

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Retrospektive Datenanalyse perioperativer Transfusionstrigger

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexandra Suntheim

aus

Immenstadt im Allgäu

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Philip Lang

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Schramm

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	7
1.1 Bluttransfusionen - Nutzen und Risiken	7
1.2 Physiologische Grundlagen: Indikation und Ziel einer Bluttransfusion	8
1.3 Hämotherapie früher und heute	10
1.4 Fragestellung - perioperative Transfusionstrigger in der klinischen Praxis	13
2 Material und Methodik.....	14
2.1 Datenbasis	14
2.2 Konkretes Vorgehen.....	15
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2.2 Irreversible Anonymisierung	15
2.2.3 Plausibilitätskontrolle	15
2.2.4 Erstellung des auszuwertenden Datensatzes.....	17
2.3 Analysen	18
2.3.1 Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger	18
2.3.2 Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin	19
2.3.3 Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit von diversen Patientencharakteristika.....	20
2.3.4 Analyse 4: Einfluss der „Querschnittsleitlinien“ der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten.....	22
2.4 Zielparameter	23
2.4.1 Hauptzielparameter	23
2.4.2 Nebenzielparameter	23
2.5 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Deskriptive Statistik.....	25
3.1.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	25
3.1.2 Erster Vergleich von Transfundierten und Nicht- Transfundierten	25
3.1.3 Transfusionszeitpunkt in Bezug zur Operation	27
3.2 Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusions-trigger	27
3.2.1 Mittelwerte physiologischer Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion.....	27

3.2.2	Mittelwerte physiologischer Transfusionstrigger im kompletten perioperativen Zeitfenster	28
3.2.3	Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit von physiologischen Transfusionstriggern	30
3.2.4	Vorhandensein definierter physiologischer Transfusionstrigger	31
3.2.5	Transfusionstrigger und Hämoglobin-Konzentration vor Transfusion	33
3.2.6	Anzahl an Transfusionstriggern	34
3.3	Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin	35
3.3.1	Minimales Hämoglobin und Transfusionsverhalten	35
3.3.2	Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin	37
3.3.3	Gesamtmenge perioperativ verabreichter Erythrozyten-Konzentrate	38
3.4	Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit von diversen Patientencharakteristika	39
3.4.1	ASA-Status	39
3.4.2	Alter	41
3.4.3	Geschlecht	43
3.4.4	Body-Mass-Index (BMI)	45
3.4.5	Präoperativer Hämoglobin-Wert	46
3.4.6	Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Bezug auf genannte Charakteristika und präoperative Parameter	48
3.5	Analyse 4: Einfluss der Querschnittsleitlinien der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten	50
3.5.1	Deskriptive Statistik: Transfusionsrückgang bei gleichzeitiger Transfusionszunahme bei Hb >8g/dl	50
3.5.2	Vergleich des Vorhandenseins perioperativer Transfusionstrigger der Jahre 2006/07 und 2010/11	52
3.5.3	Vergleich der Transfusionsraten in Abhängigkeit von minimalem Hb und diversen Patientencharakteristika der Jahre 2006/07 und 2010/11	56
3.5.4	Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf	58
4	Diskussion	60
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	60
4.2	Diskussion der Methodik	60
4.2.1	Studiendesign	60
4.2.2	Datenbasis	61

4.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	62
4.2.4	Irreversible Anonymisierung und Plausibilitätskontrolle ..	63
4.3	Diskussion der Ergebnisse	63
4.3.1	Deskriptive Statistik	63
4.3.2	Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger	64
4.3.3	Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin	66
4.3.4	Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit diverser Patientencharakteristika	67
4.3.5	Analyse 4: Einfluss der Querschnittsleitlinien der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten.....	69
4.4	Ausblick.....	71
4.4.1	Umsetzung der restriktiven Transfusionspolitik am Klinikum der Universität München	71
4.4.2	PBM als multimodales Konzept	72
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	76
7	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	81
8	Danksagung.....	83
	Eidesstattliche Erklärung	84

1 Einleitung

1.1 Bluttransfusionen - Nutzen und Risiken

„The safest blood transfusion ist the one not given.“ [1] – eine eher beunruhigende Aussage angesichts der Tatsache, dass jährlich über vier Millionen allogene Blutkonserven in Deutschland transfundiert werden und rund 13,8 Millionen in den USA [2, 3]. Bluttransfusionen sollen Leben retten, eine Hypothese, die jedoch nie in einer prospektiven Studie geprüft wurde [1]. Im Gegensatz dazu gewinnen die Nachteile von transfundierten Erythrozyten-Konzentraten immer mehr an Gewicht. So werden die Blutkonserven zwar durch bessere Testverfahren immer sicherer, ein „Restrisiko“ für den Empfänger bleibt jedoch bestehen. An erster Stelle stehen hierbei allergische Reaktionen (0,5%), das transfusionsbedingte Lungenversagen („transfusion-related acute lung injury“, TRALI, $1:10^4$ – $1:10^5$) und hämolytische Reaktionen aufgrund empfängerinkompatiblen Blut (akut: $1:10^4$ – $1:10^5$; verzögert: $1:10^4$ – $1:10^5$). Virale Infektionen wie HIV und Hepatitis sind mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit von $<1:10^6$ bzw. $1:5 \times 10^5$ – $1:10^6$ in Europa weitestgehend eingedämmt. Bakterielle Infektionen und Sepsis nach Bluttransfusion werden hier häufiger befürchtet, sind mit einer Wahrscheinlichkeit von $1:10^5$ – $1:10^6$ jedoch eher selten [4, 5]. Darüber hinaus werden immunmodulatorische/-suppressive Wirkungen von Fremdblut diskutiert: *Ferraris et al.* kamen in einer Observationsstudie an 941206 Patienten zu dem Ergebnis, dass bereits geringe Mengen perioperativ verabreichten Fremdblutes sowohl die Morbidität als auch die Letalität signifikant steigerten; dies umso mehr, je mehr allogenes Blut transfundiert wurde [6]. Die Pathogenese dahinter ist multifaktoriell: Neben metabolischen und oxidativen Veränderungen durch Lagerungsschäden der Blutprodukte, werden zahlreiche immunmodulatorische Effekte beschrieben, die wahrscheinlich ein Milieu schaffen, welches Infektionen und sogar Malignome begünstigen könnte [7]. Aufgrund dieser bekannten und möglicher unbekannter Risiken und dem schwer zu quantifizierbaren Vorteil von Fremdblut, ist ein sparsamer Umgang mit Transfusionen indiziert [8].

Dabei dürfen wir nicht aus den Augen verlieren, dass alle genannten Risiken nur mögliche Nebenwirkungen von Bluttransfusionen darstellen. Die Indikation zur

Bluttransfusion wird jedoch aufgrund ihrer erwünschten Wirkung gestellt. Darunter versteht man - wie im folgenden Kapitel näher erläutert - das Ziel, eine anämische Hypoxie zu vermeiden. Denn nicht nur für die Gabe von Fremdblut ist in der Literatur ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beschrieben, sondern auch infolge einer manifesten Anämie [9-13]. Ab wann ist eine Erythrozyten-Konzentrat(EK)-Gabe demnach indiziert? Wie lange kann auf sie verzichtet werden? Der Arzt hat hierbei die Aufgabe, beide Seiten abzuwägen und für jeden Patienten individuell zu entscheiden, zu welchem Zeitpunkt eine Anämie durch eine Bluttransfusion behandelt werden sollte.

1.2 Physiologische Grundlagen: Indikation und Ziel einer Bluttransfusion

Um entscheiden zu können, wann eine Transfusion benötigt wird, ist es wichtig die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen, aufgrund welcher man die Entscheidung zur Transfusion stellt, zu kennen:

Ein akuter Blutverlust in der perioperativen Phase führt zur Hypovolämie und zum Abfall der Hämoglobin(Hb)-Konzentration. Um ein adäquates Blutvolumen (Normovolämie) und dadurch eine ausreichende Organperfusion zu erreichen, hat die Behandlung der Hypovolämie oberste Priorität und sollte primär durch Kristalloide und später durch Kolloide erfolgen. Dadurch kommt es zu einer Verdünnung sämtlicher Blutbestandteile, einer sogenannte „Hämodilution“. Durch in Tabelle 1 genannte Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz des Organismus, kann eine „normovolämische Hämodilution“ bis auf sehr niedrige Hb-Konzentrationen toleriert werden ohne die Organoxygenierung und damit deren Funktion zu gefährden [4, 8].

Tabelle 1: Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz des menschlichen Organismus [4, 8]

Kompensationsmechanismen des Körpers unter Allgemeinanästhesie:

- Anstieg des Herzzeitvolumens, v.a. über Anstieg des Schlagvolumens (bei ausreichender Verdünnung auch über einen Anstieg der Herzfrequenz)
 - Anstieg der O₂-Extraktion durch mikrozirkulatorische Veränderungen
 - Regionale Umverteilung der Blutversorgung zu wichtigen Organen (Herz, Gehirn)
 - Ausschöpfung der physiologischen Differenz von Mikro- und Makro-Hämatokrit(Hk): der mikrovaskuläre Hk unterschreitet seinen Normwert erst nach Abfall des makrovaskulären Hk von 30-50%
 - Ausschöpfung des physiologischen höheren O₂-Angebots im Vergleich zum O₂-Bedarf
-

Fällt das Sauerstoffangebot jedoch unter einen kritischen Schwellenwert (DO₂ krit.), sind die Kompensationsmechanismen ausgeschöpft und der Sauerstoffbedarf (VO₂) kann nicht mehr gedeckt werden. Es kommt zur Gewebhypoxie und Laktatazidose durch anaerobe Glykolyse. Ohne Intervention wie hyperoxische Beatmung und/oder Bluttransfusion wird die Situation innerhalb kurzer Zeit lebensgefährlich. Eine Bluttransfusion ist nun indiziert und soll die Hb-Konzentration bei bestehender Normovolämie erhöhen und neben Sauerstoffangebot auch die Sauerstoffausschöpfung (VO₂) steigern, um eine anämische Hypoxie zu vermeiden [4, 8].

Doch wie kann dieser kritische Zeitpunkt – die Grenze der physiologischen Anämietoleranz – erkannt werden? Die am Schwellenwert erreichte „kritische Hb-Konzentration“ ist inter- und intraindividuell unterschiedlich und wird zusätzlich von einer Reihe weiterer Faktoren (Volumenstatus, Muskelrelaxierung, Temperatur, hyperbare Oxygenierung etc.) beeinflusst. Allgemeingültige kritische Hb-Werte lassen sich deshalb nur schwer definieren und machen andere Parameter, die das Erreichen des Schwellenwerts und somit die Dringlichkeit einer Bluttransfusion anzeigen, unentbehrlich. Diese klinischen Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können, werden als sogenannte „physiologische Transfusionstrigger“ bezeichnet und werden von der Bundesärztekammer wie in Tabelle 2 zusammengefasst [4, 14]:

Tabelle 2: Physiologische Transfusionstrigger nach den „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [14]

Physiologische Transfusionstrigger:

Kardio-pulmonale Symptome:

- Tachykardie
- Hypotension
- Blutdruckabfall unklarer Genese
- Dyspnoe

Ischämietypische EKG-Veränderungen:

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

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im TEE (transösophageales Echokardiogramm)

Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

- Anstieg der globalen O₂-Extraktion >50%
- Abfall der O₂-Aufnahme um >10% vom Ausgangswert
- Abfall der gemischt-venösen O₂-Sättigung <50%
- Abfall des gemischt-venösen O₂-Partialdrucks <32mmHg
- Abfall der zentral-venösen O₂-Sättigung auf <60%
- Laktatazidose

1.3 Hämotherapie früher und heute

Die aufgeführten Transfusionstrigger, wie auch die in 1.1 angestrebte restriktive Gabe von Blutprodukten, sind seit Jahren fester Bestandteil der „Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [14].

Die liberalen Transfusionstherapie, die bis Ende der 1980er als Standard nach der „10/30“-Regel erfolgte und eine Hämoglobin-Konzentration >10g/dl sowie einen Hämatokrit >30% als Zielwerte vorgab, musste nach Entdeckung des HI-Virus und anderer beschriebener Risiken einer Transfusion dringend überdacht werden [15]. Dabei gelangte man unter anderem aufgrund der Beobachtung, dass Zeugen Jehovas – bei konsequenter Ablehnung von Fremdblut – auch mit deutlich niedrigeren Hämoglobin-Werten unter Normovolämie überlebten, zur Erkenntnis, dass die Anämietoleranz des menschlichen Organismus größer sein muss als angenommen. Heute wird in der Literatur keine Patientengruppe mit Anämie mehr definiert, die von einem Anheben des Hb auf >10g/dl durch eine Bluttransfusion profitieren würde. Prospektive, randomisierte Studien sowohl an

herzchirurgischen (TRACS Studie [16]) als auch an nicht-herzchirurgischen (TRICC Studie [17], FOCUS Studie [18]) Patienten zeigten, dass sie perioperative Anämien bei Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 8g/dl tolerieren konnten und bezüglich des Outcomes vergleichbare Ergebnisse erzielten wie transfundierte bei einem Hb >10g/dl. Eine 2012 durchgeführte Cochrane-Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien verglich restriktives (Hb 7–8g/dl) mit liberalem (Hb ≥9–10g/dl) Transfusionsverhalten und kam zu dem Ergebnis, dass niedrigere Hb-Werte gut toleriert wurden. Dabei konnten Erythrozytentransfusionen um 34% und folglich die Anzahl transfundierter EK um durchschnittlich 1,2 Einheiten reduziert werden [19].

Von *Bormann* geht sogar so weit, dass er den kritischen Hb – definiert als der Punkt, an dem der Sauerstoffverbrauch aufgrund eines insuffizienten Sauerstoffangebots zu sinken beginnt – auf nur 4,4g/dl (2,73mmol/l) setzt [20]. Die Bundesärztekammer gibt mit 4,5–5,0g/dl hier einen ähnlichen Bereich an [14]. Jedoch können auch bei jungen, gesunden Patienten bei Hb-Werten <6g/dl EKG-Veränderungen sowie kognitive Defizite auftreten und subjektiv Müdigkeit und Erschöpfung festgestellt werden, welche nach Anheben des Hämoglobins auf Werte über 7g/dl vollständig reversibel sind [8, 14]. In der Praxis wird deshalb versucht einen Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung einzuhalten, und so decken sich die Empfehlungen der *American Society of Anaesthesiologists* (ASA) [21], des *College of American Pathologists* [22] und der Bundesärztekammer [14] dahingehend, dass

1. bei Hb-Werten >10g/dl (6,21mmol/l) auch bei Risiko-Patienten eine Transfusion in der Regel nicht indiziert ist und
2. eine Transfusion bei jungen, gesunden Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen erst ab einer Hb-Konzentration unter 6g/dl (3,72mmol/l) fast immer notwendig wird.

Im Bereich von Hb-Werten zwischen 6 und 10 g/dl verweisen die Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer explizit darauf, dass die Hämoglobin-Konzentration bzw. der Hämatokrit kein adäquates Maß für das Sauerstoffangebot darstellt und demnach die Entscheidung zur Transfusion primär durch Beurteilung von physiologischen Transfusionstriggern (vgl. 1.2) gefällt werden soll. Erst bei

Hinweisen einer anämischen Hypoxie oder eingeschränkter Kompensationsfähigkeit (KHK, Herzinsuffizienz, zerebro-vaskuläre Erkrankungen) soll eine Transfusion erfolgen [23].

Tabelle 3: Empfehlungen zur Bluttransfusion laut Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer [14]

Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hb-Konzentration, der Kompensationsfähigkeit des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie			
Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
≤6 g/dl (≤3,7mmol/l)	–	Ja ^a	1C+
>6–8g/dl (3,7–5,0mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	Nein	1C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, zerebro-vaskuläre Insuffizienz)	Ja	1C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: bspw. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)	Ja	1C+
8–10g/dl (5,0–6,2mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: bspw. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)	Ja	2C
>10g/dl (≥6,2mmol/l)	–	Nein ^b	1A

^a Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden. ^b Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte >10g/dl (≥6,2mmol/l) indiziert sein. 1C+: starke Empfehlung: keine randomisiert, kontrollierte Studie, jedoch eindeutige Datenlage. 2C: sehr schwache Empfehlung: Beobachtungsstudien und Fallbeschreibungen. 1A: starke Empfehlung: randomisiert, kontrollierte Studie ohne methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis

Für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen konnte die Bundesärztekammer aufgrund mangelnder Studienergebnisse eine Grenze der Transfusionsbedürftigkeit nicht eindeutig festlegen [14]. Dennoch werden folgende Orientierungswerte aus den bisherigen Daten gezogen [11, 17, 24-27]: Häodynamisch stabile Patienten ohne Anzeichen einer anämischen Hypoxie profitieren bei Hb-Konzentrationen zwischen 8 und 10g/dl nicht von einer Bluttransfusion, Hb-Werte zwischen 7 und 8g/dl werden von diesen ohne bleibende Schäden toleriert, ein Absinken der Hb-Konzentration auf <7g/dl geht jedoch mit einer Morbiditäts- und Mortalitätszunahme einher. Für schwerkranke, intensivpflichtige Patienten wird ebenfalls eine restriktive Transfusionsstrategie mit Hb-Zielwerte zwischen 7 und

9g/dl empfohlen. Eine Hb-Konzentration im Bereich von 10g/d wird einzig bei massiver, unstillbarer Blutung und zur initialen Stabilisierung eines septischen Schocks postuliert [14, 28].

1.4 Fragestellung - perioperative Transfusionstrigger in der klinischen Praxis

Mit der Verfassung der vierten Auflage der „Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ wurde 2008 die restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion in Abhängigkeit laborchemischer und physiologischer Transfusionstrigger in die Hämotherapie-Leitlinien mit aufgenommen [29]. Durch einen neuen, weiter systematisierten Aufbau, nehmen die Leitlinien nicht mehr so sehr Bezug auf die einzelnen Krankheitsentitäten, sondern zeichnen sich durch eine „Fokussierung auf Schlüsselempfehlungen“ [28] aus. Die einzelnen Kapitel geben klare Empfehlungen für die Auswahl und Indikationsstellung der jeweiligen Blutprodukte und klassifizieren diese hinsichtlich ihrer Stärke und ihrer Evidenz. Die Leitlinien sollen so als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise“ [30] dienen, mit dem Ziel „Entscheidungen auf eine rationale Basis“ [30] zu stellen. Dennoch liefert die aktuelle, zuletzt 2014 überarbeitete und aktualisierte, vierte Auflage der Leitlinien, die – mit Ausnahme des Kapitels 5: Humanalbumin – dem Wortlaut der vierten Auflage 2008 entspricht, keine absoluten Angaben. Allgemeingültige Grenzwerte der physiologischen Transfusionstrigger werden beispielsweise nicht definiert [14, 28].

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, herauszufinden,

- welche perioperativen Transfusionstrigger, außer dem minimalen Hämoglobin, in der klinischen Praxis vorhanden sind?
- Welche Rolle spielen präoperativer Zustand (ASA, präoperativer Hb) und andere Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI)?
- Ist durch die Einführung der BÄK-Leitlinien 2008 eine Änderung im Transfusionsverhalten zu erkennen?

2 Material und Methodik

2.1 Datenbasis

Grundlage dieser Arbeit bildeten insgesamt sechzehn mit *Microsoft Excel* erstellte Datenbanken, deren Inhalte wiederum auf den Dokumentationen des 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München eingeführten elektronischen Anästhesie-Informationen-Management-System (*Narko-Data®*) beruhen. Im hier untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2011 sind für jedes Jahr zwei Excel-Datenbanken angelegt worden, von denen eine Patienten mit Transfusionen beinhaltet, die andere dementsprechend Patienten, die nicht transfundiert wurden. Neben individuellen Patientencharakteristika wie Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht, ASA-Status und präoperativer Hämoglobin sind jeweils auch folgende, für diese Studie relevante, laborchemische und physiologische Laborparameter perioperativ dokumentiert:

- Hämoglobin Minimum und Maximum in g/dl
- (dokumentierter) Blutverlust in ml
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg: Minimum, Mittelwert, Maximum
- Systole in mmHg: Minimum, Mittelwert, Maximum
- Herzfrequenz (HF) in 1/min: Minimum, Mittelwert, Maximum
- Minimaler pH-Wert
- Maximaler Laktat-Wert in mmol/l
- Noradrenalin-Rate in mg/h: Minimum und Maximum

Bei den transfundierten Patienten wurden außerdem Veränderungen in der halben Stunde vor Transfusion erfasst, indem

- der Zeitpunkt der ersten Erythrozyten-Konzentrat-Gabe
- die Summe an gegebenen EKs in ml
- der Hämoglobin-Wert in g/dl
- die maximale Herzfrequenz in 1/min
- der minimale MAP bzw. die minimale Systole in mmHg
- und die maximale Noradrenalin-Rate in mg/h

mit in die Datenbank aufgenommen wurden. Diese genannten Parameter wurden in Spalten angelegt und die Patienten zeilenweise zugeordnet.

