

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. M. von Bergwelt

**THROMBOZYTENTRANSFUSIONEN BEI HÄMATOLOGISCH-ONKOLOGISCHEN
PATIENTEN IM KLINISCHEN VERSORGUNGSALLTAG. EINE ANALYSE ZUM
TRANSFUSIONSVERHALTEN UND ZUR LEITLINIENADHÄRENZ.**

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

vorgelegt von
Francizka Schneider, geb. Hantusch

aus Berlin

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Mitberichterstatter: PD Dr. Erwin Ludwig Strobel

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: Dr. Karin Berger

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

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2020



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Schneider, Francizka

Name, Vorname

Adresse

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
*THROMBOZYTENTRANSFUSIONEN BEI HÄMATOLOGISCH-ONKOLOGISCHEN
PATIENTEN IM KLINISCHEN VERSORGUNGSALLTAG. EINE ANALYSE ZUM
TRANSFUSIONSVERHALTEN UND ZUR LEITLINIENADHÄRENZ.*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bautzen, 09.02.2020

Ort, Datum

Francizka Schneider

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1. PATHOPHYSIOLOGIE DER THROMBOZYTOPENIE	7
1.1.1. THROMBOZYTEN	7
1.1.2. THROMBOZYTOPENIEN	8
1.2. THROMBOZYTENKONZENTRATE	9
1.2.1. HERSTELLUNG VON THROMBOZYTENKONZENTRATEN	9
1.2.2. KOMPLIKATIONEN BEI DER TRANSFUSION VON THROMBOZYTENKONZENTRATEN	11
1.3. THROMBOZYTENKONZENTRATE IN DER HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE	12
1.4. QUERSCHNITTSLEITLINIEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER	14
1.5. GUIDELINE ADHÄRENZ	20
1.5.1 URSACHEN FÜR ABWEICHUNGEN VOM EMPFOHLENEEN TRANSFUSIONSTRIGGER	21
1.5.2 TRANSFUSIONSTRIGGER IN DER PRAXIS	22
2. ZIELSETZUNG	23
3. STUDIENDESIGN	23
4. PATIENTEN	23
5. EIN- UND AUSSCHLUßKRITERIEN	24
6. METHODIK	24
6.1. ZIELPARAMETER	24
6.2. ERFASSUNGSINSTRUMENT	25
6.3. DATEN	25

6.3.1. QUELLEN	25
6.4 DATENERHEBUNG	28
6.4.1 FALLNUMMER	29
6.4.2 DEFINITIONEN	29
6.4.3 DATENBANK	29
7. ERGEBNISSE	32
7.1. PATIENTENKOLLEKTIV	32
7.2. VERTEILUNG DER THROMBOZYTENKONZENTRATE	34
7.3. LEITLINIENADHÄRENZ	37
7.3.1. TK-TRANSFUSION UND TRANSFUSIONSTRIGGER	37
7.3.2. STEILER THROMBOZYTENABFALL	38
7.4. MANIFESTE BLUTUNGEN	41
7.5. TRANSFUSIONSZWISCHENFÄLLE	42
7.6. PATIENTENBEISPIELE	44
8. DISKUSSION	47
8.1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND EINORDNUNG IN DIE LITERATUR	47
8.2. ÜBERTRAGBARKEIT AUF ANDERE ABTEILUNGEN – EIN MODIFIZIERTER CRF	52
8.3. LIMITATIONEN	55
9. ZUSAMMENFASSUNG	56
ANHANG	58
MODIFIZIERTER FRAGEBOGEN	62
LITERATURVERZEICHNIS	69
DANKSAGUNG	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Von BÄK empfohlene Transfusionstrigger, eigene Darstellung	20
Abbildung 2: Verteilung der Thrombozytenkonzentrate in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III	36
Abbildung 3: Anamnesebogen zu jeder Fallnummer	58
Abbildung 4: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 1	59
Abbildung 5: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 2	60
Abbildung 6: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 3	61
Abbildung 7: Modifizierter Anamnesebogen zu jeder Fallnummer	62
Abbildung 8: Laborchemische Parameter, die zu jedem TK dokumentiert werden	63
Abbildung 9: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe A (lt. BÄK)	64
Abbildung 10: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe B (lt. BÄK)	65
Abbildung 11: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe C oder D (lt. BÄK)	66
Abbildung 12: Geplante invasive Eingriffe	67
Abbildung 13: Therapeutische Transfusion bei akuter Blutung	68
Abbildung 14: Patienten mit Leberinsuffizienz	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dokumentierte Daten und die entsprechenden Quellen.....	27
Tabelle 2: 84 Patienten mit vollständigen Daten.....	33
Tabelle 3: Verteilung der ausgegebenen Thrombozytenkonzentrate	35
Tabelle 4: Leitlinienadhärenz.....	38
Tabelle 5: Anzahl der Thrombozytentransfusionen nach steilem Thrombozytenabfall	40
Tabelle 6: Therapeutische TK-Transfusionen	42
Tabelle 7: Transfusionszwischenfälle.....	43
Tabelle 8: 9 Patienten erhielten insgesamt 247 TK.....	45
Tabelle 9: 4 Patienten erhielten insgesamt 326 TK.....	46

1. Einleitung

Thrombozyten sind ein wichtiger Bestandteil der Blutgerinnung. Durch die Fähigkeit, sich an Endothelschäden zu binden und gegenseitig zu aktivieren, ermöglichen sie eine rasche primäre Blutstillung. Sie zirkulieren inaktiv im peripheren Blut und sind somit sofort vor Ort verfügbar. Leiden Patienten an einer Thrombozytopenie, einem Mangel an Thrombozyten, ist der physiologische Ablauf der Blutgerinnung gestört. Es besteht die Gefahr einer spontanen oder verlängerten Blutung und damit einem erhöhten Blutverlust nach einer Verletzung. Mittel der Wahl, um einen gravierenden Thrombozytenmangel zu behandeln, ist die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK).

1.1. Pathophysiologie der Thrombozytopenie

Blutungsanomalien wie petechiale Blutungen, Hämaturie oder Epistaxis gehören zu den spezifischen Symptomen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und/oder soliden Tumoren. Ursache dafür ist eine Thrombozytopenie als Folge der Erkrankung und Therapie. Patienten mit akuten Leukämien erhalten intensive Chemotherapien, die eine Knochenmarksinsuffizienz und daher eine Thrombozytopenie verursachen, welche in der Regel 2-3 Wochen anhält (1).

1.1.1. Thrombozyten

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle bei der Blutstillung. Die normale Thrombozytenzahl liegt bei 150.000 – 400.000/ μ l. Sie zirkulieren 7-10 Tage im peripheren Blut bevor sie in der Milz abgebaut werden (2). Thrombozyten entwickeln sich im Knochenmark aus myeloischen Stammzellen unter dem Einfluss von Thrombopoetin. Zunächst entwickeln sich Megakaryozyten aus denen durch Abschnürung Thrombozyten entstehen. Nach einer Gefäßverletzung binden sich Thrombozyten an Bestandteile des

Endothels und werden so aktiviert. Die sezernierten Mediatoren (u.a. Serotonin, ADP, Thromboxan-A₂) aktivieren die Blutgerinnung. Es kommt zu einer lokalen Thrombozytenaggregation und der Ausbildung eines Thrombozytenpfropfs (3). Durch das Ausschütten von verschiedenen Wachstumsfaktoren sind Thrombozyten auch entscheidend für die Wundheilung und Gefäßneubildung (4). Da sie auch durch bakterielle Proteine aktiviert werden können, sind Thrombozyten an der Immunabwehr von Infekten beteiligt (2).

1.1.2. Thrombozytopenien

Die Verminderung der Thrombozytenzahl unter 150.000/ μ l wird als Thrombozytopenie bezeichnet. Sie ist die häufigste Ursache für eine erhöhte Blutungsneigung. Bei normaler Thrombozytenfunktion ist jedoch erst ab einer Thrombozytenzahl von $< 50.000/\mu$ l die Blutungszeit verlängert. Thrombozytopenien sind das Resultat einer Bildungsstörung im Knochenmark oder eines vermehrten peripheren Verbrauchs. Man teilt sie in 3 Schweregrade ein: leicht (100.000 – 60.000/ μ l), mittelschwer (60.000 – 20.000/ μ l), schwer ($< 20.000/\mu$ l). Alle Formen der Thrombozytopenien imponieren zunächst durch petechiale Blutungen und Purpura an Haut und Schleimhäuten. Mit abnehmender Thrombozytenzahl steigt das Risiko spontaner Blutungen, auch in parenchymatöse Organe und intrakraniell.

Man unterscheidet hereditäre und erworbene Thrombozytopenien.

Hereditäre Thrombozytopenien

Hereditäre Thrombozytopenien sind sehr selten und zeichnen sich durch eine Störung der Megakaryopoese aus. Meistens gehen sie mit Thrombopathien, gestörter Hämatopoese oder anatomischen Fehlbildungen einher.

Erworbene Thrombozytopenien

Eine verminderte Thrombopoese bei Knochenmarksinsuffizienz kann eine Thrombozytopenie hervorrufen. Solche Insuffizienzen treten bei Leukämien aber auch nach Chemo- und/oder Strahlentherapie auf. Der Mangel an Eisen, Vitamin B₁₂ oder Folsäure führt

ebenfalls zu einer Schädigung der Megakaryopoese (2). Auch septische Zustände und Nierenerkrankungen, mit daraus resultierenden erhöhten Harnstoffkonzentrationen, können das Knochenmark schädigen.

Ein erhöhter Verbrauch oder Abbau von Thrombozyten senkt deren Zahl im peripheren Blut. Bei Splenomegalie ist der Abbau vermehrt. Ein vermehrter Abbau findet sich beispielsweise auch durch Antikörperbildung nach TK-Transfusionen (Posttransfusionspurpura), postinfektiös (akute postinfektiöse Immunthrombozytopenie), medikamentös (Bsp.: Zytostatika, Thiazide, Antirheumatika), Heparin-induziert (HIT) oder bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (M. Werlhof) (3).

Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie kommt es zu einem akut gesteigerten Thrombozytenverbrauch.

Zu einer Senkung der Thrombozytenzahl kann es auch durch Verdünnung bei Massentransfusion mit Erythrozytenkonzentraten kommen.

1.2. Thrombozytenkonzentrate

1.2.1. Herstellung von Thrombozytenkonzentraten

Thrombozytenkonzentrate werden aus Vollblut oder durch Thrombozytapherese von gesunden Spendern gewonnen. Man unterscheidet das BC-Pool- und das Apherese-Präparat in Abhängigkeit von der Methode der Produktion.

Bei der „buffy-coat“-Methode werden 450 – 500 ml Vollblut zunächst mit hoher Geschwindigkeit zentrifugiert wodurch sich alle zellulären Bestandteile absetzen. Oben auf dem Sediment entsteht der sogenannte „buffy-coat“ aus Thrombozyten und Leukozyten. 4 – 6 „buffy-coats“ gleicher ABO- und Rh- Blutgruppe werden gesammelt und mit Plasma oder einer kristalloiden Plasmaersatz-Lösung vermengt. Es folgt eine sanftere Zentrifugierung wodurch sich die Thrombozyten separieren. Ein BC-Pool-Thrombozytenkonzentrat besteht

aus ca. $240 - 360 \times 10^9$ Thrombozyten in 200 – 300 ml Plasma oder Ersatzlösung. Gewonnen wird dieses TK von 4 – 6 Blutspendern (2, 5, 6).

Ein Apherese–TK enthält ca. $200 - 400 \times 10^9$ Thrombozyten in 200 – 300 ml Plasma. Der größte Vorteil liegt darin, dass die Thrombozyten alle von einem Spender stammen und somit das Infektionsrisiko und die Gefahr von Transfusionszwischenfällen sinken (7). Der Blutspender wird an einen extrakorporalen Kreislauf angeschlossen. Es wird kontinuierlich Blut abgenommen, welches durch einen Zellseparator fließt. Die Thrombozyten werden aus dem Vollblut gewonnen. Alle restlichen Blutbestandteile werden dem Spender wieder zugeführt. Das gesamte System ist geschlossen und somit die Gefahr einer Kontamination geringer als bei der BC-Technik (2).

Thrombozytenkonzentrate enthalten geringe Restmengen von Erythrozyten ($< 3 \times 10^9$) und Leukozyten ($< 1 \times 10^6$) (2). Sie werden bei $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ in gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln gelagert. Bei Verwendung von geschlossenen Abnahmesystemen und unter ständiger, gleichförmiger Bewegung sind TK max. 7 Tage haltbar. Die vergleichsweise hohe Lagerungstemperatur ist hierbei ein wesentlicher limitierender Faktor, da ein Bakterienwachstum unter diesen Umständen gefördert wird (8). Um das Risiko einer inadäquaten Immunantwort durch Thrombozytenkonzentrate gering zu halten wird eine Leukozytenreduktion durchgeführt. Das gewonnene Blut wird filtriert. Man macht sich die unterschiedlichen Eigenschaften bezüglich Dichte und Gewicht der Leukozyten und Thrombozyten zu Nutze (5). Während die Apherese-Geräte im Prozess der Gewinnung diese Filtration mit integriert haben, ist dies ein separater Schritt während der Produktion von BC-Pool-Präparaten. Hier wird im Allgemeinen vor der zweiten leichteren Zentrifugation eine Leukozytenreduktion durchgeführt (2).

Nicht nur die aufwendige Produktion, sondern auch die geringe Haltbarkeit der Thrombozytenkonzentrate machen sie zu einer wertvollen Ressource. Auch die demografische Entwicklung, weswegen die Anzahl junger gesunder Spender immer weiter abnimmt, wird in Zukunft zu Engpässen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen.

Im optimalen Fall erhöht ein Thrombozytenkonzentrat die Thrombozytenzahl um 20.000/ μ l bei einem Blutvolumen von 5 l (2).

