortenstudien und bei den kontrollierten Studien sind nicht klar. Die Resultate der Kohortenstudien beruhen auf speziellen statistischen Techniken (Propensity Score, multivariate Regressionsanalysen), die voraussetzten, dass alle – neben der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate – zusätzlich prognostisch relevanten Variablen (sog. Confounder) in die Auswertung miteinbezogen werden<sup>29</sup>. In dieser Hinsicht könnte der Krankheitsschweregrad von besonderer Bedeutung sein.

Es ist davon auszugehen, dass die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate eine Folgeerscheinung des Krankheitsschweregrades ist (je ausgeprägter z.B. der hämorrhagische Schock ist, umso mehr Einheiten müssen transfundiert werden). Daher kann man nicht ausschließen, dass eigentlich der Krankheitsschweregrad (z.B. das Ausmaß des Schocks) die entscheidende Determinante für die Prognose ist und nicht die damit verbundene Zahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten.

Wenn bei Kohortenstudien diese möglicherweise konkurrierenden Auswirkungen des Krankheitsschweregrades nicht vollständig in die multivariaten Analysen miteinbezogen werden, kann unter Umständen die prognostische Bedeutung der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion überschätzt werden.

Eine Auswertung aller veröffentlichten Kohortenstudien zeigt, dass keine dieser Studien Risikofaktoren in die Auswertung miteinbezogen hat, die sich erst nach der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation manifestiert haben<sup>7, 8, 10, 11, 14, 15, 19-21, 24</sup>. Es ist jedoch davon auszugehen, dass solche Confounder-Variablen die mathematische Assoziation zwischen der Zahl der transfundierten Konzentrate und der Letalität beeinflussen. Derartige unabhängige Risikofaktoren bestehen hauptsächlich in dem Ausmaß und in der Dauer des Organversagens während des Aufenthaltes auf der Intensivstation<sup>30-32</sup>.

Wir führten eine retrospektive Untersuchung durch, um zu prüfen, ob der Einschluss dieser zusätzlichen Confounder-Variablen in multivariate Letalitäts-Analysen erklären könnte, warum sich die Ergebnissen der Kohorten- und der kontrollierten Studien so deutlich voneinander unterscheiden. Bei letzteren ist ja – bis auf den Einfluss der therapeutischen Manipulation - von einem von Beginn an standardisierten Letalitätsrisiko auszugehen.



## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll folgende Frage beantwortet werden:

Hat die Zahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate einen Einfluss auf die Prognose chirurgischer Intensivpatienten, insbesondere auf die Letalität und auf die Verweildauer auf der Intensivstation?

### **3. Patientengut und Methodik**

#### **3.1 Patientengut**

Die vorliegende Untersuchung wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU München, Campus Großhadern, durchgeführt. Die unter Leitung der Chirurgie stehende Station umfasst 12 Betten, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten der Klinik belegt werden. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 01.03.1993 bis zum 28.02.2005. Studienbeginn war 1993, als zur stationären Qualitätskontrolle eine auf dem Computerprogramm Microsoft ACCESS beruhende Datenbank auf der Station etabliert wurde. In dieser Datenbank wurden während des gesamten Aufenthalts eines Patienten auf der Intensivstation prospektiv eine große Anzahl physiologischer Parameter und durchgeführter Therapien sowie demographischer Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmezustand eines Patienten täglich dokumentiert. Während des zwölfjährigen Untersuchungszeitraums befanden sich 5495 Patienten auf der Intensivstation. Bei unterschiedlichen Fragestellungen wurden in der Vergangenheit diverse Subpopulationen dieser Kohorte ausgewertet. Entsprechende Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht<sup>33-35</sup> und waren bisher auch Inhalt zweier Promotionsarbeiten<sup>36, 37</sup>.

Die jetzige Arbeit wertet eine weitere Subpopulation dieser Kohorte aus. Das Patientenkollektiv dieser Untergruppe umfasste 3037 Patienten. Dabei wurden nur die Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen, die sich mindestens zwei Tage auf der Intensivstation befanden. Durch dieses Selektionskriterium wurden die

Patienten von der Auswertung ausgeschlossen, die entweder an ihrer schweren Erkrankung perakut verstarben, oder die nur eine geringfügige Krankheitsschwere aufwiesen.

Darüber hinaus wurden nur die Patienten in der Studie berücksichtigt, die nach einem chirurgischen Eingriff unmittelbar oder mit Verzögerung auf die Intensivstation aufgenommen worden waren. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die sich während des gegenwärtigen Krankenhausaufenthaltes keinem chirurgischem Eingriff unterzogen hatten oder aus internistischen Gründen aufgenommen worden waren. Gegen die retrospektive Analyse der Datenbank bestanden keine Einwände von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU.

### **3.2 Datenerhebung**

Aus der Datenbank wurden folgende Informationen für jeden Patienten gewonnen: das Alter, das Geschlecht, der Aufnahme- und der Verlegungstag von der Intensivstation, die primären Diagnosen (chirurgische Fachrichtung, schwere Sepsis<sup>38</sup>, Pneumonie<sup>39</sup>, Peritonitis<sup>40</sup>), Aufnahmezustand (Notaufnahme, Wiederaufnahme, direkte Aufnahme aus dem OP), Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, täglicher Apache-II-Score und schlechtester Apache-II-Score des Gesamtaufenthaltes, maximale Anzahl der versagenden Organe während des Intensivaufenthaltes (das Organversagen war gemäß eines modifizierten Goris Score<sup>41</sup> definiert), Blutdruck und Hämoglobin-Konzentration bei der Aufnahme, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung innerhalb der ersten 24 Stunden nach

Aufnahme, invasive Therapien während des Intensiv Aufenthaltes (Einsatz und Dauer der künstlichen Beatmung, Einsatz und Dauer der Katecholamintherapie, Einsatz und Dauer der Nierenersatztherapie, die tägliche Anzahl an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen) und der Überlebensstatus bei der Entlassung von der Intensivstation.

### **3.3 Definition der ausgewerteten Variablen**

Die für diese Untersuchung ausgewerteten Variablen basieren auf Definitionen, die bereits Gegenstand vorangegangener Dissertationen<sup>36, 37</sup> waren.

#### **3.3.1 Aufnahmemodus**

Die Aufnahme auf die Intensivstation konnte als Notaufnahme, als Wiederaufnahme und als Aufnahme unmittelbar aus dem OP erfolgen.

Eine Notaufnahme lag dann vor, wenn sich die Intensivpflichtigkeit erst im Laufe eines operativen Eingriffs entwickelte, der Patient also nicht von vorneherein für die Intensivstation angemeldet war oder wenn ein chirurgischer Patient als Notfall von der Normalstation oder von außerhalb zuverlegt wurde.

Ein Patient wurde als wiederaufgenommen bezeichnet, wenn er im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes nach der Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation wieder auf die Intensivstation aufgenommen werden musste. Wie

lange der Zeitraum zwischen den jeweiligen Intensivaufenthalten war, spielte dabei keine Rolle. Lag zwischen zwei Aufenthalten auf der Intensivstation eine Entlassung nach Hause oder in eine andere Klinik, wurde der zweite Intensivaufenthalt nicht als Wiederaufnahme gewertet. In einem solchen Fall wurde nur der erste Aufenthalt ausgewertet.

Eine Aufnahme aus dem OP lag vor, wenn ein Patient direkt vom OP auf die Intensivstation übernommen wurde, unabhängig davon, ob dies bereits präoperativ geplant war oder ob sich die Intensivpflichtigkeit erst im Rahmen einer Operation entwickelt hatte.

### **3.3.2 Chirurgische Fachrichtung**

Entsprechend ihrer Herkunft aus den verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen wurden die Patienten in allgemeinchirurgische, thoraxchirurgische, gefäßchirurgische und unfallchirurgische eingeteilt. Auch eine Kombination aus mehreren chirurgischen Fachrichtungen war möglich.

### **3.3.3 Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Die Schwere der Erkrankung wurde durch den Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) als Maß für die Homöostasestörung eines

Patienten unabhängig von der Ätiologie seiner Erkrankung abgebildet. Dieser Score wurde erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellt<sup>42</sup>. Er wurde primär als Aufnahme-Score entwickelt, kann aber auch täglich bestimmt und so zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Der Apache-II-Score setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen:

1. Erfassung von 12 klinischen Parametern. Eingang in die Berechnung findet der in einem Zeitraum von 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Messwert. Die einzelnen Werte werden mit 0-4 Punkten gewichtet (Acute Physiology Score, APS (Tab. 1))
2. Erfassung des Alters (Tab. 2)
3. Erfassung chronischer Vorerkrankungen. Berücksichtigt werden schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Bei schwerer Organdysfunktion oder Immuninsuffizienz (Definition Tab. 3), die bereits vor Krankenhausaufnahme vorliegen müssen, werden zusätzlich täglich vergeben:  
2 Punkte bei einem elektiven chirurgischen Eingriff  
5 Punkte bei notfallchirurgischen Eingriffen oder bei nicht operierten Patienten (Chronic Health Evaluation, CHE (Tab. 3)).

Tabelle 1:

Acute Physiology Score (APS)

<b>Physiologische Parameter</b>	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
mittl. art. Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO <sub>2</sub> (mmHg) wenn FIO <sub>2</sub> ≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO <sub>2</sub> (mmHg) wenn FIO <sub>2</sub> <0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow-Coma-Score									

\* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist

Tabelle 2:

Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score

<b>Alter</b>	<b>Punkte</b>
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Tabelle 3:

Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion

Leber	biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/-enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Die Summe aus APS, CHE und den Punkten für das Alter ergibt den Apache II Score. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 71.

Der Apache-II-Score war Grundlage von zwei Variablen, zum einen für den Wert, der in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt wurde, und zum anderen für den schlechtesten Wert während des stationären Aufenthaltes.

### 3.3.4 Multiorganversagen

Beim Multiorganversagen wurde die maximale Anzahl der im Verlauf des Aufenthalts versagenden Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Kreislauf, ZNS und Gerinnung gewertet. Die Organsysteme konnten dabei nacheinander oder zugleich betroffen sein. Ein Multiorganversagen wurde erst ab dem zweiten Aufenthaltstag



berücksichtigt, um akute postoperative physiologische Reaktionen, wie z.B. Ateminsuffizienz wegen Narkoseüberhang, auszuschließen.

Die Kriterien für das Versagen der jeweiligen Organe gehen aus Tabelle 4 hervor (Definition nach einem modifizierten Goris-Score<sup>41</sup>):

Tabelle 4:

Kriterien für das Organversagen

Lunge	Maschinelle Beatmung ab dem 2. Aufenthaltstag
Niere	Akuter Anstieg des Kreatinin >2,0mg/dl
Leber	Bilirubin >2,0mg/dl und (Quick <60% oder Cholinesterase <1500mU/ml oder Glutamatdehydrogenase >7mU/ml oder Transaminasen >4mU/ml)
Kreislauf	Katecholaminpflichtigkeit trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution
ZNS	Akute und schwere psychische Veränderungen oder Koma
Gerinnung	Quick <60% oder PTT >45sec oder Thrombozyten <100.000/mm <sup>3</sup>

### 3.3.5 Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis

Die Diagnose Pneumonie wurde bei einem radiologisch nachgewiesenen, neu aufgetretenen oder zunehmenden Infiltrat in der Lunge plus mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt<sup>39</sup> :

- purulentes Trachealsekret

- Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
- Leukozyten  $>12.000/\text{mm}^3$  oder  $<4.000/\text{mm}^3$

Als Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis, die meist nicht primär, sondern als Komplikation eines intraabdominellen Eingriffs auftrat, galten entweder makroskopisch Eiter oder Stuhl im Bauchraum oder ein abdominaler Keimnachweis, hervorgerufen durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle. Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein<sup>40</sup>.

