

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp
Universitätsmedizin der Universität Greifswald



Die Praxis der Transfusion von Blutprodukten bei septischen Patienten – eine Observationsstudie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

2023

vorgelegt von: Charlotte Klages
geb. am: 02.08.1985
in: Berlin - Pankow

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Gründling

2. Gutachter: Prof. Dr. Patrick Meybom

Ort, Raum: Greifswald, SR J04.33/34, DZ7

Tag der Disputation: 07.11.2023

Inhaltsverzeichnis

.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
1.1 Sepsis: Historie, Definition, Sepsis-3	9
1.1.1 Historischer Überblick.....	9
1.1.2 Definition Sepsis	10
1.1.3 Definition schwere Sepsis.....	11
1.1.4 Definition des septischen Schocks	11
1.1.5 Aktuelle Definition: Sepsis-3	11
1.2 Epidemiologie der Sepsis	13
1.3 Pathophysiologie der Sepsis	15
1.3.1 Allgemein	15
1.3.2 Störung der Gewebeoxygenierung	16
1.3.3 Störungen der Hämostase	17
1.4 Therapie der Sepsis.....	19
1.4.1 Allgemeine Therapiegrundzüge	19
1.4.2 Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten (EK).....	21
1.4.3 Verabreichung von Fresh Frozen Plasma (FFP)	22
1.4.4 Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten (TK)	23
1.4.5 Transfusion bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung	24
1.5 <i>Patient Blood Management</i> der Universitätsmedizin Greifswald	25
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit	28
2 Patienten und Methoden	29
2.1 Patienten	29
2.2 Datenerhebung	30

2.3 Methoden.....	32
2.4 Gruppeneinteilung der Patienten	35
2.5 Statistische Methoden.....	36
2.6 Ethik.....	37
3 Ergebnisse	38
3.1 Patienten	38
3.1.1 Demografische Daten	39
3.1.2 Aufnahmegrund	39
3.1.3 Sepsisschwere.....	40
3.1.4 Fokus der Sepsis	40
3.1.5 Liegedauer und Entlassungsgrund	41
3.1.6 Letalität	43
3.1.7 Übersicht der Patientengruppen	44
3.1.8 Charakteristik einzelner Patientengruppen	45
3.2 Praxis der Transfusion von Blutprodukten	47
3.2.1 Anzahl der Patienten	47
3.2.2 Anzahl der Blutprodukte.....	48
3.2.3 Transfusionstrigger im untersuchten Zeitraum.....	49
3.2.4 Vergleich niedrigerer und höherer Hb-Wert	52
3.2.5 Anzahl der Blutprodukte im Krankheitsverlauf	53
3.2.6 Auswirkung der Anzahl der transfundierten EK	56
3.3 Patientengruppen im Vergleich.....	57
3.3.1 Vergleich nicht transfundierter mit transfundierten Patienten.....	58
3.3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne Blutung.....	64
3.3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale(r) Vorerkrankung ...	66
3.3.4 Vergleich der Patienten bezüglich des Zeitpunkts der Transfusion	69
4 Diskussion.....	72
4.1 Patienten	72
4.2 Praxis der Transfusion von Blutprodukten	74

Inhaltsverzeichnis

4.2.1 Anzahl der Patienten	74
4.2.2 Anzahl der Blutprodukte.....	75
4.2.3 Transfusionstrigger während des Studienzeitraums	75
4.2.4 Vergleich niedrigerer und höherer Hb-Wert	76
4.2.5 Anzahl der Blutprodukte im Krankheitsverlauf	78
4.2.6 Auswirkung der Anzahl der EK	79
4.3 Patientengruppen im Vergleich.....	80
4.3.1 Vergleich nicht transfundierter mit transfundierten Patienten.....	80
4.3.2 Auftreten eines Blutungsereignisses.....	80
4.3.3 Kardiale Vorerkrankungen	81
4.3.4 Zeitpunkt der Transfusion	82
4.4 Limitationen der Studie	83
5 Zusammenfassung.....	84
6 Anhang.....	85
6.1 Literaturverzeichnis	85
6.2 Danksagungen.....	93

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BGA	Blutgasanalyse
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
cor	Korrelationskoeffizient
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DO ₂	<i>oxygen delivery</i> , Sauerstoffangebot
EGDT	<i>Early-Goal Directed Therapy</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	und andere (lat.: <i>et alii</i> bzw. <i>et aliae</i>)
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecule</i>
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
kPa	Kilopascal

Abkürzungsverzeichnis

LOS	<i>Length of stay</i> (engl.) = Liegedauer
LPS	Lipopolysaccharide
MAP	<i>mean arterial pressure</i> , mittlerer arterieller Druck
mg/dl	Milligramm / Deziliter
Mio.	Million(en)
mmHg	Millimeter - Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol / Liter
MODS	<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>
Mrd.	Milliarde(n)
N	Anzahl
NaN	<i>Not a number</i> = keine Zahl
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	molekularer Sauerstoff
OER	<i>oxygen extraction rate</i> , Sauerstoffextraktionsrate
p _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid - Partialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoff – Partialdruck
PAMP	<i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PBM	<i>Patient Blood Management</i>
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
qSOFA	<i>quick SOFA Score</i> (s.u.)
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
S _{cv} O ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
S.I.Q.	Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

Abkürzungsverzeichnis

SOFA-Score	<i>Sequential (or Sepsis related) Organ Failure Assessment Score</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
Std.	Stunde/n
S _v O ₂	gemischtvenöse Sättigung
TLR	<i>Toll-like</i> Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRICC	<i>Transfusion Requirements In Critical Care</i>
TRISS	<i>Transfusion Requirements in Septic Shock</i>
UMG	Universitätsmedizin Greifswald
USA	<i>United States of America</i>
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>
VO ₂	Sauerstoffbedarf
vs.	<i>lat. versus</i> = gegenüber (gestellt)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Sepsis ist noch immer ein weit verbreitetes und gefürchtetes Krankheitsbild und kann prinzipiell jeden Menschen betreffen. Die Ausprägung und der Verlauf der Erkrankung ist je nach Individuum, Vorerkrankungen und Erregern sehr unterschiedlich und bedarf daher eines komplexen Zusammenspiels unterschiedlicher Therapiesäulen.

Im Folgenden werden im ersten Teil der Einleitung verschiedene Aspekte der Sepsis wie Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie beleuchtet. Ein Teilaspekt der Therapie ist die Transfusion von Blutprodukten. Da es diesbezüglich bei septischen Patienten nur wenige Daten gibt, wird im zweiten Teil der Einleitung ein Überblick über die aktuellen Empfehlungen gegeben.

1.1 Sepsis: Historie, Definition, Sepsis-3

1.1.1 Historischer Überblick

Das Wort „Sepsis“ stammt aus dem Altgriechischen (σῆψις) und bedeutet so viel wie „Fäulnis“. Eine erste Definition formulierte Hugo Schottmüller im Jahr 1914 wie folgt:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [1]

Bereits am Ende des 19. Jahrhunderts (Höhepunkt 1870 – 1900) nahmen Semmelweis und Pasteur an, dass Mikroorganismen Auslöser einer „Blutvergiftung“ seien (Keimtheorie). Man vermutete, dass dies das Ergebnis der Invasion von Pathogenen ist, die sich dann im Blutstrom verteilen. Jedoch wurde mit der Entwicklung der Antibiotika (erstes Antibiotikum 1928 von A. Fleming entdeckt) die Pathogenese der Sepsis durch die Keimtheorie nicht vollständig erklärt, da trotz der Behandlung damit Patienten starben. Wissenschaftler vermuteten daher, dass nicht die Keime, sondern eher der Wirt zur Pathogenese der Sepsis beiträgt [2].

Im weiteren Verlauf existierten viele, teilweise widersprüchliche, Definitionen der Sepsis. Um eine Vereinheitlichung zu schaffen, die auch die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse mit einbezieht, wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz im August 1991 in Chicago vom *American College of Chest*

1 Einleitung

Physicians (ACCP) und der *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) eine neue Definition geschaffen.

Eine Sepsis wurde definiert als eine systemische Reaktion auf eine Infektion. Man stellte fest, dass eine ähnliche Reaktion des Körpers jedoch auch ohne eine Infektion auftreten kann. Um diesen Aspekt mit einzubeziehen, führte die ACCP/SCCP erstmals den Begriff *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) ein. Zusätzlich erfolgte die Einteilung des Krankheitsbildes in Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Sepsis-induzierte Hypotension und in das *Multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) [3].

Diese Einteilung bestätigte die ACCP und SCCM 2001 erneut in einer Konsensuskonferenz. Die Liste der Symptome bzw. die Anzeichen auf eine Sepsis ergänzte man aufgrund der klinischen Erfahrung [4]. Auch wurden die Definition und Einteilung für die Entwicklung der Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ 2010 herangezogen. Die nachfolgenden Definitionen entstammen dieser und anderer internationaler Leitlinien [5].

Erst durch die dritte Konsensuskonferenz im Jahr 2015 wird die Definition aufgrund der aktuellen pathophysiologischen Erkenntnisse revidiert und die Sepsis-3-Definition eingeführt [6].

1.1.2 Definition Sepsis

Bei einer Sepsis kommt es zu einer komplexen systemischen und inflammatorischen Wirtsreaktion auf eine Infektion [4] [5]. Hierbei gibt es nicht einen einzelnen Parameter, der zur Diagnose „Sepsis“ führt. Vielmehr ist eine umfassende Beurteilung der Organfunktionen, Labor- und Vitalparameter sowie hämodynamischen Daten des Patienten für die Diagnose ausschlaggebend [7].

Um die Diagnose einer Sepsis zu stellen, müssen folgende Punkte erfüllt sein (alle folgenden nach ACCP/SCCM aus dem Jahr 2001):

- I. Nachgewiesene oder vermutete Infektion als Ursprung der Inflammation (mikrobiologischer Nachweis oder klinische Kriterien)
- II. Nachweis eines SIRS (mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein):
 - Hypo- ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) oder Hyperthermie ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$)
 - Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($p_{\text{aCO}_2} \leq 4,3$ kPa bzw. ≤ 33 mmHg)
 - Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

1 Einleitung

1.1.3 Definition schwere Sepsis

Von einer schweren Sepsis spricht man, wenn zusätzlich zu den o. g. Kriterien I und II mindestens eine der folgenden akuten Organdysfunktionen auftritt [4] [5]:

- *Akute Enzephalopathie*: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- *Relative oder absolute Thrombozytopenie*: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Std. oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- *Arterielle Hypoxämie*: $p_{\text{aO}_2} \leq 10\text{kPa}$ ($\leq 75\text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $p_{\text{aO}_2}/F_{\text{iO}_2}$ – Verhältnis von $\leq 33\text{ kPa}$ ($\leq 250\text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- *Renale Dysfunktion*: Diurese $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$ für wenigstens zwei Std. trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.
- *Metabolische Azidose*: „base excess“ $\leq -5\text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration $> 1,5$ -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.

1.1.4 Definition des septischen Schocks

Ein septischer Schock ist definiert als das Vorhandensein der Kriterien I und II (s. o.) sowie für wenigstens eine Std. ein systolischer arterieller Blutdruck von $\leq 90\text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck von $\leq 65\text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{ mmHg}$ bzw. den mittleren arteriellen Blutdruck $\geq 65\text{ mmHg}$ zu halten [4] [5]. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

1.1.5 Aktuelle Definition: Sepsis-3

Seit der letzten Überarbeitung der Sepsis-Definition im Jahr 2001 gab es beträchtliche Fortschritte bzgl. des Verständnisses der Pathobiologie und -physiologie der Sepsis. Zusätzlich zeigte die „alte“ Definition zwar eine hohe Sensitivität, jedoch nur eine geringe Spezifität [6].

1 Einleitung

Kritisiert wurde ebenfalls, dass sich die frühere Definition hauptsächlich auf die Entzündung konzentrierte und die Sepsis als Krankheitskontinuum von der schweren Sepsis zum septischen Schock gesehen wurde [6].

Eine 19-köpfige Expertenkommission der *European Society of Intensive Care Medicine* und der *Society of Critical Care Medicine* hat nach zweijähriger Arbeit auf der Basis der Analyse großer Patientenkohorten eine neue Definition – Sepsis-3 – veröffentlicht. Als Konsens wird die Sepsis nun wie folgt definiert:

„Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird.“ [6]

Weiterhin wird die Unterteilung in Sepsis und schwere Sepsis als obsolet erklärt.