1.2.2. Komplikationen bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten

Vor allem schwerstkranke Patienten mit Blutungskomplikationen erhalten häufig Thrombozytenkonzentrate mit der Absicht, die Blutungen dadurch zu beenden. Dies sollte jedoch nicht unkritisch praktiziert werden, da auch die inzwischen sehr gut aufbereiteten Konzentrate Risiken bergen. Jeder Patient hat seine individuelle Ausprägung von Thrombozyten. Bei Transfusion körperfremder Thrombozyten ist immer mit Reaktionen und Sensibilisierung auf Oberflächenantigene zu rechnen. Es ist erwiesen, dass Thrombozyten keine Rh-Antigene besitzen. Daher ist eine Rh-Kompatibilität bei der Transfusion nicht erforderlich (2). Es sind jedoch hämolytische Reaktionen auf ABO-inkompatible Thrombozytenkonzentrate beschrieben. ABO- und HLA-Kompatibilität bei der Thrombozytentransfusion führt zu einem besseren Outcome. Bei Patienten mit akuter Leukämie wurde beobachtet, dass die Überlebensraten bei Therapie mit ABO-kompatiblen und leukozytenreduzierten Konzentraten signifikant verbessert wurden (9).

Das Ansprechen auf die Transfusion von Thrombozyten wird durch die Gesamtkonstellation bestimmt. Schwangerschaft oder Splenomegalie führen zu einem höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten. Der Verbrauch von Thrombozyten ist bei akuten Blutungen, Sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC) und thrombotic, thrombocytopenic purpura (TTP) stark erhöht und teilweise kaum ausgleichbar. Manche Patienten reagieren auf verschiedene Medikamente wie zum Beispiel Cephalosporine, Amphotericin, Ciprofloxacin oder Vancomycin mit einem erhöhten Thrombozytenverbrauch (2, 5, 10).

Auch verschiedene Faktoren im Konzentrat selber können dazu führen, dass der Thrombozytenanstieg nach Transfusion nicht so hoch ist wie erhofft. Mit der Zeit kommt es im Konzentrat zu Lagerungsschäden. So wurde beobachtet, dass viele Thrombozyten bereits

in den ersten 24-48 h ihre Form ändern, wodurch sie aktiviert werden und es zu Agglutination im Konzentrat kommt. Die Zellen verlieren an Funktionsfähigkeit. Daher werden den Thrombozytenkonzentraten Antikoagulantien beigegeben. Zudem soll die Lagerung bei Raumtemperatur und bei ständiger Bewegung sowie ein konstanter pH über 6,0 ein vorzeitiges Absterben der Thrombozyten verhindern.

So wichtig diese Lagerungskriterien für den Erhalt der Thrombozytenfunktion auch sind, sie fördern ebenfalls das Bakterienwachstum. Tritt nach einer Transfusion Fieber auf, muss differentialdiagnostisch auch ein kontaminiertes Konzentrat ausgeschlossen werden. Es kann Ursache für Fieber, Sepsis, Hypotonie, Nierenversagen, ARDS (acute respiratory distress syndrome) und auch verstärkte Blutungen sein (2). In Veröffentlichungen von 2009 werden bakterielle Kontaminationen von Thrombozytenkonzentraten in 1 von 49625 Fällen beschrieben (10, 11). Das ist wesentlich häufiger als die Verunreinigung durch Hepatitis C oder HIV (1: $2,5 \times 10^6$). Das Risiko eine Sepsis nach Thrombozytentransfusion zu entwickeln liegt in Europa bei 0,38-0,72 % (2).

Fieber muss nicht unbedingt durch kontaminierte Konzentrate verursacht werden. Die vorher beschriebenen Veränderungen während der Lagerung können auch eine solche Transfusionsreaktion hervorrufen. Im Plasma von Thrombozytenkonzentraten wurden verschiedene Faktoren identifiziert die für Zellaktivität sprechen. Vor allem das Cytokin IL-6 ist hier als pyrogener Faktor zu nennen (2).

1.3. Thrombozytenkonzentrate in der Hämatologie und Onkologie

Thrombozytenkonzentrate werden aus freiwilligen Blutspenden gewonnen. Daher stellt die demografische Entwicklung in unserem Land, die zur Abnahme des Anteils junger Spender an der Gesamtbevölkerung und Zunahme älterer Empfänger führt, ein Problem dar (7, 12, 13). Zwischen 2003 und 2007 ist der Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten pro Jahr in

Deutschland um ca. 36% gestiegen (14). Im Gegensatz dazu wird der Anteil der Blutspender an der Gesamtbevölkerung bis 2060 voraussichtlich 25-33% sinken. Die Tatsache, dass TK bei 22°C gelagert werden und die Haltbarkeitsfrist für 4 Tage festgelegt wurde verschärft die Problematik weiter (15). Zukünftige Engpässe in der Versorgung mit Blutprodukten sind somit zu erwarten.

75% der Thrombozytenkonzentrate werden in Deutschland Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen transfundiert. Bei den übrigen 25% handelt es sich hauptsächlich um TK-Transfusionen im Rahmen chirurgischer Eingriffe (16). Besonders Patienten mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen leiden häufig an Thrombozytopenien, als Folge der malignen Erkrankung und der spezifischen onkologischen Therapien wie Chemotherapie, Bestrahlung und Stammzelltransplantation (7, 13). Seit den 1970er und 80er Jahren ist es üblich TK-Transfusionen als Therapie bei thrombozytopenen Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz einzusetzen (17). Dies führte zu einer signifikanten Verringerung der Zahl von hämorrhagischen Todesfällen aufgrund eines Thrombozytenmangels. Andererseits stieg jedoch der Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten (17).

Im Review „Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation“ aus dem Jahr 2012 widmen sich die Autoren der Frage nach Optimierung der Indikationsstellung zur TK-Transfusion (17). Sie analysierten 13 randomisierte Kontrollstudien um zu untersuchen, ob prophylaktische TK-Transfusionen den therapeutischen vorzuziehen sind und wie hoch ein sinnvoller Transfusionstrigger gesetzt werden sollte. In einzelnen dieser kleineren Studien aus den späten 1970er und frühen 80er Jahren ergab sich ein Benefit für die Patienten durch standardmäßige prophylaktische Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten (18-20). Das Ergebnis des Reviews bestätigt die zu dem Zeitpunkt im klinischen Alltag bereits gängige Praxis Thrombozyten prophylaktisch zu transfundieren. Ebenso bestätigt sich der übliche Transfusionstrigger von 10×10^9 Thrombozyten pro Liter.

In einer Arbeit von Wandt et al. 2014 wird die Frage nach Optimierung ebenfalls aufgegriffen. Die Autoren kommen aufgrund eigener und recherchierter Studien zu dem Ergebnis, dass durch prophylaktische TK-Transfusionen, Blutungen signifikant gesenkt werden können. Aber sie weisen auch auf den Einfluss von klinischen Risikokonstellationen für eine Blutung hin wie Komorbiditäten, unkontrollierte Grunderkrankung oder gleichzeitige plasmatische Gerinnungsstörung (16).

Transfusionen von Blutprodukten und so auch von Thrombozyten bergen für den Patienten Risiken und können in seltenen Fällen zum Tod führen (16, 21). In neuerer Zeit werden immer wieder die Auswirkungen von TK-Transfusionen auf das Immunsystem diskutiert, wodurch möglicherweise die Prognose maligner Erkrankungen negativ beeinflusst werden kann (16). Im Vergleich zu anderen Blutprodukten weisen TK das höchste Risiko für die Übertragung einer bakteriellen Infektion auf, wobei die Lagerdauer des TK mit der Häufigkeit dieser unerwünschten Transfusionsreaktion proportional verläuft (15).

Wandt et al. schlussfolgert in seiner Übersichtsarbeit 2014, dass eine restriktivere Transfusionsstrategie unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und insbesondere die Einhaltung der Hämotherapie-Leitlinien die Zahl der Thrombozytentransfusionen deutlich reduzieren könnte (16).

1.4. Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer

Im Jahr 2006 wurden von der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) detaillierte Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion formuliert (22). Die insgesamt 52 Empfehlungen wurden entsprechend ihres Nutzen-/Risiko-Verhältnisses in 2 Grade eingeteilt. Durch Hinzufügen der Buchstaben A, B oder C/C⁺ wird das Evidenzlevel näher charakterisiert. Es resultiert eine Implikation in „Starke Empfehlung“, „Mittelstarke Empfehlung“, „Schwache

Empfehlung“ und „Sehr schwache Empfehlung“. Die so charakterisierten Empfehlungen wurden in die „Leitlinie zur Thrombozytentransfusion“ der DGHO von 2006 aufgenommen und finden sich unverändert im Wortlaut und Bewertung auch in der Fassung von 2011 dieser Leitlinie (22, 23).

Die Bundesärztekammer hat im Jahre 2008 „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ in 4. Auflage veröffentlicht (24). In einer überarbeiteten Auflage von 2014 wurden am Kapitel 2, Thrombozytenkonzentrate betreffend, keine Änderungen vorgenommen (24). Ziel dieser Leitlinien ist es, das Verständnis für die „besondere Aufgabe ärztlichen Handelns“ zu schärfen (24). Blutprodukte werden durch freiwillige Spenden gewonnen und stellen eine sehr begrenzte Ressource dar. Der Einsatz dieser Präparate sollte sorgfältig durchdacht sein, auch um unnötige Risiken (z.B.: Infektionsübertragungen) zu vermeiden.

Kapitel 2 der Querschnittsleitlinien beschäftigt sich mit dem Thema: Thrombozytenkonzentrate. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten dient der Therapie und Prophylaxe von Blutungen, bedingt durch einen Thrombozytenmangel oder eine Thrombozytenfunktionsstörung. Die Indikation zur Transfusion ist dabei abhängig von folgenden Faktoren:

- der absoluten Thrombozytenzahl
- Thrombozytenfunktion
- Blutungssymptomatik
- Blutungsrisiko
- Grunderkrankung

Zur Beurteilung der Blutungssymptomatik wird die WHO-Einteilung genutzt:

- Grad 1: kleine Hämatome, Petechien, Zahnfleischbluten
- Grad 2: kleinere, nicht Hb-wirksame Blutungen
- Grad 3: Blutungen, welche eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfordern
- Grad 4: organ- oder lebensbedrohliche Blutungen

Zur Beurteilung des Blutungsrisikos hat die BÄK Risikofaktoren formuliert. Dazu gehören Infektionen, Komplikationen wie zum Beispiel eine Graft-versus-Host-Reaktion, klinische Zeichen der Hämorrhagie, Fieber über 38°C, Leukozytose, plasmatische Gerinnungsstörungen, steiler Thrombozytenabfall und vorbestehende Nekrosebereiche.

Thrombozytentransfusion bei hämatologisch-onkologischen Patienten

Die Bundesärztekammer teilt diese Patienten in vier Gruppen ein und formuliert jeweils Leitlinien zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten.

1. Patienten mit chronischer Thrombozytopenie

Diese Patienten haben einen dauerhaften Mangel an Thrombozyten. Betroffen sind zum Beispiel Patienten mit einem aplastischen oder myelodysplastischen Syndrom. Kommen keine weiteren Risikofaktoren für Blutungskomplikationen hinzu, wird ein Transfusionstrigger für eine prophylaktische TK-Transfusion von < 5 000 Thrombozyten/ μ l empfohlen. Nach einer kürzlich abgelaufenen Blutung oder Fieber über 38°C sollte laut BÄK bereits bei Thrombozytenzahlen < 10 000/ μ l prophylaktisch transfundiert werden. Bei akuten Blutungen 3. Grades oder höher sollte therapeutisch transfundiert werden. In diesem Fall und vor kleineren chirurgischen Eingriffen werden Thrombozytenzahlen über 10 000/ μ l angestrebt.

2. Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz

Der Verbrauch von Thrombozyten kann im Körper durch immunologische oder nicht-immunologische Prozesse erhöht sein.

Für Immunthrombozytopenien (ITP) lagen zum Zeitpunkt der Erstellung der Querschnittsleitlinien keine prospektiven Studien vor. Daher gibt die BÄK keinen Transfusionstrigger für prophylaktische TK-Transfusionen an. Es wird ausschließlich empfohlen bei Blutungen 4. Grades therapeutisch zu transfundieren bis zum Stillstand der Blutung. Zusätzlich werden für diesen Fall Begleittherapien mit Glukokortikoiden oder Immunglobulinen empfohlen.

Nicht-immunologische Gründe für einen gesteigerten Thrombozytenumsatz sind zum Beispiel:

- hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- medikamentös ausgelöste mikroangiopathische Hämolyse
- Verbrauchskoagulopathie
- Sepsis

Auch für diese Fälle liegen keine prospektiven Studien vor. Auch hier wird nur zu therapeutischen Thrombozytentransfusionen bei lebensbedrohlichen Blutungen, nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen, geraten.

3. Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung nach Chemotherapie

Für diese Patientengruppe wird ein Transfusionstrigger von $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen. Liegt kein weiteres Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen vor, gilt diese Thrombozytenzahl als Richtwert für die prophylaktische Thrombozytentransfusion. Diese Leitlinie gilt auch für thrombozytopenie Patienten nach Strahlentherapie, Knochenmarkstransplantation und Patienten mit Malignomen.

4. Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken

In diese Gruppe werden ähnliche Patienten eingeteilt wie in Gruppe 3. Der Unterschied ist das Blutungsrisiko des Patienten. Haben die Patienten zusätzlich zur Grunderkrankung (Blutbildungsstörung) einen oder mehrere Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen (BÄK), gilt ein Transfusionstrigger von $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$.

Thrombozytentransfusion bei Prozeduren/Eingriffen

Der Transfusionstrigger vor invasiven Eingriffen ist im Wesentlichen abhängig von:

- Individuellem Blutungsrisiko des Patienten
- Ausmaß der Traumatisierung

- Gefährdungspotential (Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen lt. BÄK)

Grundsätzlich wird angenommen, dass bei Thrombozytenwerten $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Voraussetzung dafür ist immer eine normale Thrombozytenfunktion.