Für die Diagnose einer schweren Sepsis mussten folgende Kriterien erfüllt sein<sup>38</sup>:  
Neu aufgetretenes Versagen mindestens eines Organsystems (bzgl. der Definition Organversagen vgl. 3.3.4) sowie ein vermuteter oder nachgewiesener entzündlicher Fokus und die Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $>90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$
- Leukozyten  $>12.000/\text{mm}^3$  oder  $<4.000/\text{mm}^3$  oder  $>10\%$  Stabkernige

Eine Pneumonie, Peritonitis oder schwere Sepsis konnten bereits bei Aufnahme bestehen oder im Behandlungsverlauf hinzutreten.

### **3.3.6 Therapeutische Variablen**

Folgende Therapien, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation durchgeführt und dokumentiert worden waren, wurden in die Studie mit aufgenommen:

- a) Die Notwendigkeit und die Dauer einer künstlichen invasiven Beatmung bei Lungenversagen wurden bestimmt. Die Beatmungsdauer wurde dabei in Tagen angegeben.
- b) Zur Beurteilung des Ausmaßes eines Herz-Kreislaufversagens wurden die Notwendigkeit und die Dauer der Katecholaminpflichtigkeit eines Patienten in Tagen bestimmt. Die Art und die Dosierung der verabreichten Katecholamine wurden nicht berücksichtigt.
- c) Unter dem Überbegriff Nierenersatztherapie wurden die drei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren Hämofiltration, Hämodiafiltration und Hämodialyse zur Therapie des akuten oder chronischen Nierenversagens zusammengefasst. Auch hier wurden wieder sowohl die Notwendigkeit als auch die Anzahl der Tage, an denen eines dieser drei Verfahren angewandt wurde, berechnet.

### **3.3.7 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Während des Beobachtungszeitraums wurde die Gabe von Erythrozytenkonzentraten gewöhnlich dann in Betracht gezogen, wenn die

Hämoglobin-Konzentration unter 8-9 mg/dl fiel. Niedrigere Konzentrationen wurden bei den unter 40jährigen Patienten toleriert, wohingegen bei kardialen Hochrisikopatienten eine Hämoglobin-Konzentration von ca. 10 mg/dl angestrebt wurde. Das Durchschnittsalter der transfundierten Konzentrate betrug etwa 30 Tage.

Die Transfusionspflichtigkeit und die Anzahl der während des Aufenthalts auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden zur Beschreibung therapeutischer Maßnahmen in die multivariaten Analysen mit aufgenommen. Dabei wurde bei der Anzahl unterschieden zwischen der Gesamtzahl der Erythrozytenkonzentrate, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation transfundiert worden war, und der maximalen Anzahl an Erythrozytenkonzentraten, die während des Aufenthaltes an einem einzigen Tag verabreicht worden war. Zusätzlich wurde auch untersucht, ob ein dosisabhängiger Effekt der Erythrozytenkonzentrate auf die Prognose der chirurgischen Intensivpatienten zu verzeichnen war.

### **3.3.8 Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993 - 2005)**

Eine Vielzahl neuer therapeutischer Strategien, die in kontrollierten Studien bei Intensivpatienten zu einer Verbesserung von Morbidität und Letalität geführt hatten, wurde zwischen 1999 und 2002 nach und nach in die intensivmedizinische Standardversorgung aufgenommen<sup>43</sup>. Im wesentlichen handelte es sich dabei um Modifikationen der Indikationsstellung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, des Leukozytengehalts der Erythrozytenkonzentrate, der Sedierungsschemata, der

Schocktherapie, der Einstellung der Blutzuckerkonzentration, der Beatmungsschemata, der adjuvanten Therapie von Patienten im septischen Schock und der Antimykotika-Therapie<sup>44-52</sup>.

Zwei Modifikationen verdienen eine besondere Darstellung. So wurden ab 2002 Bluttransfusionen erst bei Hämoglobinwerten von weniger als 7g/dl verabreicht. Dieses Konzept vermag - wie Herbert et al. in ihrer Studie zeigen konnten<sup>44</sup> - die Krankenhausletalität, die Rate an kardialen Komplikationen und das Ausmaß des Mehrfachorganversagens bei Intensivpatienten signifikant zu senken. Bereits im Oktober 2000 wurden in Bayern leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate als Transfusionsstandard eingeführt. Diese Modifikation verringert die Letalität und die Zahl an Fieberschüben bzw. die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie nach Bluttransfusionen signifikant, wie im Rahmen einer Studie an 15.000 kanadischen Intensivpatienten nachgewiesen werden konnte<sup>46</sup>.

Aktiviertes Protein C wurde für die Routine-Therapie von septischen chirurgischen Patienten nicht eingesetzt. Grund dafür war, dass die PROWESS-Studie bei chirurgischen Patienten mit schwerer Sepsis (insbesondere bei intraabdominalem Infektionsherd) keine Verbesserung der Prognose zeigen konnte<sup>53, 54</sup>, und dass es durch die Behandlung mit aktiviertem Protein C gerade bei postoperativen Patienten verstärkt zu Blutungskomplikationen kommen kann<sup>55</sup>.

Die therapeutischen Prinzipien bezüglich der chirurgischen und antibiotischen Therapie von chirurgischen Komplikationen und Infektionen blieben während des Untersuchungszeitraums gleich. Auch bei der Organisation und dem Management auf der Intensivstation gab es während des Studienzeitraums keine Änderungen.

Damit konnten verzerrende Einflüsse durch Veränderungen der Abläufe auf der Intensivstation oder der Aufnahme- bzw. Entlassungskriterien ausgeschlossen werden.

### **3.4 Statistische Verfahren**

#### **3.4.1 Allgemeine Überlegungen**

Um den Einfluss von therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von Beobachtungsstudien untersuchen zu können, sind spezielle statistische Verfahren notwendig. Zentraler Punkt der Auswertung ist es dabei, den Einfluss der interessierenden Therapie auf die Prognose mit den Einflüssen konkurrierender Variablen (sog. Confoundern) abzugleichen (zu adjustieren).

Derartige Confounder wirken praktisch immer im Hintergrund. Diese Confounder-Variablen können, wenn man sie in der Analyse nicht berücksichtigt, zu völlig falschen Schlussfolgerungen in Bezug auf die eigentlich interessierende Einflussgröße führen. Confounder sind Größen, die sowohl mit der zu untersuchenden Einflussgröße, als auch mit der beobachteten Zielgröße in Wechselbeziehung stehen können. In unserem Datensatz war es beispielsweise so, dass Patienten in einem gesundheitlich schlechteren Zustand oder mit bestimmten Komplikationen eher Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekamen als Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand. Diese möglichen Assoziationen mussten wir bei der Analyse beachten. Ohne Berücksichtigung dieser Confounder-Variablen kann auf keinen Fall auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Transfusion

von Erythrozytenkonzentraten und der abhängigen Zielvariablen (in unserem Fall Letalität auf der Intensivstation) geschlossen werden. Deshalb mussten wir den potentiellen Einfluss der Erythrozytenkonzentratgabe an diese Confounder-Variablen adjustieren. Diese Adjustierung ist durch spezielle statistische Verfahren möglich. Wir berücksichtigten dabei folgende Confounder-Variablen:

- Basisvariablen: Alter, Geschlecht, Aufnahmezustand, chirurgische Fachrichtung,
- intensivmedizinisch relevante Erkrankungen: Sepsis, Pneumonie, Peritonitis
- Krankheitsschweregrad am Tag der Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation  
(Apache II Score, Notwendigkeit einer invasiven Therapie zur Unterstützung der Organfunktion)
- Behandlungsdatum (vor/nach Einführung neuer adjuvanter Therapien, also vor/nach 2002)
- Maximale Zahl der versagenden Organe während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Notwendigkeit einer Beatmungstherapie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Bei Beobachtungsstudien ist eine Randomisierung hinsichtlich der therapeutischen Variable sowie eine Standardisierung hinsichtlich der Confounder-Variablen nicht möglich. Diese Möglichkeit besteht klassischerweise nur in sog. kontrollierten

Studien. Bei Beobachtungsstudien ist in der Regel die Zuordnung zur unterschiedlichen Therapie auch mit einer unterschiedlichen Verteilung der Confounder-Variablen verbunden. Um die unterschiedliche Verteilung der Confounder-Variablen im Hinblick auf die Prognose berücksichtigen zu können, stehen bei binären Zielgrößen (also Versterben oder Überleben) zwei verschiedene statistische Verfahren zu Verfügung. Neben der klassischen multivariaten Analyse besteht auch die Möglichkeit einen sog. Propensity Score zu verwenden. Dieser wurde 1983 von Rosenbaum und Rubin eingeführt und wird seit einigen Jahren häufig in der medizinischen Literatur verwendet. Der Propensity Score gibt die (geschätzte) bedingte Wahrscheinlichkeit wieder, in Abhängigkeit von den Confounder-Variablen eine bestimmte Behandlung - in unserem Fall Transfusion von Erythrozytenkonzentraten – erhalten zu haben. Der Propensity Score ist ein Balancing Score.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen der multivariaten Analyse und der Adjustierung mit Hilfe eines Propensity Score besteht darin, dass erstere für alle Confounder adjustiert, wobei dann die Interaktionen zwischen allen Einflussgrößen (interessierende Variable und Confounder) und dem Ereignis (Tod) genauer betrachtet werden. Dagegen ist bei der Propensity Score Analyse nur der summarische Zusammenhang zwischen allen Confoundern (zusammengefasst als Propensity Score) und der interessierenden Variablen (in unserem Fall Erythrozytenkonzentratgabe „ja/nein“) von Interesse. Der Nachweis eines unabhängigen Erythrozytenkonzentrat-Effektes erfolgt dann dadurch, dass dieser (potentielle) Effekt nur noch an den Propensity Score eines Patienten adjustiert wird.



Als Nachteil ist aufzuführen, dass der Propensity Score, wie auch die klassische Regressionsanalyse, nur für bekannte und beobachtete Confounder adjustieren kann. Eine therapeutische Sicherheit, die der von prospektiven randomisierten klinischen Studien entspricht, kann allerdings weder durch Adjustierung nach Propensity Score noch multivariat (durch Adjustierung nach den einzelnen Confoundern) erreicht werden. Grund hierfür ist, dass unbeobachtete Kovariablen, die nicht in den vorliegenden Datensätzen verfügbar sind, ebenfalls Störgrößen sein können. In unserer Studie haben wir uns gegen die Verwendung eines Propensity Scores und für die klassische Regressionsanalyse entschieden, da die Zahl der Ereignisse (Todesfälle) mehr als zehnfach größer war als die Anzahl der berücksichtigten Confounder-Variablen. In diesem Fall ist die Regressionsanalyse hinsichtlich der Berücksichtigung der Confounder dem Propensity Score überlegen<sup>29</sup>.