Für den klinischen Gebrauch wird die Organdysfunktion definiert als eine Zunahme des *Sequential (or Sepsis related) Organ Failure Assessment* (SOFA) – Scores um ≥ 2 Punkte. In dem Fall steigt die Krankenhausletalität auf $> 10\%$. Allerdings ist der SOFA-Score nur für Patienten auf der Intensivstation praktikabel. Für alle anderen Patienten wird von der Kommission die Nutzung des qSOFA empfohlen. Das „q“ steht hier für Englisch *quick*. Der qSOFA Score beinhaltet [6]:

- Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
- Bewusstseinsveränderung
- systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$

Die Letalität eines septischen Schocks wird mit $> 40\%$ angegeben und sollte klinisch daher schnellstmöglich diagnostiziert werden. Wenn eine Hypovolämie ausgeschlossen ist und folgende Kriterien vorliegen, ist ein septischer Schock sehr wahrscheinlich [6]:

- Einsatz von Vasopressoren um den mittleren arteriellen Blutdruck auf $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten
- Serumlaktat $> 2 \text{ mmol/l}$ ($> 18 \text{ mg/dl}$)

In der aktualisierten Fassung der Guidelines von 2021 verliert der qSOFA als einzelnes Screening-Tool wieder an Bedeutung [8]. In den aktuellen Empfehlungen sollten zur frühzeitigen Erkennung umfassendere Scores wie die SIRS-Kriterien, SOFA-Score sowie weitere Screening-Tools wie *National Early Warning Score* (NEWS) oder *Modified Early Warning Score* (MEWS) verwendet werden [11].

1.2 Epidemiologie der Sepsis

Trotz moderner Medizin und verbesserter Interventionsmöglichkeiten ist die Sepsis ein weit verbreitetes Krankheitsbild mit hoher Letalität. Weltweit wird von 31,5 Mio. Patienten mit Sepsis und 19,4 Mio. Patienten mit schwerer Sepsis ausgegangen. Jährlich gibt es 5,3 Mio. Todesfälle, die mit einer Sepsis oder schweren Sepsis in Zusammenhang stehen [9]. Das Krankheitsbild „Sepsis“ sowie der Tod durch Sepsis ist demnach häufiger als bisher angenommen und zeigt eine steigende Tendenz [10].

In Deutschland wurde vom *German Sepsis Competence Network* (SEPNET) eine erste große prospektive Querschnittsstudie von 2003-2004 durchgeführt. In die Studie eingeschlossen waren 454 Intensivstationen (ITS) in 310 Krankenhäusern unterschiedlicher Größe [12]. Ziel war es, erstmals verlässliche Daten bzgl. der Häufigkeit und Letalität der schweren Sepsis zu erhalten [13]. Insgesamt wurden 3.877 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die geschätzte Prävalenz beträgt für die Sepsis 11-14 % und für die schwere Sepsis, inklusive septischen Schock, 10-12 %. Auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet ergibt sich eine Inzidenz von 79.000 Patienten (116/100.000 Einwohner) für die Sepsis und 75.000 Patienten (111/100.000 Einwohner) mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Die 90-Tages-Letalität wird mit 54 % angegeben [11;12]. Mit ca. 60.000 Todesfällen pro Jahr ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit und dem Myokardinfarkt. Unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen kommt die Sepsis an siebenter Stelle der Krankenhausentlassungsdiagnosen. Die Kosten für die Behandlung septischer Patienten auf einer Intensivstation betragen jährlich ca. 1,8 Mrd. €, was etwa 30 % der Gesamtkosten der Intensivstationen ausmacht [11]. Da nur 19 % der Patienten mit schwerer Sepsis und 24 % der verstorbenen Patienten schwerwiegende Komorbiditäten aufwiesen, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Sepsis nicht nur um eine Erkrankung der besonders alten oder schwerkranken Bevölkerung handelt [12].

Im Verlauf wurde eine Zunahme der Fallzahlen verzeichnet. Es kam zu einem jährlichen Zuwachs von 5,7 % in den Jahren 2007-2013. Damit stiegen die Fallzahlen von 200.535 im Jahr 2007 auf 279.530 im Jahr 2013. Die Inzidenz ist ebenfalls steigend von 256 auf 335/100.000 Einwohner. In der Studie von Fleischmann et al. [10] beträgt die Krankenhausletalität 24,3 % (gesunken von 27 %) im Jahr 2013. Es wurden 67.849 Todesfälle registriert. Die Gesamtlethalität beträgt 43,6 % für die schwere Sepsis und 58,8 % für den septischen Schock.

Im Jahr 2013 wurde, 10 Jahre nach der ersten Studie, vom SEPNET eine zweite epidemiologische Studie durchgeführt. Diesmal handelt es sich um eine Punktprävalenzstudie (ein Tag im November 2013). Von allen Patienten (N=

1 Einleitung

11.883) auf 133 Intensivstationen hatten 12,6 % (N=1.503) der Patienten an diesem Tag eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock, was eine Punktprävalenz von 17,9 % ergibt. Die Inzidenz wurde berechnet auf 11,64/1000 Intensivstations-Tagen. Die ITS-Sterblichkeit betrug 34,3 % und die Krankenhausletalität 40,4 % [14].

Insgesamt fällt auf, dass zwischen Deutschland und anderen Ländern zum Teil erhebliche Unterschiede bzgl. der Inzidenzen bestehen. So sind im Ausland sowohl eher niedrigere Inzidenzen (51/100.000 Einwohner) [7] als auch geringere Letalitätsraten angegeben [12]. Gründe dafür könnten zum einen unterschiedliche Studienpopulationen und verschiedene Methodologien [7], zum anderen auch die repräsentative Berücksichtigung kleinerer Krankenhäuser, die häufig eher ältere Patienten mit ungünstigerer Prognose versorgen [12], sein.

In den USA zählt die Sepsis bspw. zu den zehnthäufigsten Todesursachen. Die Fallzahlen haben sich in letzten zwei Jahrzehnten verdreifacht [15]. Es wird davon ausgegangen, dass 10 % aller Aufnahmen auf ITS aufgrund einer Sepsis erfolgen. Jährlich gibt es ca. 750.000 Fälle, wovon ca. 225.000 tödlich sind. Die Hälfte der Patienten ist > 65 Jahre alt [16]. Die Letalität der Sepsis in den USA wird mit 20-30 % angegeben. Allerdings vermutet man eine hohe Dunkelziffer, gerade in ländlicheren Gebieten [2]. Die Langzeitletalität wird mit 55 % angegeben [15].

Eine Langzeitstudie (2000-2012) in Neuseeland mit 101.064 Patienten mit schwerer Sepsis zeigt ein Absinken der Sterblichkeit von 35 % auf 18,4 % im Studienzeitraum. In der Studie hatten die Patienten ohne Komorbiditäten und ohne hohes Lebensalter eine Letalität von < 5%. Laut der *Surviving Sepsis Campaign* beträgt die Letalität der Sepsis in Europa 41,1 % und in den USA 28,3 % [17].

1.3 Pathophysiologie der Sepsis

1.3.1 Allgemein

Bei einer Sepsis kommt es zu einer komplexen Interaktion zwischen Mikroorganismen auf der einen Seite und dem Immunsystem, einer Entzündungsreaktion und dem Gerinnungssystem auf der anderen Seite.

Die Aktivierung immunkompetenter Zellen erfolgt über die Bindung von Gruppen erregerassoziiertes Liganden, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), an die entsprechenden Rezeptoren, *pattern recognition receptors* (PRRs) [12]. Bei grampositiven Bakterien sind das meistens Proteoglykane, bei gramnegativen Bakterien handelt es sich hauptsächlich um Lipopolysaccharide (LPS), die dann an sogenannten Toll-like-Rezeptoren (TLR) binden (hauptsächlich TLR-2 und -4).

Als Folge kommt es zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems mit einer unkontrollierten Hyperinflammation durch die Bildung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) sowie gleichzeitig zur Immunparalyse durch die antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und -10 [12].

Die proinflammatorischen Zytokine wirken z. B. auf neutrophile Granulozyten und das Endothel. Es kommt zur Up-Regulation der Adhäsionsmoleküle (wie leukozytäre Integrine CD11/CD18 und endotheliale Adhäsionsmoleküle wie z. B. E- und P-Selektine sowie ICAM-1 und -2 auf der Endothelzelle und L-Selektine auf Granulozyten sowie VCAM-1 auf Lymphozyten), wodurch eine verstärkte Interaktion der Endothelzellen mit den Abwehrzellen besteht. Die zelluläre Integrität und Funktion des Endothels wird gestört (= *capillary leak*). Die Folge ist ein proteinreiches, interstitielles Ödem. Durch die erhöhte NO-Freisetzung kommt es zur Vasodilatation [18].

Die Mediatoren wirken weiterhin auf Kaskadensysteme wie das Gerinnungs-/Komplement-/Kallekrein-Kinin-System sowie durch die endotheliale Dysfunktion mit Folge einer Perfusionsstörung auch auf die Endorgane [12].

Im Krankheitsverlauf entwickeln sich vielfältige Funktionsstörungen durch Schädigung der Endorgane. Im Folgenden wird vor allem auf die Störung der Gewebeoxygenierung sowie der Hämostase eingegangen, da sowohl die Perfusionsstörung als auch die Aktivierung der Gerinnung maßgeblich an der Gewebehypoxie beteiligt sind.

1.3.2 Störung der Gewebeoxygenierung

Während des Krankheitsverlaufs kommt es neben der Störung des Substratangebots (O_2), z. B. durch die Verlängerung der Diffusionsstrecke aufgrund des interstitiellen Ödems, auch zu einer zellulären Sauerstoffverwertungsstörung [19] durch die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (= zytopathische Hypoxie) in den Mitochondrien [18]. Die Schädigung der Mitochondrien erfolgt erstens durch die Wirkung der Entzündungsmediatoren [12] und zweitens durch oxidativen Stress [2].

Das mangelnde Substratangebot (O_2 -Angebot) steht in einem Missverhältnis zum O_2 -Bedarf. Ursächlich dafür ist die durch die Sepsis entstehende Kreislaufinsuffizienz durch Hypovolämie (durch *capillary leak*), Reduktion des systemvaskulären Widerstandes, reduzierte kardiale Pumpleistung, vermehrt anfallenden Stoffwechselprodukten und einer Störung der vaso-regulatorischen Perfusion [20].

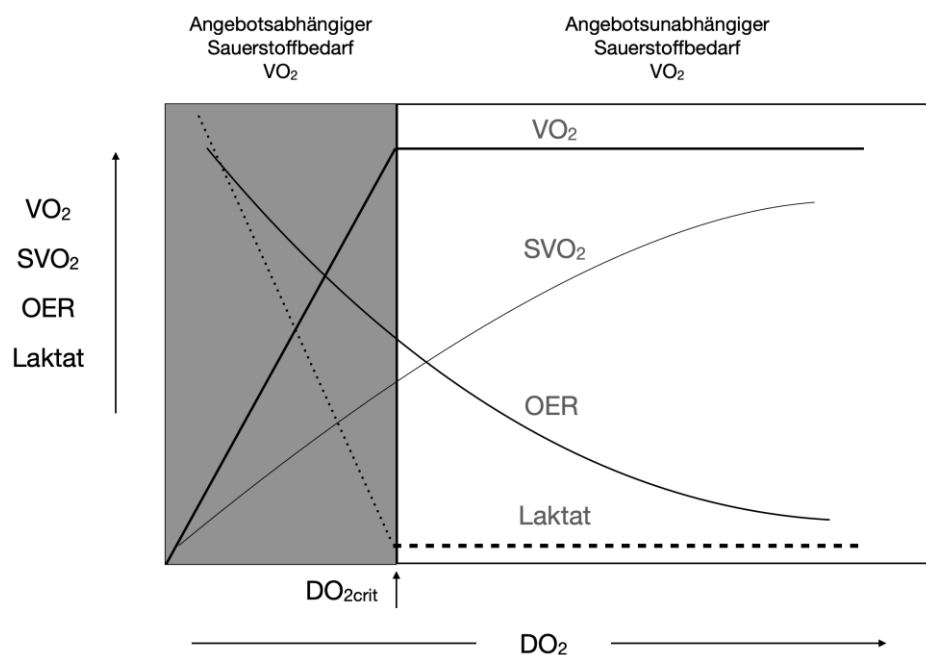


Abb. 1: Abhängigkeit O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch: OER oxygen extraction rate = O_2 -Extraktionsrate, DO_2 = O_2 -Angebot, SvO_2 = gemischtvenöse Sättigung, VO_2 = systemischer O_2 -Bedarf, adaptiert nach Rivers et al. [21]

Wie in Abb. 1 erkennbar, kommt es durch ein reduziertes O_2 -Angebot zu einer kompensatorischen Erhöhung der O_2 -Extraktion (OER) und geht mit einem Abfall der zentralvenösen sowie gemischtvenösen Sättigung einher (grauer Bereich der Abb.). Ist die O_2 -Extraktion maximal ausgeschöpft (OER > 50-60 %), kommt es über den anaeroben Metabolismus zur Laktatbildung [21]. In dieser kritischen, angebotsabhängigen Phase ist der Laktatspiegel umgekehrt proportional zur

1 Einleitung

S_vO_2 und zum O_2 -Bedarf. Daher sieht man als Marker für die unzureichende O_2 -Versorgung ein steigendes Laktat sowie den Abfall der S_vO_2 . In der frühen Phase der Sepsis können die Vitalparameter zunächst noch normal sein. Dies nennt man dann „verdeckten Schock“ [21]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer hypoxischen Zellschädigung [12].