Für zahnärztliche Behandlungen gibt es lt. BÄK keine ausreichende Studienlage. Bei größeren Eingriffen wird jedoch eine prätherapeutische Thrombozytentransfusion bei Werten $< 20\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Punktionen

Bei geplanten Gelenkpunktionen wird eine prophylaktische Thrombozytengabe erst ab Werten $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Die Lumbalpunktion gilt als sicherer Eingriff mit geringem Blutungsrisiko. Da eine eventuelle Blutung jedoch schwerwiegende Folgen hätte, sollten hier Thrombozytenwerte $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ angestrebt werden.

Bei Leberpunktionen wird der Transfusionstrigger vom Zugang abhängig gemacht. Bei transjugulären Punktionen gilt ein Trigger $< 10\ 000/\mu\text{l}$, transkutan $< 50\ 000/\mu\text{l}$.

Gastrointestinale Endoskopie

Ist während der Endoskopie eine Biopsie geplant, sollten Thrombozytenwerte $\geq 20\ 000$ angestrebt werden.

Bronchoskopie

Ab einem Thrombozytenwert von $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ können Bronchoskopien durchgeführt werden. Ist eine Biopsie geplant, sollten bei Werten $< 50\ 000/\mu\text{l}$ TK gegeben werden.

ZVK

Auch für das Legen eines zentralvenösen Katheters formuliert die Bundesärztekammer eine Empfehlung. Besteht eine erhöhte Blutungsneigung und die Thrombozytenwerte des

Patienten liegen $< 20\ 000/\mu\text{l}$, sollte eine prophylaktische Thrombozytentransfusion durchgeführt werden.

Thrombozytentransfusion bei Leberinsuffizienz

Im Falle eines akuten Leberversagens und damit einhergehender Thrombozytopenie sollten ab Werten von $< 20\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozyten substituiert werden. Dies gilt auch für das Auftreten von ausgeprägten petechialen Blutungen (unabhängig vom Thrombozytenwert).

Für die chronische Leberinsuffizienz empfiehlt die BÄK einen Grenzwert von $10\ 000/\mu\text{l}$.

Therapeutische Thrombozytentransfusionen

Akute Blutungen, die mit einem erhöhten Blutverlust einhergehen, stellen eine Gefährdung für den Patienten dar. Die Leitlinien zu therapeutischen TK-Transfusionen sind abhängig vom Schweregrad der Blutung. Bei transfusionspflichtigen Blutungen (≥ 1 Erythrozytenkonzentrat/d) liegt der Thrombozytenzielwert bei $100\ 000/\mu\text{l}$. Für Blutungen 1. oder 2. Grades (WHO) gibt es keine Transfusionsempfehlung.

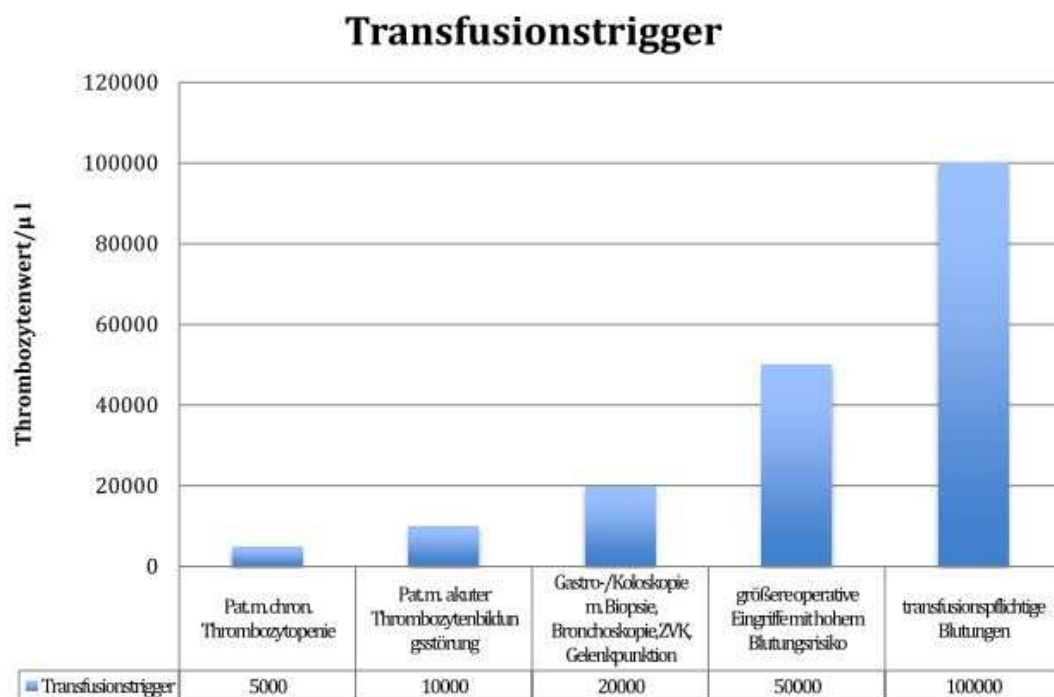


Abbildung 1: Von BÄK empfohlene Transfusionstrigger, eigene Darstellung

1.5. Guideline Adhärenz

Leitlinien sollen die Anwendung von aktuellen Erkenntnissen bzw. Expertenmeinungen im Versorgungsalltag ermöglichen. Sie sollen dem Arzt als Orientierungshilfe bei Therapieentscheidungen in Zeiten rasanter Entwicklungen und für den praktisch tätigen Arzt oft kaum überschaubaren Veröffentlichungen dienen. Formal sind Leitlinien nicht rechtlich bindend, sie ersetzen im juristischen Streitfall kein Sachverständigengutachten. In der Praxis orientieren sich medizinische Gutachter jedoch häufig daran wodurch eine „Quasiverbindlichkeit“ entsteht (25). Das entpflichtet den Arzt nicht von einer kritischen Beurteilung und individuellen Anpassung der Empfehlungen an die jeweilige Situation des Patienten (25). Ziel ist es, einheitliche Behandlungsstrategien im Sinne der evidenzbasierten Medizin zu fördern (26).

Fraglich ist die Übernahme dieser Empfehlungen in den klinischen Alltag. In einem Review von Cabana et al. wurden in 76 Studien die Gründe für eine mangelhafte Guideline Adhärenz im klinischen Alltag untersucht. Zum Teil wussten die Kliniker nicht von der Existenz einer Leitlinie oder waren davon nicht überzeugt. Zudem mangelte es teilweise am Fachwissen oder äußeren Ressourcen (z.B. ungenügend geschultes Personal, fehlende Materialien, etc.) zur Umsetzung der Empfehlungen (27). Entscheidend ist die Bereitschaft etablierte Versorgungskonzepte bzw. interne Standards zu überarbeiten und ggf. aufzugeben (25).

In allen Betrachtungen zum Thema Transfusionstrigger für Thrombozytentransfusionen geht es hauptsächlich darum, den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten zu optimieren (4).

1.5.1 Ursachen für Abweichungen vom empfohlenen Transfusionstrigger

Vor allem in hämatologisch-onkologischen Abteilungen werden die meisten TK transfundiert (10, 16). Es zeigt sich, dass in der Hämatologie und Onkologie die meisten prophylaktischen TK oberhalb des empfohlenen Triggers transfundiert werden. Das liegt daran, dass viele Patienten ein zusätzliches Risiko für Blutungen aufweisen (28). Der Effekt einer Transfusion ist meist nicht so hoch wie erwartet, da Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz einen sehr hohen Verbrauch haben. Hinzu kommt, dass nach stattgefundener Knochenmarkstransplantation Patienten schlechter auf TK-Transfusionen ansprechen (10). Außerdem hängt die Überlebenszeit von Thrombozyten stark von der Gesamthrombozytenzahl ab. Sie ist bei thrombozytopenen Patienten sehr viel kürzer, da der physiologische Verbrauch bereits ca. 7,1 U/l am Tag beträgt (4).

Es zeigt sich auch ein Zusammenhang zwischen Fieber und dem bestehenden Blutungsrisiko, so steigt der TK-Transfusionsbedarf mit der Anzahl von febrilen Tagen (29, 30).

Nicht nur die Thrombozytenzahl bestimmt das Blutungsrisiko eines Patienten. Die Bundesärztekammer (BÄK) formuliert folgende Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen (24):

- Infektionen
- Komplikationen (z.B. Graft-versus-Host-Reaktion)
- klinische Zeichen der Hämorrhagie (z.B. petechiale Blutungen)
- Fieber über 38°C
- Leukozytose
- plasmatische (pro-hämorrhagische) Gerinnungsstörungen
- steiler Thrombozytenabfall
- vorbestehender Nekrosebereich

1.5.2 Transfusionstrigger in der Praxis

Ob sich das Transfusionsverhalten in der Praxis durch die Einführung eines Transfusionstriggers ändert, hängt von mehreren Faktoren ab (28):

- Häufigkeit der Blutbildkontrollen und somit der Nachweis der Thrombozytenzahl
- Zusätzliche Risikofaktoren, die den Transfusionstrigger erhöhen und teilweise erst im Verlauf auftreten
- Compliance der indizierenden Ärzte.

Häufig kann die Gabe eines TK bei Werten über 10 U/l nicht eindeutig nachvollzogen werden. Hier könnte eine dokumentierte Begründung Abhilfe schaffen. Vielen Ärzten fehlt eine spezielle Ausbildung in Transfusionsmedizin wodurch Fehler teilweise nicht erkannt werden. Zum Beispiel bekommen Risikopatienten keine speziellen Präparate und profitieren daher kaum von den Transfusionen da es zur Alloimmunisation kommt. Diese Patienten sollten HLA-kompatible Präparate bekommen (10).

2. Zielsetzung

Am Beispiel der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München soll das Transfusionsverhalten in Bezug auf Thrombozytenkonzentrate beschrieben werden. Die Leitlinien-Adhärenz wird über einen Zeitraum von 3 Monaten retrospektiv beobachtet und beschrieben.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- Welche Faktoren spielen bei den Entscheidungen für eine TK-Transfusion eine Rolle?
- Wie werden diese Faktoren dokumentiert?
- Wie ist das Patientenkollektiv zusammengestellt?
- Wie lassen sich die aktuellen BÄK-Leitlinien an einem deutschen Klinikum umsetzen?

3. Studiendesign

In einer monozentrischen retrospektiven Querschnittsstudie wird die Leitlinien-Adhärenz an einer deutschen Einrichtung untersucht. Die Medizinische Klinik und Poliklinik III der Universitätsklinik München dient zur Beobachtung über einen Zeitraum von 3 Monaten. Es handelt sich um die hämatologische und onkologische Abteilung des Klinikums.

4. Patienten

Erhoben werden Daten von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Großhadern, die im vorgegebenen Zeitraum mindestens eine Thrombozytentransfusion erhielten. Dabei handelt es sich um onkologische Patienten mit soliden Tumoren, Lymphomen oder Leukämien und um hämatologische Patienten.

5. Ein- und Ausschlußkriterien

Im Bemühen um eine möglichst realistische Darstellung des Klinikalltags sind nur wenige Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt worden. Die Patienten wurden im Zeitraum vom 01.05.2012 bis zum 31.07.2012 stationär behandelt. Dabei ist die Anzahl der Aufenthalte unbegrenzt. In diesem Zeitraum müssen sie mindestens ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert bekommen haben. Um in diese Studie aufgenommen zu werden, müssen die Patienten zum Zeitpunkt der Transfusion mindestens 18 Jahre alt sein.

6. Methodik

6.1. Zielparameter

Alle Patienten, die für diese Studie betrachtet wurden, kamen aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie. Für die Anamnese waren vor allem die Diagnosen und speziellen onkologischen Therapien von Bedeutung.

Die Untersuchung orientierte sich an den Leitlinien der Bundesärztekammer. Diese richten sich hauptsächlich nach den Thrombozytenwerten im Blutplasma. Daher sollten vor allem diese Werte dokumentiert werden. Hinzu kamen weitere Blutwerte, die einen Rückschluss auf das Blutbild und die Blutgerinnung erlaubten (Erythrozyten, Hämoglobin, Quick, ...). Auch andere Faktoren begründen eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Daher wurden auch Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen, manifeste Blutungen und invasive Eingriffe mit betrachtet.

6.2. Erfassungsinstrument

Nach Festlegung der Zielparameter wurde ein standardisierter, anonymisierter Erfassungsbogen erarbeitet (case report form, CRF). Es entstand ein Fragebogen, der zunächst eine allgemeine Anamnese der Patienten erfasste. Außerdem wurden die entsprechenden Faktoren, die zur Beurteilung des Transfusionsverhaltens nötig waren, dokumentiert.

Anhand von 5 ausgewählten Patientenakten wurde der Fragebogen validiert. Mit Hilfe der Akten wurden die Bögen ausgefüllt und eine Liste von nötigen Datenquellen erstellt.

Auf der Grundlage des CRF wurde eine Datenbank mit dem Programm Microsoft® Access erstellt. Um eine ausreichende Anonymisierung der Patienten zu gewährleisten, wurden die Daten nach Fallnummern sortiert erfasst. In einer separaten Microsoft® Excel Tabelle wurden die Patientennamen, Geburtsdaten und Fallnummern dokumentiert.

Access erstellte aus den eingegebenen Daten zwei voneinander unabhängige Listen. In der ersten Liste standen zu jeder Fallnummer die entsprechenden Anamnesedaten. Die zweite Liste enthielt alle nachvollziehbar gegebenen Thrombozytenkonzentrate. Diese wurden nach Chargen- und Fallnummer des Patientenaufenthaltes sortiert.