### **3.4.2 Statistische Methoden**

Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob sich die Letalität und Liegedauer der Patienten, die während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhalten hatten, signifikant von der Letalität und Liegedauer der Patienten unterschied, bei denen das nicht so war.

Eine Abschätzung der nötigen Stichprobengröße ergab, dass etwa 3000 Intensivpatienten (angenommenen Letalitätsrate: 15%) erforderlich waren, um einen 4-5%igen absoluten Anstieg der Letalität bei einem Signifikanzniveau von 5% und mit einer Power von 80% nachweisen zu können. Eine 4-5%ige Letalitätserhöhung

wurde gewählt, da ein entsprechender Anstieg der Letalität bei schwerkranken Patienten nach mehr als zwei Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen beobachtet worden war<sup>24</sup>.

Kategoriale Variablen wurden in Prozent und kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) angegeben. Für alle Variablen der Studie wurden deskriptive Statistiken ermittelt. Abhängige Variablen waren die „Letalität auf der Intensivstation“ und die „Verweildauer auf der Intensivstation“. Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden bei binären Variablen (Letalität) mit einem Chi Quadrat Test durchgeführt, bei kontinuierlichen Variablen mittels Wilcoxon-Test, und mittels log-Rank Test (Kaplan Meier Verfahren), wenn das Risiko, zu einem bestimmten postoperativen Zeitpunkt noch auf der Intensivstation zu sein, analysiert wurde.

Univariate logistische Regressionsanalysen kamen zur Anwendung, um Veränderungen der Letalität in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate zu untersuchen. Um die univariaten Auswirkungen der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate auf die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation feststellen zu können, verwendeten wir ein Cox-Regressions-Modell, das auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet wird. Die Patienten, die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verstarben, wurden dabei aus der Untersuchung bzgl. der Aufenthaltsdauer ausgeschlossen. Dadurch wurde der Einfluss von Störgrößen vermieden, die eine parabolische Auswirkung auf die Aufenthaltsdauer der gesamten Kohorte gehabt hätten. Die proportionale Hazard Hypothese wurde für jede Kenngröße geprüft.

Auch alle Confounder-Variablen waren Gegenstand von univariaten Untersuchungen hinsichtlich der Letalität und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Verschiedene kontinuierliche Variablen schlossen Ausreißer ein, die eine nicht-lineare Auswirkung auf das Überleben bzw. die Aufenthaltsdauer andeuteten. Diese Variablen wurden in verschiedene Kategorien mit einer linearen Auswirkung auf die Letalität/ Aufenthaltsdauer eingeteilt. Die Festlegung der Grenzen für den Effekt der kategorisierten linearen Variablen auf die Letalität/ Aufenthaltsdauer erfolgte mit Hilfe des maximalen  $\text{Chi}^2$  der Regressions- bzw. log-rank Statistik.

Die in der univariaten Untersuchung mit der Letalität/Aufenthaltsdauer verbundenen Variablen ( $p < 0.2$ ) wurden in ein multivariates logistisches Regressionsmodell bzw. Cox-Modell eingegeben, um das adjustierte Odds Ratio (OR) bzw. Hazard Ratio (HR) und zugehörige 95%- Konfidenzintervalle (KI) bezüglich der Zahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten abzuschätzen. Der Aufnahmezeitpunkt („nach/vor 2002“) wurde ebenfalls mittels einer univariaten Untersuchung analysiert, da verschiedene neue adjuvante Therapien zwischen 1999 und 2002 eingeführt worden waren. Dazu zählten die ausschließliche Gabe von Leukozyten-reduzierten-Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und eine grundsätzlich zurückhaltendere Transfusionspolitik. Diese therapeutischen Maßnahmen können möglicherweise die Letalität und Morbidität von schwerkranken Patienten verringern<sup>6, 43</sup>.

Um abzuschätzen, in wieweit die Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion auf die abhängigen Variablen auch vom Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation abhingen, wurden zwei

verschiedene Modelle durchgerechnet. In einem Modell war der Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation als Confounder-Variable berücksichtigt, in dem anderen Modell nicht.

Die statistischen Analysen wurde mit einem SPSS Package durchgeführt (Version 13.0.1, 2003 by SPSS Inc. Cary, NC, USA).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Während des zwölfjährigen Zeitraums erfüllten 3037 Patienten, die länger als einen Tag auf der Intensivstation waren, die Einschlusskriterien. Das Durchschnittsalter betrug  $63,5 \pm 15,8$  Jahre. 65,9% der Patienten waren männlich. Notfallmäßig wurden 50,4% der Fälle aufgenommen, 79,1% kamen direkt aus dem OP, und der Anteil der Wiederaufnahmen lag bei 9,7%.

Allgemeinchirurgische Eingriffe (53,6%) machten den größten Anteil aus. 20,2% der Patienten verteilten sich auf die gefäßchirurgische, 13,5% auf die thoraxchirurgische, 11,1% auf die unfallchirurgische und 1,5% auf andere chirurgische Fachrichtungen. Der Mittelwert des Apache-II-Scores während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme lag bei  $13,5 \pm 6,7$  Punkten. Innerhalb dieses Zeitraums benötigten 43,7% der Patienten eine künstliche Beatmung. Dieser Prozentsatz stieg auf 74,1%, wenn man den gesamten Intensivaufenthaltszeitraum betrachtete. 13% der Patienten hatten bei Aufnahme einen systolischen Blutdruck von  $< 80$  mm/Hg und 12 % ein Hämoglobin von  $< 8$  g/dl.

Bei den beatmungspflichtigen Patienten war eine invasive Beatmung im Durchschnitt an  $11,9 \pm 23,9$  Tagen notwendig. Nur wenige Patienten benötigen während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme (4,6%) oder während des ganzen Aufenthaltes auf der Intensivstation (10,3%) eine Nierenersatztherapie. Sie wurde für  $15,2 \pm 24,6$  Tage angewandt. 58,7 % benötigten während des Aufenthaltes auf der

Intensivstation eine Katecholamintherapie. Katecholamine wurden im Durchschnitt für  $9,3 \pm 16,7$  Tagen gegeben.

Bei Aufnahme oder während des Aufenthaltes auf der Intensivstation litten 20,3% der Patienten an einer Pneumonie, 10,2% an einer Peritonitis und 19,3% an einer schweren Sepsis. Der schlechteste Apache-II-Score während des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug  $19,9 \pm 9,2$  Punkte. In 75,1% der Fälle war der Apache-II-Score während des Aufenthaltes auf der Intensivstation höher als bei der Aufnahme. Durchschnittlich versagten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation  $2,3 \pm 2,0$  Organe. Der Mittelwert der Aufenthaltsdauer betrug  $14,3 \pm 25,2$  Tage, und 20,1 % der Patienten verstarben auf der Intensivstation.

Der Einfluss der Transfusionsfrequenz auf die Aufenthaltsdauer wurde nur bei den überlebenden Patienten analysiert. Die Charakteristiken dieser Patienten-Subgruppe sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5

Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschwere bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei 2428 überlebenden Patienten

Alter	62.3±16.0
Geschlecht (% männlich)	65.5
<u>AUFNAHMESTATUS</u>	
Notaufnahme (%)	46.5
Wiederaufnahme (%)	8.6
Sofortige Aufnahme aus dem OP (%)	81.6
<u>CHIRURGISCHE FACHRICHTUNGEN</u>	
- allgemeinchirurgisch (%)	52.9
- thoraxchirurgisch (%)	13.5
- gefäßchirurgisch (%)	20.1
- unfallchirurgisch (%)	12.0
- kombiniert (%)	1.5
Apache II Score am Aufnahmetag	11.6±5.0
Künstliche Beatmung am Aufnahmetag (%)	34.5
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag (%)	1.3
Blutdruck ≤ 80mmHg bei Aufnahme (%)	10.9
Hämoglobin < 8g/dl bei Aufnahme (%)	10.4
Pneumonie (%)	13.5
Peritonitis (%)	4.7
Schwere Sepsis (%)	9.2
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	5.2±14.3
Dauer der Katecholamintherapie (in Tagen)	2.6±7.2
Dauer der Nierenersatztherapie (in Tagen)	0.6±5.8
Schlechtester Apache II Score	16.7±6.5
Maximale Anzahl versagender Organe	1.6±1.6

Verglichen mit dem Gesamtkollektiv war der Krankheitsschweregrad der Überlebenden bei Aufnahme bedeutend geringer ( $p < 0,001$  für die Aufnahme-Variablen). Dies lässt sich anhand der kleineren Werte beim Aufnahme-Apache-II-Score, der Häufigkeit der künstlichen Beatmung und der Nierenersatztherapie am Aufnahmetag oder der Häufigkeit des systolischen Blutdrucks von  $\leq 80$  mm/Hg und des Hämoglobins von  $< 8$  g/dl bei Aufnahme erkennen.

#### **4.2 Univariate Analyse von Transfusions-Effekten**

59,0 % der Patienten erhielten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation Erythrozytenkonzentrate. Diese Patienten bekamen im Durchschnitt  $8,7 \pm 14,6$  Einheiten transfundiert. Um die univariate Assoziation zwischen der Zahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und der Letalität zu untersuchen, wurden drei verschiedene Vergleiche durchgeführt. Einmal wurden Patienten, die keine Transfusionen erhalten hatten, mit Patienten verglichen, die mindestens eine Konserve transfundiert bekommen hatten (Tabellen 6 und 7). Beim zweiten Vergleich wurden die Charakteristika der Patienten auf die Gesamtzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Konzentrate bezogen (Tabellen 8 und 9), während beim dritten Vergleich die maximale, an einem Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreichte Zahl der Konzentrate mit den Charakteristika in Beziehung gesetzt wurde (Tabellen 10 und 11).