Die primären Störungen der Mikrozirkulation durch z. B. Thrombusbildung, Vasodilatation, Hypotension, verminderte Zelldeformierbarkeit der Erythrozyten und Verlust der Barrierefunktion des Endothels [2] werden verstärkt durch eine reduzierte Makrozirkulation aufgrund von Störungen der direkten O_2 -Aufnahme (wie beim ARDS) und/oder Störungen des konvektiven O_2 -Transports (von der Lunge zum Endorgan) [12].

1.3.3 Störungen der Hämostase

Das Gerinnungssystem wird durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine lokal und systemisch aktiviert [22].

Die Bindung von LPS führt zur Freisetzung von *tissue factor* aus den Endothelzellen, Monozyten und subendothelialer Matrix [18]. Der *tissue factor* kann als Komplex mit Faktor VIIa zu einer Aktivierung der plasmatischen Gerinnung führen und katalysiert über Thrombin die Bildung von Fibrin, welches sich in der Mikrostrombahn ablagert und somit zur Störung der Mikrozirkulation beiträgt [12]. Gleichzeitig wird es jedoch durch die aktivierte Fibrinolyse wieder gespalten, wodurch weitere Gerinnungsfaktoren und die Thrombozyten aktiviert werden [23]. In der Summe entwickelt sich zunächst ein prokoagulatorischer Status [22].

Dem entgegenwirkend finden sich ebenfalls verschiedene Inhibitorsysteme der plasmatischen Gerinnung. Im Rahmen der Pathophysiologie der Sepsis spielen das Antithrombin, der Protein-C-Thrombomodulin-Mechanismus sowie der *tissue-factor-pathway-inhibitor* (TFPI) als antikoagulatorische Systeme eine große Rolle [12]. Diese physiologisch vorhandenen Inhibitoren wollte man sich zeitweise auch in der Behandlung des prokoagulatorischen Zustands der Sepsis zu Nutze machen.

Antithrombin inaktiviert physiologisch als Serinprotease Thrombin und auch Faktor X. Die Überlegung war, diese Wirkung auch medikamentös zu nutzen. Man verabreichte septischen Patienten hochdosiertes Antithrombin-III. Jedoch konnte kein Überlebensvorteil festgestellt werden. Als Nebenwirkung kam es eher zu vermehrten Blutungen [24].

1 Einleitung

Ein weiterer Therapieansatz war die Gabe von aktiviertem Protein C. Physiologisch wird Protein C im Körper vom Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert. Aktiviertes Protein C wirkt u. a. fibrinolytisch [12]. Thrombomodulin wird als Membranprotein von den Endothelzellen exprimiert. Als Komplex mit Thrombin kann dieses Fibrinogen nicht mehr zu Fibrin aktivieren. Weiterhin fehlt die Aktivierung von Faktor V und VIII sowie der Blutplättchen. Zur Verminderung des prokoagulatorischen Status verabreichte man Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock rekombinantes aktiviertes Protein C. Jedoch konnte in Studien kein Überlebensvorteil bei erhöhter Blutungsneigung nachgewiesen werden [25].

Während des septischen Krankheitsverlaufs kommt es zusätzlich zur Reduktion des antikoagulatorisch wirksamen Proteins C und somit zur Störung der Fibrinolyse, was die Thrombenbildung begünstigt [23]. Der Einfluss prokoagulatorischer Faktoren und die Hemmung der antikoagulatorischen Systeme führen durch die Zytokinantwort zur Gleichgewichtsverschiebung zu Gunsten der intravaskulären Gerinnungsaktivierung [12] und somit zu vermehrter Thrombenbildung.

Folge der anfänglich lokalen Hyperkoagulabilität aufgrund der systemischen Reaktion ist der Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und der Thrombozyten. Es kommt zu einer erhöhten Blutungsneigung. Hierbei handelt es sich um eine gefürchtete Komplikation: die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC). Dabei steht die Dysregulation der plasmatischen Gerinnung, des thrombozytären Systems, der Fibrinolyse sowie der endothelialen Barriere im Vordergrund [12]. Die Inzidenz der DIC liegt bei einem SIRS/einer Sepsis bei 8-18 % und bei einem septischen Schock bei 38 % [23]. Weitere Ursachen für die Reduktion der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten können eine verminderte hepatische Synthese, Verlust über das Plasma aufgrund des *capillary leak*, Blutungen, Knochenmarkshemmung und die Hämophagozytose sein [26].

Aggravierend kommt hinzu, dass auch Komponenten der aktivierten Gerinnungskaskade bzw. des Fibrinolysesystems inflammatorische Wirkungen haben und somit durch die erneute Aktivierung der Immunantwort ein Teufelskreis entstehen kann [22]. Die molekulare Verbindung zwischen Inflammation und Gerinnung erfolgt über den Protease-aktivierten Rezeptor-1 (PAR-1). Physiologisch wirkt PAR-1 zytoprotektiv. Wenn aber wie bei einer Sepsis sehr hohe Thrombinspiegel vorliegen, wirkt PAR-1 zerstörend auf die Endothelzellschicht [2] und die Entstehung des *capillary leak* wird begünstigt.

1.4 Therapie der Sepsis

1.4.1 Allgemeine Therapiegrundzüge

Da die Sepsis und der septische Schock zu den medizinischen Notfällen zählen und die Sterblichkeit noch immer hoch ist, sind eine frühzeitige Erkennung, die Einleitung von Sofortmaßnahmen sowie ein entsprechendes Therapiemanagement unerlässlich [27]. Die *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), die sich 2002 gründete [28], aktualisiert regelmäßig ihre Therapieempfehlungen. Die folgenden Therapiegrundsätze beziehen sich auf die Version aus dem Jahr 2017, welche nach einer Konsensuskonferenz, bestehend aus 55 internationalen Experten, veröffentlicht wurde. Die Empfehlungen der SSC sollen dem Arzt als Leitfaden dienen, können jedoch die individuellen Entscheidungen bei der klinischen Versorgung der Patienten nicht ersetzen.

Zunächst sollten bei dem Verdacht auf eine Sepsis Sofortmaßnahmen ergriffen werden. Dazu zählt die Gabe von Kristalloiden, wobei die Menge mindestens 30 ml/kg KG betragen sollte und innerhalb der ersten drei Stunden verabreicht wird. Durch die klinische Untersuchung und Erfassung von Herzfrequenz, Blutdruck, arterieller Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur, Urinausscheidung und anderen verfügbaren Parametern ist die Beurteilung des hämodynamischen Zustands notwendig. Um einen mittleren arteriellen Blutdruck von 65 mmHg zu erreichen, ist der Einsatz von Vasopressoren empfohlen. Ein erhöhtes Laktat als Hinweis auf eine Gewebsminderperfusion ist zu senken.

Die SSC empfiehlt, dass in den Krankenhäusern Richtlinien vorliegen, damit akut erkrankte Patienten auf eine Sepsis bzw. septischen Schock gescreent werden und eine frühzeitige Therapie erfolgen kann.

Für die Diagnostik ist die Gewinnung mikrobiologischer Kulturen notwendig. Dazu gehört auch die Abnahme von mindestens zwei Paaren Blutkulturen (jeweils aerob und anaerob). Im Anschluss sollte sofort die antibiotische Therapie eingeleitet werden. Weiterhin ist zeitnah die Untersuchung auf mögliche Sepsisherde einzuleiten und deren Beseitigung so früh wie möglich durchzuführen. Sollten intravaskuläre Zugänge ein möglicher Fokus für eine Sepsis sein, sind diese sofort zu entfernen und in die Mikrobiologie zu übersenden.

Die SSC hat die Sofortmaßnahmen bzw. die Diagnostik und Therapie seit dem Update 2018 in einem „1-Hour-Bundle“ zusammengefasst (siehe Abb. 2).

1-Hour-Bundle

- Laktat messen: wenn Laktat > 2 mmol/l, erneut messen
- Abnahme von Blutkulturen, mind. 2 Paare
- Beginn der kalkulierten Antibiotikatherapie
- Volumensubstitution mit 30 ml/ kg KG bei Hypotension oder Laktat > 4 mmol/l
- Vasopressoren, wenn während oder nach Flüssigkeitsgabe der MAP < 65 mmHg ist

Abb. 2: 1-Hour-Bundle nach dem Update der Surviving Sepsis Campaign 2018 [29]

Da die Behandlung der Sepsis kein statischer, sondern eher ein dynamischer Prozess ist, erfolgt die weitere Therapie überwiegend parametergesteuert und beinhaltet zusätzlich adjunktive und supportive Therapiemaßnahmen [30]:

- *Adjunktive Maßnahmen:* Volumensubstitution, Vasopressoren, Inotropika
- *Supportive Maßnahmen:* Blutprodukte, maschinelle Beatmung, Sedierung, Nierenersatzverfahren, Thromboseprophylaxe, Stressulkusprophylaxe, Ernährung

In der aktuellen Leitlinie von 2021 gibt es einige Änderungen der Therapieempfehlung.

Hervorzuheben ist hierbei die neue Empfehlung bzgl. des Zeitpunkts der ersten Gabe eines Antibiotikums. So sollen Patienten, die sich im septischen Schock befinden oder einer hohen Wahrscheinlichkeit nach eine Sepsis haben, innerhalb einer Stunde ein Antibiotikum erhalten. Ist neben einer Sepsis auch eine andere Diagnose möglich, ist zunächst weitere Diagnostik zu bevorzugen. Insgesamt sollte, wenn eine Sepsis vorliegt, das Zeitfenster von drei Stunden bis zur ersten Antibiotikum-Gabe jedoch nicht überschritten werden.

Um den mittleren arteriellen Blutdruck über 65 mmHg anzuheben, ist Norepinephrin das Medikament der Wahl. Sollte dies nicht ausreichen, kann erst Vasopressin und dann Epinephrin dazu gegeben werden.

Die Gabe von Kortikosteroiden wird seit 2021 nur empfohlen, wenn der Patient sich im septischen Schock befindet und einen anhaltenden Vasopressorbedarf hat.

Im Folgenden wird auf die Therapieempfehlungen bzgl. der Verabreichung von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentrate) eingegangen.

1.4.2 Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten (EK)

Während des Krankheitsverlaufs der Sepsis kommt es aufgrund der pathophysiologischen Vorgänge im Körper zu Störungen der Mikro- und Makrozirkulation. Die O₂-Konzentration im arteriellen Blut kann zum einen durch die Sauerstoffsättigung und zum anderen durch den Hämoglobinwert beeinflusst werden [18]:

$$c_aO_2 = 1,36 \text{ ml/g Hb} \times SaO_2 \times c_{Hb}$$

c_aO₂ = arterielle O₂-Konzentration im Blut; SaO₂ = Sauerstoffsättigung; c_{Hb} = Konzentration des Hämoglobins

Es wurde vermutet, dass die Erhöhung des O₂-Angebots durch Anhebung der Hb-Konzentration und damit der größeren O₂-Transportkapazität die O₂-Versorgung des Gewebes verbessern könnte. Das hat sich allerdings nicht bestätigt. Ein erhöhter Hb-Wert führte nicht zu einer vermehrten Verwertung des angebotenen Sauerstoffs [31].

Jedoch ist eine Anämie während eines septischen Krankheitsverlaufs häufig und macht aufgrund der reduzierten Anämie-Toleranz die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten notwendig [32]. Da sowohl die Anämie an sich als auch eine Bluttransfusion mit möglichen Komplikationen und damit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [33], muss sorgfältig zwischen Nutzen und Risiko für den Patienten abgewogen werden.