2.2 Konkretes Vorgehen

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Mit in die Studie einbezogen wurden allen nicht-kardiochirurgischen Patienten ab achtzehn Jahren, die mindestens eine intraoperative Bestimmung des Hämoglobin-Wertes zwischen 2004 und 2011 aufwiesen. Ausgeschlossen wurden zudem alle Patienten, die an einer Studie zur isovolämen Hämodilution teilgenommen haben.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
Intraoperative Bestimmung von Hb und/oder Hk	Teilnahme an Studie zur isovolämen Hämodilution
Alter ≥ 18 Jahre	Herzchirurgischer Eingriff

Ein erster Datensatz umfasste 34739 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon haben 7393 mindestens ein Erythrozyten-Konzentrat erhalten.

2.2.2 Irreversible Anonymisierung

Noch vor Herausnahme der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde eine irreversible Anonymisierung durchgeführt, sodass keine Rückverfolgung auf patientenbezogene Daten mehr möglich war.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität München stimmte diesem Vorgehen mit einem Schreiben vom 26.05.2009 zu.

2.2.3 Plausibilitätskontrolle

Alle – nun irreversibel anonymisierten – Narkoseprotokolle wurden im Anschluss einer Plausibilitätskontrolle unterzogen.

Um die eingetragenen Daten auf Stimmigkeit zu untersuchen, wurde wie folgt vorgegangen:

- 1) Zunächst wurden Grenzwerte für die einzelnen Parameter festgelegt, um unrealistische Angaben zu eliminieren und Ausreißer auszuklammern. Eine Übersicht der hier definierten Ausschlusskriterien zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Ausschlusskriterien im Rahmen der Plausibilitätskontrolle

	<i>Ausschlusskriterien:</i>
Alter (in Jahren)	<18 oder >115
Gewicht (in kg)	Keine definierten Grenzen; Beurteilung in Abhängigkeit vom BMI
Größe (in cm)	<130 oder >210
Body-Mass-Index	<13 oder >80
ASA-Status	>5
Hämoglobin (in g/dl)	0 oder >25
Blutverlust (in ml)	>40000
Herzfrequenz (in 1/min)	<30 oder >200
Blutdruck (in mmHg)	MAP <25 - außer mit nachvollziehbarer Katecholamingabe Systole <30 - außer mit nachvollziehbarer Katecholamingabe - oder ≥ 300 Wertepaare mit geringer Amplitude (<5 mmHg) bzw. zu großer Amplitude, dass berechneter diastolischer Wert ≤ 15 MAP \geq Systole Berechneter diastolischer Wert ≤ 10
Noradrenalin-Bolus (in μg)	$0 > x < 1$ oder ≥ 5000
Noradrenalin-Rate (in mg/h)	>15
Laktat (in mmol/l)	≥ 30
pH	<6,0 oder >8,0
Summe an EKs (in ml)	<250 oder >15000

Durch die Filterfunktion bei *Microsoft Excel* konnten spaltenweise die Grenzbereiche darstellbar gemacht und jeder Patientenfall für sich beurteilt werden.

- 2) Um des Weiteren zu vermeiden, dass die angegebenen Daten zwar in sich schlüssig, jedoch in Korrelation zu anderen Angaben des jeweiligen Patienten unstimmig sind, wurden folgende Funktionen zur Überprüfung erstellt:

Tabelle 6: Funktionen im Rahmen der Plausibilitätskontrolle

<i>Funktionen:</i>
Hb präoperativ - Hb maximal >5
Hb maximal - Hb präoperativ >5
Hb minimal - Hb präoperativ >4
Hb maximal - Hb minimal >4 & Blutverlust ≤300 ml
Hb maximal = Hb minimal & Blutverlust ≥500 ml
MAP minimal ≥ Systole minimal
MAP Mittelwert ≥ Systole Mittelwert
MAP maximal ≥ Systole maximal
MAP vor Transfusion ≥ Systole vor Transfusion
Noradrenalin-Rate vor Transfusion > Noradrenalin-Rate maximal bzw. < minimal
Noradrenalin-Bolus vor Transfusion > Noradrenalin-Bolus insgesamt
Keine Transfusion bei Blutverlust ≥5000 ml
Blutverlust ≤300 ml und EKs ≥750 ml
Hb vor Transfusion ≤4 g/dl und Blutverlust ≤300ml bzw. EKs ≤500ml

Alle eben genannten Funktionen, die diese unplausiblen Konstellationen aufzeigen sollten, wurden mittels der WENN-Funktion von *Microsoft Excel* in einer zusätzlichen Spalte zum Ausdruck gebracht und ermöglichten so, die unabhängige Darstellung aller Patientenfälle, die diese erfüllten. Die Funktionen sollten jedoch nicht immer als starre Ausschlusskriterien gelten, sondern vielmehr dazu dienen, die einzelnen Fälle zu überdenken und in Zusammenschau aller gegebenen Daten des Patienten zu beurteilen.

Wurden in den genannten zwei Schritten Daten als nicht plausibel gewertet, wurden sie in den Excel-Tabellen farblich hervorgehoben. Eine Überprüfung und Korrektur dieser Angaben war aufgrund vorangegangener Anonymisierung nicht mehr möglich, was bei der bleibenden großen Fallzahl einer Auswertung allerdings nicht entgegen stand.

2.2.4 Erstellung des auszuwertenden Datensatzes

Um die Originaldaten zu erhalten, wurde von den farblich markierten Tabellen jeweils eine Kopie erzeugt, in denen der neue Datensatz wie folgt erstellt werden sollte:

Waren am Ende der Plausibilitätskontrolle einzelne Werte pro Patient unschlüssig, wurden diese Felder gelöscht und als sogenannte *missing values* behandelt. Bei mehreren auffällige Angaben derselben Kategorie z.B. Angaben des Blutdrucks in MAP und Systole, war es manchmal notwendig, mehr als ein Feld zu eliminieren. Bei fehlender Plausibilität zweier oder mehrerer, voneinander unabhängiger Datenbankeinträge eines Patienten wurde der komplette Patientenfall aus der Datenbank entfernt. Ebenso wurden Patientenfälle mit vermehrt fehlenden Angaben, die für die Auswertung relevant gewesen wären, behandelt.

Auf diese Weise entstand nach vollständiger Elimination von 1031 Patientenfällen ein neuer Datensatz, der noch 33708 Patienten umfasste. 5997 davon wiesen aufgrund von neuerzeugten *missing values* im Protokoll einzelne Lücken auf.

Für die folgende Auswertung wurden die einzelnen Tabellen anschließend zu einer großen Tabelle zusammengeführt und in die Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 22* eingelesen.

2.3 Analysen

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wurden diese Daten den folgenden vier Analysen unterzogen:

2.3.1 Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger

In Analyse 1 sollten die jeweiligen Transfusionstrigger perioperativ und in den dreißig Minuten vor Transfusionsbeginn für jeden transfundierten Patienten bestimmt werden. Hierfür waren die jeweils „ungünstigsten“ in *Narko-Data®* dokumentierten Werte für laborchemische und physiologische Trigger im gesamten perioperativen Verlauf und in der halben Stunde vor EK-Gabe bestimmt worden:

- Hämoglobin in g/dl
- Maximale Herzfrequenz in 1/min
- Minimaler MAP & minimale Systole in mmHg
- Maximale Noradrenalin-Rate in mg/h
- Maximales Laktat in mmol/l und minimaler pH

Die drei erstgenannten Parameter wurden bezüglich ihrer Einheit unverändert für die spätere Auswertung beibehalten, die maximale Noradrenalin-Rate hingegen wurde zur besseren Vergleichbarkeit gewichtsadaptiert in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ umgewandelt. Des Weiteren wurden innerhalb jedes Parameters Gruppen erstellt.

Da die „Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten“ keine allgemein gültigen Grenzwerte für kardio-pulmonale Trigger (wie Tachykardie, Hypotension) beinhalten, wurden hier unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur folgende Bereiche als „physiologischen Transfusionstrigger“ definiert [8, 14, 31]:

eine maximale Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$

ein minimaler MAP $< 60\text{mmHg}$

eine maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Laktat und pH-Wert sind vor allem in Korrelation zueinander als Laktatazidose transfusionsentscheidend beschrieben [14]. Da in der Literatur jedoch unterschiedliche Definitionen zu finden sind, wurden hier folgende zwei Abstufungen untersucht:

Laktatazidose 1: minimaler pH $< 7,25$ & Laktat $\geq 2,5\text{ mmol/l}$; $< 5\text{mmol/l}$

Laktatazidose 2: minimaler pH $< 7,25$ & Laktat $\geq 5\text{ mmol/l}$

Auf die Untersuchung weiterer Transfusionstrigger wie beispielsweise des Hämatokrits, von EKG-Veränderungen oder der gemischt- bzw. zentralvenöse O_2 -Sättigung musste aufgrund mangelnder Daten verzichtet werden.

2.3.2 Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin

In einer zweiten Analyse wurde das Patientenkollektiv, welches aus allen Patienten mit intraoperativer Hämoglobin-Bestimmung besteht, nach dem niedrigsten gemessenen Hämoglobin-Wert (Hb Minimum) gruppiert. Neben dem Verhältnis

zwischen transfundierten und nicht-transfundierten Patienten, wurde hier die Gesamtmenge der transfundierten Erythrozyten-Konzentrate in ml pro Patient ermittelt.

Zur besseren Übersicht wurde hierfür in Anlehnung an die aktuellen BÄK-Leitlinien zur Bluttransfusion der minimale Hämoglobin-Wert in vier Gruppen unterteilt [14]:

- 1) Hb min $\leq 6,0\text{g/dl}$
- 2) $6,0\text{g/dl} < \text{Hb min} \leq 8,0\text{g/dl}$
- 3) $8,0\text{g/dl} < \text{Hb min} \leq 10,0\text{g/dl}$
- 4) Hb min $> 10,0\text{g/dl}$

Mit dem gleichen Ziel erfolgte auch eine Gruppierung der Menge an transfundierten Erythrozyten-Konzentraten.

2.3.3 Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit von diversen Patientencharakteristika

Das Verhältnis von stattgefundener Transfusion zu nicht-erfolgter Transfusion stand auch im Mittelpunkt der nächsten Fragestellung und wurde in Abhängigkeit von folgenden Parametern analysiert:

- ASA-Status
- Patientenalter
- Geschlecht
- Body-Mass-Index
- Präoperativer Hämoglobin-Wert

Unter dem ASA-Status ist die „*ASA Physical Status Classification*“ der *American Society of Anesthesiologists* zu verstehen, die nach weltweitem Standard in der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München zur Evaluierung des perioperativen Risikos Gebrauch findet. Hierbei werden sechs ASA-Klassen unterschieden, die Tabelle 7 näher beschreibt [32].

Tabelle 7: „ASA Physical Status Classification“ der American Society of Anesthesiologists [32]

	Definition	Beispiele
ASA 1	Gesunder Patient	Nicht-Raucher, kein oder geringer Alkoholkonsum
ASA 2	Patient mit leichter Systemerkrankung	Raucher, regelmäßiger Alkoholkonsum, Schwangerschaft, Adipositas (30 < BMI < 40), kontrollierter DM/HTN
ASA 3	Patient mit schwerer Systemerkrankung	Schwer kontrollierbarer DM/HTN, COPD, Adipositas (BMI > 40), Schrittmacher, Alkoholabusus
ASA 4	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die konstant das Leben bedroht	Kürzlicher (< 3 Monate) MI, TIA, bestehende Ischämie, schwerer Herzklappenfehler, Sepsis
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation erwartungsgemäß nicht überleben würde	Rupturiertes Bauch/Brustaneurysma, massives Trauma, intrakranielle Blutung, Multiorganversagen
ASA 6	Für hirntot erklärter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden	

DM: Diabetes mellitus; HTN: Hypertonus; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; MI: Myokardinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke

Patienten der ASA-Klasse sechs wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen (vgl. Plausibilitätskontrolle 2.2.3).

Für die Analyse des Transfusionsverhaltens in Abhängigkeit vom Patientenalter wurde der Parameter „Alter“ in acht Gruppen unterteilt. Die erste Untergruppe umfasste alle Patienten unter 45 Jahren, es folgten weitere sechs Abstufungen in Zehn-Jahres-Abständen, bis schließlich alle ab 95 Jahren die letzte Kategorie bildeten. Diese Aufteilung beinhaltet die 65-Jahresgrenze, die in der Literatur oft als Grenzmarke zwischen jüngeren und älteren Patienten Gebrauch findet [33-35].

Auch bei der Gruppierung des Body-Mass-Index wurden die Gewichtsgrenzen nach ICD (Internationale Klassifikation der Diagnosen) und der WHO (Weltgesundheitsorganisation) herangezogen [36, 37]. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: BMI-Tabelle nach ICD und WHO [36, 37]

<i>BMI</i>	<i>Ernährungsstatus</i>
≤17,5	V.a. Magersucht
17,6–18,4	Untergewicht
18,5–24,9	Normalgewicht
25,0–29,9	Übergewicht
30,0–34,9	Adipositas Grad I
35,0–39,9	Adipositas Grad II
≥40,0	Adipositas Grad III

Den Abschluss dieser Analyse sollten der präoperative Hämoglobin-Wert und dessen mögliche Auswirkungen auf das Transfusionsverhalten bilden. Hierbei handelt es sich um Hb-Werte, die durch Blutentnahmen bzw. Blutgasanalysen beim Patienten vor der Operation gewonnen wurden, jedoch auch mehrere Tage zurückliegen können. Zu große, unrealistische Differenzen zwischen dem präoperativen und maximalen Hb wurden daher im Rahmen der Plausibilitätskontrolle eliminiert. Zur Auswertung wurde eine Gruppierung analog zum minimalen Hämoglobin (vgl. 2.3.2) durchgeführt.

2.3.4 Analyse 4: Einfluss der „Querschnittsleitlinien“ der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten

2008 wurde mit der Verabschiedung der ersten „Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutprodukten und Plasmaderivaten“ die restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion zu einem neuen Grundsatz der Hämotherapie [28]. Abschließend sollte nun untersucht werden, ob es durch Einführung dieser Leitlinien 2008 zu einer Änderung im Transfusionsverhalten an der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München gekommen ist und inwiefern die jeweiligen Transfusionsstrategien entsprechend den Leitlinien durchgeführt wurden. Beispielhaft wurden hierfür die Jahre 2006/2007 und 2010/2011 herausgegriffen und die jeweiligen Verhältnisse von transfundierten zu nicht-transfundierten Patienten gegenübergestellt. In einem weiteren Schritt sollte die klinische Relevanz der in Analyse 1 untersuchten physiologischen Transfusionstrigger ebenso wie die in Analyse 2 & 3 relevanten Patientencharakteristika im Jahresvergleich dargestellt werden.

2.4 Zielparameter

2.4.1 Hauptzielparameter

Das Hauptziel dieser Studie ist die Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger in der klinischen Praxis.

2.4.2 Nebenzielparameter

Folgende Nebenzielparameter wurden untersucht:

- Weiterer Transfusionstrigger neben dem minimalen Hämoglobin-Wert, die besonders häufig zur Transfusionsentscheidung beitragen (z.B. Herzfrequenzanstieg, Blutdruckabfall, Katecholaminbedarf, Laktatazidose)
- Transfusionsfrequenz in Abhängigkeit vom minimalen intraoperativ gemessenen Hämoglobin-Wert
- Transfusionsverhalten in Abhängigkeit von präoperativem Zustand (ASA, präoperativer Hb) und weiteren Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI)
- Veränderungen in der Transfusionspraxis seit Einführung der BÄK-Leitlinien 2008

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mittels der seit 2013 verfügbaren Version der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 22*. Zunächst wurde von allen - für die Fragestellungen relevanten - Variablen eine deskriptive Statistik zur Beschreibung der Stichprobe durchgeführt. Während bei kategorialen Parametern Häufigkeiten und Median bestimmt wurden, wurden metrische Daten durch Berechnung des Mittelwertes mit Standardabweichung bzw. -fehlern analysiert. In einem weiteren Schritt wurde diese deskriptive Statistik für transfundierte und nicht-transfundierte Patienten getrennt durchgeführt, um einen ersten Vergleich zwischen diesen zu ermöglichen. Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wurden hierbei auch der *t-Test* zum Mittelwertevergleich und der *Chi²-Test* zum Vergleich von Häufigkeiten durchgeführt. Für die Auswertung der Analysen 1 bis

3 wurden zusätzlich Kreuztabellen erstellt, die das Verhältnis von stattgefundener Transfusion zu nicht-erfolgter Transfusion in Abhängigkeit von den in 2.3.2 und 2.3.3 beschriebenen Parametern darstellten. Eine nachgeschaltete logistische Regression sollte dann die Relevanz der einzelnen Parameter durch Bestimmung der *odds ratio* gewichten. Den Abschluss dieser Arbeit bildete Analyse 4, in der für zwei Zeitintervalle (2006/07 & 2010/11) getrennt alle eben genannten Auswertungen wiederholt und ebenfalls durch genannte statistische Test miteinander verglichen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Nach Erfüllung aller Einschlusskriterien, keiner Ausschlusskriterien und bestandener Plausibilitätskontrolle wurden 33708 Patienten, davon 54,2% Frauen und 45,8% Männer, mit einem mittleren Alter von $61,3 \pm 0,1$ Jahren [MW \pm SF] und einem präoperativen Hämoglobin-Wert von $12,4 \pm 0,1$ g/dl [MW \pm SF] zur Auswertung herangezogen. Der perioperative Blutverlust lag im Mittel bei $594,9 \pm 7,0$ ml [MW \pm SF].

19,6% aller Patienten ($n=6607$, Alter $63,4 \pm 0,2$ Jahre [MW \pm SF]) – davon in etwa gleich viele Frauen wie Männer ($w/m=50,5\%/49,5\%$) – wurden bei einem Durchschnitts-Blutverlust von $1633,6 \pm 29,7$ ml [MW \pm SF] mit einem mittleren Hb von $8,1 \pm 0,0$ g/dl vor Transfusion transfundiert. Dabei wies die Hälfte (50,6%) der Transfundierten Hb-Konzentrationen $>8,0$ g/dl, 7,4% sogar $>10,0$ g/dl auf. Die andere Hälfte (49,4%) wurde bei Hb $\leq 8,0$ g/dl transfundiert, wobei für 4,2% ein Hb $\leq 6,0$ g/dl dokumentiert wurde.

80,4% der untersuchten Patienten ($n=27101$, Alter $60,7 \pm 0,1$ Jahre [MW \pm SF], $w/m=55,3\%/44,7\%$) erhielten demnach keine Blutkonserve.

3.1.2 Erster Vergleich von Transfundierten und Nicht-Transfundierten

Tabelle 9 vergleicht Transfundierte und Nicht-Transfundierte in Bezug auf verschiedene präoperative (Alter, BMI, Geschlecht, präoperativer Hb) sowie perioperative (Hb minimal/maximal, Blutverlust) Parameter miteinander und zeigt durchwegs statistisch signifikante Unterschiede im *t-Test*.

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte bei Transfundierte(n) und Nicht-Transfundierte(n)

	Ohne Transfusion (n=27101)		Mit Transfusion (n=6607)		t-Test
	n	MW ± SF	n	MW ± SF	p-Wert
Alter [Jahre]	27101	60,73 ±0,10	6607	63,39 ±0,20	<0,001
Gewicht [kg]	26993	77,58 ±0,11	6585	72,31 ±0,21	<0,001
Größe [cm]	26992	170,70 ±0,06	6585	168,91 ±0,11	<0,001
Body-Mass-Index [kg/m ²]	26992	26,55 ±0,04	6585	25,27 ±0,07	<0,001
Hämoglobin präoperativ [g/dl]	24818	12,80 ±0,01	6091	10,54 ±0,03	<0,001
Hämoglobin minimal [g/dl]	26992	11,07 ±0,01	6518	7,69 ±0,01	<0,001
Hämoglobin maximal [g/dl]	25864	12,19 ±0,01	6528	10,45 ±0,02	<0,001
Blutverlust [ml]	25746	333,41 ±2,81	6482	1633,58 ±29,71	<0,001
Summe an EKs [ml]			6603	839,03 ±10,42	k.B.

n: Anzahl; MW ± SF: Mittelwert ± Standardfehler; k.B.= keine Berechnung, da keine Angabe bei „ohne Transfusion“

Insbesondere die deutliche Diskrepanz bei präoperativen, minimalen und maximalen Hämoglobin-Werten wird hier deutlich: Patienten, die transfundiert wurden, erreichten den Operationssaal bereits mit (um 2,3g/dl) niedrigerem Hb und verloren perioperativ durch deutlich höheren Blutverlust durchschnittlich noch weiterer 2,9g/dl, während Patienten ohne Transfusion bei erhöhtem Ausgangs-Hb nur 1,7g/dl einbüßten.