Tabelle 6

Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschwere bei Aufnahme, eingeteilt nach dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten

	Transfusionsstatus		p-Wert
	nein	ja	
Anzahl der Patienten	1244	1793	
Alter	62.8±16.6	64.0±15.2	.038
Geschlecht (% männlich)	67.6	64.7	.088
<u>Aufnahmestatus</u>			
Notaufnahme (%)	39.8	57.8	<.001
Wiederaufnahme (%)	8.3	10.7	.030
Sofortige Aufnahme aus dem OP (%)	83.5	76.0	<.001
<u>CHIRURGISCHE FACHRICHTUNGEN</u>			
- allgemeinchirurgisch (%)	54.7	52.9	.331
- thoraxchirurgisch (%)	14.3	13.0	.298
- gefäßchirurgisch (%)	19.4	20.7	.383
- unfallchirurgisch (%)	10.2	11.8	.179
- kombiniert (%)	1.4	1.6	.578
Apache II Score am Aufnahmetag	11.7±5.6	14.8±7.2	<.001
Künstliche Beatmung am Aufnahmetag (%)	31.9	51.9	<.001
Nierenersatztherapie (%)	0.3	7.6	<.001
Blutdruck ≤ 80mmHg bei Aufnahme (%)	7.8	16.5	<.001
Hämoglobin < 8g/dl bei Aufnahme (%)	4.0	17.5	<.001
Pneumonie (%)	9.6	27.6	<.001
Peritonitis (%)	3.5	14.8	<.001
Schwere Sepsis (%)	5.7	28.7	<.001

Tabelle 7

Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, eingeteilt nach dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten

	Transfusionsstatus		p-Wert
	nein	ja	
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	2.1±3.5	13.5±26.5	<.001
Dauer der Katecholamintherapie (in Tagen)	1.5±2.9	8.2±17.0	<.001
Dauer der Nierenersatztherapie (in Tagen)	0.1±0.4	2.6±11.8	<.001
Schlechtester Apache II Score	15.5±6.9	23.0±9.4	<.001
Maximale Anzahl versagender Organe	1.4±1.5	3.0±2.1	<.001

Allein der Bedarf an Transfusionen an sich war bereits mit einem höheren Alter und mit einer ausgeprägteren Krankheitsschwere am Aufnahmetag sowie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation assoziiert.

Tabelle 8

Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschweregrad bei Aufnahme, eingeteilt entsprechend der gesamten Anzahl an während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten

	Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten				p-Wert
	1 - 2	3 - 4	5 - 8	> 8	
Anzahl der Patienten	676	345	301	471	
Alter	64.3±15.6	63.4±15.2	64.3±15.2	63.8±14.6	.610
Geschlecht (% männlich)	60.7	60.6	64.7	73.5	<.001
<u>Aufnahmestatus</u>					
Notaufnahme (%)	50.1	56.2	60.8	68.4	<.001
Wiederaufnahme (%)	9.6	11.3	8.3	13.4	.122
Sofortige Aufnahme aus dem OP (%)	83.6	75.4	71.4	68.6	<.001
<u>Chirurgische Fachrichtung</u>					
- allgemeinchirurgisch (%)	49.6	53.6	49.8	59.0	.007
- thoraxchirurgisch (%)	13.0	14.4	13.0	11.9	.611
- gefäßchirurgisch (%)	20.1	18.6	25.2	20.4	.514
- unfallchirurgisch (%)	16.0	12.2	10.6	6.2	<.001
- kombiniert chirurgisch (%)	1.3	1.2	1.3	2.5	.120
Apache II Score am Aufnahmetag	13.1±5.8	13.7±6.9	15.9±7.8	17.2±8.0	<.001
Künstliche Beatmung am Aufnahmetag (%)	41.1	48.7	54.5	68.2	<.001
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag (%)	1.6	2.3	5.3	21.7	<.001
Blutdruck ≤ 80mmHg bei Aufnahme (%)	12.3	15.7	16.3	23.4	<.001
Hämoglobin < 8g/dl bei Aufnahme (%)	10.6	19.5	20.3	23.6	<.001
Pneumonie (%)	13.0	20.0	32.0	51.5	<.001
Peritonitis (%)	4.7	11.9	13.0	32.8	<.001
Schwere Sepsis (%)	10.0	20.9	29.0	61.1	<.001

Tabelle 9

Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere, eingeteilt entsprechend der gesamten Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten

	Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten				p-Wert
	1 - 2	3 - 4	5 - 8	> 8	
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	4.1±9.3	7.5±14.4	11.1±14.0	33.0±41.7	<.001
Dauer der Katecholamintherapie (in Tagen)	2.4±5.1	3.9±7.0	6.8±9.0	20.7±27.6	<.001
Dauer der Nierenersatztherapie (in Tagen)	0.1±0.6	0.2±1.1	0.7±2.4	9.3±21.6	<.001
Schlechtester Apache II Score	18.1±7.0	20.6±8.1	25.2±8.9	30.6±8.1	<.001
Maximale Anzahl versagender Organe	1.8±1.6	2.5±1.8	3.4±1.8	4.9±1.4	<.001

Für praktisch alle Variablen, die den Krankheitsschweregrad bei der Aufnahme bzw. während des Aufenthaltes auf der Intensivstation anzeigten, fanden wir, dass eine Zunahme der summarischen Transfusionsfrequenz während des Aufenthaltes mit einer Zunahme des Krankheitsschweregrades assoziiert war. Ein praktisch identisches Bild ergab sich, wenn die maximale, an einem einzigen Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Anzahl an Konzentraten analysiert wurde (Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10

Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschweregrad bei Aufnahme, eingeteilt entsprechend der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreichten Anzahl an Erythrozytenkonzentraten.

	Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat- Einheiten			p-Wert
	1 - 2	3 - 4	> 4	
Anzahl der Patienten	1185	364	244	
Alter	64.9±15.1	63.0±15.0	61.4±15.4	<.001
Geschlecht (% männlich)	63.1	65.0	72.1	.022
<u>Aufnahmestatus</u>				
Notaufnahme (%)	54.9	64.0	63.1	.001
Wiederaufnahme (%)	10.0	12.1	11.9	.267
Sofortige Aufnahme nach dem OP (%)	77.8	73.6	70.9	.009
<u>Chirurgische Fachrichtungen</u>				
- allgemeinchirurgisch (%)	51.3	54.7	57.8	.056
- thoraxchirurgisch (%)	13.2	14.0	10.2	.501
- gefäßchirurgisch (%)	20.1	20.9	23.8	.247
- unfallchirurgisch(%)	14.2	8.2	5.3	<.001
- kombiniert chirurgisch (%)	1.2	2.2	2.9	.035
Apache II Score am Aufnahmetag	14.0±6.6	15.3±6.8	18.0±9.1	<.001
Künstliche Beatmung am Aufnahmetag (%)	44.9	64.0	68.0	<.001
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag (%)	3.3	15.1	17.6	<.001
Blutdruck ≤ 80mmHg bei Aufnahme (%)	13.7	20.1	25.0	<.001
Hämoglobin < 8 g/dl bei Aufnahme (%)	11.0	25.0	37.2	<.001
Pneumonie (%)	23.0	34.4	39.9	<.001
Peritonitis (%)	10.3	20.7	28.4	<.001
Schwere Sepsis (%)	20.7	37.7	53.9	<.001

Tabelle 11

Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere, eingeteilt entsprechend der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreichten Anzahl an Erythrozytenkonzentraten.

	Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat- Einheiten			p-Wert
	1 - 2	3 - 4	> 4	
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	9.8±20.6	19.4±33.4	22.8±35.2	<.001
Dauer der Katecholamintherapie (in Tagen)	5.2±11.3	13.4±23.1	15.1±24.3	<.001
Dauer der Nierenersatztherapie (in Tagen)	0.7±4.1	4.9±14.7	8.7±23.8	<.001
Schlechtester Apache II Score	21.1±8.6	25.1±9.4	29.6±9.3	<.001
Maximale Anzahl versagender Organe	2.4±1.9	3.6±2.0	4.7±1.5	<.001

Somit fanden wir eine signifikante Assoziation zwischen der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (sowohl summarisch als auch bei den täglichen Maxima) und dem Krankheitsschweregrad bei der Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Diese Assoziationen machen es wahrscheinlich, dass auch eine Beziehung zwischen der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der Prognose (Letalität, Verweildauer auf der Intensivstation) bestand.

Bei der univariaten Analyse (ohne Berücksichtigung von Confoundern) zeigte die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten eine starke Assoziation mit der Letalität auf der Intensivstation (ansteigend von 5 %, wenn keine

Erythrozytenkonzentrat-Einheiten transfundiert wurden, bis zu 60 %, wenn mehr als 8 Einheiten transfundiert werden mussten) und mit der Verweildauer auf der Intensivstation bei den überlebenden Patienten (ansteigend von 6 auf bis zu 44 Tagen) (Abbildung 1 bis 4).

#### Abbildung 1

Univariate Assoziation zwischen der gesamten, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Letalität auf der Intensivstation ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)

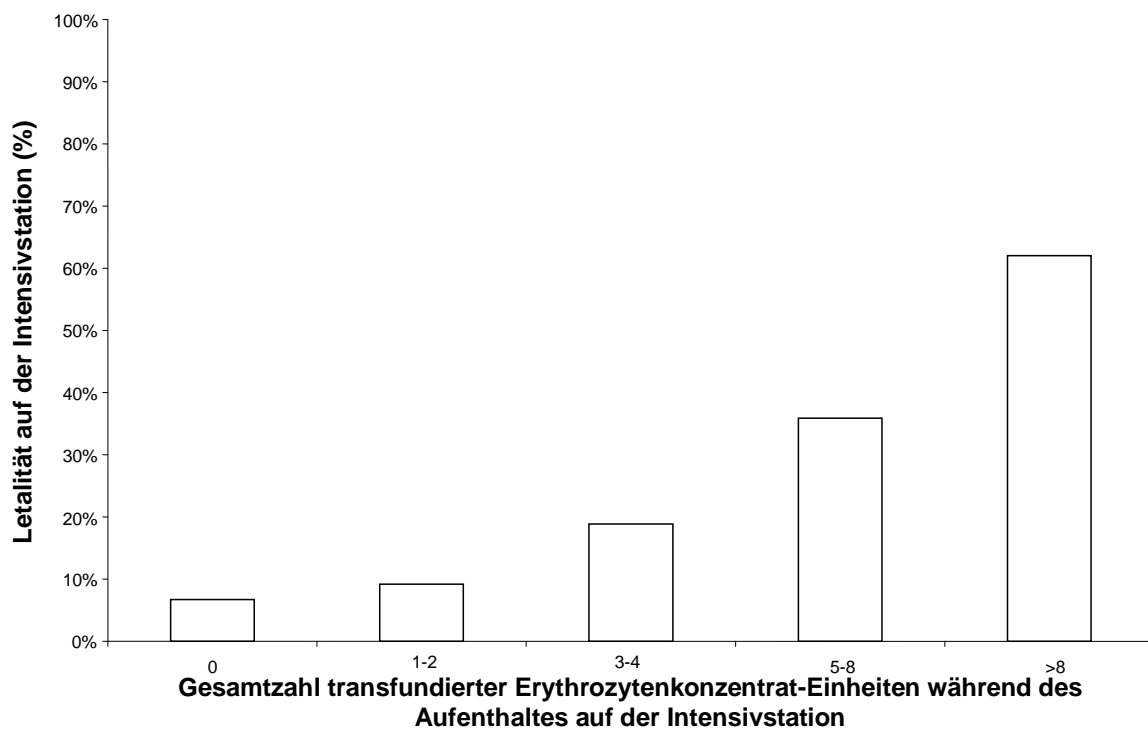


Abbildung 2

Univariate Assoziation zwischen der gesamten, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Liegedauer auf der Intensivstation bei den überlebenden Patienten ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)