Nach Athar et al. werden 95 % der kritisch kranken Patienten, die länger als 72 Stunden auf einer Intensivstation sind, anämisch [34]. Laut WHO ist eine Anämie ab einem Hämoglobinwert von < 7,4 mmol/l bei Frauen und < 8,0 mmol/l bei Männern definiert [35]. Die Ursachen der Anämie bei kritisch kranken und damit auch septischen Patienten sind vielfältig. Dazu zählen u.a. Blutabnahmen, akute Blutungen oder Sickerblutungen, Gerinnungsstörungen, Durchführung von Extrakorporalverfahren, Abnahme der Erythrozytenproduktion, Vitaminmangel oder auch ein verringerter Erythropoetinspiegel [36].

Wenn eine Anämie mit einer Bluttransfusion behandelt werden muss, ist das immer auch mit dem Risiko von Komplikationen verbunden. Neben den Transfusionszwischenfällen, die man in minor (Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag, Urtikaria) und major (akute und verzögerte Hämolyse, Anaphylaxie) Zwischenfälle unterteilen kann [36], kommt es mitunter auch zu akuter Lungenschädigung, Volumenüberladung und Immunmodulation [37]. Daraus ergibt sich die Frage, ab welchem Hämoglobinwert eine Transfusion erfolgen sollte, damit sich Nutzen und Risiko die Waage halten bzw. der Nutzen überwiegt.

In der folgenden Tabelle sind die Risiken einer Anämie den Risiken einer Bluttransfusion gegenübergestellt.

Tabelle 1: Risiken einer Anämie und einer Bluttransfusion (nach [38] [39])

Risiken einer Anämie	Risiken einer Bluttransfusion
Vermindertes Sauerstoffangebot	Übertragung von Infektionen
Ischämie	Lagerungsschaden (verformte Erythrozyten)
Organdysfunktion	Immunmodulation beim Patienten
Multiorganversagen	Allergische Reaktionen
	Fieber, Schüttelfrost
	Ausschlag, Urtikaria
	Elektrolytentgleisungen
	Volumenüberladung
	Schwere Komplikationen:
	<ul style="list-style-type: none"> • Akutes Lungenversagen • Kreislaufversagen • Akutes Nierenversagen
	Hämolyse
	Vermehrte Kosten

Der optimale Transfusionstrigger für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wird weiterhin kontrovers diskutiert [40]. Die SSC empfiehlt aktuell (2021) für die Transfusion von EK das Vorgehen anhand eines restriktiven Transfusionsmanagements. Das heißt, eine Transfusion sollte erfolgen, wenn der Hb-Wert < 7 g/dl bzw. < 4,4 mmol/l fällt, wobei der Hb-Wert nicht allein ausschlaggebend für die Entscheidung zu einer Transfusion sein sollte. Ebenso der klinische Zustand des Patienten und eventuell zusätzlich vorliegende aggravierende Umstände wie Myokardischämie, schwere Hypoxämie oder eine akute Blutung sollten miteinbezogen werden [8]. So haben auch Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Schwere der Sepsis und die Blutungsintensität Einfluss auf die Kompensation der Anämie [41].

1.4.3 Verabreichung von Fresh Frozen Plasma (FFP)

Die Verabreichung von FFP im Rahmen einer Sepsis kann als Kolloid dazu beitragen, infundiertes Volumen im Gefäßsystem zu halten, welches aufgrund des *capillary leak* in der Peripherie in Form von Ödemen bleibt, wird jedoch in den Leitlinien nicht empfohlen. Die Gabe von FFPs sollte nur erfolgen, wenn es zu Blutungen kommt oder invasive Prozeduren geplant sind [30].

Die Gabe von FFP erfolgt im Regelfall bei Patienten, die eine Massentransfusion (> 70 ml/kg Körpergewicht in 24 Stunden oder > 50 % des Blutvolumens in drei

1 Einleitung

Stunden) erhalten haben [41]. Allerdings gibt es keine Studien über das Outcome von kritisch kranken Patienten, die FFP erhalten haben.

Die SSC empfiehlt die Transfusion von FFP nicht, um Veränderungen von Gerinnungsparametern zu verbessern, wenn aktuell keine akute Blutung vorliegt oder invasive Maßnahmen geplant sind (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität). Laut Expertenmeinung kann eine FFP-Transfusion erfolgen, wenn ein Mangel an Gerinnungsfaktoren nachgewiesen wurde (erhöhte Prothrombinzeit, erhöhte INR, verlängerte partielle Thromboplastinzeit) und eine akute Blutung vorliegt oder invasive bzw. chirurgische Eingriffe geplant sind [27].

Bei den meisten Patienten ohne akute Blutung mit nur leichten Laborveränderungen verändert sich auch durch die Gabe von FFP die Prothrombinzeit nicht. Keine Studien deuten darauf hin, dass die Korrektur schwerwiegender Gerinnungsstörungen Patienten nutzt, die nicht bluten [27].

1.4.4 Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten (TK)

Eine Thrombozytopenie tritt häufig bei kritisch kranken sowie septischen Patienten auf und gilt als sensitiver Marker für die Krankheitsschwere. Sie wird als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität gesehen [42]. Da eine Thrombozytopenie mit einer höheren Blutungsneigung einhergeht, führt sie auch zu einem erhöhten Transfusionsbedarf von TK [36].

Als absolute Indikation für die Transfusion von TK wird nur die Kombination aus Thrombozytopenie und einer aktiven Blutung gesehen. Alle anderen Umstände gelten als relative Indikation und sollten vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden [43]. Da für septische Patienten keine Daten für Transfusionstrigger der TK vorliegen, sind die Empfehlungen der SSC diesbezüglich von geringer Evidenz [27].

Man geht davon aus, dass es bei septischen Patienten zur Verringerung der Thrombozytenbildung und/oder zur Zerstörung der Thrombozyten durch mikrovaskuläre Schäden oder durch die disseminierte intravasale Gerinnung kommt [36]. Die Thrombozytopenie bei einer Sepsis entsteht wahrscheinlich aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen, die mit einer gestörten Thrombozytenbildung zum einen und einem erhöhten Thrombozytenverbrauch zum anderen einhergehen. Die SSC empfiehlt daher folgende Transfusionstrigger (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität) [27]:

1 Einleitung

- Eine prophylaktische Gabe von TK sollte erfolgen, wenn keine aktive Blutung vorliegt und die Thrombozytenzahl $\leq 10.000/\text{mm}^3$ ist.
- Liegt ein hohes Blutungsrisiko vor, sollte ab einem Thrombozytenwert von $\leq 20.000/\text{mm}^3$ transfundiert werden.
- Im Fall einer akuten Blutung, vor geplanten chirurgischen oder invasiven Eingriffen sollte die Thrombozytenzahl $> 50.000/\text{mm}^3$ sein und dementsprechend vorher TK verabreicht werden.

Bei einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock gibt es viele Faktoren, die das Blutungsrisiko zusätzlich erhöhen wie bspw. eine Temperatur von $\geq 38^\circ\text{C}$, vorausgegangene leichte Blutungen, rapider Abfall der Thrombozytenzahl und andere Gerinnungsstörungen. Dabei stellt die Sepsis selbst schon einen Risikofaktor für eine erhöhte Blutungsneigung dar [30].

1.4.5 Transfusion bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung

Für die Transfusion von EK bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. In verschiedenen Studien wird vermutet, dass Patienten mit chronischen Herzerkrankungen von einem höheren Hämoglobinwert profitieren könnten [44]. Es hat sich gezeigt, dass eine Anämie bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist. Dazu zählt z. B. die koronare Herzkrankheit (KHK) oder auch ein vorausgegangener Herzinfarkt.

Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte sein, dass dieses Patientengut per se schon „kränker“ ist und damit schlechtere Kompensationsmechanismen für eine Anämie hat [45].

Die Versorgung der Ventrikel mit Sauerstoff erfolgt während der Diastole über die Koronararterien. Dabei hat der linke Ventrikel den höchsten O_2 -Bedarf. Demzufolge ist die O_2 -Extraktion in den Koronarien am größten. Steigt also der O_2 -Bedarf des Ventrikels, so kann dies hauptsächlich über die Erhöhung des koronaren Flusses erreicht werden. Liegt aber bspw. eine KHK vor, so ist die Mehrdurchblutung der Koronararterien durch die lokale Arteriosklerose begrenzt [46].

Bei Auftreten einer zusätzlichen Krankheit, wie z. B. einer Sepsis, ist zum einen die Herzarbeit durch einen gestiegenen O_2 -Bedarf des gesamten Organismus erhöht, zum anderen aber auch der O_2 -Bedarf des Myokards durch Tachykardie und erhöhter Ventrikelkontraktibilität [47]. Hat der Patient gleichzeitig eine Anämie, so ist nicht nur der reduzierte koronare Fluss durch die KHK ein Risikofaktor für zusätzliche ischämische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt), sondern auch der reduzierte O_2 -Gehalt des Blutes aufgrund des erniedrigten Hämoglobinwerts

1 Einleitung

[46]. Das Myokard reagiert dabei besonders sensibel auf eine akute Anämie durch die reduzierte O₂-Versorgung [47].

Es liegen Daten vor, dass Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer akuten Anämie von einem liberaleren/höheren Hämoglobinwert profitieren und möglicherweise die Sterblichkeit dadurch gesenkt werden kann [44]. Daher sollen kardiovaskuläre Vorerkrankungen im Zusammenhang mit einer Bluttransfusion in dieser Arbeit berücksichtigt werden, weil diese auch bei septischen Patienten häufig auftreten. Es soll untersucht werden, ob das Vorhandensein einer kardialen Vorerkrankung in der klinischen Praxis zu einem höheren Hämoglobinwert als Transfusionstrigger führte bzw. diese Patienten eine höhere Sterblichkeit hatten.

1.5 Patient Blood Management der Universitätsmedizin Greifswald

Die Universitätsmedizin Greifswald (UMG) hat im Oktober 2014 das *Patient Blood Management* (PBM) eingeführt. Die *World Health Organization* (WHO) fordert seit 2011 die Einführung von Alternativen zur Bluttransfusion, da Blutkonserven zur knappen Ressource geworden sind. Als Gründe werden u.a. der demografische Wandel und die damit alternde Bevölkerung mit einer höheren Inzidenz von Krankheiten angegeben. Weiterhin stehen weniger Blutspender zur Verfügung, was auch an den geburtenschwachen Jahrgängen in den 1990er Jahren liegen kann.

Das PBM bezieht sich auf alle Patienten mit einer Anämie. Im Folgenden soll das PBM kurz vorgestellt werden, da die klinische Behandlung von Anämien und die Gabe von Transfusionen an der UMG neben der Berücksichtigung der Empfehlungen für spezielle Krankheitsbilder anhand der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer erfolgt und das PBM auf diesen basiert.

Im Vordergrund des PBM steht die Patientensicherheit und soll durch Eingreifen in patientenorientierte Prozesse folgende Ziele erreichen:

- Sorgfältiger Umgang mit der kostbaren Ressource „Blut“
- Erkennung und Behandlung einer präoperativen Eisenmangelanämie
- Strenge Indikationsstellung zur Transfusion
- Reduktion von Blutverlusten

So ist neben der Anämiediagnostik und ggf. präoperativen Therapie der Anämie auch die perioperative Minimierung und Reduzierung des Blutverlustes durch Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen Inhalt des PBM. Weiterhin wird der Gerinnungsanamnese des Patienten besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da

1 Einleitung

mit Abklärung einer erhöhten Blutungsneigung oder auch dem präoperativen Pausieren gerinnungshemmender Medikamente die Notwendigkeit einer Transfusion während einer Operation durch Reduktion von Blutverlusten gesenkt werden kann [35].

Die folgende Abb. 3 zeigt die vom PBM herausgegebene Kitteltaschen-Karte, aus der die Leitwerte für die Indikation zur EK-Gabe bei akuter Anämie hervorgehen. Zusammengefasst beinhaltet die Empfehlung:

- Hb-Wert < 3,7 mmol/l: Transfundieren!
- Hb-Wert 3,7 – 5,0 mmol/l: Nur mit besonderer Begründung!
- Hb-Wert > 5,0 mmol/l: Nur im Ausnahmefall!