6.3. Daten

6.3.1. Quellen

Aus einer EdgeBlood™-Liste aller an das Klinikum Großhadern ausgelieferten Thrombozytenkonzentrate, wurden jene erfasst, die an die Medizinische Klinik und Poliklinik III im vorgegebenen Zeitraum geliefert wurden. EdgeBlood™ ist ein Informationssystem für die Planung und Verwaltung in Blutbanken. Es dient der Transfusionssicherheit und der besseren Rückverfolgbarkeit. Diese Liste enthält die Chargennummer des Thrombozytenkonzentrats, sowie Name, Geburtsdatum und die anfordernde Station des

Empfängers. Im EdgeBlood™ wird der Erhalt der TK durch den behandelnden Arzt bestätigt und das Transfusionsdatum angegeben. Anhand dieses Datums war es möglich den entsprechenden stationären oder ambulanten Aufenthalt des Patienten mit der Fallnummer aus dem KAS (klinisches Arbeitsplatzsystem, SAP) zu ermitteln.

In einer Excel Tabelle wurden die Patienten mit den verabreichten Thrombozytenkonzentraten und den entsprechenden Fallnummern festgehalten. Diese Tabelle diente als Grundlage für die anonymisierte Dokumentation in die Access Datenbank.

Die meisten Informationen konnten aus dem KAS und aus den Arztbriefen zu den Krankenhausaufenthalten gewonnen werden.

Tabelle 1 zeigt die Zuordnung der zu erhebenden Daten zu den einzelnen Quellen.

Tabelle 1: Dokumentierte Daten und die entsprechenden Quellen

Daten	KAS	Arztbrief	EdgeBlood™- Liste	Patientenakte
Fallnummer	+			+
Aufnahmedatum	+			+
Entlassungsdatum	+			+
DRG	+			
Geschlecht	+		+	+
Geburtsdatum	+		+	+
Größe, Gewicht		+		+
Diagnosen		+		+
ICD-10-Code	+			
Chemotherapie		+		+
Transplantationen		+		+
Bestrahlung		+		+
Thrombozytenrefrakterität		+		+
Chargennummer TK			+	+
Grund für Transfusion		+		+
Laborbefunde	+			
Risikofaktoren BÄK		+		+
Vitalparameter				+
Blutung		+		+
invasiver Eingriff		+		+
Art des TK			+	+
Transfusionsreaktion		+	+	+
Transfusionsdatum			+	+

6.4 Datenerhebung

Aus organisatorischen Gründen wurde die Datenerhebung in zwei Phasen geteilt. In der ersten Phase wurde eine Access-Datenbank erstellt. Hierbei wurden zunächst Informationen aus der EdgeBlood™-Liste und aus dem KAS entnommen. Aus diesen beiden Quellen konnten die meisten Informationen gezogen werden. Auch die Arztbriefe, welche im Intranet der Universitätsklinik hinterlegt sind, wurden hinzugezogen.

Nach Fertigstellung der Datenbank wurden in der zweiten Phase alle Angaben mit Hilfe der Patientenakten nochmals überprüft. Gewertet wurden nur die Fälle, deren Akten während eines Zeitraums von 6 Wochen im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Großhadern vorhanden waren. Auf diese Weise wurde der Zeitraum, in dem die Patientenakten benötigt und somit für andere Zwecke unzugänglich waren, auf ein Minimum reduziert.

Hierbei waren vor allem die Kurven und die Pflegedokumentationen von Bedeutung. Da von jedem Thrombozytenkonzentrat die Chargennummer auch in den Kurven dokumentiert werden muss, konnte hier noch einmal das Transfusionsdatum kontrolliert werden. Dabei aufgetretene Diskrepanzen wurden untersucht. Zum Teil mussten das Datum und die dazugehörigen Laborparameter miteinander korreliert werden.

In der Pflegedokumentation wurden zusätzliche Angaben zu eventuellen Transfusionszwischenfällen dokumentiert. Außerdem war zu erwarten, dass an dieser Stelle auch Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen oder bereits manifeste Blutungen enthalten waren. Meist waren diese auch im Arztbrief beschrieben. Es fehlten jedoch oft der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Blutung. Invasive Eingriffe waren ebenfalls aus der Patientenakte zu ersehen.

6.4.1 Fallnummer

Eine Fallnummer steht für einen ambulanten oder stationären Aufenthalt eines Patienten. Da einige Patienten im festgelegten Zeitraum mehrere Aufenthalte in Großhadern hatten, ergaben sich für diese Patienten mehrere Fallnummern.

6.4.2 Definitionen

Bei der Erfassung der Daten wurden für diese Arbeit folgende Definitionen festgelegt:

Leukozytose

Eine Leukozytose besteht bei Leukozytenzahlen $> 10 \text{ G/l}$.

Steiler Thrombozytenabfall

Es wurde festgelegt, dass ein Absinken der Thrombozytenzahl um $\geq 10 \text{ G/l}$ innerhalb von 24 Stunden als ‚steiler Thrombozytenabfall‘ zu bezeichnen ist.

Fieber

Laut BÄK gilt Fieber als Risikofaktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen. In dieser Arbeit wurde eine Körpertemperatur über $38,0^\circ\text{C}$ als Fieber definiert.

6.4.3 Datenbank

Zu jeder Fallnummer wurden eine kurze Patientenanamnese, die transfundierten TK und die entsprechenden Chargennummern in die Access Datenbank aufgenommen.

Zur Anamnese (Anhang: Abbildung 3) gehören allgemeine Angaben wie Zeitraum des Aufenthaltes und die aufnehmende Station. Zu den persönlichen Daten der Patienten gehören das Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Haupt- und Nebendiagnosen. Zusätzlich wurde die DRG-Einstufung des Aufenthaltes und der ICD-10 Code der hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankung dokumentiert. Auch das Therapiekonzept wurde im

Anamnesebogen dokumentiert. Von Interesse waren hier vorangegangene Chemotherapiezyklen mit Datum, Zytostatikum und Dosierung. Außerdem wurden eventuelle Knochenmarkstransplantationen und Ganzkörperbestrahlungen erfasst. Die Haupt- und Nebendiagnosen wurden manuell eingetragen. Dadurch entstand für die Nebendiagnosen eine Auswahlliste, die ermöglichte, dass gleiche Diagnosen für jede Fallnummer gleich bezeichnet wurden. Das diente der Übersichtlichkeit und erleichterte so die Auswertung. Erhaltene Chemotherapiezyklen sowie genauere Angaben zur Bestrahlung wurden als Freitext eingetragen.

Zu jeder Fallnummer konnten ein oder mehrere Thrombozytenkonzentrate zugeordnet werden. Alle im EdgeBlood™ bestätigten TK wurden in diese Datenerfassung integriert. Als Transfusionsdatum wurde zunächst jenes eingetragen, welches vom bestätigenden Arzt rückgemeldet wurde. In 3 Formularen wurden für jedes Thrombozytenkonzentrat weitere Daten erhoben. Jedes Formular wurde einer Chargennummer, dem Transfusionsdatum, der entsprechenden Fallnummer und der verabreichenden Station zugeordnet. (Anhang: Abbildungen 4-6)

Formular 1

Abhängig vom Transfusionsdatum wurden Laborwerte vor und nach Transfusion dokumentiert. Die ersten Blutwerte des Tages der Transfusion galten als Parameter „vor Transfusion“. Die ersten Blutwerte des Folgetages galten als Parameter „nach Transfusion“. Dies lag vor allem daran, dass der genaue Zeitpunkt der Transfusion nicht immer nachvollziehbar war. Folgende Werte wurden in die Datenbank aufgenommen:

- Thrombozyten (G/l)
- Erythrozyten (T/l)
- Hämoglobin (g/dl)
- Leukozyten (G/l)
- Gerinnung:
 - Quick (%)
 - aPTT (sec)

- Fibrinogen (mg/dl)
- Antithrombin (%)
- D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$)
- CRP (mg/dl)

Darüber hinaus wurde erfasst, ob eine und welche Indikation für die Transfusion dokumentiert wurde.

Formular 2

Im Formular 2 der Datenerhebung wurden zu jedem TK Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen (entsprechend den BÄK-Angaben) dokumentiert. Lag eine Infektion vor, wurde diese als Freitext näher bezeichnet. Auch eventuelle Zeichen einer Hämorrhagie wurden erläutert.

Um einen Eindruck über die körperliche Verfassung der Patienten zu erlangen wurden allgemeine Vitalparameter wie Puls, Blutdruck und Körpertemperatur am Tag der Transfusion in die Datenbank aufgenommen. Bei mehreren notierten Werten wurden stets die ersten des Tages gewählt. Bei Thrombozytenkonzentraten, deren genauer Transfusionszeitpunkt nachvollziehbar war, konnten zeitnahe Vitalparameter dokumentiert werden. Das Auftreten von Fieber wurde gesondert erfasst.

Eine Leukozytose nimmt Einfluss auf das Blutungsrisiko und wird daher bei der Entscheidung über eine Thrombozytentransfusion mit beachtet. Daher wurde das Vorliegen einer Leukozytose dokumentiert.

Es wurde stets der höchste gemessene Thrombozytenwert des Vortages der Transfusion mit der Uhrzeit der Messung in einem Freitext dokumentiert. Um einen Thrombozytenabfall besser zu beurteilen, konnte der im Freitext dokumentierte Wert mit dem ersten gemessenen Thrombozytenwert des Transfusionstages (Formular 1) verglichen werden.

Anamnestisch bekannte plasmatische Gerinnungsstörungen wurden ebenfalls dokumentiert.

Formular 3

Im Formular 3 wurden manifeste Blutungen und geplante invasive Eingriffe dokumentiert. Dies erfolgte wieder als Freitexteingabe, wodurch ein Auswahlmenü entstand. Wie bereits zum Anamnesebogen erläutert, sollte dies der Übersichtlichkeit dienen. Eine manifeste Blutung ist ein klinisches Zeichen der Hämorrhagie. Hier galt es, die Hämorrhagie, als wichtiges Kriterium für die TK-Transfusion im klinischen Alltag genauer zu betrachten.

Es bestand die Möglichkeit genauere Angaben zum Thrombozytenkonzentrat (Art, Kompatibilität, Alter, etc.) und eventuelle Transfusionszwischenfälle zu dokumentieren.

7. Ergebnisse

7.1. Patientenkollektiv

Von ursprünglich 176 dokumentierten Fällen (Klinikaufenthalten) und 133 Patienten konnten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 92 Akten eingesehen werden. Letztendlich wurden insgesamt 84 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen.

60% der Patienten sind männlich. Für 42% wurde als Grunderkrankung die akute myeloische Leukämie angegeben. In der unten stehenden Tabelle sind diese Ergebnisse nochmals aufgelistet (Tab. 2).

Tabelle 2: 84 Patienten mit vollständigen Daten

Patientendaten	Anzahl n (%)
dokumentiert	84 (100)
Geschlecht: männlich	50 (60)
weiblich	34 (40)
Alter: ≥ 50 Jahre (bis einschl. 1963 geboren)	60 (71)
< 50 Jahre (Geburtsjahr ab 1964)	24 (29)
<u>Grunderkrankungen:</u>	
➤ AML	35 (42)
➤ B-Zell-Lymphom	6 (7)
➤ Multiples Myelom	9 (11)
➤ ALL	6 (7)
➤ MDS *	10 (12)
➤ Mantelzell-Lymphom	5 (6)
➤ Follikuläres Lymphom	0
➤ CLL	2 (2)
➤ T-Zell-Lymphom	0
➤ solide Tumore	6 (7)
➤ andere	12 (14)
keine Angabe	0

* 7 Pat. mit MDS sind auch unter anderen malignen Erkrankungen aufgeführt

Der Großteil der Patienten ist zum Zeitpunkt der Transfusionen 50 Jahre oder älter. Die genaue Betrachtung der Altersverteilung nach Geburtsjahren ergibt:

- 1900 – 1930: 2 Patienten
- 1931 – 1940: 15 Patienten
- 1941 – 1950: 18 Patienten
- 1951 – 1960: 21 Patienten
- 1961 – 1970: 16 Patienten
- 1971 – 1980: 7 Patienten
- 1981 – 2000: 5 Patienten

10 Patienten litten an einem myelodysplastischen Syndrom (MDS). Als Teil der Therapie erhielten diese Patienten regelmäßig Thrombozytenkonzentrate. Zu diesem Zweck stellten sich die Patienten ca. zweimal wöchentlich in der hämatologischen Ambulanz vor. Es wurde nicht regelmäßig Blut vor und nach der Transfusion abgenommen. Daher fehlten hier häufig Laborparameter.

Ein Teil dieser Patienten hatte aus dem MDS bereits eine andere maligne Erkrankung entwickelt (meist AML).

7.2. Verteilung der Thrombozytenkonzentrate

Aus der EdgeBlood™-Auflistung geht hervor, dass die Transfusionsmedizin vom 01.05.2012 bis zum 31.07.2012 2692 Thrombozytenkonzentrate an das Klinikum Großhadern geliefert hatte. Von diesen 2692 TK wurden insgesamt 1373 von der Medizinischen Klinik und Poliklinik III angefordert. 29 TK wurden im EdgeBlood™ nicht bestätigt. Es ist also nicht sicher ob diese Transfusionen tatsächlich gegeben wurden. Für 8 weitere TK konnte im KAS anhand des angegebenen Transfusionsdatums keine Fallnummer zugeordnet werden. Auch hier ist es nicht nachvollziehbar ob die Transfusionen verabreicht wurden oder lediglich ein inkorrektes Datum dokumentiert ist. Für 5 TK ist im EdgeBlood™ ein Transfusionsdatum nach

dem 31.07.2012 angegeben. Somit wurden diese außerhalb des festgelegten Zeitraumes transfundiert und gingen nicht in die Studie ein. Letztendlich wurden in die Access-Datenbank 1331 Thrombozytenkonzentrate mit den dazugehörigen Chargen- und Fallnummern aufgenommen.

Mit Hilfe der Patientenakten wurde die tatsächliche Gabe der TK überprüft. Ausschlaggebend waren dabei die dokumentierten Chargennummern in den Kurven. In den meisten Akten wurde ein Aufkleber vom Thrombozytenkonzentrat dem Tag der Transfusion zugeordnet. Auf diese Weise konnte nicht nur die tatsächliche Gabe des Konzentrats, sondern auch das Transfusionsdatum überprüft werden. Dabei fanden sich abweichende Transfusionsdaten für 154 Thrombozytenkonzentrate.