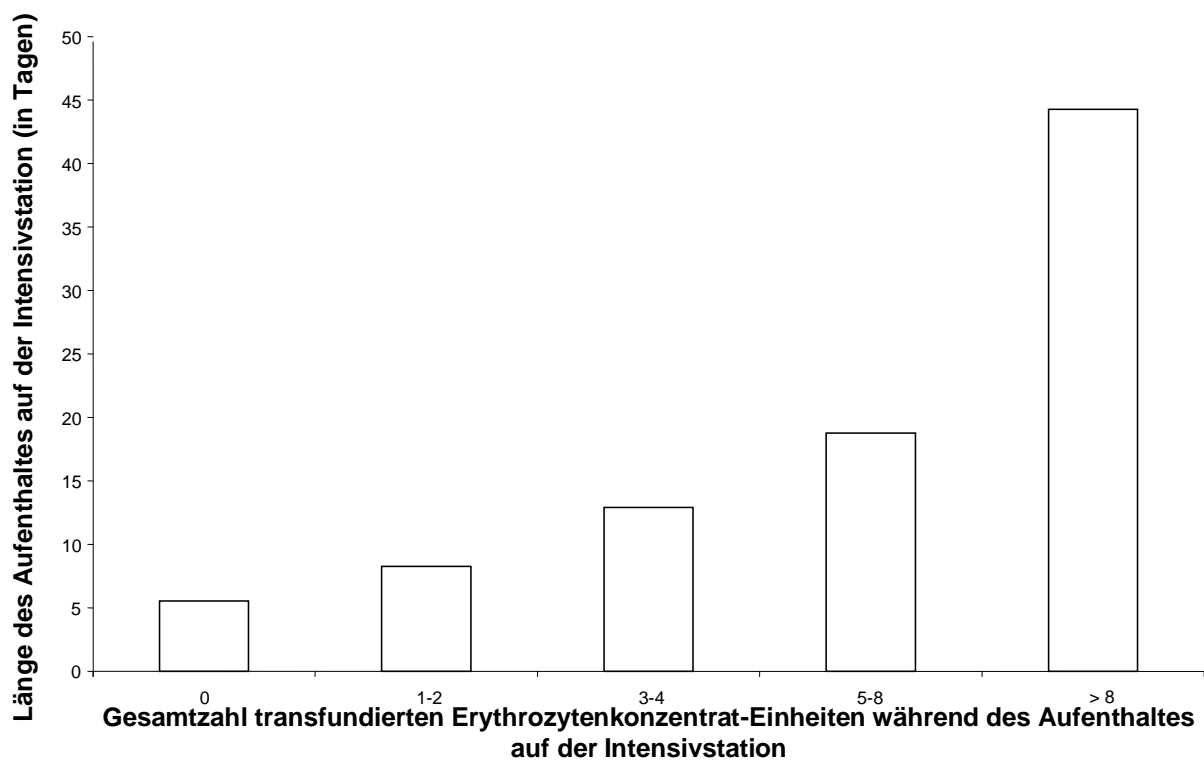




Abbildung 3

Univariate Assoziation zwischen der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Letalität auf der Intensivstation ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)

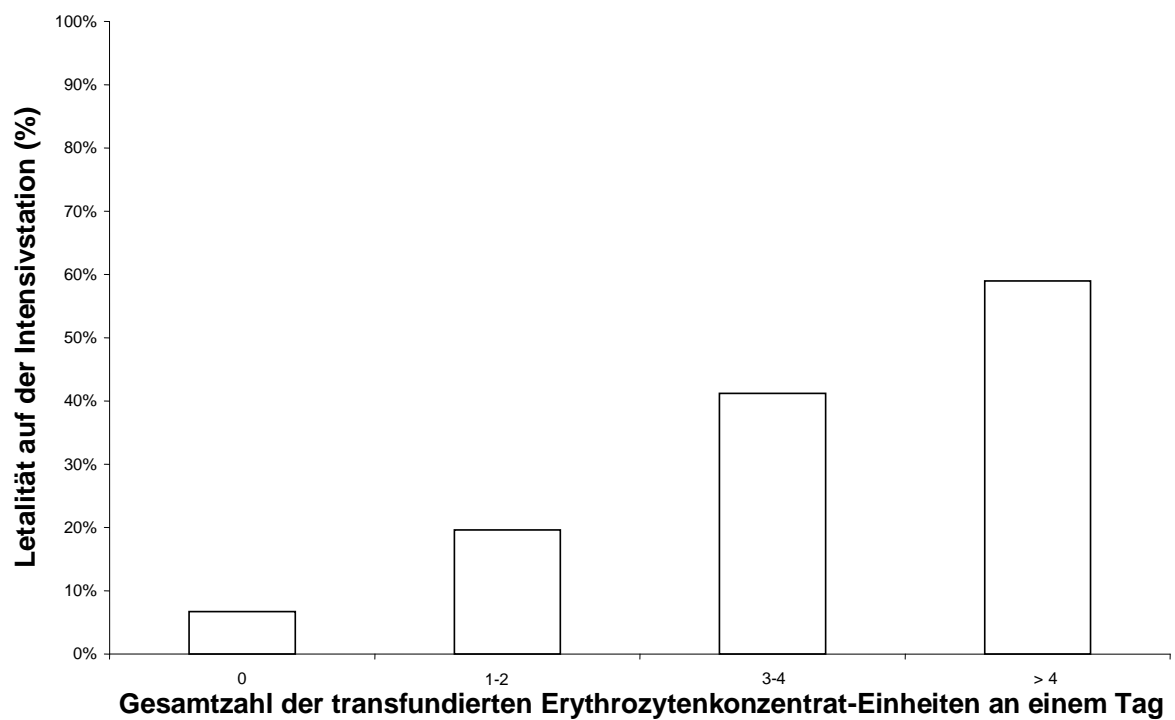
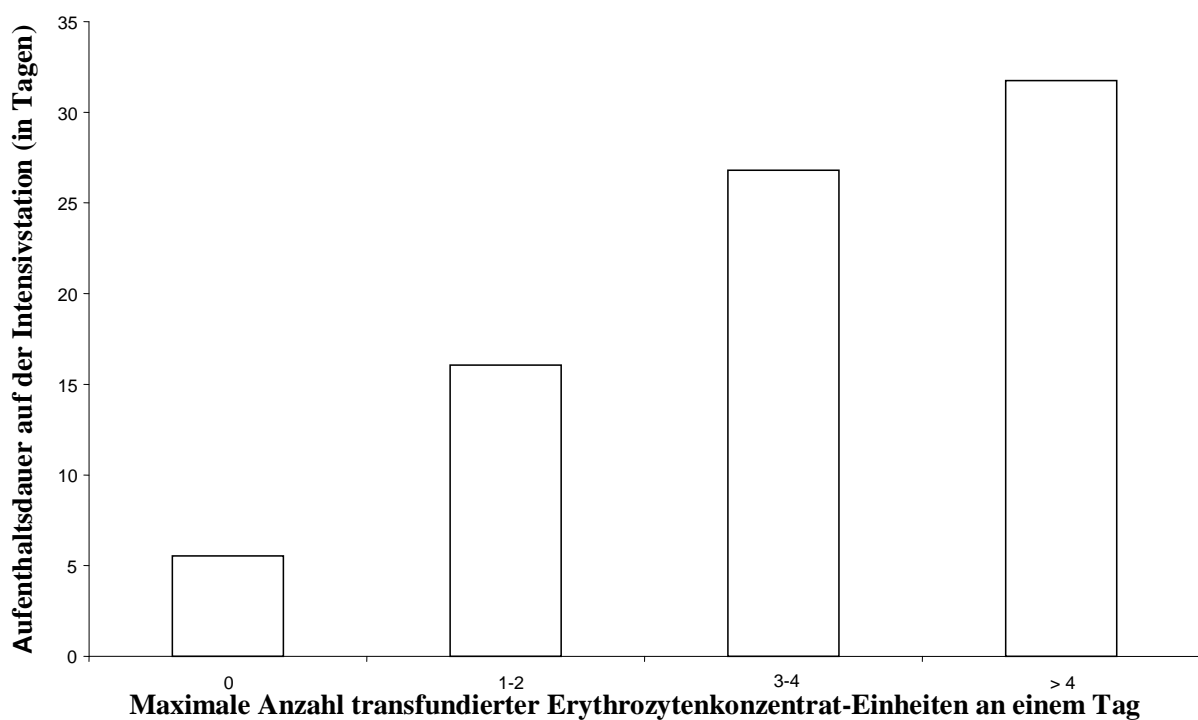


Abbildung 4

Univariate Assoziation zwischen der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei den überlebenden Patienten ( $p < 0.001$  gemäß der Regressionsanalyse)



#### 4.3 Multivariate Analyse von Transfusions-Effekten

Um den Einfluss der Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Versterbens auf der Intensivstation zu bestimmen, wurde für die Zahl der transfundierten Einheiten mittels logistischer Regressionsanalyse das Odds Ratio als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs (bezogen auf die Kategorie) und der p-Wert zur Beurteilung der

Wahrscheinlichkeit für diesen Zusammenhang bestimmt. Für jede der drei Transfusionsvariablen (ein oder kein Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten; Gesamtzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Einheiten; maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten) wurden jeweils zwei multivariate Modelle erstellt, von denen das eine den Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mit berücksichtigte, das andere jedoch nicht.

Wurden nur die Aufnahmevariablen für die multivariate Analyse als Confounder berücksichtigt, so zeigte sich, dass sowohl der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten während des Aufenthalts auf der Intensivstation an sich (Odds Ratio 1,847; 95% Konfidenzintervall 1,236 – 2,701 ;  $p = 0,002$ ) als auch die Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten (die maximale Anzahl an einem bestimmten Tag (Tabelle 12) oder die Gesamtanzahl während des Aufenthaltes (Tabelle 13)) signifikant mit der Letalität assoziiert waren.

Wurden zusätzlich die Variablen, die den Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation widerspiegeln, in die Analyse miteinbezogen, so verschwand der unabhängige Effekt des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation an sich (Odds Ratio 0.898, 95% Konfidenzintervall 0.532 - 1.516,  $p$ -Wert = 0.688) und auch der Effekt, der zuvor für die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate gefunden worden war (Tabelle 12 und 13).

Um den Einfluss der Variablen auf die Verweildauer auf der Intensivstation zu bestimmen, wurde für die Zahl der transfundierten Einheiten mittels Cox-Analyse das Hazard Ratio als Maß für das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch auf der Intensivstation behandelt werden zu müssen, und der p-Wert zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für diesen Zusammenhang ermittelt. Erneut wurden für die drei Transfusionsvariablen jeweils zwei multivariate Modelle erstellt (mit oder ohne Berücksichtigung des Krankheitsschweregrades während des Aufenthaltes auf der Intensivstation).

Bei der Untersuchung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigte sich bei den überlebenden Patienten jedoch, dass sowohl der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation an sich (Hazard Ratio 1.503, 95% Konfidenzintervall 1.362 - 1.660,  $p < 0001$ ) als auch die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten (die Gesamtanzahl während des Aufenthaltes (Tabelle 14) oder die maximale Anzahl an einem bestimmten Tag (Tabelle 15)) signifikante unabhängige Prädiktoren der Verweildauer waren, und zwar unabhängig davon, ob zusätzlich die Variablen, die den Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation widerspiegeln, in die Analyse miteinbezogen worden waren oder nicht.