Abb. 3: Ausschnitt Kitteltaschen-Karte des PBM mit Leitwerten aus [35], Quelle: Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, BÄK

1 Einleitung

Zu beachten ist, dass es sich um Empfehlungen für anämische Patienten im Allgemeinen handelt. Zusätzliche Risikofaktoren für eine eingeschränkte Kompensation der Anämie wie KHK, Herzinsuffizienz oder auch cerebrovaskuläre Insuffizienz werden erwähnt. Die Sepsis als Sonderfall wird hierbei nicht explizit berücksichtigt. Lediglich die Laktatazidose als Hinweis auf eine anämische Hypoxie findet Erwähnung. Laut der Sepsis-3-Definition ist die Laktatazidose eines von zwei Kriterien für den septischen Schock.

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Wie in der Einleitung beschrieben, handelt es sich bei der Sepsis um ein sehr vielschichtiges Krankheitsbild und bedarf daher einer komplexen Therapie. Wie bereits erwähnt, besteht ein Teilaspekt der Therapie aus der Transfusion von Blutprodukten. In den letzten Jahrzehnten ist die Strategie bzgl. der Bluttransfusionen deutlich restriktiver geworden. Das bedeutet, dass eine Transfusion erst bei einem niedrigeren Hämoglobinwert als davor erfolgen sollte [34]. Ziel der Therapie mit Blutprodukten ist es, die Komplikationen so gering wie möglich zu halten und nur zu transfundieren, wenn der Nutzen der Transfusion die Risiken überwiegt [47]. Dies führte u. a. dazu, dass nun manche Patienten nicht mehr transfundiert wurden, die vorher mit einem liberaleren/höheren Hämoglobinwert noch eine Transfusion erhalten haben.

Die Effizienz der Gabe von Blutkonserven bei septischen Patienten konnte bisher nicht überzeugend gezeigt werden. So finden sich in bisher existierenden Studien unterschiedliche und widersprüchliche Ergebnisse [48]. Es liegen nur wenige Daten vor, die die Empfehlungen der SSC bzgl. der Transfusion von Blutprodukten stützen. So wird vermutet, dass in der Praxis die Ärzte eher von den Empfehlungen abweichen [38].

Der Zwiespalt zwischen den Empfehlungen der SSC und der Vermutung, dass sich die Praxis bzgl. der Transfusionen der in der Universitätsmedizin Greifswald erfassten Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock davon unterscheidet, führte zum Inhalt dieser Arbeit.

Primäres Studienziel dieser Observationsstudie war:

- Die retrospektive Analyse der klinischen Praxis des Transfusionsmanagements bei septischen Patienten, wobei die Untersuchung der Transfusion von EK dabei im Vordergrund stand.

Sekundäre Ziele dieser Arbeit sind:

- Erfassung und Auswertung der Gabe von FFP und TK
- Analyse des Anteils der transfundierten und nicht transfundierten septischen Patienten
- Untersuchung der Anzahl der durchschnittlich transfundierten Blutprodukte
- Erfassung der Transfusionstrigger, die zu einer Transfusion führten sowie deren zeitlicher Verlauf über den Studienzeitraum
- Vergleich einzelner Patientengruppen untereinander wie z. B. transfundierte mit nicht transfundierten Patienten, Patienten mit und ohne Blutungsereignis, Patienten mit und ohne kardiale(n) Vorerkrankungen

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

An der UMG gibt es seit 2008 das Qualitätsmanagementsystem „Sepsisdialog“. Neben der intensiven Schulung der Mitarbeiter und der konsequenten Ergebniskontrolle ist auch die Erfassung der Patientendaten Inhalt des Projektes. Jährlich werden im Intensivbereich des Klinikums ca. 150–200 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock behandelt.

Die Datenerfassung erfolgt mit dem Qualitätstool Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung (S.I.Q.). Erfasst werden u. a. allgemeine Patientendaten, Aufnahmezeitpunkt, Daten zur Sepsisdiagnose (Zeitpunkt, Schweregrad), SIRS-Kriterien, Organversagen, chronische Vorerkrankungen, klinische Daten sowie Angaben zur Entlassung (Zeitpunkt, wohin entlassen). Die Eingabemaske des S.I.Q. ist in Abb. 4 zu sehen.

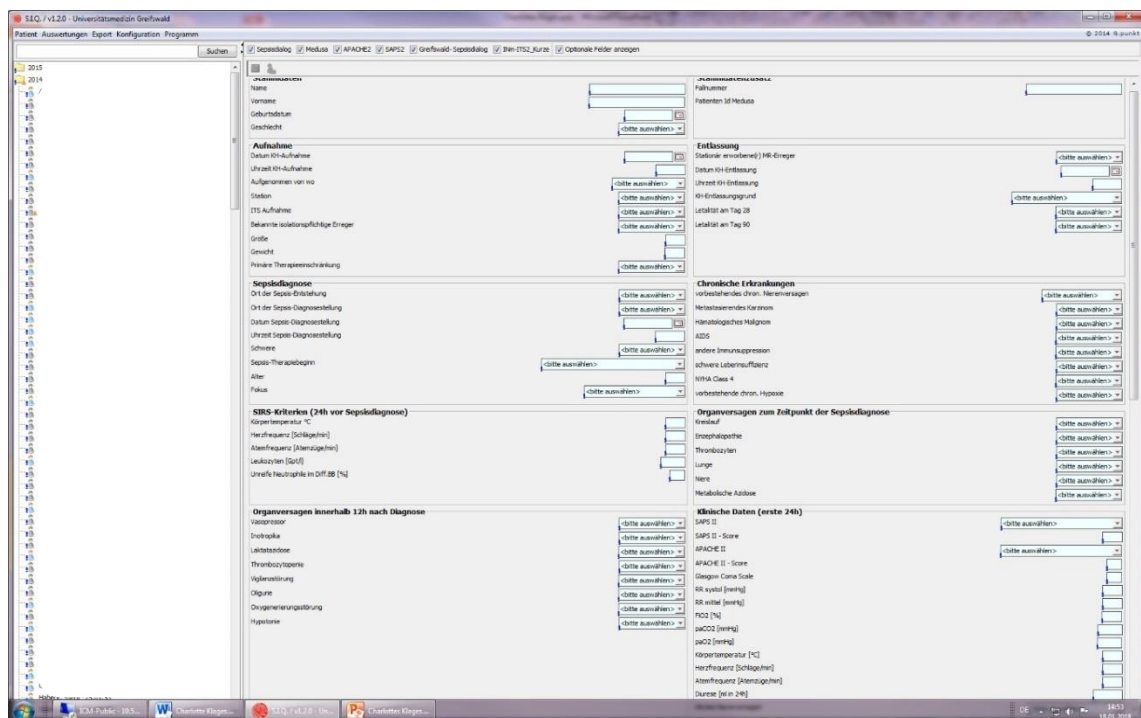


Abb. 4: Screenshot der S.I.Q. Eingabemaske

Aus S.I.Q. wurden alle Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock aus den Jahren 2010-2013 erfasst. Von diesen Patienten wurden folgende Parameter aus S.I.Q. (S.I.Q. 1.2.0) entnommen:

Tabelle 2: Parameter aus S.I.Q. zur Datenerhebung

Fallnummer	Geburtsdatum	Geschlecht
Fokus (der Sepsis)	Sepsisschwere	APACHE II Score
Datum/Uhrzeit Krankenhausaufnahme	Datum/Uhrzeit Aufnahme auf die Intensivstation	Aufnahmegrund Intensivstation
Datum Sepsisbeginn	Uhrzeit Sepsisbeginn	Dialysetage
Letalität 28 Tage	Letalität 90 Tage	Beatmungstage
Entlassungsgrund Intensivstation	Entlassungsgrund Krankenhaus	
Dauer Aufenthalt Intensivstation gesamt	Dauer Aufenthalt Intensivstation ab Sepsis	
Dauer Aufenthalt Krankenhaus gesamt	Dauer Aufenthalt Krankenhaus ab Sepsis	

Die Dauer des Aufenthalts (Intensivstation oder Krankenhaus) wird im Folgenden abgekürzt mit LOS (*length of stay*).

2.2 Datenerhebung

In dieser Arbeit wurde die Gabe folgender Blutprodukte untersucht: Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK).

Um die Praxis der Transfusion von Blutprodukten zu untersuchen, wurde zunächst überprüft, ob die Patienten während dieses Krankenhausaufenthaltes überhaupt Blutprodukte erhalten haben und wenn ja, ob diese bereits vor Sepsisbeginn und/oder erst danach transfundiert wurden.

Da hauptsächlich die Zeit nach Sepsisbeginn für die Auswertung beobachtet werden sollte, wurde in der Zeit vor Sepsisbeginn nur die quantitative Erfassung der transfundierten Blutprodukte durchgeführt.

Ab dem Zeitpunkt des Sepsisbeginns wurde bei jedem Patienten ermittelt, ob, wann und welches Blutprodukt mit Anzahl und zu welchem Zeitpunkt es jeweils transfundiert wurde.

Weiterhin wurde im Falle einer Transfusion der jeweilige Transfusionstrigger ermittelt. Bei einer EK-Transfusion war das der Hämoglobinwert (Hb-Wert), der in der letzten Blutgasanalyse (BGA) vor Transfusion auf der Intensivstation gemessen wurde. Für die Zeit nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation wurde der Hb-Wert der täglichen Blutabnahme aus dem Laborprogramm erhoben. Als

2 Patienten und Methoden

Transfusionstrigger für FFP wurde der Quick-Wert sowie der INR-Wert festgelegt. Diese Werte wurden aus dem Labor der täglichen Blutabnahme übernommen. Ebenso erfolgte die Datensammlung bei den TK. Hier war der Thrombozyten-Wert der Transfusionstrigger.

Um einen zeitlichen Verlauf sowohl der Anzahl der Blutprodukte als auch der Transfusionstrigger zu erhalten, wurde jeweils der genaue Tag der Transfusion ab Sepsisbeginn erfasst. Als ein „Sepsistag“ zählt der Zeitraum von 6:00 Uhr bis 6:00 Uhr des Folgetages. Wenn also der Sepsisbeginn für 4:30 Uhr festgelegt wurde, so ist bis 6:00 Uhr noch Tag 0, ab 6:00 Uhr dann Tag 1.

Für eine bessere Übersicht wurde dies zusammengefasst in Woche 1 (Tag 0-7), Woche 2 (Tag 8-14), Woche 3 (Tag 15-21) und Woche 4 (Tag 22-28).

Bezüglich der Transfusion von EK wurde zusätzlich festgelegt, dass Patienten, die > 2 EK in 12 Stunden erhalten haben, als „Bluter“ zählen, also ein Blutungsereignis hatten. Diese Patienten wurden bei der Auswertung separat betrachtet.

Aus der elektronischen Krankenakte (s. u.) wurde zusätzlich in alten Arztbriefen bzw. in Vorbefunden geprüft, ob die Patienten kardiale Vorerkrankungen hatten. In diesem Fall wurde festgelegt, dass dazu ein vorausgegangener Myokardinfarkt sowie eine bestehende Herzinsuffizienz (nach *New York Heart Association* [NYHA] III oder IV) zählten.

Bei allen Patienten wurde überprüft, ob sie vor Sepsisbeginn Thrombozytenaggregationshemmer erhalten haben. Nicht erfasst wurde die Einnahme von oralen Antikoagulantien.

2.3 Methoden

Zunächst wurde mit der Fallnummer aus S.I.Q. die jeweilige elektronische Patientenakte (iSOFT Clinic Centre) geöffnet (siehe Abb. 5).