So hatten 87,1% der Nicht-Transfundierte(n) präoperativ eine Hb-Konzentration von >10g/dl, was bei den Transfundierte(n) auf nur etwa die Hälfte (54,3%) zutraf. Der geschätzte Blutverlust lag bei 92,2% der Nicht-Transfundierte(n) unter einem Liter, bei 77,5% unter einem halben. Bei Transfundierte(n) war dieser deutlich höher dokumentiert und überstieg in 49,5% die Ein-, in 26,3% die Zwei- und in

15,3% sogar die Drei-Liter-Marke. 66,7% der Patienten ohne Transfusion wiesen so zu keinem Zeitpunkt Hb-Werte $\leq 10\text{g/dl}$ auf, 2,8% auf Seiten der Transfundierten. Bei 89,4% der Transfundierten wurde eine minimale Hb-Konzentration zwischen 6,1 und 10,0g/dl datiert.

Auf die in Tabelle 9 erkennbaren Unterschiede bezüglich Alter, BMI und präoperativem Hb wird in Analyse 3 gesondert eingegangen, den minimalen Hb greift Analyse 2 erneut auf.

3.1.3 Transfusionszeitpunkt in Bezug zur Operation

Von den insgesamt 6607 analysierten Transfusionen fanden 89,2% (n=5892) intraoperativ, 0,1% (n=11) bereits vor und 10,7% (n=704) erst nach der dokumentierten Operation statt.

3.2 Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger

Um herauszufinden, welche perioperativen Trigger sich in der klinischen Praxis transfusionsentscheidend darstellen, wurden die jeweils „ungünstigsten“ Werte für laborchemische und physiologische Trigger im kompletten perioperativen Zeitfenster und in der halben Stunde vor EK-Gabe analysiert.

3.2.1 Mittelwerte physiologischer Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion

Hierbei wurden u.a. kardio-pulmonale Parameter wie der minimale MAP (mittlerer arterieller Druck), die minimale Systole und die maximale Herzfrequenz, ebenso wie der maximale Noradrenalin-Verbrauch in den dreißig Minuten vor Transfusion ausgewertet:

Tabelle 10 zeigt für obengenannte Parameter die berechneten Mittelwerte der 6607 (19,6%) Patienten und Patientinnen. Bezieht man sich auf die gängigen Definitionen einer Hypotension bei MAP $< 60\text{mmHg}$ bzw. Systole $< 90\text{mmHg}$ und Tachykardie bei Herzfrequenz $> 100\text{-}110/\text{min}$, zeigten die Vitalparameter der transfundierten Patienten mit einem mittleren minimalen MAP von 66,3mmHg,

einer minimalen Systole von 96,6mmHg und maximalen Herzfrequenz von 85,6/min definitionsgemäß weder Hypotension noch Tachykardie in der halben Stunde vor Transfusion [8, 31, 38, 39]. Die Berechnung des Schock-Index der Patienten – als Quotient der maximalen Herzfrequenz und des minimalen systolischen Blutdruckwertes – ergab analog dazu, dass nur bei 33,3% ein Schock zu finden war. In 66,7% der Fälle ergab die Berechnung einen Wert <1 und verneinte somit eine Schocksymptomatik in der halbe Stunde vor Transfusion.

Tabelle 10: Mittelwerte der laborchemischen und physiologischen Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion

	Werte in der halben Stunde vor Transfusion (n=6607)	
	n	MW \pm SF
Hämoglobin [g/dl]	6003	8,15 \pm 0,02
Minimaler MAP [mmHg]	6434	66,30 \pm 0,16
Minimale Systole [mmHg]	6440	96,58 \pm 0,24
Maximale Herzfrequenz [1/min]	6592	85,60 \pm 0,28
Maximale Noradrenalin-Rate [μ g/kg/min]	6587	0,11 \pm 0,00

n: Anzahl; MW \pm SF: Mittelwert \pm Standardfehler

3.2.2 Mittelwerte physiologischer Transfusionstrigger im kompletten perioperativen Zeitfenster

Bei Betrachtung des kompletten in *Narko-Data*® erfassten, perioperativen Zeitraumes eines jeden Patienten und Vergleich der Vitalparameter der Transfundierten mit denen der Nicht-Transfundierten ergab sich folgendes, in Tabelle 11 zusammengefasstes Ergebnis: Transfundierte hatten im Mittel signifikant niedri-

gere Blutdrücke, höhere Herzfrequenzen und einen gesteigerten Katecholaminbedarf als Nicht-Transfundierte und erfüllten im Mittel an mindestens einem Zeitpunkt sowohl die Kriterien einer Hypotension als auch Tachykardie.

Tabelle 11: Vergleich von Mittelwerten der physiologischen Transfusionstrigger bei Transfundierten und Nicht-Transfundierten

	Ohne Transfusion (n=27101)		Mit Transfusion (n=6607)		t-Test
	n	MW ± SF	n	MW ± SF	p-Wert
Minimaler MAP [mmHg]	25794	58,30 ± 0,07	6084	54,01 ± 0,14	<0,001
Minimale Systole [mmHg]	25794	82,01 ± 0,10	6085	76,80 ± 0,20	<0,001
Maximale Herzfrequenz [1/min]	27025	93,18 ± 0,12	6581	104,03 ± 0,28	<0,001
Maximale Noradrenalin-rate [µg/kg/min]	27003	0,09 ± 0,00	6513	0,21 ± 0,00	<0,001
Minimaler pH-Wert	22898	7,38 ± 0,00	6417	7,34 ± 0,00	<0,001
Maximales Laktat [mmol/l]	18861	1,39 ± 0,01	5749	2,44 ± 0,03	<0,001

n: Anzahl; MW ± SF: Mittelwert ± Standardfehler

In gleicher Weise dienten Angaben des minimalen pH-Wertes und des maximalen Laktats der Suche nach perioperativen Transfusionstriggern, die jedoch nicht explizit für den dreißig-minütigen Zeitraum vor Transfusion erfasst wurden. Allerdings wurden auch hier deutliche Unterschiede zwischen transfundierten und nicht-transfundierten Patienten gefunden und in Tabelle 11 mitaufgenommen: Transfundierte wiesen niedrigere pH- und höhere Laktat-Werte als Nicht-Transfundierte auf.

3.2.3 Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit von physiologischen Transfusionstriggern

In einer anschließenden logistischen Regression wurden zudem einzelne Abstufungen der hier genannten Parameter untersucht und es zeigte sich eine Transfusionszunahme bei niedrigeren MAP, höheren Herzfrequenzen, höheren Noradrenalin-Raten, geringeren pH- und höheren Laktat-Werten. Die genaue Aufschlüsselung der einzelnen Parameter und die Angaben der jeweiligen *odds ratios* werden in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12 : Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit von physiologischen Transfusionstriggern

		odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Minimaler MAP [mmHg]	≥60	1.000		<0.001
	50–59	1.239	1.143–1.342	<0.001
	40–49	1.526	1.386–1.679	<0.001
	30–39	1.565	1.320–1.855	<0.001
	<30	2.383	1.571–3.614	<0.001
Maximale Herzfrequenz [1/min]	<60	1.000		<0.001
	60–69	1.149	0.736–1.795	0.541
	70–79	1.301	0.852–1.988	0.223
	80–89	1.493	0.982–2.270	0.061
	90–99	1.678	1.105–2.550	0.015
	100–109	2.061	1.356–3.134	0.001
	110–119	2.146	1.408–3.272	<0.001
	120–129	2.526	1.639–3.891	<0.001
Laktat [mmol/l]	≥130	2.409	1.569–3.697	<0.001
	<2,00	1.000		<0.001
	2,00–2,49	1.704	1.506–1.928	<0.001
	2,50–4,99	2.161	1.939–2.409	<0.001
pH-Wert	≥5,00	3.124	2.573–3.793	<0.001
	≥7,350	1.000		<0.001
	7,301–7,349	1.236	1.132–1.351	<0.001
	7,251–7,300	1.643	1.466–1.840	<0.001
Maximale Noradrenalin-Rate [µg/kg/min]	≤7,250	1.906	1.659–2.189	<0.001
	<0,10	1.000		<0.001
	0,10–0,19	2.067	1.908–2.239	<0.001
	0,20–0,49	3.443	3.124–3.794	<0.001
	0,50–0,99	4.572	3.696–5.656	<0.001
	≥1,00	3.743	2.196–6.378	<0.001

Jeweils erstgenannte Untergruppe stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio* =1,000 dar.

3.2.4 Vorhandensein definierter physiologischer Transfusionstrigger

Um jedoch die Fragestellung – ob und welche physiologische Transfusionstrigger perioperativ und vor Transfusion vorlagen – zu beantworten, mussten physiologische Transfusionstrigger und deren Grenzbereiche definiert werden (vgl. 2.3.1). In Tabelle 13 ist das perioperative Vorkommen der Trigger bei Transfundierten und Nicht-Transfundierten dargestellt.

Tabelle 13: Vorhandensein der definierten physiologischen Transfusionstrigger (absolut und prozentual)

	Ohne Transfusion (n=27101)		Mit Transfusion (n=6607)		Chi ² -Test
	n (von n)	%	n (von n)	%	p-Wert
Minimaler MAP <60mmHg	14869 (von 25794)	57,6	4346 (von 6084)	71,4	<0,001
Maximale Herzfrequenz ≥110/min	4979 (von 27025)	18,4	2378 (von 6581)	36,1	<0,001
Minimaler pH ≤7,25	813 (von 22898)	3,6	942 (von 6417)	14,7	<0,001
Maximales Laktat ≥2,5mmol/l	1361 (von 18861)	7,2	1573 (von 5749)	27,4	<0,001
Laktatazidose 1 (pH ≤7,25 ∩ Laktat ≥2,5 & <5,0mmol/l)	118 (von 22836)	0,5	241 (von 6361)	3,8	<0,001
Laktatazidose 2 (pH ≤7,25 ∩ Laktat ≥5,0mmol/l)	80 (von 22836)	0,4	326 (von 6361)	5,1	<0,001
Maximale Noradrenalin-Rate ≥0,1µg/kg/min	8066 (von 27003)	29,9	4296 (von 6513)	66,0	<0,001

n: Anzahl; (von n) gibt die gültige Anzahl jedes Parameters an; durch fehlende Werte weicht diese in unterschiedlichem Maße von n=27101 bzw. n=6607 ab. Die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die gültige Anzahl.

Perioperativ waren alle untersuchten physiologischen Transfusionstrigger häufiger bei Patienten vorhanden, die im Verlauf eine Bluttransfusion erhielten. Zudem wurde deutlich, dass es zum einen Trigger, die sehr häufig und zum anderen Trigger, die nur sehr selten vorhanden waren, gab. Ein minimaler MAP <60mmHg trat insgesamt bei 60,3% der Patienten auf und war zu mindestens einem Zeitpunkt sowohl bei über der Hälfte der Nicht-Transfundenen als auch Transfundenen dokumentiert worden. Auch eine maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ war bei über einem Drittel (36,9%) aller Patienten und sogar bei Zwei-Drittel der Transfundenen zu finden. Dahingegen zählte die ‚Laktatazidose‘, die bei nur 2,6% der Patienten und nur 8,9% der Transfundenen diagnostiziert wurde, zu den sehr seltenen Triggern. Dennoch konnte eine anschließende Analyse der ‚Laktatazidose‘ – in beiden untersuchten Abstufungen – ein deutliches Potential, transfusionsentscheidend zu wirken, zuweisen. Als einziger der hier untersuchten Transfusionstrigger zeigte die Laktatazidose eine Mehrheit an Transfusionen. Insgesamt 74,1% der Patienten mit Laktatazidose wurden transfundiert, 67,1% mit ‚Laktatazidose 1‘ und 80,3% mit ‚Laktatazidose 2‘ (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der Laktatazidose (absolut und prozentual)

	Ohne Transfusion (n=22836)			Mit Transfusion (n=6361)		
	n	%	% der Nicht-Transfundenen	n	%	% der Transfundenen
Laktatazidose 1 (pH $\leq 7,25$; Laktat $\geq 2,5$ & $< 5,0$ mmol/l)	118	32,9	0,5	241	67,1	3,8
Laktatazidose 2 (pH $\leq 7,25$; Laktat $\geq 5,0$ mmol/l)	80	19,7	0,4	326	80,3	5,1

n: Anzahl; %: prozentualer Anteil aller mit Laktatazidose 1 bzw. 2; durch fehlende Werte (hier: 4511) weicht die Anzahl gültiger Angaben von der Gesamtzahl an Transfundenen (n=6607) bzw. Nicht-Transfundenen (n=27101) ab.

Bei Analyse der halben Stunde vor Transfusion konnten die physiologischen Transfusionstrigger ‚minimaler MAP‘, ‚maximale Herzfrequenz‘ und ‚maximale Noradrenalin-Rate‘ größtenteils nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Vorliegen der physiologischen Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion

Physiologischer Transfusionstrigger vorhanden			
	Def.	n (von n)	%
Minimaler MAP	<60mmHg	1842 (von 6434)	28,6
Maximale Herzfrequenz	≥110/min	943 (von 6592)	14,3
Maximale Noradrenalin-Rate	≥0,1 µg/kg/min	2462 (von 6587)	37,4

n: Anzahl; (von n): gültige Anzahl jedes Parameters; durch fehlende Werte weicht diese in unterschiedlichem Maße von der Gesamtzahl an Transfusionen n=6607 ab. Def.= mögliche bzw. hier verwendete Definitionen der einzelnen Transfusionstrigger.

3.2.5 Transfusionstrigger und Hämoglobin-Konzentration vor Transfusion

In einem nächsten Schritt wurde das Vorhandensein der physiologischen Transfusionstrigger in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin vor Transfusion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei Hb-Konzentrationen >10,0g/dl vor Transfusion alle hier definierten Transfusionstriggern häufiger detektiert wurden als bei Hb-Werten zwischen 6,1–10,0g/dl:

So lag beispielsweise der Transfusionstrigger „Herzfrequenz ≥110/min“ bei 13,9% der Transfundierte vor, dabei mit 22,8% überdurchschnittlich häufig, falls bei Hb >10,0g/dl transfundiert wurde.

Ein zweiter Häufigkeitsgipfel ist jeweils bei Hb ≤6,0g/dl nachweisbar.

Was hier beispielhaft für den Trigger „Herzfrequenz ≥110/min“ erläutert wurde, fasst Tabelle 16 für alle physiologischen Transfusionstrigger zusammen:

Tabelle 16: physiologische Transfusionstrigger und Hämoglobin vor Transfusion

		Hämoglobin vor Transfusion (in g/dl)				Gesamt
		≤6,0	6,1–8,0	8,1–10,0	>10,0	
Maximale Herzfrequenz ≥110/min	(n)	(47)	(313)	(374)	(101)	(835)
	%	18,9	11,6	14,4	22,8	13,9
Minimaler MAP <60mmHg	(n)	(97)	(702)	(691)	(144)	(1634)
	%	40,9	26,6	27,3	33,3	28,0
Maximale Noradrenalin- Rate ≥0,1µg/kg/min	(n)	(93)	(841)	(1029)	(220)	(2183)
	%	37,5	31,0	39,8	50,0	36,5
Laktatazidose 1 (pH ≤7,25 ∩ Laktat ≥2,5 & <5,0mmol/l)	(n)	(10)	(95)	(82)	(27)	(214)
	%	4,3	3,6	3,3	6,3	3,7
Laktatazidose 2 (pH ≤7,25 ∩ Laktat ≥5,0mmol/l)	(n)	(23)	(97)	(123)	(30)	(273)
	%	9,9	3,7	4,9	7,0	4,7

(n): Anzahl; %: prozentualer Anteil in jeweiliger Hämoglobin-Untergruppe; %Gesamt: prozentualer Anteil aller Transfundierte mit gültigen Angaben der genannten Parameter: n(max. Herzfrequenz)=5990, n(min. MAP)=5838, n(max. Noradrenalin-Rate)=5984, n(Laktatazidose 1)=5807, n(Laktatazidose 2)=5807; durch fehlende Werte des Hb vor Transfusion bzw. der Transfusionstrigger weichen die jeweiligen, gültigen Anzahlen von der Gesamtzahl an Transfundierte (n=6607) ab.

3.2.6 Anzahl an Transfusionstriggern

Einen Abschluss der Analyse 1 und zugleich eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse, stellte die Ermittlung der Anzahl an Transfusionstriggern bei Nicht-Transfundierte, Transfundierte und bei Transfundierte in der halben Stunde vor Transfusion dar (vgl. Tabelle 17): So wiesen Transfundierte perioperativ deutlich mehr Transfusionstrigger auf als Nicht-Transfundierte (60,4% vs. 27,7% mit ≥2 Trigger). In der halben Stunde vor Transfusion war jedoch in 44,7% der Fälle keiner der hier definierten Transfusionstrigger nachweisbar.

Tabelle 17: Anzahl an Transfusionstriggern bei Nicht-Transfunden, Transfunden und bei Transfunden in der halben Stunde vor Transfusion

		Ohne Transfusion		Mit Transfusion		½ Stunde vor Transfusion	
		(n=27101)		(n=6607)		(n=6607)	
		n	%	n	%	n	%
Anzahl der Transfusions-trigger	0	8013	29,6	773	11,7	2953	44,7
	1	11575	42,7	1843	27,9	2057	31,1
	≥2	7513	27,7	3991	60,4	1597	24,2

n: Anzahl; Die Prozentangabe bezieht sich auf die übergeordnete Gruppenanzahl (n= 27101 bzw. 6607); fehlende Angaben bei einem oder mehreren der Transfusionstrigger wurden als Summand=0 in die Rechnung eingeschleust.

Aufgeschlüsselt nach dem minimalen Hämoglobin-Wert vor Transfusion, zeigte sich, dass Transfusionstrigger bei Hb >10,0g/dl zahlreicher vorhanden waren als bei Hb-Werten zwischen 6,1 und 10,0g/dl: So lagen in einem Hb-Bereich von 6,1 bis 10,0g/dl zu 46,7% kein, zu 31,6% ein und zu 21,7% mindestens zwei Transfusionstrigger vor Transfusion vor. Bei einer Hämoglobin-Konzentration >10,0g/dl vor Transfusion waren dagegen seltener (zu 33,6%) kein Transfusionstrigger und häufiger (zu 35,2%) zwei oder mehr Transfusionstrigger nachzuweisen.

In Bezug auf die in der Literatur oft verwendete Grenze zwischen liberalem und restriktivem Transfusionsverhalten bei einem Hb von 8,0g/dl ergab sich Folgendes: 50,6% der Transfusionen fanden bei einem Hb >8,0g/dl statt, in 42,2% war keiner der hier untersuchten Transfusionstrigger vorhanden.

3.3 Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin

3.3.1 Minimales Hämoglobin und Transfusionsverhalten

In einer zweiten Analyse stand das minimale Hämoglobin – die niedrigste, perioperativ gemessene Hämoglobin-Konzentration – im Mittelpunkt. Hierfür wurde das Patientenkollektiv nach dem minimalen Hb gruppiert und innerhalb dieser

Gruppen das Verhältnis zwischen Transfundierte und Nicht-Transfundierte erhoben.

Wie bereits ein erster Vergleich in 3.1.2 zeigte unterschied sich die mittlere minimale Hämoglobin-Konzentration der Transfundierte (7,7g/dl) mit einer Differenz von 3,4g/dl deutlich von der der Nicht-Transfundierte (11,1g/dl).

Die Gruppierung des minimalen Hb ergab folgende, detailliertere Verteilung (Tabelle 18): Zwei Drittel der Nicht-Transfundierte wiesen zu keinem perioperativen Zeitpunkt einen Hb-Konzentration $\leq 10,0$ g/dl auf, ein Drittel erreichte Werte im Bereich zwischen 8,1 und 10,0g/dl. Hb-Werte $\leq 8,0$ g/dl waren für Patienten ohne Transfusion mit 5,3% eher selten. Anders sah die Verteilung dagegen bei Transfundierte aus: Bei über der Hälfte der Transfundierte wurden minimale Hb-Konzentrationen unter 8,0g/dl dokumentiert, zu 55,8% Werte zwischen 6,1 und 8,0g/dl und zu 7,8% Werte $\leq 6,0$ g/dl. Dennoch lagen 33,6% mit ihrem niedrigsten Hämoglobin-Wert in einem Bereich zwischen 8,1 und 10,0g/dl, 2,8% überschritten die 10,0g/dl-Marke.

Tabelle 18: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin-Wert

		Mit Transfusion (n=6518)	Ohne Transfusion (n=26992)	Gesamt [%]
Hämoglobin Minimum [g/dl] (n=33510)	$\leq 6,0$			1,7
	% mit/ohne TF	7,8	0,2	
	% Hb min	89,3	10,7	
	(n)	(507)	(61)	
	6,1–8,0			15,0
	% mit/ohne TF	55,8	5,1	
	% Hb min	72,4	27,6	
	(n)	(3640)	(1386)	
	8,1–10,0			29,1
	% mit/ohne TF	33,6	28,0	
	% Hb min	22,5	77,5	
	(n)	(2191)	(7547)	
	>10,0			54,2
	% mit/ohne TF	2,8	66,7	
	% Hb min	1,0	99,0	
	(n)	(180)	(17998)	

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierte bzw. Nicht-Transfundierte;
% Hb min: prozentualer Anteil in jeweiliger Hämoglobin-Gruppe; n: Anzahl; durch fehlende Werte des minimalen Hb (hier: 198) weicht die genannte Anzahl von der Gesamtzahl der Transfundierte (n= 6607) und Nicht-Transfundierte (n= 27101) ab.