Tabelle 12:

Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Letalität: Untersucht wurde die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte gesamte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. In der begrenzten Analyse waren die Variablen „schlechtester Apache-II-Score“, „maximale Anzahl an versagenden Organen“, „Dauer der künstlichen Beatmung“, „Dauer der Katecholamintherapie“ und „Dauer der Nierenersatztherapie“ nicht Teil des Modells, in der erweiterten Analyse wurden diese Variablen als zusätzliche Confounder mit berücksichtigt. Die p-Werte beziehen sich auf Vergleiche zwischen der Referenzgruppe (Patienten ohne Erythrozytenkonzentrat-Transfusion) und der Patientengruppe, welche eine unterschiedliche Anzahl von Erythrozytenkonzentrat-Einheiten transfundiert bekommen hatte.

Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	Begrenzte Analyse			Erweiterte Analyse		
	OR	95% K.I.	p-Wert	OR	95% K.I.	p-Wert
1 - 2	.840	.494 - 1.426	.518	.683	.351 - 1.283	.261
3 - 4	1.572	.902 - 2.738	.110	1.108	.515 - 2.386	.793
5 - 8	3.863	2.383 - 6.254	<.001	1.161	.598 - 2.255	.660
> 8	5.372	3.219 - 8.965	<.001	.737	.358 - 1.514	.406
Keine Transfusion	Referenzgruppe					

Tabelle 13:

Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Letalität: Untersucht wurde die maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. In der begrenzten Analyse waren die Variablen „schlechtester Apache-II-Score“, „maximale Anzahl an versagenden Organen“, „Dauer der künstlichen Beatmung“, „Dauer der Katecholamintherapie“ und „Dauer der Nierenersatztherapie“ nicht Teil des Modells, in der erweiterten Analyse wurden diese Variablen als zusätzliche Confounder mit berücksichtigt. Die p-Werte beziehen sich auf Vergleiche zwischen der Referenzgruppe (Patienten ohne Erythrozytenkonzentrat-Transfusion) und der Patientengruppe, welche eine unterschiedliche Anzahl von Erythrozytenkonzentrat-Einheiten transfundiert bekommen hatte.

Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	Begrenzte Analyse			Erweiterte Analyse		
	OR	95% K.I.	p-Wert	OR	95% K.I.	p-Wert
1 – 2	1.281	.858 – 1.913	.225	.780	.455 – 1.337	.366
3 – 4	3.620	2.191 – 5.982	<.001	.812	.358 – 1.844	.619
> 4	6.203	3.511 – 10.959	<.001	.812	.354 – 1.863	.623
Keine Transfusion	Referenzgruppe					

Tabelle 14:

Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Verweildauer: Untersucht wurde die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte gesamte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. In die Analyse waren die Variablen „schlechtester Apache-II-Score“, „maximale Anzahl an versagenden Organen“, „Dauer der künstlichen Beatmung“, „Dauer der Katecholamintherapie“ und „Dauer der Nierenersatztherapie“ Teil des Modells. Die p-Werte beziehen sich auf Vergleiche zwischen der Referenzgruppe (Patienten ohne Erythrozytenkonzentrat-Transfusion) und der Patientengruppe, welche eine unterschiedliche Anzahl von Erythrozytenkonzentrat-Einheiten transfundiert bekommen hatte.

Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten			
	HR	95% K.I.	p-Wert
1 – 2	1.215	1.090 – 1.354	<.001
3 – 4	1.564	1.340 – 1.826	<.001
5 – 8	1.855	1.519– 2.265	<.001
> 8	2.798	2.041 – 3.836	<.001
Keine Transfusion	Referenzgruppe		

Tabelle 15:

Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Verweildauer: Untersucht wurde die maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. In die Analyse waren die Variablen „schlechtester Apache-II-Score“, „maximale Anzahl an versagenden Organen“, „Dauer der künstlichen Beatmung“, „Dauer der Katecholamintherapie“ und „Dauer der Nierenersatztherapie“ Teil des Modells. Die p-Werte beziehen sich auf Vergleiche zwischen der Referenzgruppe (Patienten ohne Erythrozytenkonzentrat-Transfusion) und der Patientengruppe, welche eine unterschiedliche Anzahl von Erythrozytenkonzentrat-Einheiten transfundiert bekommen hatte.

Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten			
	HR	95% K.I.	p-Wert
1 – 2	1.443	1.305 – 1.596	<.001
3 – 4	1.440	1.193 – 1.739	<.001
> 4	1.536	1.158– 2.111	.006
Keine Transfusion	Referenzgruppe		



## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte bei schwerkranken postoperativen Patienten die Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion auf Letalität und Verweildauer auf der Intensivstation. Hinsichtlich der Verweildauer wurden nur die Daten überlebender Patienten ausgewertet, um Verfälschungen durch frühzeitige Todesfälle auszuschließen. Der Einfluss der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion auf die Patientenprognose wurde in dreifacher Hinsicht analysiert (hinsichtlich des Bedarfs an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten an sich, hinsichtlich der Gesamtzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Einheiten und hinsichtlich der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten). Wir versuchten, einen dosisabhängigen Effekt herauszufinden, indem wir die Patienten nach der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten kategorialisierten.

Nach Berücksichtigung von mehr als 20 Confounder-Variablen und unter spezieller Berücksichtigung des Krankheitsschweregrades während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ergab sich, dass die Erythrozytenkonzentrat-Transfusion an sich und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten keinen unabhängigen Risikofaktor hinsichtlich der Letalität auf der Intensivstation darstellten. Dennoch könnten Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen möglicherweise die Morbidität beeinflussen. Dies wird durch die signifikante Assoziation zwischen Transfusionsfrequenz und Liegedauer bei den überlebenden Patienten angezeigt, wobei diese Assoziation auch bestehen blieb, wenn die Variablen mitberücksichtigt

wurden, die den Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation reflektierten.

## **5.1 Methodische Probleme bei der Auswertung von monozentrischen longitudinalen Kohortenstudien**

Ergebnisse von observierenden, retrospektiven und zugleich longitudinalen Studien, zu der auch unsere gehört, unterliegen bestimmten Limitierungen, die sich aus der Tatsache ergeben, dass möglicherweise wichtige Confounder-Variablen nicht mitberücksichtigt wurden. Zu diesen zählen besonders Veränderungen während des Untersuchungszeitraums, die die Patiententherapie und die Aufnahme- bzw. Entlassungskriterien betreffen, und die die Konzepte einschließen, die hinsichtlich des Verzichts auf Wiederbelebung zur Anwendung kommen<sup>56</sup>. Zusätzlich können während des Beobachtungszeitraums Veränderungen spezifischer Strukturen und Prozessqualitäten auftreten, die eine Schlüsselrolle für die Prognose des Intensivpatienten spielen<sup>56</sup>.

Der Einfluss dieser Variablen auf die Ergebnisse unserer Studie war jedoch vermutlich nur sehr gering. Da während der 12-jährigen Beobachtungsperiode – abgesehen von technischen Details verschiedener Therapieformen – Strukturen und Prozesse auf unserer Intensivstation im Wesentlichen gleich blieben, können wir in unserer Studie einen potentiell verzerrenden Einfluss durch unterschiedliche Struktur- bzw. Prozessvariablen ausschließen. Zudem können wir, da unsere Studie auf einer einzigen Intensivstation durchgeführt wurde, davon ausgehen, dass keine

institutionellen Qualitätsunterschiede in der Intensivtherapie (wie sie üblicherweise zwischen verschiedenen Intensivstationen existieren) die Ergebnisse verfälschten<sup>57</sup>.

Ein weiterer systematischer Fehler bei der Untersuchung der Patienten-Letalität kann durch die jeweilige persönliche Einstellung des behandelnden Arztes entstehen, je nachdem, ob dieser nach einer gewissen Zeit der Intensivtherapie die lebenserhaltenden Maßnahmen fortsetzt oder die intensivmedizinische Prognose als infaust betrachtet und die Therapie daraufhin beendet<sup>58</sup>. Da objektive Kriterien in dieser Hinsicht praktisch nicht vorhanden sind, kann man nur dann von einer gleichbleibenden Vorgehensweise bezüglich der Einstellung lebensunterstützender Maßnahmen – und damit von einer einheitlichen ausgehen, wenn während des gesamten Studienzeitraums dieselben Intensivmediziner verantwortlich waren. Dieses Kriterium wurde in unserer Studie erfüllt.

Festzustellen ist jedoch, dass sich in unserer Studie während des Beobachtungszeitraums bestimmte Therapiekonzepte veränderten. Speziell zwischen 1999 und 2002 wurde eine Vielzahl evidenz-basierter therapeutischer Maßnahmen in die intensivmedizinische Standardversorgung aufgenommen, wodurch es zu einer Verbesserung der Morbidität und zu einer Senkung der Letalität kam. Diese Maßnahmen beinhalteten im einzelnen die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung, bis der Patient erwachte<sup>50</sup>, die Lungen-protective Beatmung<sup>45</sup>, die Einführung von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten<sup>46</sup>, die frühzeitige, zielgerichtete Schocktherapie<sup>47</sup>, die strenge Kontrolle/Einstellung der Blutzuckerwerte<sup>48</sup>, den primären Einsatz von nicht-invasiver Beatmung bei Patienten mit postoperativem Lungenversagen<sup>49</sup>, die Kortison-Substitutionstherapie bei

Patienten mit ACTH-negativem septischen Schock<sup>51</sup> und die Verwendung nicht-nephrotoxischer Antimykotika<sup>52</sup> und Antibiotika<sup>59</sup>. Allgemeine therapeutische Prinzipien bezüglich der chirurgischen und antibiotischen Therapie von chirurgischen Komplikationen und Infektionen blieben während des Untersuchungszeitraums jedoch unverändert. Wir versuchten, die therapeutischen Veränderungen während des Beobachtungszeitraums als mögliche Confounder zu beachten, indem wir den Behandlungszeitpunkt eines jeden Patienten als eine zusätzliche Variable „Behandlung vor und nach 2002“ berücksichtigten.

## **5.2 Transfusionsfrequenz und Letalität – der Einfluss des Krankheitsschweregrades während des Aufenthalts auf der Intensivstation**

Die grundsätzliche Gültigkeit unserer Ergebnisse und des analytischen Ansatzes wird durch den Literaturvergleich gestützt. Bei alleiniger Berücksichtigung des Krankheitsschweregrades bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation (und unter Ausschluss der Krankheitsschwere während des Aufenthaltes) fanden wir nach Adjustierung an die Confounder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der Letalität auf der Intensivstation (Tabellen 12 und 13). Diese Ergebnisse entsprechen exakt denen der fünf größten Kohortenstudien, die – bei einem vergleichbaren analytischen Ansatz - nach Verbrennungen<sup>19</sup>, Polytrauma<sup>7</sup>, Koronararterien-Bypass-Grafting<sup>15</sup> oder bei gemischten Patientenkollektiven<sup>21, 24</sup> die prognostische Bedeutung der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion während des Aufenthalts auf der Intensivstation untersuchten. Diese Studien berücksichtigten ebenfalls nur die Eingangswerte bei

der Aufnahme auf die Intensivstation als mögliche Confounder. Unsere Beobachtungen (Abb. 1) entsprechen auch quantitativ fast exakt denen der anderen Studien. Nach unseren Ergebnissen steigt die Letalität bei der Gabe von zwei zusätzlichen Erythrozytenkonzentrat-Einheiten um etwa 5% an (im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion); und bei der Gabe von vier zusätzlichen Erythrozytenkonzentrat-Einheiten erhöht sich die Letalität um ungefähr 15%<sup>24</sup>.