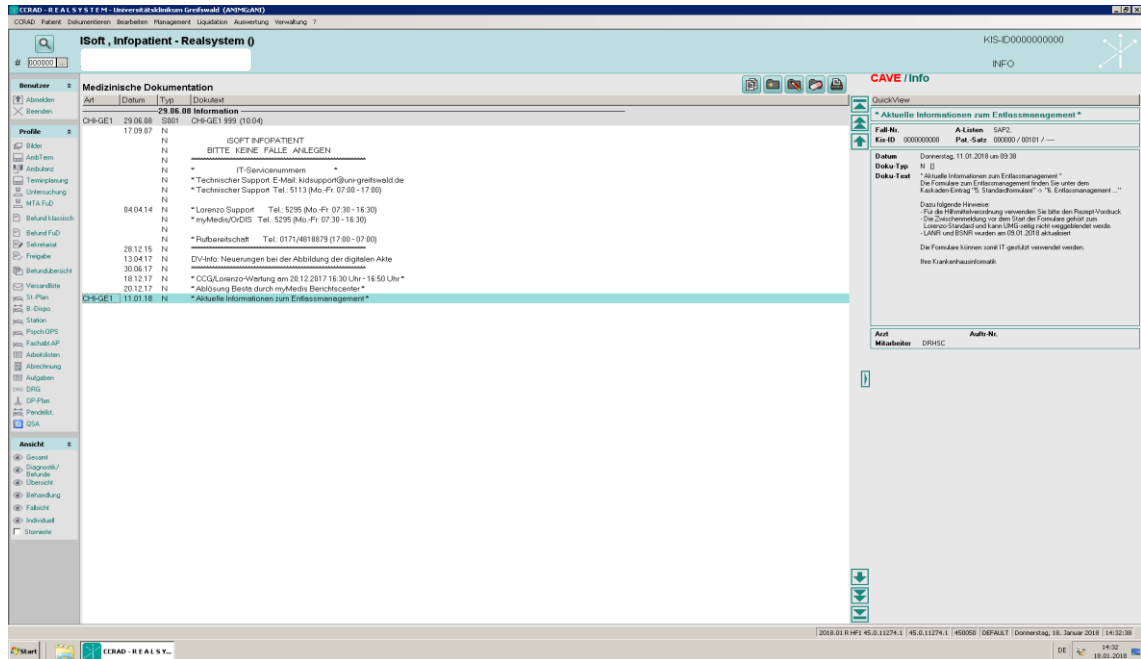


Abb. 5: Screenshot Elektronische Patientenakte

In der Patientenakte sind alle Blutprodukte–Begleitzettel eingescannt. Auf dem Begleitzettel sind das jeweilige Transfusionsdatum sowie der Zeitpunkt der Transfusion an diesem Tag ersichtlich. Wenn während einer Operation Blutprodukte verabreicht wurden, erscheinen die Begleitzettel ebenfalls in der elektronischen Patientenakte und können mit den eingescannten Operationsprotokollen verglichen werden.

Die Intensivstation arbeitet mit dem Programm ICM (*Integrated Care Manager* von Draeger, siehe Abb. 6). In diesem Programm wird während des Aufenthaltes auf der Intensivstation jede Gabe von Blutprodukten eingetragen und ist in der Tageskurve ersichtlich (siehe Abb. 7).

2 Patienten und Methoden



Abb. 6: Screenshot ICM Startbildschirm

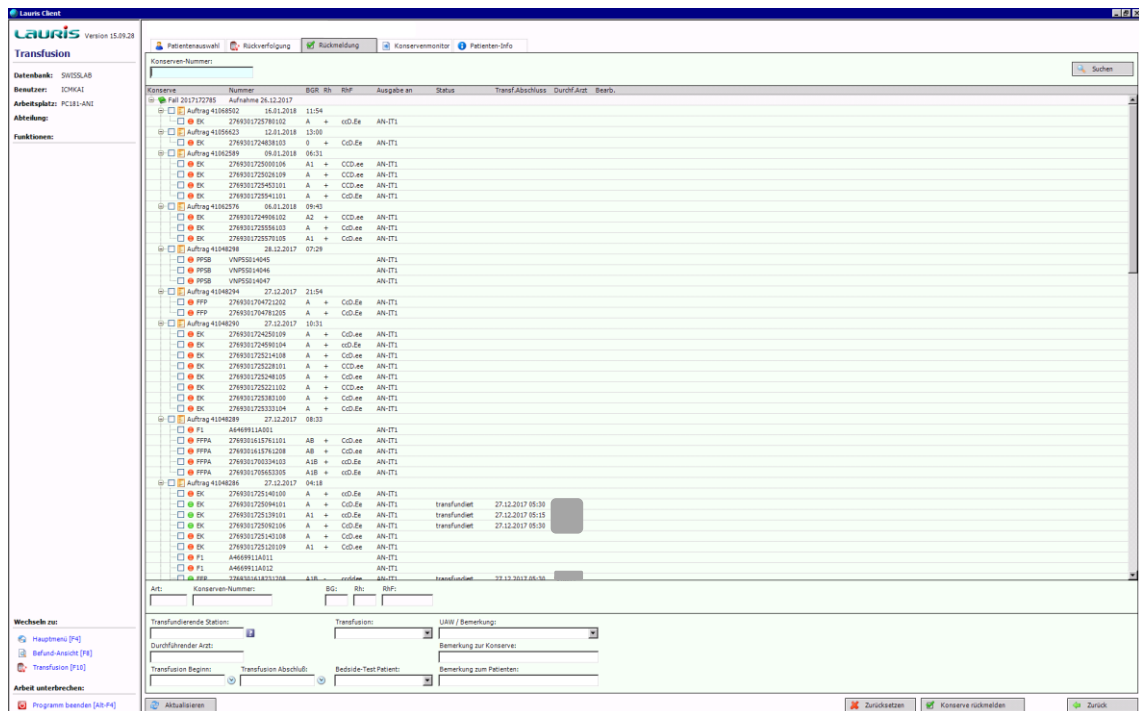
Tag	Uhrzeit	Intervention	Code
22		Summe Ausf. Urin tägl. ab 06:00	
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	88069911A058
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	A4669911A010
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	A4669911A009
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	A4669911A008
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301617534203
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301615849309
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301616302303
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301618087205
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301618125208
26.12.17	13:40	FFP 250ml AB	625mlh 2769301622570302
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725109105
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725159102
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725167102
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725118106
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301724914102
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725168100
26.12.17	13:40	Thrombozytenkonzentrat, Apherese (TKZ) 300ml A	600mlh 2769301725648109
26.12.17	13:40	Thrombozytenkonzentrat, Apherese (TKZ) 300ml 0	600mlh 2769301725650206
26.12.17	13:40	PPSB 600g E.	INPSS014038
26.12.17	13:40	PPSB 600g E.	INPSS014039
26.12.17	13:40	PPSB 600g E.	INPSS014040
26.12.17	13:40	PPSB 600g E.	INPSS014041
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	A4669911A011
26.12.17	13:40	Fibrinogen 1g 50ml	A4669911A012
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725062106
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725139101
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725140100
26.12.17	13:40	EK (Ery-Konzentrat) 300ml A Rh pos.	750mlh 2769301725094101
26.12.17	13:40	FFP 250ml	625mlh 2769301705653209
26.12.17	13:40	FFP 250ml	625mlh 2769301624262309
26.12.17	13:40	FFP 250ml	625mlh 2769301622927300
26.12.17	13:40	FFP 250ml	625mlh 2769301622047203
26.12.17	13:40	Fibrinogen 2g 100ml	

Abb. 7: Screenshot ICM Patientenakte mit eingetragener Transfusion von Fibrinogen, EK, FFP, TK, Prothrombinkonzentrat (PPSB)

2 Patienten und Methoden

In ICM werden außerdem alle ausgewerteten BGA übernommen. Da in ICM auch die Uhrzeit der Transfusion erkennbar ist, konnte aus der letzten BGA vor Transfusion der Hb-Wert abgelesen werden. Wenn der Patient im Verlauf auf eine Normalstation verlegt wurde, wurde der Hb-Wert der letzten Blutabnahme vor Transfusion genommen.

Wie oben beschrieben, wurde für die Transfusion von FFP der Quick- sowie INR-Wert und für die Transfusion von TK der Thrombozytenwert als Transfusionstrigger erfasst. Die Laborwerte der täglichen Blutabnahme wurden im Laborprogramm der Universitätsmedizin, LAURIS (*LAURIS Order Communication System, SWISSLAB Laboratory Information System*) gefunden. Zusätzlich sind in diesem Laborprogramm alle von der Blutbank für diesen Patienten ausgegebenen Blutprodukte aufgeführt (siehe Abb. 8).



The screenshot displays the LAURIS software interface, specifically the 'Transfusion' module. The main window shows a list of blood products and transfusions. The table below represents the data visible in the screenshot:

Konservenummer	Nummer	BGG	Rh	RSP	Ausgabe an	Status	Transf.Abschluss	Durchf. Arzt	Bem.
Fall 2017172785	Aufnahme 26.12.2017								
Auftrag 4184952	16.01.2018	11:54							
DK	2769301725780102	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4185823	12.01.2018	13:00							
DK	2769301724931010	0	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725001010	A1	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725011010	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725401011	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725941011	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4185276	06.02.2018	09:40							
DK	2769301724961021	A2	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725961020	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725971020	A1	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4184048	28.12.2017	07:28							
PPSB	VNP55014045				AN-TT1				
PPSB	VNP55014046				AN-TT1				
PPSB	VNP55014047				AN-TT1				
Auftrag 4184294	27.12.2017	21:54							
FFP	2769301704721202	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
FFP	2769301704781205	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4184290	27.12.2017	18:31							
DK	2769301724931010	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301724961014	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725211408	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725231211	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725241105	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725221102	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725301100	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725331104	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4184289	27.12.2017	08:33							
FFP	A46689118202				AN-TT1				
FFPA	2769301615761101	AB	+	coD.Ee	AN-TT1				
FFPA	2769301615761208	AB	+	coD.Ee	AN-TT1				
FFPA	2769301705241010	A1B	+	coD.Ee	AN-TT1				
FFPA	2769301705651305	A1B	+	coD.Ee	AN-TT1				
Auftrag 4184286	27.12.2017	04:18							
DK	2769301725141010	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725094101	A	+	coD.Ee	AN-TT1	transfundiert	27.12.2017 05:30		
DK	2769301725139101	A1	+	coD.Ee	AN-TT1	transfundiert	27.12.2017 05:15		
DK	2769301725051208	A	+	coD.Ee	AN-TT1	transfundiert	27.12.2017 05:30		
DK	2769301725140108	A	+	coD.Ee	AN-TT1				
DK	2769301725120109	A1	+	coD.Ee	AN-TT1				
FFP	A46689118211				AN-TT1				
FFP	A46689118212				AN-TT1				
FFP	3769301618331308	A1B	+	coD.Ee	AN-TT1	transfundiert	27.12.2017 08:30		

Abb. 8: Screenshot Laborprogramm LAURIS, hier: von der Blutbank ausgegebene Blutprodukte

Aus allen drei Programmen wurden die Informationen zusammengetragen und in einer Datentabelle erfasst.

Es wurden alle Transfusionen von Blutprodukten eines Patienten während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes vor Sepsisbeginn und bis 28 Tage nach Sepsisbeginn notiert.

Die Indikation zur Transfusion eines Blutprodukts wurde durch den jeweils behandelnden Arzt aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten und der erfassten Laborwerte bzw. der geplanten Prozeduren gestellt. Im Zeitraum der Datenerfassung gab es an der UMG noch kein explizites *Patient Blood Management*.

2.4 Gruppeneinteilung der Patienten

Nach Erfassung aller Daten wurde eine Einteilung der Patienten in verschiedene Untergruppen vorgenommen, um die Auswertung der Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten bzw. bestimmte Patientengruppen direkt miteinander vergleichen zu können.

Aus der folgenden Abbildung (Abb. 9) ist die Übersicht der Patienteneinteilung ersichtlich.

Zunächst wurden alle Patienten in zwei Gruppen geteilt: Patienten, die keine Blutprodukte erhalten haben und Patienten, denen Blutprodukte verabreicht wurden. In der zweiten Gruppe erfolgte dann die weitere Aufteilung, je nachdem, ob die Transfusionen bereits vor und/oder nach Sepsisbeginn oder nur nach der Diagnosestellung verabreicht wurden. Weitere Untergruppen wurden je nach verabreichtem Blutprodukt bzw. der Kombination aus verschiedenen Blutprodukten in beiden Gruppen gebildet. Da die Subgruppe „Nach Sepsis transfundiert“ von besonderem Interesse für diese Arbeit ist, wurde hier noch weiter unterteilt in die Gruppen „Bluter/Nicht-Bluter“ (s. o.) und nach Vorhandensein/Nichtvorhandensein kardialer Vorerkrankungen oder nicht.