Betrachtete man diese Tabelle unter Berücksichtigung aller Patienten, ließ sich Folgendes ergänzen: 54,2% aller Patienten wiesen als niedrigste perioperativ gemessene Hb-Konzentration Werte $>10,0\text{g/dl}$ auf und wurden zu 99,0% nicht transfundiert. Bei etwa einem Drittel aller Patienten lag der niedrigste Hämoglobin-Wert im Bereich zwischen 8,1 und $10,0\text{g/dl}$. Dabei stieg der prozentuale Anteil an Transfusionen auf 22,5%, die Mehrheit mit 77,5% erhielt dennoch kein Erythrozyten-Konzentrat. Lag der minimale Hb unter $8,0\text{g/dl}$ änderte sich – wie in Abbildung 1 ersichtlich – das Transfusionsverhalten zu einer Mehrheit an Transfusionen: So wurden rund 72,4% der Patienten, die einen minimalen Hb zwischen 6,1 und $8,0\text{g/dl}$ erreichten, und 89,3% mit $\text{Hb} \leq 6,0\text{g/dl}$ transfundiert.

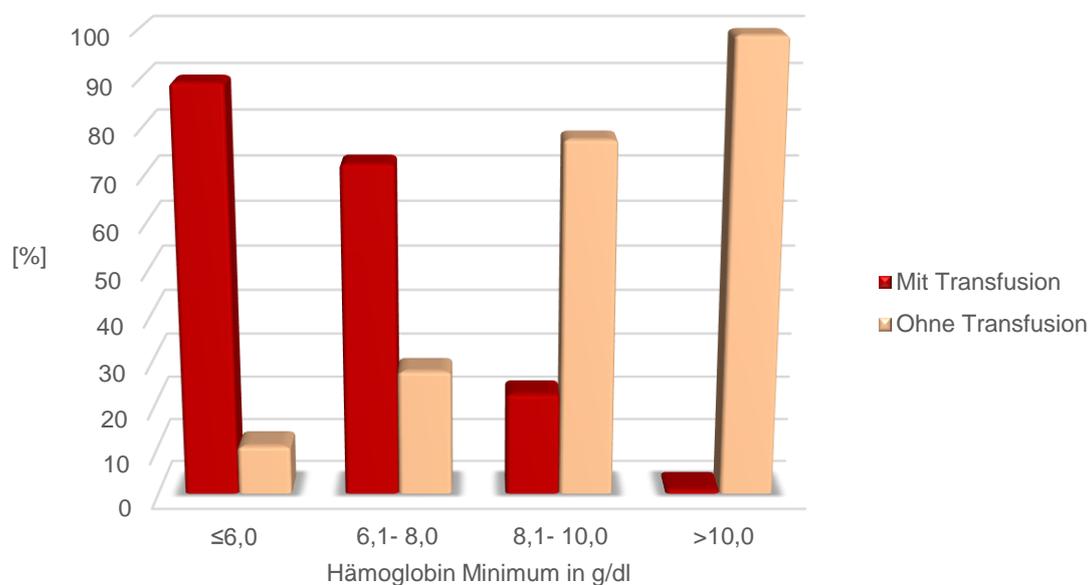


Abbildung 1: Darstellung des Transfusionsverhaltens in Abhängigkeit vom minimalen Hb: Höhere Transfusionsraten bei niedrigerem minimalen Hb. Bei minimalem Hb $>8\text{g/dl}$ wurde größtenteils auf eine Fremdblutgabe verzichtet, bei Hb $<8\text{g/dl}$ zur Mehrheit transfundiert.

3.3.2 Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin

In Abbildung 1 ließ sich eine Abhängigkeit des Transfusionsverhaltens vom Hämoglobin-Minimum schon vermuten, die in einer anschließenden logistischen Regression noch weiter verdeutlicht werden konnte: Eine *odds ratio* von 0,252 zeigte ein deutlich vermindertes Transfusionsrisiko je höher der minimale Hb-

Wert detektiert wurde. Anders formuliert bedeutete dies, dass sich bei jeder Abnahme des minimalen Hb um 1,0g/dl das Transfusionsrisiko fast vervierfacht.

Tabelle 19 gibt hierzu ergänzend die jeweiligen *odds ratios* der Hämoglobin-Unterguppen an: Wählte man als Referenzkategorie die Gruppe mit Hb $\leq 6,0$ g/dl und legte dieser damit ein Transfusionsrisiko von 100% fest, konnte für Hb-Werte zwischen 6,1 und 8,0g/dl nur noch ein Drittel dieses Risikos (31,6%) berechnet werden. Die Transfusionswahrscheinlichkeit sank weiter auf 3,5% für den Bereich 8,1–10,0g/dl und auf 0,1% für Hb-Konzentrationen über 10,0g/dl.

Tabelle 19: Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin

		odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Hämoglobin Minimum [g/dl]	$\leq 6,0$	1,000		<0,001
	6,1–8,0	0,316	0,241–0,415	<0,001
	8,1–10,0	0,035	0,027–0,046	<0,001
	>10,0	0,001	0,001–0,002	<0,001
	metrisch:	0,252	0,243–0,261	<0,001

Erstgenannte Gruppe (hier: Hb ≤ 6 g/dl) stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio* =1,000 dar.

3.3.3 Gesamtmenge perioperativ verabreichter Erythrozyten-Konzentrate

Des Weiteren wurde in Analyse 2 die Gesamtmenge der transfundierten Erythrozyten-Konzentrate in ml pro Patient ermittelt:

Bei einer mittleren Summe an EKs von 839ml und durchschnittlichem Konservenvolumen von 250–300ml wurden bei Entscheidung zur Transfusion pro Patient durchschnittlich drei EKs transfundiert. Eine genauere Aufschlüsselung ergab, dass zu etwa einem Drittel (32,4%) aller Transfusionen ein EK, zu einem weiteren Drittel (34,7%) zwei EKs und in einem letzten Drittel (32,9%) drei oder mehr EKs verabreicht wurden.

In Abhängigkeit vom minimalen Hb ergab sich innerhalb der Gruppen folgende Verteilung:

- Hb $\leq 6,0$ g/dl: Anzahl transfundierter EKs variabel:
31%: 1 oder 2 EK(s) (250–600ml),
36%: 3, 4 oder 5 EKs (601–1500ml),
33%: 6 oder mehr EKs (>1500ml)
- Hb 6,1–8,0g/dl: 63%: 1 oder 2 EK(s) (250–600ml),
26%: 3, 4 oder 5 EKs (601–1500ml),
11%: 6 oder mehr EKs (>1500ml)
- Hb 8,1–10,0g/dl: 81%: 1 oder 2 EK(s) (250–600ml),
16%: 3, 4 oder 5 EKs (601–1500ml),
3%: 6 oder mehr EKs (>1500ml)
- Hb >10,0g/dl: 87%: 1 oder 2 EKs (250–600ml),
11%: 3, 4 oder 5 EKs (601–1500ml),
2%: 6 oder mehr EKs (>1500ml)

Das Maximum an verabreichten EKs lag bei 11700ml, was je nach Konserven-
größe einer Anzahl von 39 bis 47 EKs entspricht.

3.4 Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit von diversen Patientencharakteristika

In Analyse 3 sollte untersucht werden, welche Rolle der präoperative Zustand der
Patienten (ASA-Status, präoperativer Hämoglobin) und weitere Patientencharak-
teristika (Alter, Geschlecht, BMI) bei der Entscheidung zur Transfusion einnah-
men.

3.4.1 ASA-Status

Daten bezüglich des ASA-Status waren insgesamt für 33689 Patienten vorhan-
den, die präoperativ größtenteils die ASA-Klasse 2 oder 3 aufwiesen (vgl. Tabelle
20).

Betrachtete man die ASA-Klassen in aufsteigender Abfolge, konnte eine prozen-
tuale Zunahme an Transfusionen gesehen werden (Abb. 2/Tab. 20): So wurden

Patienten mit ASA 1 zu 5,6%, mit ASA 2 zu 11,5%, mit ASA 3 zu 22,3%, mit ASA 4 zu 39,3% und mit ASA 5 zu 58,5% transfundiert.

Ab einem ASA-Status der Klasse 5 vor Operation konnte eine Mehrheit an Transfusionen detektiert werden, was mit 0,4% alle Patienten jedoch nur eine sehr kleine Gruppe umfasste.

Im Chi-Quadrat-Test konnte ein Pearson-Chi-Quadrat von 1846 (df: 4; $p < 0,001$) bestimmt werden.

Tabelle 20: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom ASA-Status

		Mit Transfusion (n=6606)	Ohne Transfusion (n=27083)	Gesamt [%]
ASA- Status (n=33689)	1			5,3
	% mit/ohne TF	1,5	6,2	
	% ASA	5,6	94,4	
	(n)	(101)	(1690)	
	2			35,2
	% mit/ohne TF	20,6	38,7	
	% ASA	11,5	88,5	
	(n)	(1363)	(10485)	
	3			48,5
	% mit/ohne TF	55,1	46,9	
	% ASA	22,3	77,7	
	(n)	(3643)	(12710)	
	4			10,6
	% mit/ohne TF	21,5	7,9	
	% ASA	39,9	60,1	
(n)	(1420)	(2142)		
5			0,4	
% mit/ohne TF	1,2	0,2		
% ASA	58,5	41,5		
(n)	(79)	(56)		

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierten bzw. Nicht-Transfundierten; % ASA: prozentualer Anteil in jeweiliger ASA-Gruppe; n: Anzahl; durch fehlende Werte im ASA-Status (hier: 19) weicht die genannte Anzahl von der Gesamtzahl der Transfundierten (n= 6607) und Nicht-Transfundierten (n= 27101) ab.

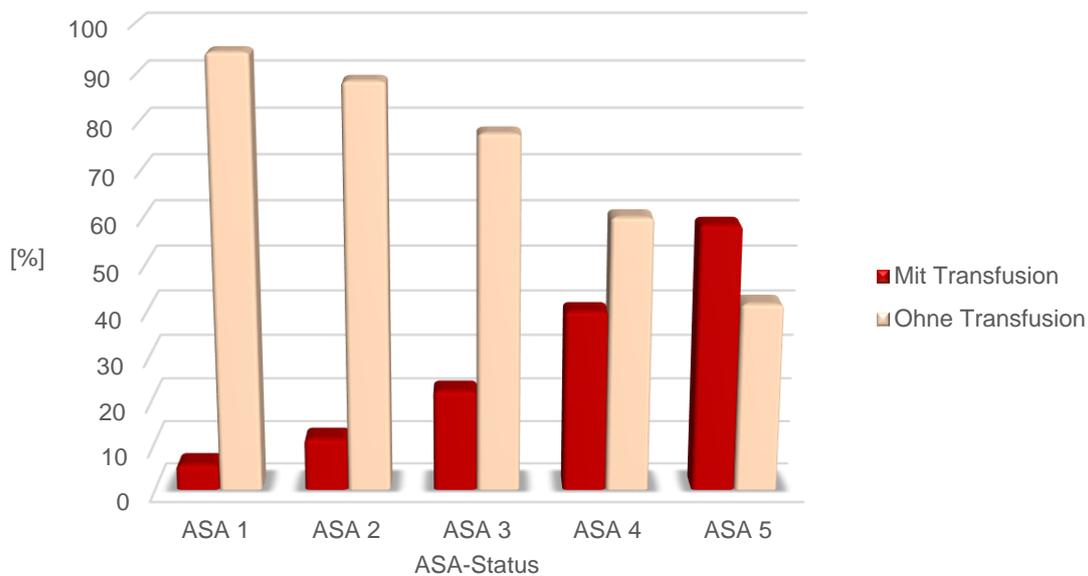


Abbildung 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom ASA-Status: Bei Betrachtung der ASA-Klassen in aufsteigender Reihenfolge konnte eine stetige Zunahme der Transfusionsrate gesehen werden.

3.4.2 Alter

Bei der Untersuchung der Transfusionsrate in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten ergab sich in Tabelle 21 zusammengefasstes Bild.

Es konnten hierbei die Daten aller 33708, in die Studie eingeschlossener Patienten analysiert werden, die im Mittel ein Alter von $61,3 \pm 0,1$ Jahren [MW \pm SF] aufwiesen. Etwa die Hälfte (48,6%) aller Patienten war mindestens 65 Jahre alt. Unterteilte man das Alter in Zehn-Jahres-Schritten, bildete die Gruppe mit einem Alter zwischen 65 und 74 den größten Anteil und umfasste rund ein Drittel aller Patienten.

Transfundierte waren mit einem durchschnittlichen Alter von $63,4 \pm 0,2$ Jahren [MW \pm SF] etwas älter als Nicht-Transfundierte, die im Mittel ein Alter von $60,7 \pm 0,1$ Jahren erreichten (vgl. Tabelle 9 unter 3.1.2). Die 65-Jahres-Marke erreichten dabei 53,3% der transfundierten und 47,6% der nicht-transfundierten Patienten.

Tabelle 21: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom Lebensalter

		Mit Transfusion (n=6607)	Ohne Transfusion (n=27101)	Gesamt [%]
Alter in Jahren (n=33708)	<45			16,1
	% mit/ohne TF	12,9	16,9	
	% Alter (n)	15,7 (854)	84,3 (4580)	
45-54				14,1
	% mit/ohne TF	13,3	14,3	
	% Alter (n)	18,5 (878)	81,5 (3876)	
55-64				21,1
	% mit/ohne TF	20,3	21,3	
	% Alter (n)	18,8 (1343)	81,2 (5784)	
65-74				28,5
	% mit/ohne TF	28,3	28,6	
	% Alter (n)	19,4 (1870)	80,6 (7746)	
75-84				15,6
	% mit/ohne TF	18,4	15,0	
	% Alter (n)	23,0 (1213)	77,0 (4053)	
85-94				4,2
	% mit/ohne TF	6,3	3,7	
	% Alter (n)	29,5 (414)	70,5 (990)	
≥95				0,3
	% mit/ohne TF	0,5	0,3	
	% Alter (n)	32,7 (35)	67,3 (72)	

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierten bzw. Nicht-Transfundierten;
% Alter: prozentualer Anteil in jeweiliger Altersgruppe; n: Anzahl; fehlende Angaben:0

Betrachtete man den prozentualen Anteil an Transfusionen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten, konnte eine Transfusionszunahme mit steigendem Alter abgelesen werden (vgl. Abb. 3).

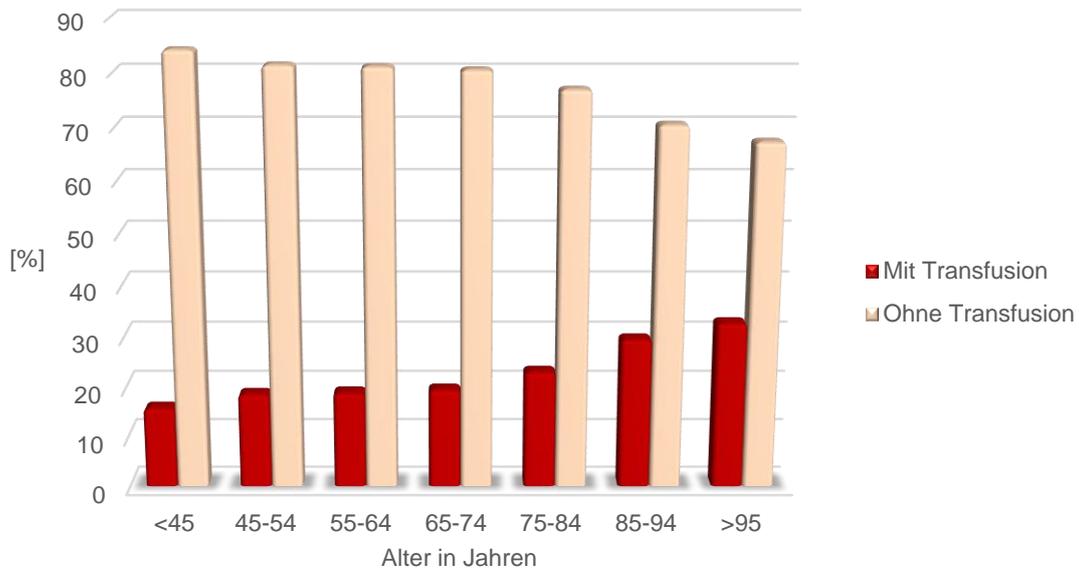


Abbildung 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom Alter der Patienten: Mit jeder Dekade stieg der Anteil an transfundierten Patienten an.

3.4.3 Geschlecht

Im Gesamtkollektiv war der Anteil an Männern mit 54,2% etwas größer als der der Frauen (45,8%). Es wurden etwa gleich viele Frauen (50,5%) wie Männer (49,5%) transfundiert (vgl. Abb. 4).

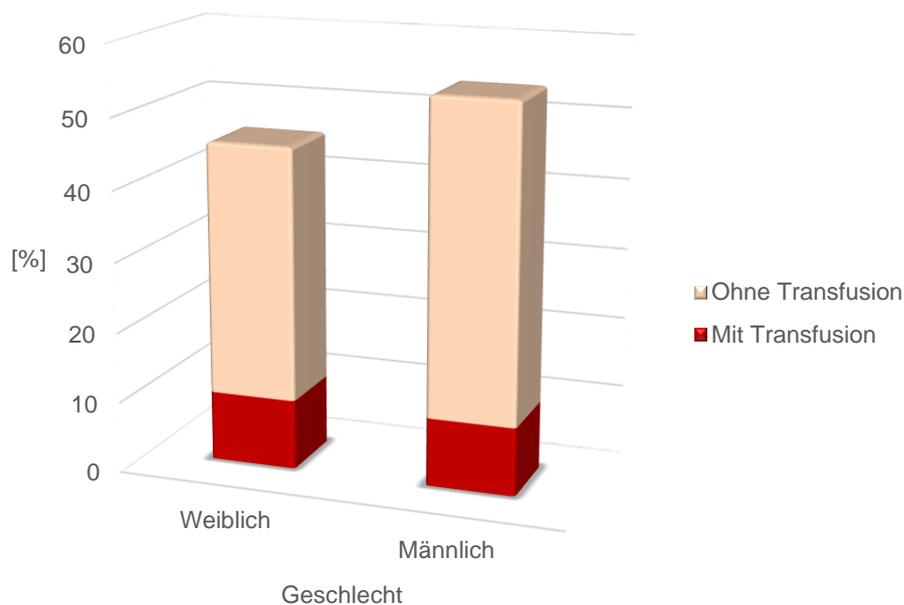


Abbildung 4: Transfusionsrate bei Frauen und Männern: Bei einem etwas höheren Anteil an Männern im Gesamtkollektiv, wurden etwa gleich viele Frauen wie Männer transfundiert.

Frauen hatten mit 21,9% ein höheres Risiko perioperativ Fremdblut zu bekommen als Männer, die nur zu 17,9% ein EK erhielten (Tabelle 22).

Tabelle 22: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht

		Mit Transfusion (n=6607)	Ohne Transfusion (n=27101)	Gesamt [%]
Geschlecht (n=33708)	weiblich			45,8
	% mit/ohne TF	50,5	44,7	
	% weiblich	21,6	78,4	
	(n)	(3337)	(12104)	
	männlich			54,2
	% mit/ohne TF	49,5	55,3	
% männlich	17,9	82,1		
(n)	(3270)	(14997)		

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierten bzw. Nicht-Transfundierten;
% weiblich bzw. männlich: prozentualer Anteil der Frauen bzw. Männer; n: Anzahl; fehlende Angaben: 0

Da für Frauen ein Hb-Normbereich von 12–16g/dl, für Männer hingegen etwas höher von 13 –17g/dl angegeben wird [40], lag die Vermutung nahe, dass das erhöhte Risiko von Frauen möglicherweise mit deren physiologischer Weise niedrigerem Hämoglobin-Wert zusammenhängen könnte.

Eine anschließende logistische Regression konnte unsere Vermutung insoweit stützen, dass das Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom Geschlecht und minimalen Hb für Frauen nicht mehr erhöht, sondern sogar niedriger als für Männer war.

Tabelle 23: Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin und Geschlecht

		odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Hämoglobin Minimum [g/dl]	≤6,0	1,000		<0,001
	6,1–8,0	0,310	0,236–0,408	<0,001
	8,1–10,0	0,034	0,026–0,044	<0,001
	>10,0	0,001	0,001–0,002	<0,001
Geschlecht	männlich	1,000		<0,001
	weiblich	0,810	0,753–0,871	<0,001

Jeweils erstgenannte Gruppe stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio* = 1,000 dar.

3.4.4 Body-Mass-Index (BMI)

Als weiteren Parameter wurde der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten und dessen Rolle bei der Entscheidung zur Bluttransfusion untersucht.