Tabelle 3: Verteilung der ausgegebenen Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate (TK)	Anzahl n (%)	Quelle
an die Med. Klinik und Poliklinik III ausgegeben	1373 (100)	EdgeBloodTM
nicht bestätigt	29 (2)	EdgeBloodTM
ohne Fallnummer	8 (0,6)	KAS
Transfusionsdatum ab 01.08.2012	5 (0,4)	EdgeBloodTM, KAS, Patientenakten
erfasst	1331 (97)	EdgeBloodTM, KAS, Patientenakten
nachvollziehbar gegebene TK	968 (71)	EdgeBloodTM, KAS, Patientenakten

Da nicht alle Akten eingesehen werden konnten, ergibt sich letztendlich eine Gesamtzahl von 968 nachvollziehbar gegebenen Thrombozytenkonzentraten, die wie folgt in die Abteilungen verteilt wurden (Abb. 2):

- 2 Knochenmarkstransplantationsstationen erhielten 516 TK
- die Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik III benötigte 224 TK
- 5 allgemeine Stationen verabreichten 207 TK
- 21 TK wurden ambulant gegeben, v.a. im Sinne einer nachstationären Behandlung

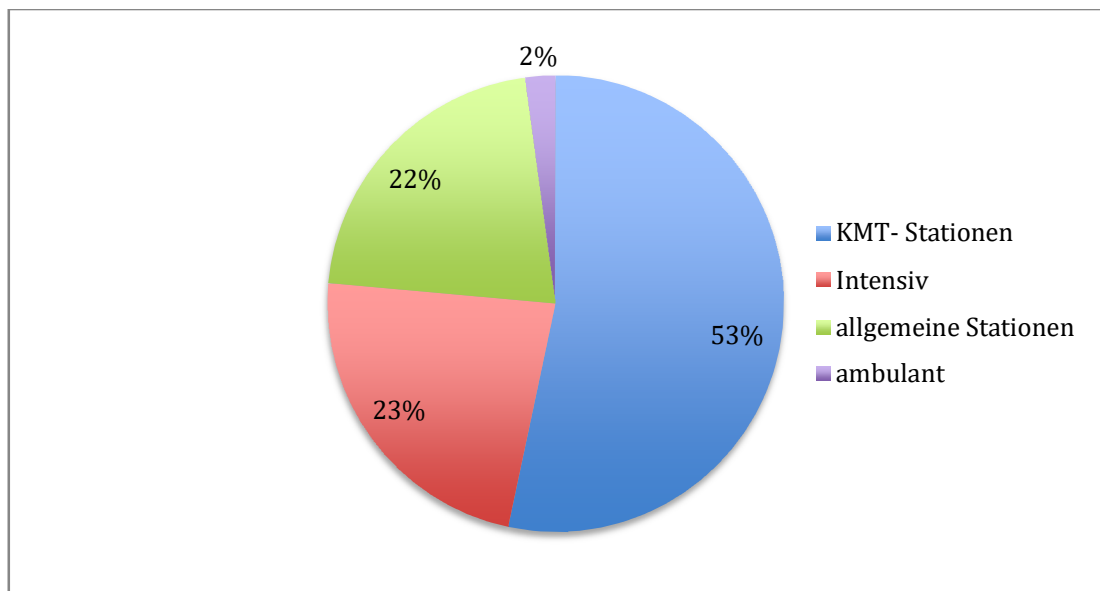


Abbildung 2: Verteilung der Thrombozytenkonzentrate in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III

7.3. Leitlinienadhärenz

7.3.1. TK-Transfusion und Transfusionstrigger

In der folgenden Tabelle (Tab. 4) werden die verabreichten TK in 4 Kategorien eingeteilt. Grundlage hierfür ist der gemessene Thrombozytenwert vor Transfusion. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen liegt der Grenzwert für eine therapeutische Transfusion unter 10 G/l. Ältere Empfehlungen orientieren sich an einem Thrombozytenwert von 20 G/l. Daher wurde hier auch der Bereich zwischen 10 und 20 G/l gesondert dargestellt.

Außerdem ist zu ersehen ob und welche Risikofaktoren für Blutungskomplikationen vorlagen. Diese relativieren den Grenzwert zur Thrombozytentransfusion.

Tabelle 4: Leitlinienadhärenz

Thrombozytenwert vor Transfusion (G/l)	≤ 10	≥ 11 ≤ 20	> 20
Anzahl TK	307	381	274
(% von 968 TK)	32	39	28
Anzahl Fälle	74	64	52
<u>Risikofaktoren* für Blutungskomplikationen (BÄK-Leitlinien)</u>			
• Mukositis	78	101	66
• Klinische Zeichen der Hämorrhagie	87	123	126
• Fieber über 38°C	31	53	33
• Steiler Thrombozytenabfall	101	125	93
• Plasmatische Gerinnungsstörung	11	6	32
Anzahl TKs ohne dokumentierten Risikofaktor (%)**	119 (39)	126 (33)	66 (24)
Manifeste Blutung	68	99	121
Invasiver Eingriff	47	104	97

* am Tag der Transfusion bestehend; es konnten mehrere Risikofaktoren pro TK dokumentiert werden

** bezogen auf die Anzahl der TK in der jeweiligen Spalte

7.3.2. steiler Thrombozytenabfall

Ein steiler Thrombozytenabfall war für die Datenerhebung im Voraus definiert worden: der Thrombozytenwert des Patienten sinkt um mindestens 10 G/l innerhalb von 24 Stunden. Die

genaue Differenz konnte als Freitext dokumentiert werden. Es wurde stets der höchste gemessene Thrombozytenwert vom Vortag mit dem ersten gemessenen Wert des Transfusionstages verglichen. Für die Auswertung war zunächst nur von Bedeutung ob ein steiler Thrombozytenabfall dokumentiert wurde oder nicht. Ein steiler Thrombozytenabfall gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer Blutung. In Abhängigkeit vom Ausgangswert können die definierten 10 G/l auch einen relativ geringen Abfall darstellen. Zur weiteren Beurteilung wurden die dokumentierten Werte in Relation gestellt. Um wie viel Prozent der Thrombozytenwert jeweils gesunken ist, wird in Tabelle 5 dargestellt. Für 319 TK-Transfusionen wurde ein steiler Thrombozytenabfall notiert. 101 davon wurden bei einem Thrombozytenwert von 10 G/l oder weniger gegeben. Die meisten TK wurden bei Thrombozytenwerten von 11 bis 20 G/l gegeben. Dabei ist der Thrombozytenwert innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden meist um 40-60% gesunken (bei 71% der entsprechenden TK)

Tabelle 5: Anzahl der Thrombozytentransfusionen nach steilem Thrombozytenabfall

Abfall um n%	Thrombozytenwert vor Transfusion (G/l)		
	≤ 10	≥ 11 ≤ 20	> 20
0 - 30	0	0	25
31 - 40	0	12	27
41 - 50	4	45	21
51 - 60	25	44	10
61 - 70	25	17	7
71 - 80	24	7	3
81 - 90	12	0	0
91 - 100	9	0	0
Keine Angabe	2	0	0
Anzahl der gegebenen TK (insgesamt 319)	101	125	93

93 TK wurden bei Thrombozytenwerten über 20 G/l gegeben. Aufgrund der hohen Ausgangswerte ist der relative Thrombozytenabfall meist geringer als bei den übrigen Transfusionen. 25 TK wurden bei einem Abfall des Thrombozytenwertes um 30% und weniger gegeben. Allein 10 davon bekam ein Patient mit einer intrakraniellen Blutung. Der Zielwert seiner Thrombozytenzahl lag aus therapeutischen Gründen bei mindestens 50 G/l. Dieser Patient bekam also die Thrombozytenkonzentrate auch bei geringen Thrombozytenabfällen. Der Ausgangswert von ca. 50 G/l erklärt den geringen relativen Thrombozytenabfall.

7.4. Manifeste Blutungen

Es wurde immer der Tag der Thrombozytentransfusion ausgewertet. Jede aus der Krankenakte ersichtliche Blutung wurde in die Datenerhebung aufgenommen. Dabei wurde nach Lokalisation der Blutung unterschieden. Ein Patient konnte an mehreren Stellen gleichzeitig bluten. Jede Blutungsquelle wurde in der Datenbank als Freitext eingegeben wodurch ein Auswahlmenü entstand. Die Daten ergaben sich meist aus der Pflegedokumentation. In Tabelle 6 wird zunächst die Gesamtheit der gegebenen TK nach Thrombozytenwert vor Transfusion eingeteilt. Insgesamt wurden 288 Thrombozytenkonzentrate an Patienten transfundiert, die akute Blutungen aufwiesen. 76% davon wurden bei Thrombozytenwerten über 10 G/l gegeben.

Tabelle 6: Therapeutische TK-Transfusionen

Blutung	Thrombozytenwert vor Transfusion \leq 10 G/l	Thrombozytenwert vor Transfusion $>$ 10 G/l
Anzahl TK, die bei dokumentierten Blutungen* gegeben wurden	68	220
• Auge	1	2
• gastrointestinal	10	17
• Hämoptysen	3	21
• Hautläsionen	13	20
• intrakraniell	0	30
• Makrohämaturie	22	51
• Mund	12	46
• Nase	15	36
• subarachnoidal	0	3
• Subdural-hämatom	0	6
• Ulcus ventriculi	0	1
• Zahnfleisch	1	3
• ZVK- Einstichstelle	14	18

* es konnten mehrere Lokalisationen der Blutungen pro TK angegeben werden

7.5. Transfusionszwischenfälle

Im EdgeBlood™ gibt es die Möglichkeit Transfusionszwischenfälle zu melden und genauer zu beschreiben. Es wurden 3 Zwischenfälle mit Schüttelfrost gemeldet. Weitere Zwischenfälle konnten ausschließlich aus den Patientenakten erfasst werden. Hierbei wurde vor allem die Pflegedokumentation berücksichtigt. Um in die Datenbank aufgenommen zu werden, musste am Tag der Transfusion mindestens ein Kommentar zur Verträglichkeit dokumentiert

sein. Es wurden 156 Einträge zur Verträglichkeit gefunden. Bei 33 TK-Transfusionen kam es zu Nebenwirkungen. Für die restlichen 123 TK wurde eine gute Verträglichkeit attestiert. 17 Mal trat Schüttelfrost zeitnah zur Thrombozytentransfusion auf. Weitere Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Lediglich 2 Transfusionen wurden wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Bei allen dokumentierten Nebenwirkungen handelt es sich um Ereignisse, die im zeitlichen Zusammenhang zu den Transfusionen stehen. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht eindeutig nachweisbar.

Tabelle 7: Transfusionszwischenfälle

Zwischenfälle	Anzahl TK (% von 968)
Verträglichkeit der Transfusion dokumentiert	156 (16)
Auftreten von Nebenwirkungen *	33 (3)
• Schüttelfrost	17 (2)
• Rigor	0 (0)
• Urtikaria	3 (0,3)
• Exanthem	7 (0,7)
• Juckreiz	6 (0,6)
• Atemnot	2 (0,2)
• Andere Reaktionen	4 (0,4)
Abbruch der Transfusion	2 (0,2)

* es konnten mehrere Nebenwirkungen pro TK angegeben werden

7.6. Patientenbeispiele

Einige Patienten wurden gesondert betrachtet. Dabei handelt es sich um 13 Patienten, die jeweils mehr als 20 Thrombozytenkonzentrate erhalten hatten.

Im Sinne der Anonymisierung wurden diese Patienten durchnummeriert. Für jeden Patienten wurde die genaue Anzahl der verabreichten Thrombozytenkonzentrate im Zeitraum zwischen dem 01.05.2012 und dem 31.07.2012 dokumentiert. Zur Frage der Leitlinienadhärenz wurde der Thrombozytenwert vor jeder Transfusion betrachtet. Hier lag der Fokus vor allem auf dem Grenzwert von 10 G/l. Zur Adhärenz-Beurteilung dienten auch hier die Risikofaktoren für Blutungskomplikationen (24).

Es handelt sich um 12 Männer und eine Frau. 9 von ihnen waren über 50 Jahre alt, 2 waren unter 30. Für 6 Patienten ist eine akute myeloische Leukämie als Grunderkrankung dokumentiert. Das korreliert mit der Verteilung der Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv (42%). Bis auf einen Patienten litten alle an einer hämatologischen oder onkologischen Erkrankung. Es wurden 11 Patienten auf einer Knochenmarkstransplantationsstation behandelt.

In den folgenden 2 Tabellen werden diese Patienten genauer vorgestellt. Tabelle 8 zeigt die 9 Patienten, die im untersuchten Zeitraum jeweils zwischen 22 und 42 TK erhielten. 4 Patienten sind von besonderem Interesse. Diese haben jeweils viel mehr Thrombozytenkonzentrate erhalten (Tabelle 9). Mit 326 TK entfallen 34% aller dokumentierten Transfusionen auf dieses kleine Patientenkollektiv. Alle vier Patienten sind Männer. Für jeden ist eine andere hämatologische Grunderkrankung dokumentiert.