2 Patienten und Methoden

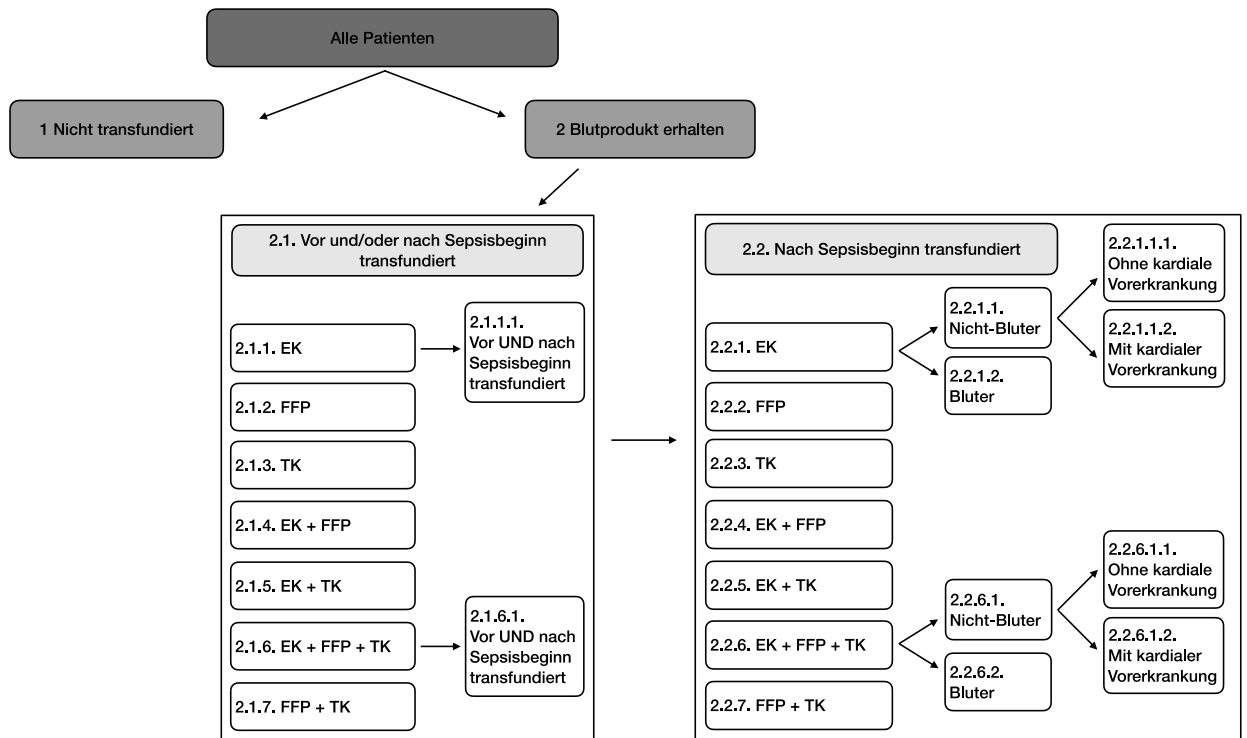


Abb. 9: Einteilung der Patientengruppen

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen „IBM SSPS Statistics 20.0“ und „RStudio“ (Version 1.1.423). Es wurden die Mittelwerte, die Mediane mit unterem (25 %) und oberem Quartil (75 %) und die Standardabweichungen (SD) berechnet.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für die Vergleiche unterschiedlicher Patientengruppen wurden folgende statistische Tests verwendet: Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Rangsummentest, T-Test und Fisher-Test. Um den zeitlichen Verlauf der Transfusionstrigger zu untersuchen, wurde der Korrelationstest durchgeführt.

2.6 Ethik

Ethikvotum und Einwilligung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Qualitätmanagementprojektes „Sepsisdialog“. Dazu existiert ein positives Votum der Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald (Reg.-Nr.: BB 133/10). Wegen der anonymen Datenauswertung, der retrospektiven Datenerfassung und dem beobachteten Charakter der Studien wurde auf eine informierte Einwilligung verzichtet.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wird stellvertretend für „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ die Bezeichnung „Sepsis“ verwendet. Dies dient der besseren Lesbarkeit des Abschnitts „Ergebnisse“.

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 2010 bis 2013 wurden insgesamt 614 Patienten mit Sepsis an der Universitätsmedizin Greifswald auf der chirurgischen oder internistischen Intensivstation behandelt. Wie in Abb. 10 zu erkennen, handelt es sich im Jahr 2010 um 137, im Jahr 2011 um 164, im Jahr 2012 um 171 und im Jahr 2013 um 142 Patienten. Im Durchschnitt werden ca. 154 Patienten mit Sepsis an der UMG pro Jahr versorgt.

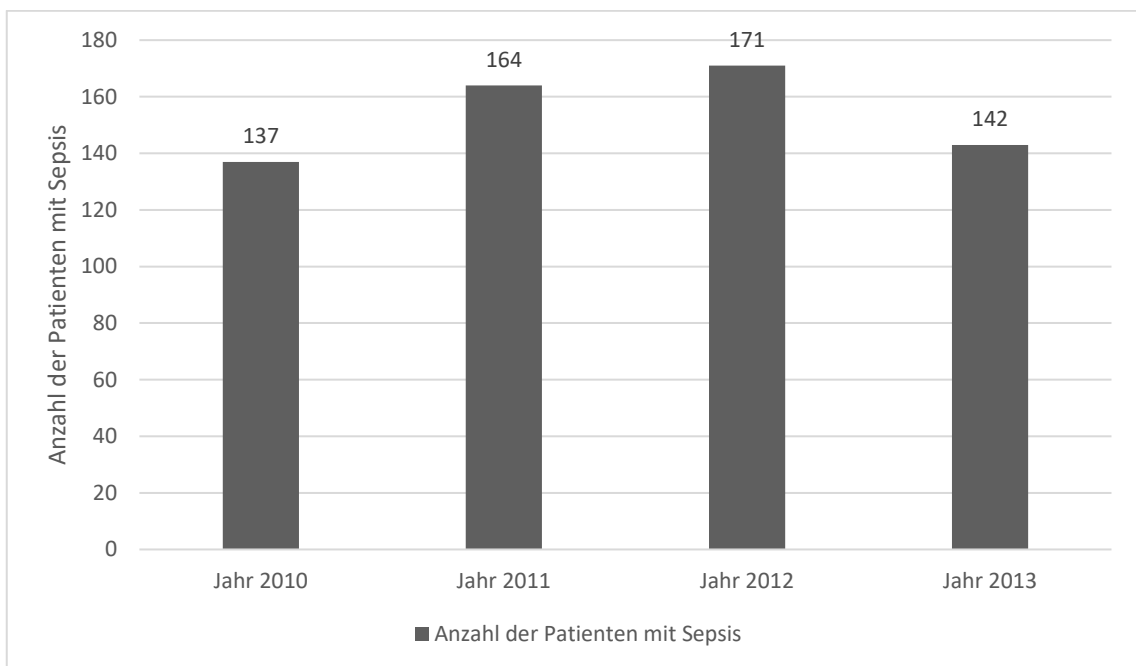


Abb. 10: Anzahl der Patienten mit Sepsis an der UMG in den Jahren 2010-2013

3 Ergebnisse

3.1.1 Demografische Daten

Von den 614 behandelten Patienten während des Observationszeitraums waren 228 Patienten weiblich (37,1 %) und 384 Patienten männlich (62,5 %). In zwei Fällen ist das Geschlecht unbekannt (0,3 %). Insgesamt waren die Patienten durchschnittlich 67,56 (Median 70,32 Jahre, SD: 13,16) Jahre alt. Bei den männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 66,43 (SD: 11,58) Jahre, bei den weiblichen Patienten 70,06 (SD: 13,88) Jahre.

3.1.2 Aufnahmegrund

Die Aufnahme der Patienten auf der Intensivstation erfolgte aus verschiedenen Indikationen. Dabei wurde zwischen einer chirurgischen Notfall-Indikation, einer internistischen oder chirurgisch geplanten Aufnahme unterschieden. Die Verteilung der Aufnahmeindikation ist in folgender Abb. 11 erkennbar. Über die Hälfte der Aufnahmen erfolgte aufgrund eines chirurgischen Notfalls (N=407; 66,3 %). In 175 Fällen (25,6 %) bestand eine internistische Aufnahmeindikation. Bei 50 Patienten (8,1 %) war ein chirurgischer Eingriff geplant und führte zur Aufnahme auf die Intensivstation.

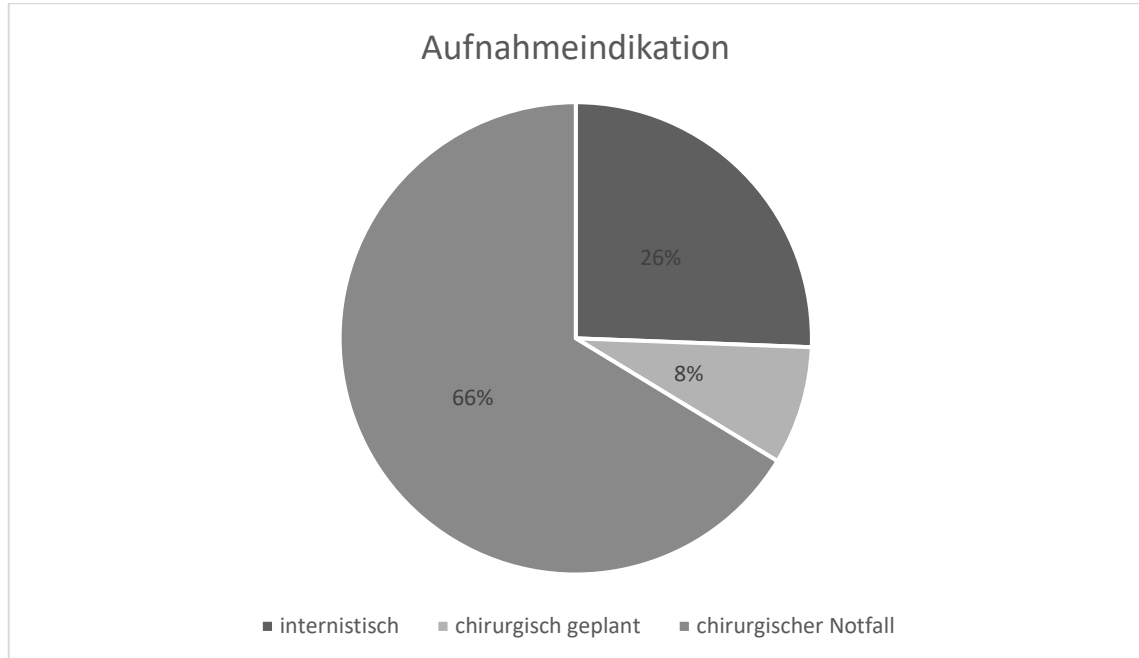


Abb. 11: Verteilung der Aufnahmeindikation auf der Intensivstation

3 Ergebnisse

3.1.3 Sepsisschwere

Wie in Abb. 12 erkennbar, hatten die Patienten in 150 Fällen (24,4 %) eine schwere Sepsis. Ein septischer Schock lag bei 462 Patienten (75,1 %) vor. In zwei Fällen ist die Sepsisschwere unbekannt.

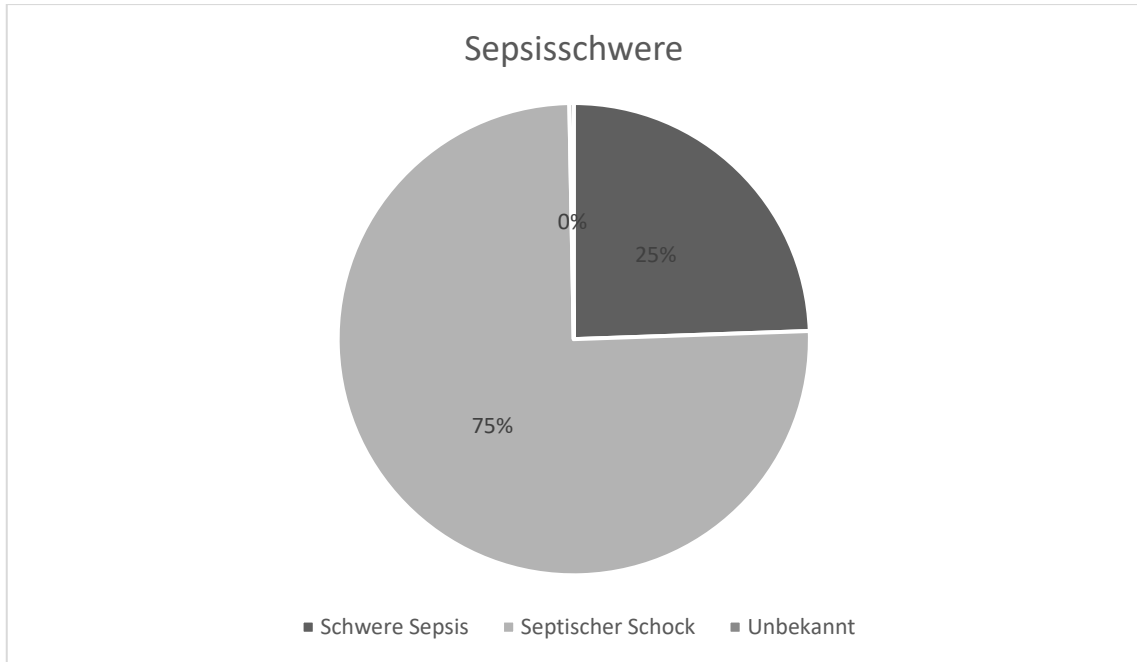


Abb. 12: Verteilung der Sepsisschwere

Alle Patienten wurden auf einer Intensivstation (chirurgisch oder internistisch) behandelt und der APACHE II Score bei 588 Patienten bestimmt. Bei 26 Patienten konnte der APACHE II Score aufgrund fehlender Primärdaten nicht ermittelt werden. Der durchschnittliche APACHE II Score war 20,04 (Median 19, SD: 7,354).