Trotz dieser Übereinstimmung mit anderen Studien muss jedoch - wie bereits anlässlich der Auswertung der CRIT Studie<sup>21</sup> festgestellt – nochmals ausdrücklich betont werden, dass ein Anstieg der Letalität in Verbindung mit einer höheren Transfusionsfrequenz nur als Assoziation, nicht aber unbedingt als Kausalbeziehung anzusehen ist. Dieses Dilemma ergibt sich aus der Knappheit der Informationen, die Auskunft über den klinischen Zustand eines Patienten zum Zeitpunkt der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion geben. Dadurch kann der Einfluss des akuten Krankheitsschweregrades (der ja die Ursache, nicht aber die Folge der Transfusion ist) im Bezug auf die Letalität nicht berücksichtigt werden, wodurch es zu einer Überschätzung des Effekts der (in der Regel gut dokumentierten) Transfusionen kommt. Die Erythrozytenkonzentrat-Transfusion kann somit nur ein Gradmesser für die akute Krankheitsschwere sein.

Ferner ist problematisch, dass die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation vom Krankheitsschweregrad bei der Aufnahme auf die Intensivstation (der ja üblicherweise als Confounder berücksichtigt wird) abweichen kann. So war bei 75,1% der Patienten unserer Studie der maximale Apache-II-Score während des Aufenthaltes auf der Intensivstation höher als bei der Aufnahme auf die

Intensivstation. Es war deswegen ein Ziel unserer Studie, zu untersuchen, ob die rein mathematische Berücksichtigung des Krankheitsschweregrades während des Aufenthaltes auf der Intensivstation die Beziehung zwischen der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion während des Aufenthalts und der Patientenprognose verändert.

Abgesehen von der Assoziation mit der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion ist die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation eine bekannte unabhängige Variable, die die Prognose von Intensivpatienten relevant beeinflusst<sup>60</sup>. Die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes wird üblicherweise in Bezug auf das Organversagen quantifiziert und qualifiziert. In der Vergangenheit wurden Vorkommen und maximales Ausmaß des Organversagens während des Aufenthaltes auf der Intensivstation als unabhängige Prädiktoren für die Letalität auf der Intensivstation identifiziert<sup>30-32</sup>. Dass die Letalität auf der Intensivstation nicht nur von den Aufnahmewerten und den Ausgangswerten abhängt, sondern auch vom Verlauf, wurde bei Patienten mit künstlicher Beatmung<sup>30, 61</sup>, mit schwerer Sepsis<sup>62</sup> und bei schwerkranken chirurgischen Patienten<sup>32</sup> gezeigt.

Um die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei der multivariaten Analyse berücksichtigen zu können, verwendeten wir verschiedene Gradmesser des auf der Intensivstation erworbenen Organversagens. Dazu zählten der maximale Apache-II-Score an einem bestimmten Tag und die maximale Anzahl der versagenden Organsysteme. Wir berücksichtigten ferner die Dauer der invasiven Beatmung, die Dauer der Katecholamintherapie und die Dauer der Nierenersatztherapie, da die Dauer dieser Therapien regelhaft mit zusätzlichem

Blutverlust durch vermehrte Blutabnahmen und damit mit einem summarisch erhöhten Transfusionsbedarf assoziiert ist.

Das zentrale Ergebnis unserer Analysen war, dass nach Berücksichtigung dieser zusätzlichen Confounder der Transfusionsbedarf an sich bzw. die Menge an transfundierten Einheiten nicht mehr als unabhängige Prädiktoren für die Letalität auf der Intensivstation identifiziert werden konnten. Dies betraf sowohl die gesamte, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Zahl an Erythrozytenkonzentraten, sowie auch die maximale Zahl, die während des Aufenthaltes an einem bestimmten Tag transfundiert worden war (Tabelle 12 und 13). Diese Beobachtungen legen es nahe, dass die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate zum großen Teil nur ein Surrogatparameter für die Krankheitsschwere ist und nicht ursächlich mit der Letalität auf der Intensivstation verbunden ist.

Es muss allerdings einschränkend hinzugefügt werden, dass auch wir nicht in der Lage waren, eine präzise zeitliche Zuordnung zwischen akutem Krankheitsschweregrad und Transfusionsfrequenz herzustellen. Andererseits deckt sich die von uns beobachtete fehlende Assoziation mit den negativen Ergebnissen der prospektiven randomisierten Untersuchungen, die ebenfalls die Bedeutung der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion für die Patientenprognose untersuchten<sup>25-27</sup>.

Nicht zuletzt zeigen unsere Ergebnisse eindrucksvoll auf, in wie weit die Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Confounder-Variablen im Rahmen von multivariaten Regressionsanalysen das Ergebnis (in unserem Fall der Nachweis

einer therapeutischen Nebenwirkung) beeinflussen können. Nur wenn wirklich alle relevanten Co-Variablen in die Auswertung von Kohortenstudien mit eingehen, können zuverlässige Resultate erwartet werden.

### **5.3 Transfusionsfrequenz und Verweildauer auf der Intensivstation**

Im Gegensatz zur Letalität blieben bei der Analyse der Verweildauer auf der Intensivstation sowohl der Transfusionsbedarf an sich wie auch die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (insgesamt oder als Maximalwert an einem bestimmten Tag) unabhängige Prädiktoren für die Dauer des Aufenthaltes, und zwar auch dann, wenn die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mit in die Auswertung einbezogen wurde (Tabellen 14 und 15). Eine ähnliche Assoziation wurde bereits in der CRIT Studie<sup>21</sup> gefunden. Um die Assoziation zwischen Erythrozytenkonzentrat-Transfusion und Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation zu erklären, können zwei Hypothesen aufgestellt werden:

1. Eine Möglichkeit besteht darin, dass wir und andere Autoren<sup>21</sup> eine oder mehrere zusätzliche Variablen in unserer Auswertung nicht berücksichtigten, die von noch wichtigerer Bedeutung für die Liegedauer auf der Intensivstation waren. Das Vorhandensein solcher unbekannter Confounder kann nicht ausgeschlossen werden, da bei randomisierten kontrollierten Studien kein Zusammenhang zwischen der Zahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und der Verweildauer auf der Intensivstation bestand<sup>25-27</sup>.



2. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten tatsächlich mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist, wobei diese Nebenwirkungen jedoch nur bei weniger kranken Intensivpatienten (wie bei unserer Kohorte von ausschließlich überlebenden Patienten) zu beobachten sind und auch nur ein geringes Ausmaß besitzen. Bei schwerer kranken Patienten (wie unser Stammkollektiv) fallen diese leichten Nebenwirkungen quantitativ im Vergleich zu anderen Risikofaktoren möglicherweise nicht so sehr auf.

Dass weniger kranke Intensivpatienten möglicherweise empfindlicher gegenüber den (vergleichsweise milden) Nebenwirkungen einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion sind, wird auch von der prospektiven TRICC-Studie suggeriert. In dieser Studie korrelierte die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten nur dann mit dem Ausmaß des Organversagens, wenn intensivpflichtige Patientenuntergruppen analysiert wurden, die entweder jünger als 55 Jahre waren oder bei Aufnahme eine Apache II Score von 20 oder weniger aufwiesen<sup>44</sup>.

Wenn die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten tatsächlich die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation negativ beeinflusst, dann sollten Mechanismen vorhanden sein, um derartigen Nebenwirkungen zu erklären. Da die Liegedauer der überlebenden Patienten mit der Patientenmorbidity korreliert, könnte man vermuten, dass die Erythrozytenkonzentrat-Transfusion die Morbidity erhöht und dadurch zu einer Verlängerung des Aufenthalts auf der Intensivstation führt.

Eine der nachteiligen Folgen von Transfusionen könnte die Begünstigung infektiöser Komplikationen sein. Zahlreiche Kohortenstudien konnten bei postoperativen und intensivpflichtigen Patienten zeigen, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten einen unabhängigen Risikofaktor für nosokomiale Infektionen, Pneumonien oder Bakteriämien darstellt<sup>1, 4, 5</sup>. Dieses unabhängige Risiko bleibt auch bestehen, wenn man die die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation in die Analyse miteinbezieht (Dauer der künstlichen Beatmung und der Katecholamintherapie, Änderung des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score im Laufe der Zeit).

Somit ergibt sich als nächstes die Frage, wodurch die Erythrozytenkonzentrat-Transfusion sekundäre Infektionen begünstigen könnte. Eine Vermutung stützt sich auf die immunsuppressiven Wirkungen, die durch die gleichzeitige Transfusion von allogenen Leukozyten ausgelöst werden. Dieser putative Mechanismus führte zu der Hypothese, dass Patienten, die Leukozyten-reduzierte Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhalten hatten, eine bessere Prognose besäßen als die Patienten, denen Erythrozytenkonzentrate ohne eine derartigen spezielle Aufbereitung verabreicht worden waren. Allerdings war es den Metaanalysen der wichtigsten kontrollierten Studien nicht möglich, statistisch relevante Auswirkungen von Leukozyten-reduzierten Blutkonserven nachzuweisen<sup>5</sup>.

Eine 2003 veröffentlichte Kohortenstudie untersuchte die klinischen Auswirkungen im Rahmen der universalen Einführung von Leukozyten-reduzierten Blutkonserven in Kanada<sup>46</sup>. Nach multivariater Adjustierung führte diese therapeutische Modifikation nicht zu einer klinisch bedeutsamen oder statistisch aussagekräftigen Abnahme bei

der Zahl an bestätigten oder mutmaßlichen Infektionen. Es fanden sich ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Verweildauer auf der Intensivstation oder der Häufigkeit/Dauer der Organunterstützung, wenn Patientengruppen vor und nach der Einführung der Leukozyten-reduzierten Blutkonserven miteinander verglichen wurden. Diese Ergebnisse veränderten sich auch nicht, wenn nur überlebende Patienten in die Analyse miteinbezogen wurden.

Somit bleiben die Mechanismen, durch die möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Rahmen einer intensivmedizinischen Therapie auftreten, weiterhin ungeklärt, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Nebenwirkungen vielleicht nur künstlich durch die Mängel der statistischen Analyse im Rahmen von Kohortenstudien evident werden. So wäre es ganz einfach denkbar, dass Patienten mit vorangegangenen Blutungen und entsprechendem Transfusionsbedarf allein aus Überwachungsgründen länger auf der Intensivstation behalten wurden, ohne dass dem eine relevante Störung einer Organfunktion zu Grunde lag.