Bereits in 3.1.2 konnte bei einem Mittelwertevergleich bezüglich des BMI ein signifikanter Unterschied zwischen Transfundierte und Nicht-Transfundierte gezeigt werden: Transfundierte hatten im Mittel mit 25,3kg/m² einen etwas niedrigeren BMI als Nicht-Transfundierte, die durchschnittlich einen BMI von 26,6kg/m² erreichten.

Gruppierte man das Patientenkollektiv nach ihrem BMI und bestimmte im Anschluss daran die Rate von Patienten mit stattgefundenener Transfusion und ohne, so ergaben sich die in Tabelle 24 zusammengefassten Ergebnisse:

Tabelle 24: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI)

		Mit Transfusion (n=6585)	Ohne Transfusion (n=26992)	Gesamt [%]
Body-Mass-Index [kg/m ²] (n= 33577)	<17,5			1,8
	% mit/ohne TF	3,1	1,5	
	% BMI	33,7	66,3	
	(n)	(203)	(399)	
	17,5–18,4			1,9
	% mit/ohne TF	2,6	1,7	
	% BMI	26,9	73,1	
	(n)	(170)	(461)	
	18,5–24,9			42,1
	% mit/ohne TF	48,2	40,6	
	% BMI	22,5	77,5	
	(n)	(3176)	(10970)	
	25,0–29,9			34,7
	% mit/ohne TF	31,4	35,5	
	% BMI	17,7	82,3	
	(n)	(2068)	(9584)	
	≥30,0			19,5
	% mit/ohne TF	14,7	20,7	
	% BMI	14,8	85,2	
	(n)	(968)	(5578)	

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierte bzw. Nicht-Transfundierte; % BMI: prozentualer Anteil in jeweiliger Body-Mass-Index-Untergruppe; n: Anzahl; durch fehlende Werte des BMI (hier: 131) weicht die genannte Anzahl von der Gesamtzahl der Transfundierte (n= 6607) und Nicht-Transfundierte (n= 27101) ab.

Bei 42,1% aller Patienten wurde präoperativ ein Normalgewicht (BMI: 18,5–24,9kg/m²) bestimmt, 34,7% wiesen einen übergewichtigen (BMI: 25,0–29,9kg/m²) und 19,5% einen adipösen (BMI: ≥30kg/m²) Ernährungszustand auf. Untergewicht (BMI: <18,5kg/m²) lag mit 3,7% eher selten vor.

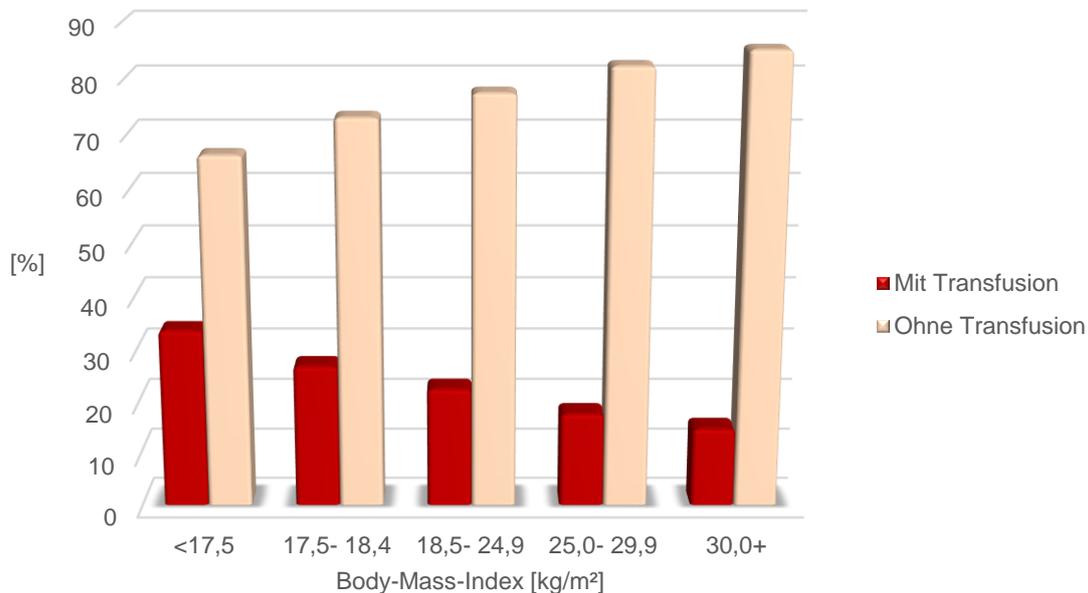


Abbildung 5: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom BMI: Bei Betrachtung der BMI-Gruppen in aufsteigender Reihenfolge, konnte eine Abnahme der Transfusionsrate gesehen werden.

3.4.5 Präoperativer Hämoglobin-Wert

Der präoperative Hämoglobin-Wert – direkt bis einige Tage vor Operation bestimmt – sollte nun als vierter Parameter auf dessen Potential, transfusionsentscheidend zu wirken, untersucht werden.

Analog dem minimalen Hb wurden die Patienten hierfür nach ihrem präoperativen Hb in vier Untergruppen eingeteilt: 80,6% aller Patienten füllten dabei die Subgruppe mit Hb >10,0g/dl, 16,2% die Gruppe mit Hb 8,1–10,0g/dl. 3,0% aller Patienten wurde ein präoperativer Hb von 6,1–8,0g/dl verzeichnet, 0,1% erreichten den Operationssaal mit Werten unter 6,0g/dl.

Dabei konnten Unterschiede zwischen Transfundierten und Nicht-Transfundierten gesehen werden (Tabelle 25):

Tabelle 25: Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom präoperativen Hämoglobin-Wert

		Mit Transfusion (n=6091)	Ohne Transfusion (n=24818)	Gesamt [%]
Hämoglobin präoperativ [g/dl] (n=30909)	≤ 6,0			0,1
	% mit/ohne TF	0,7	0,0	
	% Hb präop.	90,9	9,1	
	(n)	(40)	(4)	
	6,1–8,0			3,0
	% mit/ohne TF	9,0	1,5	
	% Hb präop.	58,8	41,2	
	(n)	(549)	(384)	
	8,1–10,0			16,2
	% mit/ohne TF	36,1	11,3	
	% Hb präop.	43,8	56,2	
	(n)	(2196)	(2814)	
	>10,0			80,6
% mit/ohne TF	54,3	87,1		
% Hb präop.	13,3	86,7		
(n)	(3306)	(21616)		

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierten bzw. Nicht-Transfundierten;
 % Hb präoperativ: prozentualer Anteil in jeweiliger Untergruppe des präoperativen Hämoglobin-Wertes; n:
 Anzahl; durch fehlende Werte des präoperativen Hämoglobins (hier: 2799) weicht die genannte Anzahl
 von der Gesamtzahl der Transfundierten (n= 6607) und Nicht-Transfundierten (n= 27101) ab.

Ebenso zeigte ein erster Vergleich unter 3.1.2, dass die mittlere präoperative Hämoglobin-Konzentration der Transfundierten (10,5g/dl) von der der Nicht-Transfundierten (12,8g/dl) abwich.

Bei Bestimmung der Transfusionsrate in Abhängigkeit vom präoperativen Hämoglobin zeigte sich ein ähnliches Bild, wie zuvor für den minimalen Hb bestimmt werden konnte (Abb.6, vgl. Abb. 1): Lag ein präoperativer Hb ≤6,0g/dl vor, wurde im Verlauf mit einer Mehrheit von 90,9% transfundiert. Ebenso entschied man sich bei einem Hb zwischen 6,1 und 8,0g/dl vor Operation mit 58,8% eher für als gegen die EK-Gabe. Dieses Verhalten änderte sich sobald der präoperative Hb die 8,0g/dl-Marke überschritt: Die Mehrheit der Patienten wurde nun nicht transfundiert. Das entsprach 56,2% der Patienten mit Hb 8,1–10,0g/dl und 86,7% mit Hb >10,0g/dl.

Der Anteil an Transfusionen war umso kleiner, je höher der präoperative Hb dokumentiert wurde.

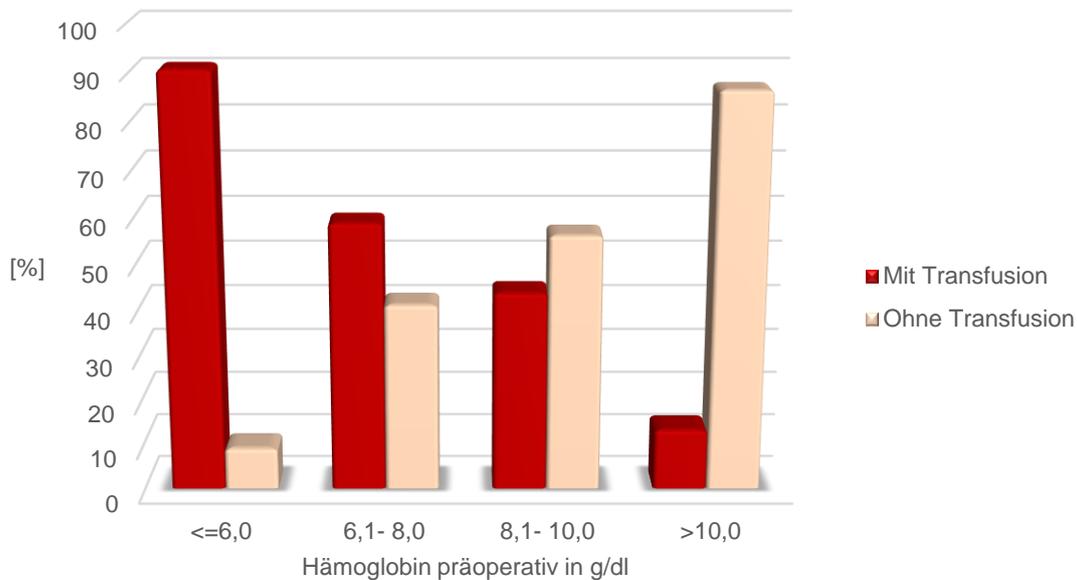


Abbildung 6: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom präoperativen Hb: Höhere Transfusionsraten bei niedrigerem präoperativen Hb. Bei präoperativem Hb <8g/dl wurde im Verlauf zur Mehrheit transfundiert, bei Hb >8g/dl wurde größtenteils auf die Fremdblutgabe verzichtet.

3.4.6 Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Bezug auf genannte Charakteristika und präoperative Parameter

Für den Abschluss von Analyse 3 wurde wiederum eine logistische Regression gewählt, die das Transfusionsrisiko in Abhängigkeit von den hier untersuchten Parametern aufzeigen sollte (Tabelle 26):

Mit steigendem ASA-Status zeigte sich – wie in 3.4.1 vermutet – eine stetige, durchwegs signifikante Zunahme des Transfusionsrisikos: So hatten Patienten mit ASA-Klasse 3 das dreifache, Patienten der ASA-Klasse 5 sogar das 15-fache Risiko im Vergleich zu ASA 1-Patienten transfundiert zu werden.

Eine erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit ließ sich auch für steigendes Alter der Patienten bestimmen und erreichte eine *odds ratio* von 2,282 für 85–94-Jährige.

Frauen hatten im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko perioperativ Fremdblut zu benötigen.

Tabelle 26: Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit von diversen Patientencharakteristika

		odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
ASA-Status	1	1,000		<0,001
	2	1,920	1,535–2,401	<0,001
	3	3,211	2,572–4,008	<0,001
	4	5,295	4,200–6,676	<0,001
	5	15,269	9,491–24,563	<0,001
Alter [Jahre]	<35	1,000		<0,001
	35–44	1,046	0,881–1,244	0,606
	45–54	1,452	1,243–1,697	<0,001
	55–64	1,595	1,374–1,851	<0,001
	65–74	1,703	1,472–1,970	<0,001
	75–84	1,962	1,684–2,286	<0,001
	85–94	2,282	1,894–2,750	<0,001
≥95	1,858	1,148–3,006	0,012	
Geschlecht	männlich	1,000		<0,001
	weiblich	1,330	1,250–1,416	<0,001
Body-Mass- Index [kg/m²]	<17,5	1,000		<0,001
	17,5–18,4	0,865	0,656–1,139	0,302
	18,5–24,9	0,713	0,585–0,868	0,001
	25,0–29,9	0,531	0,434–0,649	<0,001
	≥30,0	0,382	0,310–0,470	<0,001
Hämoglobin präoperativ [g/dl]	≤6,0	1,000		<0,001
	6,1–8,0	0,132	0,046–0,377	<0,001
	8,1–10,0	0,061	0,022–0,174	<0,001
	>10,0	0,015	0,005–0,042	<0,001

Jeweils die erstgenannte Gruppe stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio*= 1,000 dar.

Betrachtete man den BMI in aufsteigender Reihenfolge der fünf Gewichtskategorien, konnte – analog zu 3.4.4 – eine Abnahme des Transfusionsrisikos gesehen werden.

Ebenso konnte – wie im vorangegangenen Kapitel (3.4.5) angedeutet – ein niedrigeres Transfusionsrisiko bei höherer präoperativer Hämoglobin-Konzentration verdeutlicht werden: Verwendete man – wie für alle Parameter – die kleinsten Werte als Referenzgruppe und erteilte somit der Gruppe „Hb ≤6g/dl“ das Transfusionsrisiko von 100% (OR: 1,000), so wiesen Patienten mit Hb 6,1–8,0g/dl vor

Operation bereits nur etwa ein Achtel dieses Risikos auf. Die Transfusionswahrscheinlichkeit sank weiter auf 6,1% für Hb 8,1–10,0g/dl und 1,5% für Hb $\geq 10,0$ g/dl.

3.5 Analyse 4: Einfluss der Querschnittsleitlinien der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten

In einer vierten Analyse wurden schließlich Veränderungen im Transfusionsverhalten zwischen 2004 und 2011 und dabei mögliche Auswirkungen der Verabschiedung der ersten Querschnittsleitlinien aus dem Jahre 2008 untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden hierfür die Jahrespaare 2006/2007 und 2010/2011 für verschiedene Fragestellungen gegenübergestellt.

3.5.1 Deskriptive Statistik: Transfusionsrückgang bei gleichzeitiger Transfusionszunahme bei Hb > 8 g/dl

Ein erster Jahresvergleich zeigte zunächst, dass im Laufe der Jahre immer mehr Patienten in das elektronische Daten-Management-System *Narko-Data*® eingeschleust wurden: So bildeten die Jahre 2004/05 mit 2851 dokumentierten Patienten knapp ein Zehntel (8,5%) des Patientenkollektivs. Insgesamt 13110 Patienten wurden dagegen in den Jahren 2010/11 dokumentiert, was einem Anteil von 38,9% aller Patienten entsprach (Tabelle 27).

Des Weiteren konnte im Verlauf von 2004 bis 2011 ein Transfusionsrückgang verzeichnet werden (Tabelle 27): So sank die Transfusionsrate von 23,8% der Jahre 2004/05 auf zuletzt 18,0% in den Jahren 2010/11.

Tabelle 27: Veränderung des Transfusionsverhaltens im zeitlichen Verlauf

		Mit Transfusion (n=6607)	Ohne Transfusion (n=27101)	Gesamt [%]
Zeit- intervalle	2004–2005			8,5
	% mit/ohne TF	10,3	8,0	
	% Zeitintervall	23,8	76,2	
	(n)	(679)	(2172)	
	2006–2007			20,6
	% mit/ohne TF	22,6	20,1	
	% Zeitintervall	21,6	78,4	
	(n)	(1494)	(5434)	
	2008–2009			32,1
	% mit/ohne TF	31,5	32,3	
	% Zeitintervall	19,2	80,8	
	(n)	(2078)	(8741)	
	2010–2011			38,9
	% mit/ohne TF	35,7	39,7	
	% Zeitintervall	18,0	82,0	
(n)	(2356)	(10754)		

% mit/ohne TF (Transfusion): prozentualer Anteil der Transfundierten bzw. Nicht-Transfundierten;
% Zeitintervall: prozentualer Anteil im jeweiligen Zeitintervall; n: Anzahl

Beim Blick auf mögliche Veränderungen hinsichtlich der Hb-Konzentration in der halben Stunde vor Transfusion konnte eine Transfusionszunahme ab einem Hb >8,0g/dl gezeigt werden: 2006/07 wiesen 45,8%, 2010/11 sogar über die Hälfte mit 56,2% aller Transfundierten diesen liberalen Transfusionstrigger auf (Tabelle 28).

Tabelle 28: Vergleich des in der halben Stunde vor Transfusion gemessenen Hämoglobinwertes in den Jahren 2006/07 und 2010/11

		2006–2007 (n=1360)		2010–2011 (n=2120)	
		n	%	n	%
Hämoglobin vor Trans- fusion [g/dl]	≤6,0	52	3,8	86	4,1
	6,1–8,0	685	50,4	841	39,7
	8,1–10,0	549	40,4	993	46,8
	>10,0	74	5,4	200	9,4

Durch fehlende Werte (hier: 370) weicht die Anzahl gültiger Werte von der Gesamtanzahl des jeweiligen Zeitintervalls (n(06/07)=1494; n(10/11)=2356) ab.

Der Jahresvergleich zeigte einen Rückgang an Transfusionen bei gleichzeitiger Transfusionszunahme ab einem Hb >8,0g/dl.

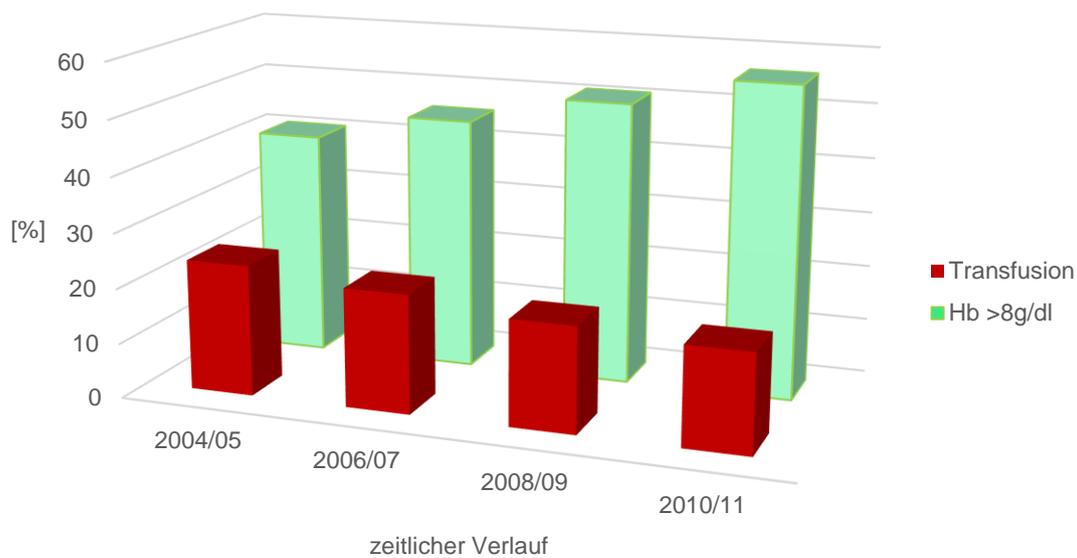


Abbildung 7: Transfusionsrate und Hämoglobin vor Transfusion im zeitlichen Verlauf: Transfusionsrückgang bei gleichzeitiger Transfusionszunahme ab einem Hb >8g/dl.

3.5.2 Vergleich des Vorhandenseins perioperativer Transfusionstrigger der Jahre 2006/07 und 2010/11

Analog zu Analyse 1 wurden die ausgewählten Jahrespaare 2006/07 und 2010/11 auch auf mögliche Unterschiede im Vorhandensein der physiologischen Transfusionstrigger untersucht. Hierfür wurden die Mittelwerte dieser Trigger sowohl perioperativ (Tabelle 29) als auch in der halben Stunde vor Transfusion (Tabelle 30) gegenübergestellt:

In Betrachtung des kompletten perioperativen Zeitfensters waren die Mittelwerte der meisten physiologischen Transfusionstrigger bezüglich des Transfusionsrisikos 2010/11 etwas „günstiger“ als 2006/07: Der minimale MAP konnte etwas höher, die maximale Herzfrequenz etwas niedriger ermittelt werden. Ebenso konnte ein geringer Anstieg des mittleren pH und gleichzeitig eine Abnahme des maximalen Laktat gesehen werden. Diesen gegenübergestellt zeigte sich eine Zunahme der maximalen Noradrenalin-Rate um durchschnittlich 0,01 µg/kg/min.