Tabelle 8: 9 Patienten erhielten insgesamt 247 TK

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alter	62	64	61	67	51	59	70	65	20
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	männlich	männlich	männlich	männlich	männlich	weiblich
Anzahl TK	27	22	22	23	42	23	32	30	26
Diagnose	B-Zell-Lymphom	AML	AML	AML	AML	ALL	AML	Intrakranielle Blutung	ALL
Allogene Stammzelltransplantation	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Abteilung	KMT	KMT	KMT	KMT	KMT	KMT, allgemein	KMT, allgemein, ITS	allgemein	KMT, allgemein, ITS
Anzahl TK (%):									
• Thrombozytenwert vor Transfusion \leq 10 G/l	8 (30)	13 (59)	6 (27)	13 (57)	1 (2)	11 (48)	6 (19)	0 (0)	2 (8)
• > 10 G/l	19 (70)	9 (41)	16 (73)	10 (43)	41 (98)	12 (52)	26 (81)	30 (100)	24 (92)
Höchster Thrombozytenwert vor Transfusion in G/l	19	29	89	18	58	35	63	72	33
Anzahl TK bei Auftreten von Risikofaktoren für Blutungskomplikationen (BÄK-Leitlinien)	11	8	10	5	33	23	13	30	24
Anzahl TK vor invasiven Eingriffen	6	4	5	1	6	3	7	1	10
Anzahl TK bei manifesten Blutungen	0	6	6	0	14	9	7	30	8

Tabelle 9: 4 Patienten erhielten insgesamt 326 TK

Patient	1	2	3	4
Alter	28	45	63	45
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich
Anzahl TK	98	68	70	90
Diagnose	B-Zell- Lymphom	ALL	Osteomyelofibrose	AML
Allogene Stammzelltransplantation	ja	ja	ja	nein
Abteilung	KMT, ITS	KMT	KMT	ITS
Anzahl TK (%):				
• Thrombozytenwert vor Transfusion ≤ 10 G/l	35 (36)	9 (13)	53 (76)	20 (22)
• > 10 G/l	63 (64)	59 (87)	17 (24)	70 (78)
Höchster Thrombozytenwert vor Transfusion in G/l	35	47	19	33
Anzahl TK bei Auftreten von Risikofaktoren für Blutungskomplikationen (BÄK-Leitlinien)	94	46	31	64
Anzahl TK vor invasiven Eingriffen	30	10	6	21
Anzahl TK bei manifesten Blutungen	54	20	24	50

8. Diskussion

8.1. Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

Thrombozytentransfusionen dienen der Therapie und Prophylaxe von Blutungskomplikationen. Die Transfusion zellulärer Blutprodukte wie den Thrombozytenkonzentraten ist trotz großer Fortschritte und Erfolge in der Sicherheit bei der Herstellung und Logistik mit einer Reihe von klinischen Risiken wie infektiöse und immunologische Komplikationen verbunden. Die Bereitstellung von Thrombozytenkonzentraten ist limitiert, da die Herstellung von der Spendenbereitschaft Gesunder abhängig ist (21). Aus diesem Grund wird der optimale Einsatz und somit die Vermeidung von Fehl-, Unter- oder Überversorgung mit Thrombozytenkonzentraten gefordert. Zur Unterstützung der behandelnden Ärzte bei der Indikationsstellung zu einer Thrombozytentransfusion und zum ökonomischen Einsatz von Thrombozytenkonzentraten existieren evidenzbasierte Leitlinien, wie die „Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (24).

Entscheidend für den Erfolg von Leitlinien ist, dass diese in den klinischen Alltag übernommen werden. Ein Problem dabei ist jedoch, dass behandelnde Ärzte nicht immer von neuen Leitlinien wissen bzw. diese teilweise ablehnen. Sie halten an etablierten Konzepten und eigenen Standards fest (27). Die Erfassung und Umsetzung von Leitlinien zum Einsatz von Blutprodukten im klinischen Versorgungsalltag wurde erstmalig in der SANGUIS-Studie gemessen. Es wurden große Schwankungsbreiten bzgl. der Indikationsstellung und der Menge von transfundierten Blutprodukten gezeigt (31). Gleiches konnten eine deutsche und eine österreichische Studien zeigen (21, 32).

Thrombozytenkonzentrate werden zu einem großen Teil bei Patienten mit malignen v.a. hämatologischen Erkrankungen transfundiert (16). Eine Bewertung des

Transfusionsverhaltens sowie der Leitlinienadhärenz der TK Transfusion in diesem Bereich ist für Deutschland bislang kaum publiziert worden (z.B. Eikenboom et al. (33))

In der vorliegenden Arbeit wurde die Indikation von TK-Transfusionen sowie die Leitlinienadhärenz bei 968 verabreichten Thrombozytenkonzentraten an 84 hämatologisch-onkologischen Patienten erfasst und analysiert. Dies sind Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung nach Radio- und/oder Chemotherapie, also Patienten entsprechend der Gruppen C oder D in den Querschnittsleitlinien (24).

Von den insgesamt 968 Thrombozytenkonzentraten wurden 307 bei einem Thrombozytenwert ≤ 10 G/l transfundiert. Dies entspricht einem Anteil von 32 %. Hier besteht eine sichere Leitlinienadhärenz entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (24). Unter diesen 307 TK wurden bei 61 % (n=188) zusätzliche Risikofaktoren entsprechend den BÄK-Leitlinien dokumentiert. Am häufigsten waren es klinische Zeichen der Hämorrhagie, steiler Thrombozytenabfall und Mukositis.

Bei den übrigen 661 TK, die oberhalb des Transfusionstriggers von 10 G/l gegeben wurden, wurde für 469 mindestens 1 Risikofaktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen dokumentiert (ebenfalls am häufigsten Hämorrhagie, steiler Thrombozytenabfall und Mukositis). Entsprechend der BÄK-Leitlinien erhöht sich dadurch der empfohlene Transfusionstrigger auf ≤ 20 G/l. Auch die dokumentierten TK, welche bei diesem korrigierten Transfusionstrigger gegeben wurden waren demnach leitlinienadhärent. Zusätzlich zu den Risikofaktoren wurden bestehende manifeste Blutungen (bei 288 TK) und geplante invasive Eingriffe (bei 248 TK) dokumentiert. Auch in diesen Fällen, entsprechend 55% aller untersuchten TK, ist eine Abweichung des Transfusionstriggers begründet.

Es bleiben 192 Transfusionen ohne dokumentierten Risikofaktor, welche bei einem Thrombozytenwert über 10 G/l gegeben wurden. Ob diese jedoch zu den 289 TK zählen, welche vor einem invasiven Eingriff transfundiert wurden, ist aus den dokumentierten Daten nicht sicher zu eruieren.

Bei 201 TK-Transfusionen vor geplantem invasiven Eingriff lag die Ausgangsthrombozytenzahl über 10 G/l. Dennoch war hier eine Transfusion bei abweichendem Trigger gerechtfertigt (Vergl. Tab. 4).

Letztendlich ist bei insgesamt 776 TK-Transfusionen mit dokumentiertem Risikofaktor von einer Leitlinienadhärenz von mindestens 80 % auszugehen. Sollten unter den gegebenen 192 TK ohne dokumentierten Risikofaktor einige sein, welche in therapeutischer Absicht (bei manifesten Blutungen) gegeben wurden oder vor geplantem invasivem Eingriff, erhöht sich die Leitlinienadhärenz.

Eikenboom et al. zeigen ähnliche Ergebnisse in einer Arbeit von 2005. Es wurden ausschließlich Patienten einer hämato-onkologischen Abteilung untersucht. Die meisten TK-Empfänger waren Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Der Transfusionsstrigger von 10 G/l wurde in der Hälfte der Fälle eingehalten. Insbesondere TK-Gaben bei Thrombozytenwerten zwischen 10 und 20 G/l sind schwer zu beurteilen, meist aufgrund mangelhafter Dokumentation. Die Autoren vermuten in diesen Fällen, dass von einem weiteren Abfall des Thrombozytenwertes ausgegangen wurde und daher schon vorzeitig die Indikation zur Transfusion gestellt wurde. TK-Gaben bei Werten über 20 G/l waren meist durch akute Blutungen, bevorstehende invasive Eingriffe oder Antikoagulantien-Therapien begründet (33).

Die Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen sind in den Querschnittsleitlinien der BÄK sehr offen formuliert. Zum Beispiel wird der „steile Thrombozytenabfall“ als Risikofaktor genannt. In dieser Arbeit wurde ein Abfall der Thrombozytenzahl von mindestens 10 G/l in 24 Stunden als „steiler Thrombozytenabfall“ definiert. Im Falle der hier untersuchten hämatologisch-onkologischen Patienten mit vorbestehender Thrombozytopenie entspricht dies meist einem Abfall von 30 % des Ausgangswertes und mehr. Der absolute Wert von 10 G/l ist bei den untersuchten Patienten sinnvoll, lässt sich jedoch kaum auf weitere Patientengruppen übertragen. Die Angabe eines Relativwertes, zum Beispiel die aus dieser Arbeit resultierenden 30 %, könnte die Übertragbarkeit auf andere Patientengruppen vereinfachen. Die Absolutwerte sollten

dennoch berücksichtigt werden. Fällt zum Beispiel der Thrombozytenwert eines thrombozytopenen Patienten innerhalb von 24 Stunden von 90 G/l auf 60 G/l, also um 30 %, besteht dennoch keine Indikation für eine Thrombozytentransfusion. Auf der anderen Seite würde ein Abfall von 12 G/l auf 8 G/l ebenfalls 30 % entsprechen. Dies ist weit weniger als die initial definierten 10 G/l als Absolutwert. Dennoch wäre in diesem Fall eine leitliniengerechte Transfusionsindikation gegeben.

In den BÄK Leitlinien ist als ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen der Nachweis von klinischen Zeichen der Hämorrhagie aufgeführt. Dazu zählen nicht nur manifeste Blutungen Grad 3 und 4 nach WHO, sondern auch petechiale Blutungen oder Hämatome ohne vorrangegangenes Trauma. Diese Zeichen wurden in den untersuchten Patientenakten sehr selten dokumentiert. In dieser Arbeit wurden manifeste Blutungen und klinische Zeichen der Hämorrhagie gesondert dokumentiert. In der Gruppe der TK welche bei einem Thrombozytenwert > 10 G/l gegeben wurden, waren 220 manifeste Blutungen dokumentiert. Für 249 TK wurde die Frage nach klinischen Zeichen der Hämorrhagie mit „Ja“ beantwortet. Dies bedeutet, dass in 29 Fällen andere Hämorrhagiezeichen zusätzlich dokumentiert wurden. Bei diesem Patientenkollektiv wäre eine höhere Zahl zu erwarten. Hier ist anzunehmen, dass tägliche Untersuchungen nach Hämatomen, Hämaturie, Petechien, etc. nicht vollständig dokumentiert oder nicht durchgeführt wurden.

Es zeigt sich, dass eine retrospektive Erhebung aus der Patientendokumentation mit Limitationen behaftet ist und somit eine Beurteilung des Einflusses der Risikofaktoren auf die Indikationsstellung zur TK-Transfusion erschwert. Dies zeigt sich am besten am Beispiel „Fieber über 38°C“. In den Patientenakten sind Fieberkurven mit täglichen Temperaturmessungen dokumentiert. Der zeitliche Bezug zur Thrombozytentransfusion ist nicht ablesbar. Somit ist nicht nachvollziehbar in welchem Fall das „Fieber über 38°C“ Indikation zur oder Reaktion auf eine TK-Transfusion war. Die meisten Patienten waren multimorbide, befanden sich vor größeren chirurgischen Eingriffen oder unterlagen einer aggressiven Chemotherapie. In diesen Konstellationen eine Transfusion als Ursache für Fieber zu ermitteln ist kaum möglich.

Im EdgeBlood™ soll der transfundierende Arzt am Tag der Transfusion der Blutbank zurückmelden, ob ein geliefertes Blutpräparat tatsächlich transfundiert wurde. Unregelmäßigkeiten sollen gesondert gemeldet werden. Bei den in dieser Arbeit erfassten Transfusionen wurden an dieser Stelle in 3 Fällen Reaktionen in Form von Schüttelfrost dokumentiert. In einem Fall wurde auf die Transfusion verzichtet aufgrund einer festgestellten Beschädigung der Konserve. Hier ließe sich eine Nebenwirkungsrate von 0,3 % errechnen. Zur Sicherung dieser Erkenntnis erfolgte die Überprüfung der Patientenakten. Hieraus ergaben sich bei 33 von den insgesamt 968 betrachteten Transfusionen Hinweise auf Nebenwirkungen. Vor allem durch das Pflegepersonal wurden Ereignisse wie Schüttelfrost, Juckreiz, Atemnot oder das Auftreten eines Exanthems dokumentiert. Dies entspräche einer Nebenwirkungsrate von 3%. Somit liegt die eigentliche Nebenwirkungsrate zwischen 0,3 und 3 %. Eine genauere Angabe ist aus den erhobenen Daten nicht zu ermitteln, jedoch passt dies zu den Angaben in der Literatur. Greinacher et al. erwähnt zum Beispiel eine Inzidenz von 1,5-7% von febrilen und allergischen Transfusionsreaktionen im Zusammenhang mit TK (22).

Bei der Datenerhebung für diese Arbeit ergab sich die Besonderheit, dass einzelne Patienten besonders viele Thrombozytenkonzentrate erhielten. Von den insgesamt 968 TK erhielten allein 4 Patienten dieser Untersuchung 326 TK, entsprechend 34%. So erhielt zum Beispiel ein 28-jähriger Patient mit einem B-Zell-Lymphom innerhalb des untersuchten Zeitraums von 3 Monaten 98 TK-Transfusionen. Bei einem weiteren 45-jährigen Patienten mit AML waren es 90 TK-Transfusionen. Vor allem in solchen extremen Fällen ist die akkurate Einhaltung bestehender Leitlinien wichtig. Für den Umgang mit knappen Ressourcen hat G. Marckmann ein Stufenmodell entwickelt (34). In der ersten Stufe sollten zunächst „ineffektive Maßnahmen im Sinne einer evidenzbasierten Medizin“ unterlassen werden. Die zweite Stufe beinhaltet die Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen. In der dritten Stufe empfiehlt Marckmann die Minimierung des Ressourcenverbrauchs für das Erreichen eines bestimmten Therapieziels (z.B. Vermeidung von Blutungskomplikationen). Diese drei Stufen fokussieren sich auf den einzelnen Patienten und sollten stets den Vorrang haben (individualethische Überlegungen). In der vierten Stufe nennt Marckmann „die Unterlassung von teuren Therapiemaßnahmen mit einem geringen/fraglichen Nutzensgewinn für den

Patienten“ im Sinne gerechtigkeithethischer Überlegungen (34). Die Frage nach dem Nutzen ist bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei derzeitiger Studienlage schwierig zu beantworten. Dies zeigt sich auch in den teilweise niedrigen Evidenzlevels der Empfehlungen in den Querschnittsleitlinien der BÄK. Es sind noch weitere Untersuchungen über das Outcome nach TK-Transfusionen notwendig.