Insgesamt ist folglich zu mutmaßen, dass die bisher vorliegenden Kohortenstudien die negativen Auswirkungen der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion auf die Prognose von intensivpflichtigen Patienten wohl überschätzt haben. Unerwünschte Nebenwirkungen sind vermutlich nur gering ausgeprägt und nur bei Patienten mit einer mäßigen Krankheitsschwere (überlebende Patienten) wahrnehmbar. Trotzdem sollte der behandelnde Arzt, auch in Unkenntnis des wahren Ausmaßes bzw. der Natur des Transfusions-assoziierten Organversagens, die unangebrachte Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentraten und Blutprodukten soweit wie möglich

vermeiden. Hierbei spielt das allgemeine, weiterhin ungünstige Sicherheitsprofil, das mit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Verbindung gebracht wird, eine große Rolle. Auf der anderen Seite sollten jedoch der eindeutige Nutzen einer ausreichenden Zahl an zirkulierenden Erythrozyten und die mit einer schweren Anämie einhergehenden Risiken keinesfalls außer Acht gelassen werden<sup>63</sup>.

## 6. Zusammenfassung

Im Gegensatz zu randomisierten Studien haben Kohortenstudien, die sich mit den Nebenwirkungen von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen befassten, mehrfach gezeigt, dass die Transfusionsfrequenz mit der Letalität intensivpflichtiger Patienten korreliert. Es ist allerdings unklar, ob tatsächlich die Zahl der Transfusionen die Prognose mitbestimmt, oder ob die Transfusionshäufigkeit nicht als Surrogatvariable angesehen werden muss, die nur den Krankheitsschweregrad zum Zeitpunkt der Transfusion reflektiert. Dieser Schweregrad könnte dann wiederum der wahre Prädiktor für die Prognose sein. Ein Schwachpunkt aller bisherigen Beobachtungsstudien ist es, dass die potentiellen Einflüsse der Transfusionsfrequenz nicht an die Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation angepasst wurden. Ziel der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie war es, eine Neubewertung hinsichtlich der Transfusionsassoziierten Nebenwirkungen vorzunehmen. Wir wollten dabei ausdrücklich die Interaktion mit dem intensivmedizinischen Krankheitsschweregrad überprüfen.

Für die Studie verwendeten wir prospektiv gesammelte Daten von 3037 aufeinander folgenden chirurgischen Intensivpatienten, die sich zwischen dem 1. März 1993 und dem 28. Februar 2005 mindestens zwei Tage auf einer chirurgischen Intensivstation befanden. Für diese Patienten waren zahlreiche demographische, klinische und intensivmedizinische Parameter dokumentiert worden. Untersucht wurde die prognostische Bedeutung von drei Transfusionsvariablen: der Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen an sich, die Gesamtzahl der während des

Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Einheiten und die maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentraten. Abhängige Variablen waren die Letalität auf der Intensivstation und die Verweildauer von überlebenden Patienten. Logistische Regressionsmodelle und Cox- Modelle wurden verwendet, um den Einfluss der Transfusionsvariablen an den der Confounder-Variablen zu adjustieren.

Zentrale Auswertungsstrategie war es, die prognostische Relevanz der Transfusionsvariablen anhand von zwei verschiedenen Modellen zu untersuchen. Im ersten, einfachen Modell wurden nur die Confounder-Variablen verwendet, die zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation bekannt waren, im zweiten, erweiterten Modell wurde der Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation zusätzlich mit berücksichtigt. Dies geschah anhand von Variablen, die Anzahl und Ausmaß des Organversagens während des Aufenthaltes auf der Intensivstation widerspiegeln.

In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Beobachtungsstudien fanden wir zunächst, dass – unter Verwendung des einfachen Modells - die Transfusionsfrequenz (gleichgültig in welcher Definition) signifikant mit der Prognose korrelierte. Bei zusätzlicher Berücksichtigung des Krankheitsschweregrades während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (erweitertes Modell) zeigte sich jedoch, dass die Transfusionsvariablen ohne Bedeutung für die Letalität waren. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der zu diesem Thema durchgeführten randomisierten Studien. Allerdings blieben die negativen Einflüsse aller Transfusionsvariablen auf die Verweildauer auf der Intensivstation erhalten.

Somit ist es wahrscheinlich, dass die Nebenwirkungen der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion – vor allem im Hinblick auf schwere, potentiell letale Komplikationen – bisher überschätzt wurden. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zahl der Transfusionen die Morbidität beeinflusst, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher jedoch unklar sind.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Acute Physiology Score (APS)	12
Tab. 2:	Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score	12
Tab.3:	Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion	13
Tab.4:	Kriterien für das Organversagen	14
Tab. 5:	Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschwere bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei 2428 überlebenden Patienten	28
Tab. 6:	Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschwere bei Aufnahme, eingeteilt nach dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten	30
Tab. 7:	Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, eingeteilt nach dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten	31
Tab. 8:	Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschweregrad bei Aufnahme, eingeteilt entsprechend der gesamten Anzahl an während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	32



- Tab. 9: Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere, eingeteilt entsprechend der gesamten Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten 33
- Tab. 10: Demographische Variablen, Diagnosen und Krankheitsschweregrad bei Aufnahme, eingeteilt entsprechend der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreichten Anzahl an Erythrozytenkonzentraten 34
- Tab. 11: Intensivmedizinische Therapie und Krankheitsschwere, eingeteilt entsprechend der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreichten Anzahl an Erythrozytenkonzentraten 35
- Tab. 12: Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Letalität: Untersucht wurde die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte gesamte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten 42
- Tab.13: Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Letalität: Untersucht wurde die maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten 43
- Tab. 14: Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Verweildauer: Untersucht wurde die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte gesamte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. 44

Tab.15: Confounder-adjustierter Effekt der Transfusionsfrequenz auf die Verweildauer: Untersucht wurde die maximale, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierte Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. 45

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1      Univariate Assoziation zwischen der gesamten, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Letalität auf der Intensivstation ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)      36
- Abb. 2:      Univariate Assoziation zwischen der gesamten, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Liegedauer auf Intensivstation bei den überlebenden Patienten ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)      37
- Abb. 3:      Univariate Assoziation zwischen der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Letalität auf der Intensivstation ( $p < 0,001$  entsprechend der Regressionsanalyse)      38
- Abb. 4:      Univariate Assoziation zwischen der maximalen, an einem Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Menge an Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei den überlebenden Patienten ( $p < 0,001$  gemäß der Regressionsanalyse)      39

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 283-98.
- [2] Napolitano LM. Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 311-7.
- [3] Napolitano L. Cumulative risks of early red blood cell transfusion. *J Trauma* 2006; 60: S26-34.
- [4] Shorr AF, Jackson WL. Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 468-72.
- [5] Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127: 295-307.
- [6] Blajchman MA. The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. *J Trauma* 2006; 60: S83-90.
- [7] Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, Fabian TC. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma* 2005; 59: 19-23; discussion 23-4.
- [8] Mostafa G, Gunter OL, Norton HJ, McElhiney BM, Bailey DF, Jacobs DG. Age, blood transfusion, and survival after trauma. *Am Surg* 2004; 70: 357-63.

- [9] Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg* 2002; 68: 566-72.
- [10] Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003; 54: 898-905; discussion 05-7.
- [11] Robinson WP, 3rd, Ahn J, Stiffler A, et al. Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in nonoperatively managed blunt hepatic and splenic injuries. *J Trauma* 2005; 58: 437-44; discussion 44-5.
- [12] Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997; 132: 620-4; discussion 24-5.
- [13] Miller PR, Croce MA, Kilgo PD, Scott J, Fabian TC. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors. *Am Surg* 2002; 68: 845-50; discussion 50-1.
- [14] Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1602-7.
- [15] Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34: 1608-16.
- [16] Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 935-40.

- [17] Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation. *Transfusion* 2001; 41: 885-92.
- [18] Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999; 115: 1598-603.
- [19] Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33: 1191-8.
- [20] Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30: 2249-54.
- [21] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
- [22] Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med* 2004; 32: 666-74.
- [23] Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, Kollef MH. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005; 127: 1722-8.
- [24] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507.
- [25] Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 187-99.

[26] McIntyre L, Hebert PC, Wells G, et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004; 57: 563-8; discussion 68.

[27] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2827-35.

[28] Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-6.

[29] Adamina M, Guller U, Weber WP, Oertli D. Propensity scores and the surgeon. *Br J Surg* 2006; 93: 389-94.

[30] Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001; 29: 2046-50.

[31] Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 2005; 31: 927-33.

[32] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.

[33] Schneider CP, Wolf H, Kuchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. [Trends in surgical intensive care. Experience in one centre over 12 years]. *Chirurg* 2006; 77: 700-8.

[34] Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Kuchenhoff H, Jauch KW. Secular trends in mortality associated with new therapeutic strategies in surgical critical illness. *Am J Surg* 2007; 194: 535-41.

[35] Müller MH, Moubarak P, Wolf H, Kuchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. *Shock* 2008; 30: 11-6.

[36] Wolf H. Akut-und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten - Veränderungen über mehr als eine Dekade. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2007.

[37] Zilker S. Aktivitätsgesteuerte Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit Antithrombin III: Wirksamkeit und Risiken entsprechend einer retrospektiven Datenanalyse. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2009.

[38] Hazinski MF, Iberti TJ, MacIntyre NR, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical presentation of gram-negative sepsis. *Am J Crit Care* 1993; 2: 224-35; quiz 36-7.

[39] Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 271-81.

[40] Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 677-92.



- [41] Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 167-72.
- [42] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- [43] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
- [44] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
- [45] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
- [46] Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003; 289: 1941-9.
- [47] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- [48] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.

[49] Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. Intensive Care Med 2001; 27: 166-78.

[50] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342: 1301-8.

[51] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288: 862-71.

[52] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.

[53] Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. Am J Surg 2004; 188: 212-20.

[54] Laterre PF, Levy H, Clermont G, et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. Crit Care Med 2004; 32: 2207-18.

[55] Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for

survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med 2005; 33: 2266-77.

[56] Garland A. Improving the ICU: part 2. Chest 2005; 127: 2165-79.

[57] Trooskin SZ, Copes WS, Bain LW, Peitzman AB, Cooney RN, Jubelirer RA. Variability in trauma center outcomes for patients with moderate intracranial injury. J Trauma 2004; 57: 998-1005.

[58] Kelly WF, Eliasson AH, Stocker DJ, Hnatiuk OW. Do specialists differ on do-not-resuscitate decisions? Chest 2002; 121: 957-63.

[59] Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. Pharmacoeconomics 2005; 23: 945-64.

[60] Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care unit. Intensive Care Med 2005; 31: 1618-23.

[61] Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. Crit Care Med 2004; 32: 1149-54.

[62] Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Crit Care Med 2005; 33: 2194-201.

[63] Klein HG. Blood avoidance for the critically ill: another blow to liberalism? Crit Care Med 2006; 34: 2013-4.

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W.H. Hartl, dem Referenten meiner Arbeit, für die Aufgabenstellung und für seine äußerst engagierte Betreuung und die unermüdliche Unterstützung.

Für die Überlassung des Themas und die Annahme dieser Dissertation danke ich dem Direktor der Chirurgischen Klinik der LMU, Campus Grosshadern, Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W..Jauch.