Tabelle 29: Vergleich der Mittelwerte physiologischer Transfusionstrigger der Jahre 2006–2007 und 2010–2011

	2006–2007 (n=6928)		2010–2011 (n=13110)		t-Test
	n	MW ± SF	n	MW ± SF	p-Wert
Minimaler MAP [mmHg]	6480	56,38 ± 0,13	12545	58,65 ± 0,10	<0,001
Minimale Systole [mmHg]	6478	80,73 ± 0,19	12547	81,41 ± 0,14	0,004
Maximale Herzfrequenz [1/min]	6914	95,40 ± 0,25	13068	95,18 ± 0,19	0,486
Maximale Noradrenalin-rate [µg/kg/min]	6884	0,10 ± 0,00	13039	0,11 ± 0,00	<0,001
Minimaler pH-Wert	6092	7,37 ± 0,00	11380	7,38 ± 0,00	0,007
Maximales Laktat [mmol/l]	4664	1,69 ± 0,02	10044	1,55 ± 0,02	<0,001

n: Anzahl; MW ± SF: Mittelwert ± Standardfehler

In der halben Stunde vor Transfusion (Tabelle 30) konnte zunächst ein Anstieg des mittleren minimalen Hb von 8,0g/dl 2006/07 auf 8,3g/dl 2010/11 gezeigt werden, was wiederum die Transfusionszunahme ab einem Hb >8,0g/dl (vgl. 3.5.1) widerspiegelt. Hinsichtlich der physiologischen Transfusionstrigger konnten in den 30 Minuten vor Transfusion 2010/11 eher „ungünstigere“ Werte ermittelt werden, die sich, mit Ausnahme der maximalen Herzfrequenz, durchwegs signifikant von den Mittelwerten 2006/07 unterschieden: So wurde zwar im Schnitt bei höherem Hb, allerdings auch bei niedrigerem MAP, höherer Herzfrequenz und gesteigertem Katecholaminbedarf transfundiert.

Tabelle 30: Vergleich der Mittelwerte laborchemischer und physiologischer Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion zwischen den Jahren 2006–2007 und 2010–2011

	2006–2007 (n=1494)		2010–2011 (n=2356)		t-Test
	n	MW ± SF	n	MW ± SF	p-Wert
Hämoglobin [g/dl]	1360	8,02 ± 0,03	2119	8,29 ± 0,03	<0,001
Minimaler MAP [mmHg]	1457	67,22 ± 0,34	2300	65,74 ± 0,28	0,001
Minimale Systole [mmHg]	1458	98,47 ± 0,51	2302	95,06 ± 0,39	<0,001
Maximale Herzfrequenz [1/min]	1492	85,61 ± 0,58	2349	87,07 ± 0,47	0,052
Maximale Noradrenalin- Rate [µg/kg/min]	1488	0,09 ± 0,00	2350	0,13 ± 0,00	<0,001

n: Anzahl; MW ± SF: Mittelwert ± Standardfehler

Untersuchte man die physiologischen Transfusionstrigger in den definierten Bereichen, zeigte sich perioperativ Folgendes: Ein minimaler MAP <60mmHg lag 2010/11 seltener (2006/07: 64,6%; 2010/11 55,7%) und eine maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$ häufiger (2006/07: 32,7%; 2010/11: 38,3%) vor als 2006/07. Bezüglich dem Vorhandensein einer maximalen Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$ konnten keine großen Unterschiede eruiert werden (2006/07: 21,6%; 2010/11: 22,1%). Ebenso war der prozentuale Anteil der definierten Laktatazidosen im Jahresvergleich nahezu identisch (2006/07: LA 1: 1,2%, LA 2: 1,3%; 2010/11: LA 1: 1,1%, LA 2: 1,3%).

Richtete man das Augenmerk nur auf die Patienten, die im Verlauf transfundiert wurden, konnten kaum Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins der definierten Trigger zwischen 2006/07 und 2010/11 gesehen werden. Bis auf eine Zunahme der „maximalen Noradrenalin-Rate $\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$ “, unterschieden sich die anderen Trigger kaum voneinander (Tabelle 31).

Tabelle 31: Vergleich der Jahre 2006–2007 und 2010–2011 hinsichtlich des Vorhandenseins physiologischer Transfusionstrigger bei Transfundenen

	2006–2007 (n=1494)		2010–2011 (n=2356)	
	n (von n)	%	n (von n)	%
Minimaler MAP <60mmHg	979 (von 1365)	71,7	1555 (von 2214)	70,2
Maximale Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$	534 (von 1490)	35,8	868 (von 2349)	37,0
Laktatazidose 1 (pH $\leq 7,25$ \cap Laktat $\geq 2,5$ & $< 5,0 \text{mmol/l}$)	52 (von 1433)	3,6	80 (von 2281)	3,5
Laktatazidose 2 (pH $\leq 7,25$ \cap Laktat $\geq 5,0 \text{mmol/l}$)	65 (von 1433)	4,5	126 (von 2281)	5,5
Maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$	843 (von 1474)	57,2	1650 (von 2319)	71,2

(von n) gibt die gültige Anzahl jedes Parameters für den jeweiligen Zeitraum an; durch fehlende Werte weicht diese in unterschiedlichem Maße von n=1494 bzw. n=2356 ab. Die Prozentangabe bezieht sich auf die jeweilige Anzahl gültiger Angaben jedes Parameters.

In den 30 Minuten vor Transfusion waren die Unterschiede deutlicher ausgebildet und die untersuchten physiologischen Transfusionstrigger 2010/11 häufiger vorhanden (Tabelle 32):

Tabelle 32: Vergleich der Jahre 2006–2007 und 2010–2011 hinsichtlich des Vorhandenseins physiologischer Transfusionstrigger in der halben Stunde vor Transfusion

	2006–2007 (n=1494)		2010–2011 (n=2356)	
	n (von n)	%	n (von n)	%
Minimaler MAP <60mmHg	392 (von 1457)	26,9	707 (von 2300)	30,7
Maximale Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$	212 (von 1492)	14,2	380 (von 2349)	16,2
Maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$	434 (von 1488)	29,2	1048 (von 2350)	44,6

(von n) gibt die gültige Anzahl jedes Parameters für den jeweiligen Zeitraum an; durch fehlende Werte weicht diese in unterschiedlichem Maße von n=1494 bzw. n=2356 ab. Die Prozentangabe bezieht sich auf die jeweilige Anzahl gültiger Angaben jedes Parameters.

Zusammenfassend konnte für Transfundierte demnach festgehalten werden: Der Transfusionstrigger „minimaler MAP <60mmHg“ war 2010/11 perioperativ etwas seltener, in der halben Stunde vor Transfusion jedoch häufiger zu ermitteln. Eine „maximale Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$ “ zeigte sowohl perioperativ als auch vor Transfusion eine geringe Zunahme. Im Vergleich dazu konnte für den Trigger „maximale Noradrenalin-Rate $\geq 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ “ in beiden Zeiträumen ein Häufigkeitsanstieg zwischen den Jahren berechnet werden. Das perioperative Vorhandensein der hier definierten Laktatazidosen unterschied sich 2006/07 und 2010/11 kaum.

3.5.3 Vergleich der Transfusionsraten in Abhängigkeit von minimalem Hb und diversen Patientencharakteristika der Jahre 2006/07 und 2010/11

In einem nächsten Schritt sollten auch die in Analyse 2 und 3 untersuchten Parameter auf mögliche Auswirkungen auf das Transfusionsverhalten im zeitlichen Verlauf untersucht werden. Hierfür wurden die Transfusionsraten der Jahre 2006/07 und 2010/11 in Abhängigkeit von minimalem Hb und diversen Patientencharakteristika gegenübergestellt und in Tabelle 33 zusammengefasst.

Für jede ASA-Klasse oder Alterskategorie, für die meisten Untergruppen des BMI oder präoperativen Hb, sowohl für Frauen als auch für Männer, konnten 2010/11 geringere Transfusionsraten als 2006/07 ermittelt werden. Das Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom minimalen Hb zeigte kaum eine Veränderung.

Tabelle 33: Transfusionsraten der Jahre 2006/07 und 2010/11 in Abhängigkeit von minimalem Hb, diversen Patientencharakteristika und präoperativen Parametern

		Transfusionsraten			
		2006/07		2010/11	
		%	(n)	%	(n)
Hb minimal [g/dl]	≤6,0	91,1	(112)	90,3	(159)
	6,1-8,0	72,0	(889)	73,0	(1170)
	8,1-10,0	21,5	(458)	24,5	(870)
	>10,0	1,0	(34)	1,0	(78)
ASA-Status	1	6,7	(31)	5,7	(31)
	2	13,4	(374)	8,8	(359)
	3	26,6	(804)	19,4	(1334)
	4	42,1	(268)	38,9	(596)
	5	84,2	(16)	51,4	(36)
Altersgruppen [Jahre]	<45	17,0	(208)	15,5	(321)
	45-54	22,1	(218)	17,0	(317)
	55-64	19,9	(296)	18,5	(496)
	65-74	20,8	(413)	17,2	(642)
	75-84	26,8	(271)	19,5	(415)
	85-94	37,0	(78)	26,3	(155)
	≥95	52,6	(10)	22,7	(10)
Geschlecht	weiblich	23,7	(773)	19,5	(1150)
	männlich	19,6	(721)	16,7	(1206)
Body-Mass- Index [kg/m²]	<17,5	33,6	(45)	32,0	(66)
	17,5-18,4	23,0	(29)	25,2	(59)
	18,5-24,9	23,8	(699)	20,8	(1128)
	25,0-29,9	21,1	(496)	16,2	(741)
	≥30,0	16,1	(216)	13,6	(358)
Hb präoperativ [g/dl]	≤6,0	83,3	(5)	90,0	(18)
	6,1-8,0	63,9	(106)	58,0	(215)
	8,1-10,0	49,4	(472)	41,1	(816)
	>10,0	15,3	(811)	11,3	(1063)

‰: prozentualer Anteil der Transfundenen; (n): Anzahl der Transfundenen

3.5.4 Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf

Mittels einer logistischen Regression sollte zuletzt das Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf ermittelt werden.

Die in 3.5.1 gesehene prozentuale Abnahme an Transfusionen von 2004 bis 2011 ließ ein rückläufiges Transfusionsrisiko über die Jahre hinweg vermuten. Eine Abnahme der berechneten *odds ratios* im Verlauf schien diese Vermutung zu stützen (Tabelle 34):

Tabelle 34: Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf

		odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Zeitintervalle	2004–2005	1,000		<0,001
	2006–2007	0,879	0,793–0,975	0,015
	2008–2009	0,760	0,689–0,839	<0,001
	2010–2011	0,701	0,636–0,772	<0,001

Erstgenanntes Zeitintervall stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio*= 1,000 dar

Wurde jedoch als zweite Variable der minimale Hb-Wert mit in die Regression eingeschleust, veränderte sich das Transfusionsrisiko über die Jahre in die Gegenrichtung (Tabelle 35): Die *odds ratios* stiegen von 2004/05 bis 2010/11 und verdeutlichten dabei eine Transfusionszunahme bei angenommen gleichem minimalen Hämoglobin-Wert.

Tabelle 35: Logistische Regression: Transfusionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf und minimalen Hämoglobin

		odds ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Zeitintervalle	2004–2005	1,000		0,001
	2006–2007	1,140	0,994–1,308	0,062
	2008–2009	1,170	1,026–1,335	0,019
	2010–2011	1,284	1,128–1,462	<0,001
Minimaler Hämoglobin [g/dl]	≤6,0	1,000		<0,001
	6,1–8,0	0,314	0,239–0,413	<0,001
	8,1–10,0	0,034	0,026–0,045	<0,001
	>10,0	0,001	0,001–0,002	<0,001

Jeweils erstgenannte Untergruppe stellt die Referenzkategorie mit *odds ratio* = 1,000 dar

Legte man die Gruppen „2004/05“ und „Hb $\leq 6,0\text{g/dl}$ “ als Referenzkategorie fest und erteilte diesen somit das Transfusionsrisiko von 100%, so hatte beispielsweise ein Patient mit minimalem Hb von $7,0\text{g/dl}$ in den Jahren 2004/05 ein Transfusionsrisiko von 31,4% (OR: $1,000 \cdot 0,314 = 0,314$), 2010/11 hingegen von 40,3% (OR: $1,284 \cdot 0,314 = 0,403$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der Fragestellung, welche perioperativen Transfusionstrigger im Klinikum der Universität München Anwendung finden, wurden die Daten von 33708 nicht-kardiochirurgischen Patienten ab 18 Jahren zwischen 2004 und 2011 analysiert.

19,6% der Patienten (n=6607, Alter $63,4 \pm 0,2$ Jahre [MW \pm SF], w/m= 50,5%/49,5%) wurden bei einem Durchschnitts-Blutverlust von 1634ml mit einem mittleren Hb von 8,1g/dl vor Transfusion transfundiert. 88% der Transfundierten wiesen in der halben Stunde vor Transfusion einen Hb zwischen 6 und 10g/dl auf, wobei in 45% keiner der hier definierten physiologischen Transfusionstrigger nachweisbar war. Transfundierte zeigten im Mittel höhere Herzfrequenzen, niedrigere MAP und einen höheren Katecholaminbedarf als Nicht-Transfundierte. In der halben Stunde vor Transfusion war diese Tendenz nicht sichtbar. Die an sich selten (zu 2,6%) auftretende Laktatazidose hatte das größte Potential als Transfusionstrigger angesehen zu werden. Weitere Risikofaktoren für eine Transfusion waren steigender ASA-Status, weibliches Geschlecht, höheres Alter, ein niedriger präoperativer Hb und ein geringer BMI. Der Periodenvergleich zeigte prozentual einen Rückgang an Transfusionen (2006/07: 21,8% auf 2010/11: 18,2%) bei gleichzeitiger Transfusionszunahme bei einem minimalen Hb >8g/dl.

4.2 Diskussion der Methodik

4.2.1 Studiendesign

In Form einer retrospektiven Datenanalyse konnte diese Studie signifikante Korrelationen aufzeigen. Aussagen bezüglich Ursache und Folge (Kausalitäten) konnten aufgrund des Studiendesigns nicht getroffen werden.

4.2.2 Datenbasis

Grundlage dieser Studie bildeten sechszehn, mit Hilfe des elektronischen Anästhesie-Information-Management-Systems (*Narko-Data*®) erstellte, *Microsoft Excel*-Datenbanken. Diese Datenbanken wurden so konzipiert, dass für jeden Patienten insbesondere Parameter, die sich auf die Entscheidung zur Transfusion auswirken könnten, erfasst wurden. Eine detaillierte Beschreibung der aufgeführten Parameter ist im Methodik-Teil 2.1 nachzulesen. Hierbei wurden nicht alle in den Querschnittsleitlinien genannten physiologischen Transfusionstrigger (vgl. Tabelle 2) erfasst, sondern die Auswahl wurde auf die in jedem Operationssetting verfügbaren und somit vermutlich praxisrelevanten Parameter beschränkt. Aus diesem Grund wurden die Trigger ‚Tachykardie‘, ‚Hypotension‘, ‚gesteigerter Katecholaminbedarf‘ und ‚Laktatazidose‘ für diese Studie ausgewählt. Trigger, die beispielsweise nur mittels Pulmonalkatheter (O_2 -Extraktion, PvO_2 , VO_2) ermittelt werden könnten, wurden mangels Daten vernachlässigt. Ebenfalls musste auf mögliche aus dem Echokardiogramm (EKG) ableitbare Trigger verzichtet werden, da Veränderungen im EKG vor allem im Verlauf entscheidend wären, in einer *Excel*-Datenbank jedoch nur punktuell erfasst werden könnten.

Für die zur Studie herangezogenen Trigger wurden Extremwerte (Minimum/Maximum) bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck und Katecholaminbedarf sowohl im perioperativen Verlauf, als auch explizit für die halbe Stunde vor Transfusion dokumentiert. Da davon ausgegangen werden kann, dass im Klinikum der Universität München eine geplante Transfusion innerhalb einer halben Stunde erfolgt, spiegelt der genannte Zeitraum die kritische Phase der Entscheidung zur Fremdblutgabe wider. Einzig für den Trigger ‚Laktatazidose‘ weist die Datensammlung nur Werte im perioperativen Setting auf, Daten für die dreißig Minuten vor Transfusion wurden nicht gesondert erfasst.

In den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer wird eine Transfusion bei $Hb \leq 6g/dl$ (fast) immer und bei $Hb > 10g/dl$ nur in Ausnahmefällen empfohlen. Im Bereich $Hb > 6-10g/dl$ kann das Vorliegen physiologischer Transfusionstrigger transfusionsentscheidend sein. Ebenso wird bei Hb -Werten $> 6-8g/dl$ beim Vor-

liegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, zerebrovasculäre Insuffizienz) eine Transfusion empfohlen [14]. Informationen bezüglich des Risikoprofils der Patienten wurden jedoch nicht vermerkt.

Ebenso wurden keine Angaben bezüglich Fachabteilung, Operationsart und Operateur in die Datensammlung integriert. So mögen diese zwar in der Praxis Teil der Entscheidung zur Transfusion sein [41], Teil der aktuellen Querschnittsleitlinien sind sie nicht und sollten demnach nicht transfusionsentscheidend wirken [14].

Im Gegensatz dazu ist die Hämoglobin-Konzentration nach wie vor als numerischer Transfusionstrigger beschrieben und fester Bestandteil der Leitlinien [14]. In dieser Studie wurde zwischen dem Hb vor Transfusion, dem minimalen Hb und dem präoperativen Hb unterschieden und jeweils das Transfusionsverhalten bestimmt. Der Hb vor Transfusion spiegelte dabei die niedrigste Hb-Konzentration in den dreißig Minuten vor Transfusion wider. Der minimale Hb wurde als der niedrigste, perioperativ gemessene Hb-Wert definiert, und musste demnach nicht dem Hb vor Transfusion entsprechen. Präoperative Hb-Werte wurden durch Blutentnahmen bzw. Blutgasanalysen beim Patienten vor der Operation gewonnen.

4.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle nicht-herzchirurgischen Patienten ab achtzehn Jahren, die mindestens eine intraoperative Hb-Bestimmung am Klinikum der Universität München aufwiesen und nicht gleichzeitig an Studien zur isovolämen Hämodilution teilnahmen, eingeschlossen. Durch die wenigen Ausschlusskriterien umfasste diese Studie ein großes Patientenkollektiv und mit Ausnahme der Herzchirurgie alle operativen Fachrichtungen. Die Ergebnisse lassen sich demnach auf eine breite Bevölkerungsgruppe übertragen.

Durch die große Fallzahl von über 33000 Patienten verfügte die Studie über eine ausreichende *Power* und lieferte signifikante Ergebnisse.

4.2.4 Irreversible Anonymisierung und Plausibilitätskontrolle

Noch vor Herausnahme der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde eine irreversible Anonymisierung durchgeführt. Eine Rückverfolgung und Korrektur der Daten war nicht möglich. Zum Ausschluss unplausibler Angaben wurde deshalb eine Plausibilitätskontrolle des Datensatzes durchgeführt. Dabei entstanden 5997 *missing values*, 1013 Patientenfälle mussten komplett eliminiert werden. Bei einer Gesamtanzahl von 33708 plausiblen Datensätzen betraf dies jedoch nur einen kleinen Anteil des Datensatzes und schmälerte die Aussagekraft der Studie nur geringfügig.

Die im Rahmen der Plausibilitätsprüfung aufgestellten Grenzbereiche und -werte wurden in Anlehnung an allgemeingültige Definitionen (bspw. ASA, BMI) und nach Einschätzung langjähriger praktizierender Anästhesisten ausgewählt [32, 36].

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Deskriptive Statistik

Als „one of the top five most overused medical procedures“ beschrieben *Zuckerberg et al.* kürzlich die perioperative Fremdblutgabe und zitierte damit Ergebnisse der US-amerikanischen Organisation *The Joint Commission* aus dem Jahre 2012 [42]. Dabei ist die restriktive Indikationsstellung zur allogenen Bluttransfusion seit Jahren fester Bestandteil nicht nur der amerikanischen und deutschen Leitlinien zur Hämotherapie. Nach diesen ist eine Transfusion bei Hb-Werten $\leq 6\text{g/dl}$ fast immer indiziert, bei Hb-Werten $>10\text{g/dl}$ auch bei Risikopatienten in der Regel unnötig [14, 21]. Dazwischen sollen physiologische Transfusionstrigger der Entscheidungsfindung dienen, spezifische klinische Kriterien, die den idealen Zeitpunkt zur Fremdbluttransfusion anzeigen, sind jedoch nicht definiert [1, 14, 41].

In dieser Studie wurden 19,6% aller Patienten mit einem mittleren Hb von 8,1g/dl vor Transfusion transfundiert. Ein Vergleich bezüglich der Transfusionsrate zu anderen Institutionen ist aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs und des demnach veränderten Operationsspektrums womöglich nicht aussagekräftig. Eine vergleichbare Rate von 15,6% konnte jedoch 2014 von *Ejaz et al.* am

John Hopkins Hospital in Baltimore berechnet werden, wobei jedoch nur Patienten mit Leber-, Pankreas- und Darmresektionen untersucht wurden [41]. *Geissler et al.* ermittelten am Universitätsklinikum in Münster 9,1% Transfundierte, gab dabei jedoch einen Gesamtüberblick über alle operativen aber auch internistischen Fachbereiche [43].