8.2. Übertragbarkeit auf andere Abteilungen – ein modifizierter CRF

Es zeigte sich, dass der entwickelte Fragebogen (CRF) in der Weise, wie er für diese Arbeit angewandt wurde, eine exakte Überprüfung auf Leitlinienadhärenz in allen Punkten nicht gewährleistet. Um die Leitlinienadhärenz auch in anderen Abteilungen bzw. Kliniken überprüfen zu können, wird eine im Folgenden beschriebene Modifikation des vorhandenen CRF vorgeschlagen. Ziel ist es, eine möglichst einfache und gut praktikable Form zu finden. Diese sollte für jedes transfundierte TK sowohl retrospektiv als auch prospektiv oder auch transfusionsbegleitend anwendbar sein

Ausgehend von der Vielzahl der in den Querschnittsleitlinien enthaltenen Empfehlungen und orientierend an den darin bereits unterteilten Patientengruppen sollte bei der Anwendung des modifizierten CRF bereits während der Datenerhebung eine Gruppenzuordnung erfolgen. Zum Beispiel werden Hämatologisch-onkologische Patienten in den Querschnittsleitlinien der BÄK in Untergruppen unterteilt (Gruppe A, B, C, D). Die initiale Gruppenzuordnung bei der Dokumentation vereinfacht die spätere Datenauswertung. Für jede Gruppe finden sich in den Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen zur prophylaktischen TK-Transfusion. Zu diesen Untergruppen werden gezielt spezifische Fragen gestellt wodurch der Aufwand der Dokumentation weiter reduziert und die Auswertung vereinfacht wird.

Der für jeden Patienten auszufüllende Anamnesebogen (Anhang, Abb. 7) wurde auf das wesentliche reduziert. Interessant sind weiterhin die Eckdaten wie Aufnahmediagnose,

Zeitraum des stationären Aufenthaltes, Alter und Geschlecht des Patienten. Ebenso wird die spätere Auswertung erleichtert, wenn hier bereits dokumentiert wird, wie viele TK der Patient während des Aufenthaltes erhalten hat.

Alle weiteren, im Anhang einsehbaren Formulare des modifizierten Fragebogens beziehen sich nur auf das jeweilige TK. Zu Beginn eines jeden Formulars steht die zugehörige Chargennummer des Thrombozytenkonzentrats. Für jedes TK sind die gewünschten Laborparameter entsprechend Abb. 8 zu dokumentieren. Auch hier erfolgte eine leichte Modifizierung. Insbesondere wurden Parameter ergänzt, die einen Rückschluss auf die Leberfunktion erlauben. In den BÄK-Leitlinien finden sich explizite Empfehlungen für leberinsuffiziente Patienten.

Danach ist nur noch das für die jeweilige Transfusionssituation zutreffende Formular auszufüllen.

Das Vorhandensein von Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen ist bei hämatologisch-onkologischen Patienten entscheidend für die Indikation zur TK-Transfusion. Zutreffende Risikofaktoren sollten angekreuzt werden. Die Mehrfachauswahl beeinflusst nicht die Wertung bezüglich der Transfusionsindikation, denn in den Leitlinien wird nicht nach der Anzahl der Risikofaktoren unterschieden. Häufig verändert ein einziger Faktor schon den empfohlenen Transfusionstrigger. Liegt beispielsweise eine manifeste Blutung bei einer Thrombozytopenie vor, dann wird daraus bereits eine „starke Empfehlung“(1B) für eine therapeutische TK-Transfusion abgeleitet. Gleichzeitig vorhandene Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen verlieren dann jegliche Bedeutung bei der Überprüfung auf Leitlinienadhärenz.

Patienten mit chronischer Thrombozytopenie werden in den Querschnittsleitlinien der Gruppe A zugeordnet (Anhang, Abb. 9). Ursächlich für die Thrombozytopenie sind bei diesen Patienten Grunderkrankungen wie aplastisches Syndrom, myelodysplastisches Syndrom oder andere. Für diese Patienten ist ein Transfusionstrigger von 5 G/l empfohlen. Weitere Faktoren (z.B. kürzlich stattgefundenene Blutung) rechtfertigen eine Anpassung des Triggers.

Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz werden der Gruppe B zugeordnet. Hier ist die Erfassung der Genese des erhöhten Umsatzes von Bedeutung, denn die Leitlinien erteilen entsprechend differenzierte Empfehlungen. Dabei handelt es sich um die „sehr schwache Empfehlung“ (2C) zur ausschließlich therapeutischen Transfusion im Fall einer bedrohlichen Blutung, je nach Genese auch um Ausschöpfung aller weiteren therapeutischen Optionen (24). Diese sollten ebenfalls erfasst werden (Anhang, Abb. 10).

Patienten der Gruppen C und D leiden an einer Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie und entsprechen dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv. Diese Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko durch eine Thrombozytopenie. Gruppe C und Gruppe D unterscheiden sich durch das Vorhandensein von Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen. Daher sollte auch hier zutreffendes dokumentiert werden (Anhang, Abb. 11).

Außer für hämatologisch-onkologische Patienten enthalten die Querschnittsleitlinien der BÄK auch weitere Indikationen und Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion. Vor invasiven Eingriffen werden unterschiedliche Transfusionstrigger unabhängig von der Grunderkrankung formuliert. Daher ist es in diesem CRF ausreichend, nur das in Abb. 12 dargestellte Formular zu bearbeiten. Der entsprechende geplante Eingriff sollte hier dokumentiert werden.

Therapeutische Thrombozytentransfusionen sind solche, die zur Blutstillung verabreicht werden. Die manifesten Blutungen werden nach WHO-Graden eingeteilt. In den BÄK-Leitlinien finden sich jeweilige Empfehlungen. Auch für dieses Formular ist die Grunderkrankung zunächst irrelevant (Anhang, Abb. 13). Es werden TK-Gaben ab einem Schweregrad 3 empfohlen. Jedoch ist zu beachten, dass sich die Empfehlungen bei hämatologisch-onkologischen Patienten unterscheiden. Bei diesen Patienten gelten auch leichtere Blutungen (WHO Grad 1/2) als „klinische Zeichen der Hämorrhagie“ und somit ändert sich die Empfehlung zur TK-Transfusion.

Für Patienten mit akuter oder chronischer Leberinsuffizienz wurden von der BÄK auch Empfehlungen zur TK-Transfusion formuliert. Für diese Fälle ist das in Abb. 14 dargestellte Formular auszufüllen.

Bei Anwendung des hier vorgeschlagenen modifizierten CRF wären für jeden Patienten pro stationären Aufenthalt, in dem TK verabreicht wurden, ein Anamnesebogen auszufüllen. Die weitere Dokumentation richtete sich dann gezielt nach der in den Leitlinien vorgegebenen Gruppenzuordnung für jedes transfundierte TK. Anhand der hier vorgeschlagenen Fragebögen könnte eine neue Access-Datenbank (oder Ähnliches) erstellt werden um die Dokumentation weiter zu vereinfachen.

Diese Art der reduzierten Dokumentation und Auswertung eignet sich ebenfalls als klinikinterne Qualitätssicherung. Das regelmäßige Ausfüllen solcher Qualitätsbögen könnte der Förderung der Leitlinienadhärenz beitragen. Vor allem junge Assistenzärzte mit wenig klinischer Erfahrung wären veranlasst, sich durch das Ausfüllen solcher Formulare mit einer strengen leitliniengerechten Indikationsstellung auseinanderzusetzen (35).

8.3. Limitationen

Bei der Datenerhebung für diese Arbeit zeigten sich vereinzelt Schwierigkeiten aufgrund unvollständiger Dokumentation in den Patientenakten. So zeigte sich nach Akteneinsicht, dass in mehreren Fällen die digital dokumentierten Transfusionsdaten (EdgeBlood™) nicht mit den tatsächlichen übereinstimmten. Daher waren die zugeordneten Laborwerte vor und nach Transfusion, sowie weitere Parameter zunächst inkorrekt und mussten im Verlauf anhand der Patientenakte überarbeitet werden.

Häufig war der genaue Transfusionszeitpunkt nicht dokumentiert. Insbesondere auf den KMT- und Intensiv-Stationen wurden teilweise TK in den frühen Morgenstunden bzw. nachts verabreicht. Somit war hier die genaue Angabe von Laborparametern vor und nach Transfusion schwer zuzuordnen. Während der Transfusionen wurde keine gesonderte

Überwachung der Vitalparameter dokumentiert. Eine retrospektive Feststellung von Transfusionszwischenfällen wurde dadurch erschwert.

Auffällig war auch eine eingeschränkte Praktikabilität der analogen Dokumentation. So war es zum Teil schwierig Handschriften zu entziffern oder einzelne Akten aufzufinden.

9. Zusammenfassung

In den 2008 erschienenen „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der Bundesärztekammer sind unter anderem Leitlinien zu Thrombozytentransfusionen formuliert mit dem Ziel den Gebrauch dieser limitierten Ressource zu optimieren. In dieser Arbeit erfolgte retrospektiv eine Analyse durchgeführter Thrombozytentransfusionen an hämatologisch-onkologischen Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Ziel die Adhärenz zu den bestehenden Leitlinien im klinischen Alltag zu untersuchen.

Für insgesamt 968 transfundierte TK wurden relevante Laborparameter sowie Einflussfaktoren auf die Indikationsstellung zur Transfusion dokumentiert. Es zeigte sich eine Leitlinienadhärenz von mindestens 80 %. Entsprechend den BÄK-Empfehlungen besteht für die hier untersuchten Patienten ein Transfusionstrigger von 10 G/l. 32% der Transfusionen wurden bei Thrombozytenwerten unterhalb dieses Triggers gegeben. Es fanden sich jedoch besondere Umstände, z.B. das Vorhandensein von Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen, die ein Anheben des Transfusionstriggers entsprechend der BÄK-Leitlinien rechtfertigten (s. Tab. 4).

Weiterhin zeigte sich eine deutliche Inhomogenität in der Verteilung der transfundierten Thrombozytenkonzentrate auf die Patienten. Von den insgesamt 84 untersuchten Patienten verbrauchten 13 eine besonders hohe Zahl an TK. In 9 Fällen waren es im untersuchten

Zeitraum jeweils über 20 TK. Allein 34% der insgesamt 968 hier erhobenen TK-Transfusionen erhielten 4 Patienten.

Es zeigte sich, dass der verwendete CRF für die retrospektive Beurteilung der Leitlinienadhärenz nicht optimal war, da abgefragte Informationen nur lückenhaft im Klinikalltag dokumentiert wurden. Da der entwickelte Dokumentationsbogen zunächst spezifisch auf die Erfassung von TK-Transfusionen bei onkologische Patienten ausgerichtet war (z.B. Art und Dauer einer Chemotherapie, Bestrahlung) wurde dieser nach Testung der Machbarkeit in diesem Projekt auf den universellen fachübergreifenden Einsatz der Evaluierung der Leitlinienadhärenz der Thrombozytentransfusion angepasst.

Anhang

Anamnese des Patienten

Station bei Aufnahme

Fallnummer

Aufnahmedatum

Entlassungsdatum

DRG

Geschlecht w m

Geburtsdatum

Gewicht kg

Größe cm

Hauptdiagnose

Nebendiagnose

Nebendiagnose	
*	

Datensatz: 1 von 1 | Kein Filter | Suchen

ICD-10-Code der hämatologisch/onkologischen Grunderkrankung

Chemotherapie:

	Ende des letzten Zyklus	Eingesetzte Chemotherapeutika	Gesamtdosis/Tag (mg/m ²)	Applikationsdosis (mg/m ²)	Verabreichungsbeginn	Verabreichungsende
*						

Datensatz: 1 von 1 | Kein Filter | Suchen

Knochenmarkstransplantation

Stammzelltransplantation autolog

Stammzelltransplantation allogene

Ganzkörper-Bestrahlung ja nein

	Dosis (Gy)	1. Tag der Bestrahlung
*		

Datensatz: 1 von 1 | Kein Filter | Suchen

Thrombozytenrefraktärität bekannt ja nein

Abbildung 3: Anamnesebogen zu jeder Fallnummer

In der Akte vermerkter Grund der Thrombozytentransfusion

Prophylaktisch ja nein

Therapeutisch ja nein

Grund für die therapeutische Thrombozytentransfusion

Kein Vermerk

Labor vor Transfusion:

	Tag	Monat	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Thrombozyten	<input type="text"/>		G/l
Erythrozyten	<input type="text"/>		T/l
Hämoglobin	<input type="text"/>		g/dl
Leukozyten	<input type="text"/>		G/l
Gerinnung: Quick	<input type="text"/>		%
aPTT	<input type="text"/>		sec
Fibrinogen	<input type="text"/>		mg/dl
Antithrombin	<input type="text"/>		%
D-Dimer	<input type="text"/>		µg/ml
CRP	<input type="text"/>		mg/dl

Labor nach Transfusion:

	Tag	Monat	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Thrombozyten	<input type="text"/>		G/l
Erythrozyten	<input type="text"/>		T/l
Hämoglobin	<input type="text"/>		g/dl
Leukozyten	<input type="text"/>		G/l
Gerinnung: Quick	<input type="text"/>		%
aPTT	<input type="text"/>		sec
Fibrinogen	<input type="text"/>		mg/dl
Antithrombin	<input type="text"/>		%
D-Dimer	<input type="text"/>		µg/ml
CRP	<input type="text"/>		mg/dl

Abbildung 4: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 1

Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen (BÄK Leitlinien)