Die hier ermittelte mittlere Hb-Konzentration vor Transfusion lag unter dem Hb-Trigger von 8,9g/dl am John Hopkins Hospital [41]. Der Hb-Trigger wurde dort als der niedrigste intraoperativ gemessene Hb-Wert definiert und ist demnach dem Hb-Minimum dieser Studie gleichbedeutend, der mit einem Durchschnitt von 7,7g/dl noch niedriger berechnet wurde. Im direkten Vergleich schien demnach das Transfusionsverhalten des Universitätsklinikums München restriktiver zu sein, was eine deutlich geringere Transfusionsrate ab einem Hb ≥ 10 g/dl nochmals betont: So wurden nach *Ejaz et al.* 24,0% mit diesem liberalen Trigger transfundiert [41], in dieser Studie dagegen nur 8,3% (mit Hb ≥ 10 g/dl vor Transfusion) bzw. 3,2% (mit Hb Minimum ≥ 10 g/dl).

Ein deutlich größerer Blutverlust der Transfundierten gegenüber den Nicht-Transfundierten (1634ml vs. 333ml) ließ sich auch in der Analyse des John Hopkins Hospital erkennen (1000ml vs. 250ml), allerdings wurde der Blutverlust dort niedriger geschätzt [41]. Diese Diskrepanz der beiden Studien kann wahrscheinlich sowohl auf das unterschiedliche Operationsspektrum als auch auf die Tatsache, dass der Blutverlust nur geschätzt und nicht exakt gemessen werden kann, zurückgeführt werden.

Die berechnete Diskrepanz der präoperativen bzw. minimalen Hb-Werte zwischen Transfundierten und Nicht-Transfundierten wird in 4.3.3 und 4.3.4 diskutiert.

4.3.2 Analyse 1: Bestimmung perioperativer Transfusionstrigger

„A shift from Hb-based transfusion triggers towards so-called ‚physiological‘ triggers indicative of tissue oxygenation status and ischaemia is the key to establishing better transfusion practices.“[31] Als Vertreter dieser physiologischen Trigger wurden hier die Trigger ‚Tachykardie‘, ‚Hypotension‘, ‚Laktatazidose‘ und ‚erhöhter Katecholaminbedarf‘ auf ihre Relevanz in der klinischen Praxis des Klinikums

der Universität München untersucht. Da die aktuellen Querschnittsleitlinien zur Hämotherapie keine spezifischen Grenzwerte der physiologischen Trigger nennen, wurden diese in 2.3.1 in Anlehnung an vorherige Studien und somit zur besseren Vergleichbarkeit definiert [8, 31, 38]. Alle genannten Trigger waren im gesamten perioperativen Zeitraum häufiger und zahlreicher bei Transfundierte als bei Nicht-Transfundierte zu finden, in der halben Stunde vor Transfusion jedoch oftmals nicht nachweisbar. Die meisten Transfusionen (88%) fanden in einem Bereich (Hb zwischen 6–10g/dl) statt, in dem die Leitlinien beim Vorliegen physiologischer Trigger eine Transfusion empfehlen, in knapp der Hälfte der Fälle (45%) war jedoch keiner der hier definierten Transfusionstrigger nachweisbar.

Möglicherweise spielen hier die weiteren von den Leitlinien genannten, hier jedoch nicht analysierten Transfusionstrigger beziehungsweise kardiovaskulären Risikofaktoren eine Rolle, die in weiteren Studien untersucht werden sollten. Oder hängen die Trigger der anämischen Hypoxie und demnach der Transfusionsindikation hinterher? So ermittelten *Muller et al.* in einer bereits 1992 in Afrika durchgeführten Studie, dass auch bei Hb-Werten <6g/dl nur 54% der Patienten eine Tachykardie und 32% eine Hypotension zeigten [44]. Nach *McFarland* würde deshalb ein bloßes Vertrauen auf Symptome und Anzeichen einer Anämie zu einer signifikanten Untertransfusion führen [15]. Insbesondere der Trigger ‚Tachykardie‘ wurde laut *Madjpour et al.* in seiner Aussagekraft geschmälert, da beim anästhesierten anämischen Patienten die kompensatorische Erhöhung des Herzzeitvolumens vor allem durch ein erhöhtes Schlagvolumen, weniger durch eine erhöhte Herzfrequenz verursacht wird [8].

Dahingegen stellte sich die selten auftretende ‚Laktatazidose‘ als verlässlicher Trigger der perioperativen Fremdblutgabe dar: Als einziger der hier untersuchten Transfusionstrigger korrelierte das Vorliegen einer Laktatazidose häufiger mit Transfundierte (74%) als mit Nicht-Transfundierte (26%). Die Laktatazidose ist einer der wenigen, in den Leitlinien explizit definierten Transfusionstrigger, womit sich möglicherweise ihr Potential, transfusionsentscheidend zu wirken, erklären lassen könnte.

Mit einer logistischen Regression konnte eine immer größere Transfusionsrate berechnet werden, je niedriger der MAP, höher die Herzfrequenz, höher die Noradrenalinrate, höher die Laktat- und niedriger die pH-Werte ermittelt wurden.

Je mehr die genannten Parameter entgleisten, desto dringender schien demnach eine Transfusion induziert. Dies bestätigt zum einen die von den Leitlinien gewählte Bezeichnung dieser als ‚physiologische Transfusionstrigger‘ und verdeutlicht zum anderen das Potential der Trigger, eine relevante Rolle bei der Entscheidung zur Bluttransfusion zu tragen.

Aufgeschlüsselt nach dem minimalen Hämoglobin-Wert vor Transfusion, zeigte sich, dass alle untersuchten Transfusionstrigger bei Hb >10,0g/dl zahlreicher vorhanden waren als bei Hb-Werten zwischen 6,1 und 10,0g/dl. Dies mag die Tendenz erkennen lassen, dass zwar bei liberalen Hb-Triggern – trotz mangelnder Empfehlung der Leitlinien [14] – transfundiert wurde, physiologische Trigger dabei jedoch auch häufiger vorhanden waren. Dennoch ergab sich in Bezug auf die in der Literatur oft verwendete Grenze zwischen liberalem und restriktivem Transfusionsverhalten bei einem Hb von 8,0g/dl Folgendes: 50,6% der Transfusionen fanden bei einem Hb >8,0g/dl statt, in 42,2% war keiner der hier untersuchten Transfusionstrigger vorhanden.

Die Normovolämie des Patienten gilt als Voraussetzung der Beurteilung aller genannten Transfusionstrigger und eine Anämie soll demnach die einzig wahrscheinliche Ursache dieser Trigger sein [31]. Informationen diesbezüglich sind in der gegebenen Datensammlung jedoch nicht nachvollziehbar.

4.3.3 Analyse 2: Transfusionsrate in Abhängigkeit vom minimalen Hämoglobin

In einer zweiten Analyse konnte eine starke Korrelation zwischen der minimalen Hämoglobin-Konzentration und der Transfusionsrate ermittelt werden. Eine *odds ratio* von 0,252 zeigte ein deutlich niedrigeres Transfusionsrisiko, je höher der minimale Hb-Wert detektiert wurde. Anders formuliert bedeutete dies, dass sich bei jeder Abnahme des minimalen Hb um 1,0g/dl das Transfusionsrisiko fast vervierfacht. Dieses große Potential, transfusionsentscheidend zu wirken, scheint logisch: So war dieser laborchemische Trigger zu Zeiten der „10/30“-Regel (vgl. 1.3) der einzige Indikator zu Bluttransfusion und ist heute noch immer wichtiger Bestandteil der Leitlinien zur Hämotherapie [14, 15].

Andere Studien diskutierten, dass nicht der Grad der Anämie eines Patienten ausschlaggebend für oder gegen eine Transfusion sein sollte, sondern die Entscheidung vielmehr vom prozentualen Rückgang des Baseline-Hb abhängig gemacht werden müsste. Der tolerierbare Grad der Anämie ist individuell verschieden, ein Abfall des Baseline-Hb um >50% ist jedoch unabhängig assoziiert mit einem circa 50% höheren Risiko für schlechteres Outcome (Tod, Schlaganfall, Nierenversagen). Transfusionstrigger von 6–7g/dl mögen demnach für Patienten mit Baseline-Hb von 12–14g/dl akzeptiert werden, könnten jedoch für Patienten mit höheren Baseline-Werten inadäquat niedrig sein [45]. Inwieweit der prozentuale Hb-Rückgang derzeit das Transfusionsverhalten beeinflusst, ist eine interessante Fragestellung für kommende Studien.

Neben der deutlichen Transfusionszunahme bei einem niedrigeren minimalen Hb, zeigte sich im direkten Vergleich mit den Studienergebnissen von *Ejaz et al.* ein restriktiveres Transfusionsverhalten: So wurden im John Hopkins Hospital nur 76% der Patienten mit einem restriktiven Trigger (Hb-Minimum unter 10g/dl) transfundiert, während dies am Klinikum der Universität München auf 97% der Patienten zutraf [41]. Bei Hb-Werten über 8g/dl entschied man sich zumeist gegen die Fremdblutgabe, lag der minimale Hb ≤ 8 g/dl wurde häufiger transfundiert. Die deutliche Diskrepanz des mittleren, minimalen Hb zwischen Transfundierte und Nicht-Transfundierte ließ sich dadurch erklären (7,7 vs. 11,1g/dl).

Wurde die Entscheidung zur Bluttransfusion getroffen, so wurden pro Patient im Mittel drei EKs transfundiert. Dabei wurden bei etwa einem Drittel (32,4%) aller Transfusionen ein EK, einem weiteren Drittel (34,7%) zwei EKs und einem letzten Drittel (32,9%) drei oder mehr EKs verabreicht. *Ejaz et al.* ermittelten mit durchschnittlich 2,5 EKs pro Patient eine nahezu identische Fremdblutverteilung (35,2% 1EK, 34,8% 2EKs, 30,0% ≥ 3 EKs) am John Hopkins Hospital in Baltimore [41]. Im Vergleich dazu wurde im Uniklinikum Münster zwischen 2009 und 2011 seltener nur ein EK (<10%) verabreicht [43].

4.3.4 Analyse 3: Transfusionsrate in Abhängigkeit diverser Patientencharakteristika

Als weitere Risikofaktoren für eine Transfusion stellten sich neben einem niedrigen Hb-Minimum zudem steigender ASA-Status (OR für ASA 5 vs. 1: 15,27),

weibliches Geschlecht (OR: 1,33), höheres Alter (OR für Alter ≥ 95 vs. < 35 a: 1,86), ein niedriger präoperativer Hb (OR für Hb ≤ 6 vs. > 10 g/dl: 66,7) und ein geringer BMI (OR für BMI $< 17,5$ vs. ≥ 30 : 2,62) heraus.

Viele Studien der letzten Jahre lieferten ähnliche Ergebnisse und bestätigten die klinische Relevanz dieser Parameter [33, 35, 41, 43, 46-49]:

Eine Transfusionszunahme mit steigendem ASA-Status konnte beispielsweise auch bei den viszeral-chirurgischen Patienten des John Hopkins Hospital in Baltimore gesehen werden: Eine Zunahme der Transfusionsrate von rund 10% der ASA 1 bzw. 2-Patienten auf 40–45% der ASA 4-Patienten, kommt den hier ermittelten Werten (5,6% bei ASA 1, 11,5% bei ASA 2, 22,3% bei ASA 3, 39,3% bei ASA 4) sehr nahe [41].

Das ‚Alter‘ als weiterer Risikofaktor für die perioperative Fremdblutgabe wird in der Literatur häufig beschrieben [33, 35, 41, 43, 46, 47, 50]. *Ali et al.* berechneten einen 8-fach höheren EK-Bedarf der 70–80- gegenüber den 20–40-Jährigen [46]. Dabei sei das Alter per se kein Grund, die Transfusionsschwelle höher zu setzen [8, 48]. Studien zeigten, dass auch Hochrisikopatienten ab 80 Jahren einen Hb von 8g/dl tolerieren können [18, 25]. Der Grund für eine höhere Transfusionsrate bei älteren Patienten mag ein im Alter abnehmender Hämatokrit und somit eine prozentuale Zunahme der Anämierate sein, die wie erwähnt ebenso einen Risikofaktor für Transfusionen darstellt [12]. Inwieweit ein im Alter häufiger zu findendes, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko eine Rolle spielte, konnte aufgrund mangelnder Daten nicht analysiert werden. *Weiskopf et al.* wiesen zudem darauf hin, dass der kritische Hb im Alter höher zu setzen ist, um einen ausreichenden Sauerstofftransport zu gewährleisten [51]. Bei fehlenden Studien, die das Konzept, dass ältere Patienten liberaler transfundiert werden sollten als jüngere, untermauern und mit dem Wissen, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für Komplikationen der perioperativen Fremdblutgabe (wie beispielsweise neurologischen Dysfunktionen) aufweisen, sollte dennoch auch im Alter die Indikation zur Transfusion restriktiv getroffen werden [48, 52].

Neben älteren und morbidem Patienten, wurden auch Frauen häufiger transfundiert als Männer. Diese Tendenz konnte auch in vielen anderen Studien gezeigt werden [47, 48, 50]: *Shehata et al.* fassten in ihrer Analyse mindestens neun

Studien zusammen, die dem weiblichen Geschlecht ein erhöhtes Risiko, perioperativ Blut zu benötigen, zuschrieben [48]. Als Ursachen hierfür werden ein niedriger Baseline- und somit präoperativer Hb, ein im Vergleich zu Männern öfter bestehender niedrigerer BMI oder andere *Confounder* (wie Alter, ASA) überlegt [19, 47]. Eine in Analyse 3 durchgeführte Berechnung des Transfusionsrisikos in Abhängigkeit vom Geschlecht und zugleich vom minimalen Hb, konnte Letzteres als möglichen Störfaktor bestätigen. Zudem werden Frauen aufgrund ihres physiologisch niedrigeren Hb früher transfundiert als Männer, da die Leitlinien für beide Geschlechter identische Hb-Trigger empfehlen [14, 48]. Dabei könnten Frauen nach genannter Theorie von *Karkouti et al.* bei niedrigerem Baseline-Hb auch niedrigere minimale Hb-Werte tolerieren als Männer [45]. Der Vollständigkeit halber wird auch auf drei Studien verwiesen, die Männern ein erhöhtes Transfusionsrisiko zuschrieben [35, 41, 43].

Ein niedriger BMI als potentieller Risikofaktor für eine Bluttransfusion, konnte nicht nur hier, sondern auch in anderen Studien gezeigt werden: So kamen *Khanna et al.* 2003 durch ein systematisches Review an 62 Studien auf das gleiche Fazit [50].

Für den bedeutendsten Risikofaktor der allogenen Fremdblutgabe wird ein niedriger präoperativer Hämoglobin-Wert gehalten [47]. Mit einer *odds ratio* von 66,7 (OR für Hb $\leq 6\text{g/dl}$ vs. $>10\text{g/dl}$) konnte auch hier ein deutliches Transfusionsrisiko für eine präoperative Anämie berechnet werden. Die Diskrepanz des mittleren, präoperativen Hb zwischen Transfundierte und Nicht-Transfundierte veranschaulichte dies erneut (10,54 vs. 12,80g/dl). Eine Reihe veröffentlichter Studien kamen auf ähnliche Ergebnisse und bestätigten die Relevanz dieses Triggers [41, 47-49]. Dabei sahen *Karkouti et al.* wie unter 4.3.3 näher erläutert, nicht die Höhe des Baseline-Hb für entscheidend, sondern vielmehr die prozentuale Abnahme dessen [45].

4.3.5 Analyse 4: Einfluss der Querschnittsleitlinien der BÄK 2008 auf das Transfusionsverhalten

Es wurden die Transfusionsraten der Jahre 2004 bis 2011 ermittelt und dabei auf einen möglichen Einfluss der BÄK-Leitlinien aus dem Jahre 2008 untersucht. Der Jahresvergleich zeigte dabei einen Rückgang an Transfusionen, jedoch bei

gleichzeitiger Transfusionszunahme ab einem Hb $>8,0\text{g/dl}$. Wie in vielen anderen Studien [53-56] schien die restriktive Transfusionspolitik durch eine Jahr für Jahr abnehmende Transfusionsrate immer weiter verwirklicht. Bei gleichzeitiger Betrachtung des minimalen Hb zeigte sich jedoch ein eher liberales Transfusionsverhalten: Ansteigende *odds ratios* von 2004/05 bis 2010/11 verdeutlichten dabei eine Transfusionszunahme bei einem angenommen gleichen minimalen Hämoglobin-Wert. Erklärung hierfür könnten mögliche *Confounder* liefern: Die Patienten waren 2010/11 im Schnitt etwas älter (MW: 61,5 vs. 60,3 Jahre) und morbider (64,3% vs. 52,8% ASA 3 & 4) als 2006/07. Außerdem waren die physiologischen Transfusionstrigger in den letzten Jahren häufiger vorhanden: So wurde zwar im Schnitt bei höherem Hb, allerdings auch bei niedrigerem MAP, höherer Herzfrequenz und gesteigertem Katecholaminbedarf transfundiert.

Bezüglich der Verabschiedung der ersten „Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ 2008 konnten kaum Veränderungen im Transfusionsverhalten gesehen werden: Im zeitlichen Verlauf zeigte sich zwar ein Rückgang an Transfusionen, allerdings nahmen diese auch bereits vor 2008 ab. Eine Tendenz zur restriktiven Indikationsstellung der allogenen Bluttransfusion war demnach schon länger absehbar.

Während Transfundierte bezüglich des perioperativen Vorhandenseins physiologischer Transfusionstrigger – mit Ausnahme einer steigenden Katecholaminrate – wenige Veränderungen über die Jahre zeigten, waren in der halben Stunde vor Transfusion drei untersuchte Transfusionstrigger 2010/11 etwas häufiger vorhanden als 2006/07. Durch im Mittel niedrigere MAP, höhere Herzfrequenzen und höhere Katecholaminraten waren diese Trigger in den dreißig Minuten vor Transfusion zuletzt präsenter als zu Beginn der Studie. Ein Einfluss der Querschnittsleitlinien, die 2008 den physiologischen Transfusionstriggern eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung zur Bluttransfusion deklarierten, kann hier vermutet werden [14].

Die mittlere Noradrenalinrate stieg im Studienverlauf sowohl in der halben Stunde vor Transfusion als auch perioperativ stetig an. Auf das gleiche Ergebnis kam auch *Groeben* bei ihrer Studie am Herzklinikum am Augustinum in München, wobei sich die Daten auf herzchirurgische Patienten der Jahre 2000–2009 bezogen.[49] Insgesamt wird der Einsatz vasoaktiver Substanzen in der klinischen

Praxis sehr variabel beschrieben [57]. Dies alleine könnte Veränderungen der Katecholamingabe über die Jahre erklären. Des Weiteren könnte die steigende Noradrenalinrate auch auf im Schnitt etwas ältere und morbidere Patienten der letzten Studienjahre zurückgeführt werden. *Groeben* fand eine Erklärung in einer zugleich steigenden Letalitätsrate und Krankheitsschwere, die hier nicht ausgeschlossen werden kann [49]. Möglicherweise setzte sich Noradrenalin auch immer weiter als Mittel der ersten Wahl durch und ersetzte damit andere Vasopressoren bzw. inotrope Substanzen wie Adrenalin.

Bei Analyse des Transfusionsverhaltens in Abhängigkeit von den in Analyse 3 untersuchten Parametern ergab sich Folgendes: Für jede Altersgruppe oder ASA-Klasse, für die meisten Untergruppen des präoperativen Hb oder BMI, ebenso wie für Frauen als auch für Männer, wurden im Studienverlauf immer geringere Transfusionsraten bestimmt. Dies könnte am ehesten so gedeutet werden, dass insgesamt ein Transfusionsrückgang über die Jahre hinweg verzeichnet werden konnte, dieser jedoch nicht auf einzelnen Abstufungen bzw. Kategorien der genannten Parameter zurückzuführen ist.

4.4 Ausblick

4.4.1 Umsetzung der restriktiven Transfusionspolitik am Klinikum der Universität München

Trotz einer immer weiter abnehmenden Transfusionsrate ist – bei einem Anstieg der Hämoglobin-Konzentration vor Transfusion – die restriktive Gabe von Blutprodukten am Klinikum der Universität München noch nicht zufriedenstellend umgesetzt. Die physiologischen Transfusionstrigger schienen durch eine über die Jahre hinweg steigende Präsenz in der halben Stunde vor Transfusion an Bedeutung zu gewinnen, in 45% aller dokumentierten Transfusionen war jedoch keiner der hier definierten Trigger nachweisbar.

Inwieweit die 2008 in den Querschnitleitlinien beschriebenen ‚physiologischen Transfusionstrigger‘ in der Praxis anderer Kliniken Anwendung gefunden haben, wurde nach aktuellem Stand der Literatur noch nicht untersucht. Bisher wurden einzig Studien, die den ‚laborchemischen Trigger‘ (Hämoglobin) vor und/oder

nach der Einführung neuer Hämotherapie-Leitlinien analysierten, publiziert [41, 42, 58].