Infektionen ja nein kein Vermerk
 Art der Infektion

Komplikationen ja nein kein Vermerk
 Graft-versus-Host-Reaktion ja nein kein Vermerk
 Mukositis ja nein kein Vermerk
 Cystitis ja nein kein Vermerk
 Klinische Zeichen der Hämorrhagie ja nein kein Vermerk
 Kommentar zu den klinischen Zeichen der Hämorrhagie

Puls
 Blutdruck (RR)
 systolisch diastolisch
 Temperatur °C
 Fieber über 38°C ja nein
 Leukozytose ja nein
 Plasmatisch (pro-hämorrhagische) Gerinnungsstörung ja nein kein Vermerk
 Steiler Thrombozytenabfall ja nein
 Kommentar zum steilen Thrombozytenabfall

Vorbestehende Nekrosebereiche ja nein kein Vermerk

Abbildung 5: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 2

<p>Manifeste Blutung</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Lokalisation der Blutung</p> <p>* <input type="text"/></p> <p>Datensatz: 14 < 1 von 1 > Kein Filter</p>	
<p>Geplanter invasiver Eingriff</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Art des invasiven Eingriffs</p> <p>* <input type="text"/></p> <p>Datensatz: 14 < 1 von 1 > Kein Filter</p>	
<p>Art des TK</p> <p><input type="radio"/> Aphaese <input type="radio"/> BC-Pool</p>	
<p>Thrombozytendosis</p> <p><input type="text"/> x 10e11</p>	
<p>ABO kompatibel</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>RhD kompatibel</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Bestrahtetes TK</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>CMV negatives TK</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>HLA kompatibles TK</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Alter des TKs</p> <p><input type="text"/> Stunden</p>	
<p>Abbruch der TK-Transfusion wegen Transfusionsreaktion</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Auftritt von Nebenwirkungen</p> <p><input checked="" type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Schüttelfrost</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Rigor</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Urtikaria</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Exanthem</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Juckreiz</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Atemnot</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Andere Reaktionen</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	
<p>Beschreibung der anderen Reaktionen:</p> <p><input type="text"/></p>	
<p>Behandlung der Nebenwirkung notwendig</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> kein Vermerk</p>	

Abbildung 6: Datenerhebung zu jeder Fall- und Chargennummer - Formular 3

Modifizierter Fragebogen

Patientenanamnese:

Station:

Fallnummer:

Stationärer Aufenthalt: von ... bis

Anzahl transfundierter TK während des stationären Aufenthaltes:

Geschlecht: m/w

Alter (Jahre):

Aufnahmediagnose: als Freitext

Für Transfusion relevante Diagnose: als Freitext

Z.n. Chemotherapie	Ja	Nein	MM/JJJJ (des letzten Zyklus)
Z.n. Radiatio	Ja	Nein	MM/JJJJ (der letzten Bestrahlung)
Z.n. Knochenmarkstransplantation	Ja	Nein	MM/JJJJ
Thrombozytenrefraktärität bekannt	Ja	Nein	

Abbildung 7: Modifizierter Anamnesebogen zu jeder Fallnummer

Chargennummer:

Transfusionsdatum:

Labor vor Transfusion:

Thrombozyten (G/l)

Erythrozyten (T/l)

Hämoglobin (g/dl)

Leukozyten (G/l)

Gerinnung : Quick (%)/INR

aPTT (sec.)

Leberwerte: ASAT/GOT (U/l)

ALAT/GPT (U/l)

Serum-Bilirubin gesamt (mg/dl)

Ammoniak (µg/dl)

CRP (mg/dl)

Tag	Monat	Jahr

Labor nach Transfusion:

Thrombozyten (G/l)

Erythrozyten (T/l)

Hämoglobin (g/dl)

Leukozyten (G/l)

Quick (%)/INR

CRP (mg/dl)

Tag	Monat	Jahr

Abbildung 8: Laborchemische Parameter, die zu jedem TK dokumentiert werden

Chargennummer:

Patienten mit chronischer Thrombozytopenie

z.B. aplastisches Syndrom, myelodysplastisches Syndrom, hereditäre Thrombozytopenie

Kürzlich zurück liegende Blutung	Ja	Nein
Manifeste Blutung WHO Grad 3/ Grad 4	Ja	Nein
Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen bei Thrombozytopenie:	Ja	Nein
• Infektion		Ja
• Graft-versus-Host-Reaktion		Ja
• Klinische Zeichen der Hämorrhagie		Ja
• Fieber > 38°C		Ja
• Leukozytose (Leukozyten > 10 G/l)		Ja
• Plasmatische (prohämorrhagische) Gerinnungsstörung		Ja
• Steiler Thrombozytenabfall (> 30 % in 24 Stunden)		Ja
• Vorbestehende Nekrosebereiche		Ja
• Medikamentöse Therapie mit ASS, ADP-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva (insb. SSRI)		Ja

Abbildung 9: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe A (lt. BÄK)

Chargennummer:

Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz

Immunthrombozytopenie (ITP)		
hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)		
thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)		
medikamentös ausgelöste mikroangiopathische Hämolyse		
Sepsis und/oder Verbrauchskoagulopathie		
Manifeste Blutung WHO Grad 4	Ja	Nein
Begleittherapie zur Blutstillung	Ja	Nein
• hoch dosierte Glukokortikoide	Ja	Nein
• Immunglobuline	Ja	Nein
• rekombinanter aktivierter Faktor VII	Ja	Nein
• Andere	Ja	Nein

Abbildung 10: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe B (lt. BÄK)

Chargennummer:

Patienten mit Thrombozytenbildungsstörung:

nach Chemotherapie	Ja	Nein
nach Bestrahlung	Ja	Nein
nach Knochenmarkstransplantation	Ja	Nein
bei hämatologischer und/oder onkologischer Grunderkrankung	Ja	Nein
andere Ursachen	Ja	Nein
Manifeste Blutung	Ja	Nein

Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen bei Thrombozytopenie:	Ja	Nein
• Infektion		Ja
• Graft-versus-Host-Reaktion		Ja
• Klinische Zeichen der Hämorrhagie		Ja
• Fieber > 38°C		Ja
• Leukozytose (Leukozyten > 10 G/l)		Ja
• Plasmatische (prohämorrhagische) Gerinnungsstörung		Ja
• Steiler Thrombozytenabfall (> 30 % in 24 Stunden)		Ja
• Vorbestehende Nekrosebereiche		Ja
• Medikamentöse Therapie mit ASS, ADP-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva (insb. SSRI)		Ja

Abbildung 11: Hämatologisch-onkologische Patienten - Gruppe C oder D (lt. BÄK)

Chargennummer:

Geplanter invasiver Eingriff

Medikamentös induzierte Thrombozytopathie (ASS, Clopidogrel, Antibiotika, Heparin, trizyklische Antidepressiva, etc.)	Ja	Nein
Abwarten der thrombozytenfunktionshemmenden Wirkung möglich	Ja	Nein

Geplanter invasiver Eingriff:	
• Lumbalpunktion	
• Leberpunktion - transjugulär	
• Leberpunktion – transkutan	
• Gelenkpunktion	
• Zahnärztliche Behandlung	
• Gastrointestinale Endoskopie mit geplanter Biopsie	
• Bronchoskopie mit geplanter transbronchialer Biopsie	
• Angiographie, Koronarangiographie	
• Beckenkammbiopsie	
• Zentraler Venenkatheter	
• Epiduralanästhesie	
• Spinalanästhesie	

Geplanter operativer Eingriff:	
• Kleinerer peripherer Eingriff, geringes Blutungsrisiko	
• Größerer operativer Eingriff, großes Blutungsrisiko	
• Intraoperativ sehr hohes Blutungsrisiko	
• Kardiochirurgischer Eingriff und Herz-Lungen-Maschine	

Abbildung 12: Geplante invasive Eingriffe

Chargennummer:

Akute Blutung:

WHO Grad 1: kleinere Hämatome, Petechien, Zahnfleischbluten	Ja	Nein
WHO Grad 2: nicht transfusionspflichtige Blutung	Ja	Nein
WHO Grad 3: Transfusionsbedarf ≥ 1 EK pro Tag	Ja	Nein
WHO Grad 4: organ- oder lebensbedrohlich	Ja	Nein

Abbildung 13: Therapeutische Transfusion bei akuter Blutung

Chargennummer:

Patienten mit Leberinsuffizienz:

akutes Leberversagen	Ja	Nein
chronisches Leberversagen	Ja	Nein
ausgeprägte petechiale Blutungen	Ja	Nein
geplanter diagnostischer oder therapeutischer Eingriff	Ja	Nein

Abbildung 14: Patienten mit Leberinsuffizienz

Literaturverzeichnis

1. Apelseh TO, Hervig T, Bruserud O. Current practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy-induced cytopenia. *Blood Reviews*. 2011;25(3):113-22.
2. Spiess BD. Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2010;24(1):65-83.
3. Peter Schlenke WS. Cross-Sectional Guidelines: Cutting Edge in Scientific Evidence and Practical Guidance Chapter 2: Platelet Concentrates. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2009;36(6):372-82.
4. Brecher ME. The platelet prophylactic transfusion trigger: when expectations meet reality. *Transfusion*. 2007;47(2):188-91.
5. Stroncek DF, Rebull P. Platelet transfusions. *Lancet*. 2007;370(9585):427-38.
6. Akkok CA, Brinch L, Lauritzsen GF, Solheim BG, Kjeldsen-Kragh J. Clinical effect of buffy-coat vs. apheresis platelet concentrates in patients with severe thrombocytopenia after intensive chemotherapy. *Vox Sanguinis*. 2007;93(1):42-8.
7. Zimmermann R, Buscher M, Linhardt C, Handtrack D, Zingsem J, Weisbach V, et al. A survey of blood component use in a German university hospital. *Transfusion*. 1997;37(10):1075-83.
8. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. 2007;American Society of Hematology. Education Program.:172-8.
9. Blumberg N, Heal JM, Liesveld JL, Phillips GL, Rowe JM. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia [2]. *Leukemia*. 2008;22(3):631-5.
10. Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of platelet transfusion triggers in a tertiary-care hospital. *Transfusion*. 2007;47(2):206-11.
11. Fuller AK, Ugluk KM, Savage WJ, Ness PM, King KE. Bacterial culture reduces but does not eliminate the risk of septic transfusion reactions to single-donor platelets. *Transfusion*. 2009;49(12):2588-93.
12. Seifried E, Klueter H, Weidmann C, Staudenmaier T, Schrezenmeier H, Henschler R, et al. How much blood is needed? *Vox Sanguinis*. 2011;100(1):10-21.
13. Paessens B, Ihbe-Heffinger A, Von Schilling C, Schlaen R, Bernard R, Peschel C, et al. Blood component use and associated costs after standard dose chemotherapy-a prospective analysis of routine hospital care in lymphoproliferative disorders and NSCLC in Germany. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(5):1011-21.
14. Greinacher A, Fendrich K, Brzenska R, Kiefel V, Hoffmann W. Implications of demographics on future blood supply: A population-based cross-sectional study. *Transfusion*. 2011;51(4):702-9.
15. Schrezenmeier H MM, Seifried E. Aktuelle Aspekte und Kommentar zu Kapitel 2 "Thrombozytenkonzentrate" der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer 2008. *Hämotherapie*. 2010;14.

16. Wandt H, Schafer-Eckart K, Greinacher A. Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(48):809-15.
17. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy MF, Tinmouth A, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;5:CD004269.
18. Higby DJ, Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion*. 1974;14(5):440-6.
19. Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P, Remischovsky J, Donaldson MH, et al. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *American journal of hematology*. 1982;12(4):347-56.
20. Solomon J, Bofenkamp T, Fahey JL, Chillar RK, Beutel E. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1978;1(8058):267.
21. Berger K, Frey L, Spannagl M, Schramm W. [Health economic aspects of the use of blood and blood products]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2006;49(1):64-72.
22. Greinacher A, Kiefel V, Kluter H, Kroll H, Potzsch B, Riess H. [Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO)]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2006;131(47):2675-9.
23. Andreas Greinacher VK, Harald Klüter, Hartmut Kroll, Bernd Pöttsch, Hanno Riess. *Thrombozytentransfusion*. 2011.
24. Bundesärztekammer. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Vorstand der Bundesärztekammer; 2014.
25. Muche-Borowski C, Nothacker M, Kopp I. [Implementation of clinical practice guidelines: how can we close the evidence-practice gap?]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2015;58(1):32-7.
26. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(2):E78-84.
27. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Jama*. 1999;282(15):1458-65.
28. Greeno E, McCullough J, Weisdorf D. Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion*. 2007;47(2):201-5.
29. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1143-9.
30. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia.

Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. The New England journal of medicine. 1997;337(26):1870-5.

31. (1994) TSSG. Use of blood and blood products for elective surgery in 43 European hospitals. . Transfusion medicine (Oxford, England). 1994;4(4):251-68.

32. Gombotz H RP, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. Transfusion. 2014.

33. Eikenboom JC, van Wordragen R, Brand A. Compliance with prophylactic platelet transfusion trigger in haematological patients. Transfusion medicine (Oxford, England). 2005;15(1):45-8.

34. G. Marckmann CB, J. Gather, W. Henn, I. Hirschberg, I. Ilkic, R.J. Jox, T. Krones, G. Maio, A. Manzeschke, G. Neitzke, C. Oswald, O. Rauprich, K. Rechkemmer, A. Riedel, S. Rixen, F. Salomon, E.K. Schildmann, J. Schildmann, K.W. Schmidt, J. in der Schmitzen, A. Simon, D. Strech, J. Vollmann, J. Wallner, K. Wehkamp, C. Wiesemann, U. Wiesing, E. Winkler Praxisbuch Ethik in der Medizin 2015.

35. Karbach U, Schubert I, Hagemeister J, Ernstmann N, Pfaff H, Hopp HW. Physicians' knowledge of and compliance with guidelines: an exploratory study in cardiovascular diseases. Deutsches Arzteblatt international. 2011;108(5):61-9.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Helmut Ostermann danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Berger für die stetige und ausdauernde Unterstützung während der gesamten Arbeit.