Möglicherweise wurden hier Limitationen der Leitlinien offengelegt. Laborchemische und physiologische Transfusionstrigger werden als transfusionsentscheidend beschrieben, allgemeingültige Grenzwerte werden jedoch nicht definiert [14]. Die Leitlinien legen demnach kein standardisiertes Vorgehen dar, sondern verlangen individuelle Entscheidung des Mediziners in Abhängigkeit eines jeden Patienten. Nach *Sigurdson et al.* ist es dabei unwahrscheinlich, dass weitere, auch randomisierte Studien klar definierte Transfusionstrigger hervorbringen werden [59]. Der optimale Transfusionszeitpunkt ist interindividuell verschieden [59-61]. Ein festgelegter minimaler Transfusionstrigger, der für die meisten Patienten sicher ist, würde bei vielen Patienten zu unnötigen Transfusionen führen [59]. Bei allen bekannten und möglichen unbekanntem Risiken, bei dem schwer zu quantifizierbarem Vorteil von Bluttransfusionen und nicht zuletzt aufgrund zunehmender Kosten (bei steigendem Bedarf und Konservenknappheit) [1, 4, 8, 20, 31, 42, 62], würde dies in die falsche Richtung führen. Es ist vielmehr wichtiger, die Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen, restriktiven Transfusionspraxis weiter voranzubringen und das hier zu sehende Einsparpotential an Transfusionen weiter auszuschöpfen. Dabei schien die Verabschiedung von Leitlinien alleine nicht ausreichend, um Änderungen in der klinischen Praxis zu erreichen. Möglicherweise könnten folgende Strategien zielführend sein: 1) Klinikinterne Diskussionsrunden/Weiterbildungen zum Thema „Transfusionspraxis“ [42, 63-65], 2) Feedbackgespräche nach stattgefundener Transfusion [64, 66], 3) die Einführung von Computerprogrammen, die bei Transfusionsanforderungen die Indikation erfragen [42, 67], ebenso wie 4) das Konzept ‚Patient Blood Management‘, das im folgenden Abschnitt näher erläutert wird [31, 42], wurden bereits andersorts erfolgsversprechend bei der Implementierung von Leitlinien beschrieben.

4.4.2 PBM als multimodales Konzept

Als einen möglichen Weg die Transfusionsrate – ohne negativen Effekt auf die Versorgung und das Outcome der Patienten – weiter zu reduzieren, wird das multimodale Konzept des Patient Blood Management (PBM) beworben [31, 42, 68]. Aufgebaut aus drei Säulen – Erkennen und Behandeln einer präoperativen

Anämie, Reduzieren des perioperativen Blutverlusts sowie Nutzen und Optimieren der physiologischen Anämietoleranz (inklusive restriktiver Transfusionstrigger) – versucht PBM die eigenen Ressourcen zu schonen, diese zugleich zu stärken und so letztlich die Patientensicherheit zu verbessern [69, 70]. 2010 wurde das Konzept des PBM als Prinzip, die Transfusionsicherheit zu verbessern, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übernommen [69, 71]. *Spahn et al.* beschrieben PBM als „win-win“-Situation: Patienten kommen früher nach Hause, Krankenhäuser reduzieren Kosten durch geringeren Ressourcenverbrauch und Ärzte erreichen bessere klinische Outcomes [69]. Insbesondere um Zweifel auszuräumen, werden aktuell die Effekte des PBM in einer prospektiven Studie an 100 000 chirurgischen Patienten an vier deutschen Universitätskliniken hinsichtlich Gesamtletalität und des Auftretens typischer postoperativer Komplikationen überprüft. Die Datenerfassung ist bis 2015 geplant [23].

„PBM is neither science fiction, nor rocket science. PBM is possible today“ [72], und könnte die restriktive Indikationsstellung zur allogenen Fremdblutgabe weiter verwirklichen und so weitere Transfusionen einsparen.

5 Zusammenfassung

Die perioperative Gabe von Blutprodukten wird zunehmend restriktiv gehandhabt. Nach den derzeit gültigen Leitlinien sollen laborchemische und physiologische Transfusionstrigger der Entscheidungsfindung dienen, allgemeingültige kritische Grenzwerte wurden bislang nicht definiert. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, herauszufinden, welche perioperativen Transfusionstrigger, außer dem minimalen Hämoglobin, in der klinischen Praxis tatsächlich Anwendung finden. In wie weit spielen präoperativer Zustand (ASA, Hb präoperativ) und andere Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI) eine Rolle? Und ist durch die Einführung der BÄK-Leitlinien 2008 eine Änderung im Transfusionsverhalten erkennbar?

33708 im elektronischen Patienten-Daten-Management-System (*Narko-Data*®) zwischen 2004 und 2011 registrierte, nicht-kardiochirurgische Patienten ab achtzehn Jahren, mit intraoperativer Hb-Bestimmung am Klinikum der Universität München, wurden nach erfolgter Plausibilitätskontrolle auf laborchemische und physiologische Transfusionstrigger untersucht. Als kritische Grenzwerte wurde eine maximale HF ≥ 110 /min, ein minimaler MAP < 60 mmHg und eine maximale Noradrenalinrate $\geq 0,1$ μ g/kg/min definiert. Die Laktatazidose wurde je nach pH und Laktat in zwei Schweregrade unterteilt. Zudem wurde das Transfusionsverhalten in Abhängigkeit vom minimalen Hb, ASA-Status, Alter, Geschlecht, BMI, präoperativen Hb und der Einführung der BÄK-Leitlinien 2008 analysiert.

19,6% aller Patienten ($n=6607$, Alter $63,4 \pm 0,2$ Jahre [MW \pm SF], w/m=50,5%/49,5%) wurden bei einem Durchschnitts-Blutverlust von 1634ml mit einem mittleren Hb von 8,1g/dl vor Transfusion transfundiert. 88% der Transfundierten wiesen in der halben Stunde vor Transfusion einen Hb zwischen 6 und 10g/dl auf, wobei in 45% keiner der hier definierten physiologischen Trigger nachweisbar war. Transfundierte zeigten im Mittel höhere Herzfrequenzen, niedrigere MAP und höheren Katecholaminbedarf als Nicht-Transfundierte. In der halben Stunde vor Transfusion war diese Tendenz nicht sichtbar. Die an sich selten (zu 2,6%) auftretende Laktatazidose hatte das größte Potential transfusionsentscheidend zu wirken (Transfusion bei 74% der Patienten mit Laktatazidose: pH $\leq 7,25$

& Laktat $\geq 2,5$ mmol/l). Als weitere Risikofaktoren für eine Transfusion stellten sich zudem steigender ASA-Status (OR für ASA 5 vs. 1: 15,27), weibliches Geschlecht (OR: 1,33), höheres Alter (OR für Alter ≥ 95 vs. < 35 a: 1,86), ein niedriger präoperativer Hb (OR für Hb ≤ 6 vs. > 10 g/dl: 66,7), ein geringer BMI (OR für BMI $< 17,5$ vs. ≥ 30 : 2,62) sowie in getrennter Analyse ein niedriger minimaler Hb (OR für Hb ≤ 6 vs. > 10 g/dl: 1000) heraus. Der Periodenvergleich zeigte prozentual einen Rückgang an Transfusionen (2006/07: 21,8% auf 2010/11: 18,2%) bei gleichzeitiger Transfusionszunahme bei Hb > 8 g/dl.

Die meisten Transfusionen fanden demnach in einem Bereich (Hb zwischen 6 und 10 g/dl) statt, in dem die Leitlinien beim Vorliegen physiologischer Transfusionstrigger eine Transfusion empfehlen, allerdings waren die hier untersuchten Trigger in der halben Stunde vor Transfusion häufig nicht nachzuweisen. Einzig das Vorliegen einer Laktatazidose zeigte eine Mehrzahl an Transfusionen und galt so als verlässlicher Trigger für die perioperative Fremdblutgabe. Dennoch schien es neben laborchemischen (Hb) und physiologischen Transfusionstriggern weitere Faktoren zu geben, die sich transfusionsentscheidend auswirkten. Eine signifikante Transfusionszunahme ließ sich v.a. mit steigendem Alter, höherem ASA-Status, beim weiblichen Geschlecht und bei niedrigeren präoperativen Hämoglobin-Werten ermitteln. Der im zeitlichen Verlauf erkennbare Transfusionsanstieg ab einem Hb > 8 g/dl zeigte ein eher liberales Transfusionsverhalten. Die in den Leitlinien empfohlene restriktive Gabe von Blutprodukten war in der Klinik demnach noch nicht zufriedenstellend umgesetzt und könnte bei Realisierung einen weiteren Rückgang an Transfusionen bewirken.

6 Literaturverzeichnis

1. Goodnough, L.T., J.H. Levy, and M.F. Murphy, *Concepts of blood transfusion in adults*. Lancet, 2013. **381**(9880): p. 1845-54.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Verbrauch von Blutprodukten durch Transfusionen*. 2015 [cited 2015 17.4.2015]; Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=4425895&nummer=687&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=99531308.
3. U.S. Department of Human Health and Human Services. *National Blood Collection & Utilization Survey*. 2015 [cited 2015 17.4.2015]; Available from: <http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety/nbcus/>.
4. Habler, O., et al., *Perioperative Anämietoleranz*. Der Anaesthesist, 2006. **55**(11): p. 1142-1156.
5. Bundesärztekammer, *Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG)*. 2010.
6. Ferraris, V.A., et al., *Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room*. Archives of Surgery, 2012. **147**(1): p. 49-55.
7. Cata, J.P., et al., *Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions*. Br J Anaesth, 2013. **110**(5): p. 690-701.
8. Madjdpour, C., et al., *Perioperative Bluttransfusion*. Der Anaesthesist, 2005. **54**(1): p. 67-82.
9. Ranucci, M., et al., *Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(4): p. 1134-41.
10. Ania, B.J., et al., *Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population*. J Am Geriatr Soc, 1997. **45**(7): p. 825-31.
11. Carson, J.L., et al., *Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity*. Lancet, 1996. **348**(9034): p. 1055-60.
12. Kulier, A. and H. Gombotz, *Perioperative Anämie*. Der Anaesthesist, 2001. **50**(2): p. 73-86.
13. Musallam, K.M., et al., *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study*. Lancet, 2011. **378**(9800): p. 1396-407.
14. Bundesärztekammer, *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten- 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014*. 2014. p. 1-19.
15. McFarland, J.G., *Perioperative blood transfusions: indications and options*. CHEST Journal, 1999. **115**(suppl_2): p. 113S-121S.
16. Hajjar, L.A., et al., *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **304**(14): p. 1559-67.
17. Hebert, P.C., 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(6): p. 409-17.*
18. Carson, J.L., et al., *Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2453-62.*
 19. Carson, J.L., P.A. Carless, and P.C. Hebert, *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 4: p. CD002042.*
 20. von Bormann, B., *Klinische Aspekte der Therapie mit Erythrozyten. Der Anaesthesist, 2007. 56(4): p. 380-384.*
 21. *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology, 2006. 105(1): p. 198-208.*
 22. Simon, T.L., et al., *Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med, 1998. 122(2): p. 130-8.*
 23. Fischer, D., et al., *Patient Blood Management – Der Patient im Krankenhaus. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2014. 49(04): p. 256-264.*
 24. Bracey, A.W., et al., *Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. Transfusion, 1999. 39(10): p. 1070-7.*
 25. Carson, J.L., et al., *Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS). Transfusion, 2006. 46(12): p. 2192-206.*
 26. Rao, S.V., et al., *Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA, 2004. 292(13): p. 1555-62.*
 27. Walsh, T.S. and D.B. McClelland, *When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? Br J Anaesth, 2003. 90(6): p. 719-22.*
 28. Welte, M., *Erythrocyte transfusion: update of the guidelines "therapy with blood components and plasma derivatives". Anaesthesist, 2009. 58(11): p. 1150-8.*
 29. Bundesärztekammer, *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2008.*
 30. Biscopig, J., *Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Der Anaesthesist, 2009. 58(11): p. 1083-1084.*
 31. Shander, A., et al., *A new perspective on best transfusion practices. Blood Transfus, 2013. 11(2): p. 193-202.*
 32. American Society of Anesthesiologists, *ASA Physical Status Classification System. 2014.*
 33. Brown, C.H.t., et al., *Odds of transfusion for older adults compared to younger adults undergoing surgery. Anesth Analg, 2014. 118(6): p. 1168-78.*
 34. Wells, A., et al., *Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. Bmj, 2002. 325(7368): p. 803.*
 35. Valero-Elizondo, J., et al., *Sex-and age-based variation in transfusion practices among patients undergoing major surgery. Surgery, 2015.*

36. Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa. *Body-Mass-Index - BMI*. [cited 2015 18.02.2015]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
37. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie and Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin, *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Essstörungen 2011*, AWMF online- das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
38. Levy, M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Medicine, 2003. **29**(4): p. 530-538.
39. Herold, G., *Innere Medizin*. 2013, Köln: Herold, G. p. 277.
40. Herold, G., *Innere Medizin*. 2013, Köln: Herold, G. p. 958.
41. Ejaz, A., et al., *Variation in triggers and use of perioperative blood transfusion in major gastrointestinal surgery*. British Journal of Surgery, 2014. **101**(11): p. 1424-1433.
42. Zuckerberg, G.S., et al., *Efficacy of education followed by computerized provider order entry with clinician decision support to reduce red blood cell utilization*. Transfusion, 2015.
43. Geissler, R.G., et al., *Retrospective Analysis of the Blood Component Utilization in a University Hospital of Maximum Medical Care*. Transfus Med Hemother, 2012. **39**(2): p. 129-138.
44. Muller, O., et al., *Application of blood transfusion guidelines in a major hospital of Kinshasa, Zaire*. AIDS, 1992. **6**(4): p. 431-2.
45. Karkouti, K., et al., *The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery*. Transfusion, 2008. **48**(4): p. 666-672.
46. Ali, A., M.K. Auvinen, and J. Rautonen, *The aging population poses a global challenge for blood services*. Transfusion, 2010. **50**(3): p. 584-8.
47. Arora, R.C., et al., *Identifying patients at risk of intraoperative and postoperative transfusion in isolated CABG: toward selective conservation strategies*. The Annals of thoracic surgery, 2004. **78**(5): p. 1547-1554.
48. Shehata, N., et al., *Risk factors for red cell transfusion in adults undergoing coronary artery bypass surgery: a systematic review*. Vox sanguinis, 2007. **93**(1): p. 1-11.
49. Groeben, S., *Retrospektive Analyse der perioperativen Transfusion von Fremdblutprodukten an der Herzklinik am Augustinum der Universität München für die Jahre 2000 bis 2009*. 2014, lmu.
50. Khanna, M.P., P.C. Hébert, and D.A. Fergusson, *Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion*. Transfusion medicine reviews, 2003. **17**(2): p. 110-119.
51. Weiskopf, R.B., et al., *Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia*. Jama, 1998. **279**(3): p. 217-221.
52. Ngaage, D.L., et al., *Early neurological complications after coronary artery bypass grafting and valve surgery in octogenarians*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008. **33**(4): p. 653-659.
53. Robinson, P.M., et al., *Changing transfusion practice in total hip arthroplasty: observational study of the reduction of blood use over 6 years*. Orthopedics, 2012. **35**(11): p. e1586-91.

54. Maegele, M., et al., *Changes in transfusion practice in multiple injury between 1993 and 2006: a retrospective analysis on 5389 patients from the German Trauma Registry*. *Transfus Med*, 2009. **19**(3): p. 117-24.
55. Dallman, M.D., et al., *Changes in Transfusion Practice Over Time in the Pediatric Intensive Care Unit*. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2013. **14**(9): p. 843.
56. Gombotz, H., et al., *The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change*. *Transfusion*, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2646-57.
57. Bangash, M.N., M.-L. Kong, and R.M. Pearse, *Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients*. *British Journal of Pharmacology*, 2012. **165**(7): p. 2015-2033.
58. Yerrabothala, S., et al., *Significant reduction in red blood cell transfusions in a general hospital after successful implementation of a restrictive transfusion policy supported by prospective computerized order auditing*. *Transfusion*, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2640-5.
59. Sigurdsson, G.H. and L.S. Rasmussen, *Indications for blood transfusion. Are we using the right transfusion trigger?* *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012. **56**(3): p. 267-9.
60. Wang, J. and H. Klein, *Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger*. *Vox sanguinis*, 2010. **98**(1): p. 2-11.
61. Vallet, B., et al., *Physiologic transfusion triggers*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007. **21**(2): p. 173-81.
62. Spöhr, F. and B.W. Böttiger, *Fremdblut sparende Maßnahmen*. *Der Anaesthesist*, 2002. **51**(3): p. 221-236.
63. Likosky, D.S., et al., *Effect of the perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery clinical practice guidelines of the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists upon clinical practices*. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. **111**(2): p. 316-323.
64. Gutsche, J.T., et al., *Impact of guideline implementation on transfusion practices in a surgical intensive care unit*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013. **27**(6): p. 1189-93.
65. Boral, L.I., et al., *How do I implement a more restrictive transfusion trigger of hemoglobin level of 7 g/dL at my hospital?* *Transfusion*, 2015.
66. Ansari, S. and A. Szallasi, *Blood management by transfusion triggers: when less is more*. *Blood Transfusion*, 2012. **10**(1): p. 28.
67. Szczepiorkowski, Z.M. and N.M. Dunbar, *Transfusion guidelines: when to transfuse*. *ASH Education Program Book*, 2013. **2013**(1): p. 638-644.
68. Kotze, A., L. Carter, and A. Scally, *Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle*. *British journal of anaesthesia*, 2012. **108**(6): p. 943-952.
69. Spahn, D.R., O.M. Theusinger, and A. Hofmann, *Patient blood management is a win-win: a wake-up call*. *British Journal of Anaesthesia*, 2012. **108**(6): p. 889-892.
70. Shander, A., et al., *Patient blood management in Europe*. *British Journal of Anaesthesia*, 2012.

-
71. World Health Organisation. *Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management* 2011 [17.08.2015]; Available from: http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf?ua=1.
 72. Spahn, M.D.F.R.C.A. Donat R., et al., *Patient Blood Management The Pragmatic Solution for the Problems with Blood Transfusions*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2008. **109**(6): p. 951-953.

7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

BÄK:	Bundesärztekammer
EK(s):	Erythrozyten-Konzentrat(e)
Hb:	Hämoglobin
Hk:	Hämatokrit
DO ₂ krit.:	kritische Grenze des Sauerstoffangebots
VO ₂ :	Sauerstoffbedarf/-verbrauch
BMI:	Body-Mass-Index
HF:	Herzfrequenz
MAP:	mittlerer arterieller Druck
LA:	Laktatazidose
O ₂ :	Sauerstoff
PvO ₂ :	gemischt venöser Sauerstoffpartialdruck
DM:	Diabetes mellitus
HTN:	Hypertonus
COPD:	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
MI:	Myokardinfarkt
TIA:	transitorisch ischämische Attacke
MW:	Mittelwert
SF:	Standardfehler
vgl.:	vergleiche
Abb.:	Abbildung

Tab.:	Tabelle
df:	degrees of freedom/Freiheitsgrade
OR:	odds ratio
CI:	Konfidenzintervall
PBM:	Patient blood management

8 Danksagung

Am Ende meiner Dissertation möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philip Lang für die Überlassung des Themas und hervorragenden Betreuung bis zur letzten Minute. Mit Geduld und Verständnis führte er mich an wissenschaftliches Denken heran und gab mir richtungsweisende Impulse für interessante Fragestellungen und Analysen. Trotz Standortwechsel und neuer beruflicher Herausforderungen hatte er stets ein offenes Ohr für meine Fragen und ermöglichte durch seine konstruktive Kritik eine produktive Zusammenarbeit. Mit seiner Hilfe war es mir möglich, meine Doktorarbeit auf dem Deutschen Anästhesiecongress DAC 2015 im Rahmen einer Poster-Session vorzustellen. Hierbei möchte ich mich nicht nur für die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft in der Vorbereitung, sondern vor allem für die mentale Unterstützung vor Ort herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Dr. med. Andreas Meyer-Bender, Dr. med. Bernhard Pollwein und den Kollegen der Anästhesiologischen Klinik, der Klinik der Universität München am Standort Großhadern, die im Laufe der Jahre 2004 bis 2011 sorgfältig und übersichtlich große Datensammlungen generieren konnten, die ich als Grundlage meiner wissenschaftlichen Arbeit nutzen durfte.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und für wertvolle Tipps bei der Arbeit mit der Statistiksoftware SPSS möchte ich mich bei Dr. med. Alexander Crispin bedanken.

Last but not least danke ich von Herzen meiner ganzen Familie und meinem Freund, die während meines gesamten Studiums, der Anfertigung meiner Doktorarbeit und in allen Hoch- und Tiefphasen darüber hinaus immer für mich da waren.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Konstanz, den 09.08.2018

Alexandra Suntheim

Ort, Datum

Unterschrift