3.1.4 Fokus der Sepsis

Bei den behandelten Patienten konnten folgende Fokusse festgestellt werden: Abdomen, Pneumonie, Knochen- und Weichteile, Urogenitaltrakt, Gastrointestinaltrakt, Katheterinfektion, Thorax, primäre Bakteriämie (definiert als „Erregernachweis in der Blutkultur ohne Assoziation zu einer Infektion mit demselben Erreger an irgendeiner Körperstelle“ [49]), Zentrales Nervensystem, Endokarditis, andere respiratorische Ursachen, Trauma sowie unbekannte Ursachen. Aus der folgenden Tabelle 3 geht die Häufigkeit der einzelnen Sepsisherde hervor.

3 Ergebnisse

Tabelle 3: Häufigkeit der Sepsisherde

	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Abdomen	269	43,7
Pneumonie	144	23,4
Knochen- und Weichteile	44	7,2
Urogenitaltrakt	38	6,2
Unbekannt	37	6
Gastrointestinaltrakt	21	3,4
Katheterinfektion	20	3,3
Thorax	12	2
Primäre Bakteriämie	12	2
Zentrales Nervensystem	5	0,8
Endokarditis	5	0,8
Andere respiratorische Ursachen	3	0,5
Andere	3	0,5
Trauma	1	0,2

3.1.5 Liegedauer und Entlassungsgrund

Neben der Liegedauer (LOS) auf der Intensivstation und im Krankenhaus wurde auch die jeweilige Liegedauer ab Sepsisbeginn erfasst, da einige Patienten erst im Krankheitsverlauf zusätzlich an einer Sepsis erkrankten.

Wie aus der untenstehenden Tabelle 4 ersichtlich, betrug die Liegedauer auf der Intensivstation 17,02 Tage (Median 9,8; SD: 19,329). Ab Sepsisbeginn lagen die Patienten 15,72 Tage (Median 9,0; SD: 18,502) auf der Intensivstation. Im Krankenhaus verblieben die Patienten durchschnittlich 36,78 Tage (Median 28,8; SD: 30,618). Ab Sepsisbeginn ergab sich eine Liegedauer von 29,57 Tagen (Median: 22,30; SD: 27,843).

3 Ergebnisse

Tabelle 4: Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus

	LOS auf der Intensivstation	LOS auf der Intensivstation nach Sepsisbeginn	LOS im Krankenhaus	LOS im Krankenhaus nach Sepsisbeginn
Anzahl Tage Mittelwert	17,02	15,72	36,78	29,57
Median	9,8	9,0	28,8	22,3
Standardabweichung	19,329	18,502	30,618	27,843

Zu den möglichen Entlassungsgründen von der Intensivstation zählen die Verlegung auf die Normalstation, auf eine andere Intensivstation oder in ein anderes Krankenhaus und der Tod. Die Abb. 13 veranschaulicht die Entlassungsgründe von der Intensivstation. Es wurden 238 Patienten (38,7 %) auf die Normalstation, 134 Patienten (21,8 %) auf eine andere Intensivstation und 73 Patienten (11,9 %) in ein anderes Krankenhaus verlegt. 167 Patienten (27,2 %) verstarben auf der Intensivstation und bei zwei Patienten (0,3 %) ist der Entlassungsgrund unbekannt.

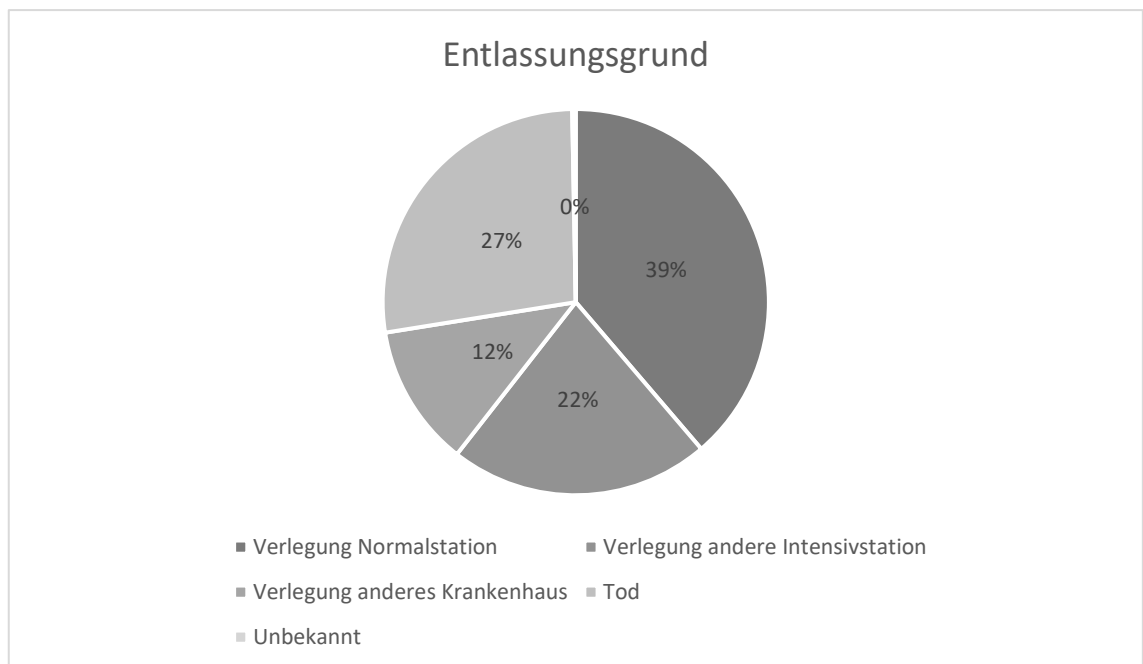


Abb. 13: Entlassungsgrund von der Intensivstation

Aus dem Krankenhaus entlassen wurden die Patienten entweder nach Hause, in ein anderes Krankenhaus oder sie verstarben im Krankenhaus (siehe Abb. 14).

3 Ergebnisse

Von den 614 Patienten wurden 255 Patienten (41,5 %) nach Hause entlassen. Die Verlegung in ein anderes Krankenhaus erfolgte in 148 Fällen (24,1 %). Im Krankenhaus verstorben sind 208 Patienten (33,8 %). Bei drei Patienten (0,5 %) ist der Entlassungsgrund unbekannt.

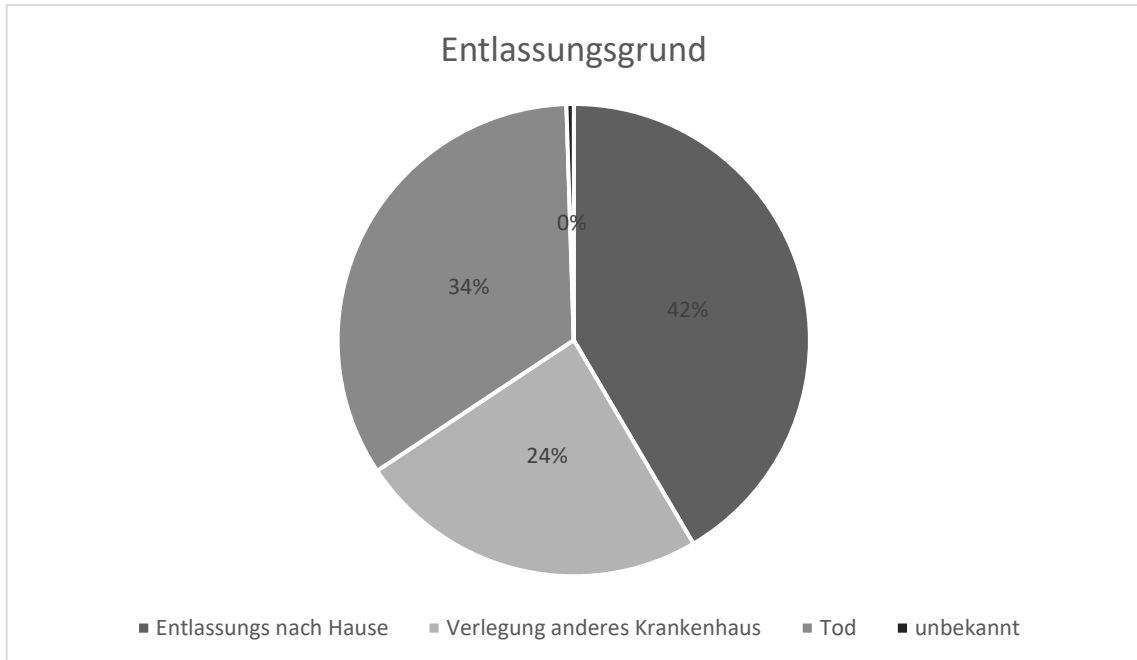


Abb. 14: Entlassungsgrund aus dem Krankenhaus

3.1.6 Letalität

Wie aus dem Abschnitt 3.1.5 hervorgeht, beträgt die Sterblichkeit der Sepsispatienten auf der Intensivstation 27,2 % und die Sterblichkeit im Krankenhaus 33,8 %.

Zusätzlich wurde die 28-Tage- und 90-Tage-Letalität bestimmt. Nach 28 Tagen lebten noch 412 Patienten (67,1 %), 176 Patienten (28,7%) waren verstorben. In 26 Fällen (4,2 %) ist die 28-Tage-Letalität unbekannt.

Nach 90 Tagen hatten 335 Patienten (54,6 %) überlebt und 248 Patienten (40,4 %) sind gestorben. Bei 31 Patienten (5,0 %) ist die 90-Tage-Letalität nicht bekannt.

3.1.7 Übersicht der Patientengruppen

Bereits in Abschnitt 2.4 wurde gezeigt, wie die Gruppeneinteilung der Patienten dieser Observationsstudie vorgenommen wurde. Aus der folgenden Abb. 15 geht hervor, wie viele Patienten jeder Gruppe zugeordnet werden konnten. Die Zahlen in Klammern im Text geben im Folgenden bis auf weiteres die jeweilige Gruppe an, um die es sich handelt und ist kursiv dargestellt.

Von besonderem Interesse sind die Gruppen „Nicht transfundiert“ (1) und „nach Sepsisbeginn transfundiert“ (2.2). Im Abschnitt 3.2 dieses Kapitels geht es bei transfundierten Patienten bis auf explizite Ausnahmen, die dann auch so beschrieben werden, um die Patienten, die nur nach Sepsis transfundiert wurden (2.2).

Insgesamt handelt es sich um 614 Patienten, von denen 124 Patienten (1) (20,2 %) zu keinem Zeitpunkt ein Blutprodukt erhalten haben. Dagegen bekamen 490 Patienten (2) (79,8 %) vor und/oder nach Sepsisbeginn mindestens ein Blutprodukt. Nur nach Sepsisbeginn transfundiert wurden 262 Patienten (2.2) (42,7 % aller Patienten; 53,5 % der transfundierten Patienten). Davon wurden 124 Patienten (2.2.1) nur mit EK transfundiert, 44 Patienten erhielten sowohl EK als auch FFP und TK (2.2.6). In der Patientengruppe, die nur EK erhalten hat, hatten zwölf Patienten ein Blutungsereignis (2.2.1.2). Das bedeutet, sie haben mehr als zwei EK in zwölf Stunden erhalten. Bei den Patienten in der Gruppe ohne Blutungsereignis (N=112) hatten 79 Patienten (2.2.1.1.1) keine kardiale Vorerkrankung.

3 Ergebnisse

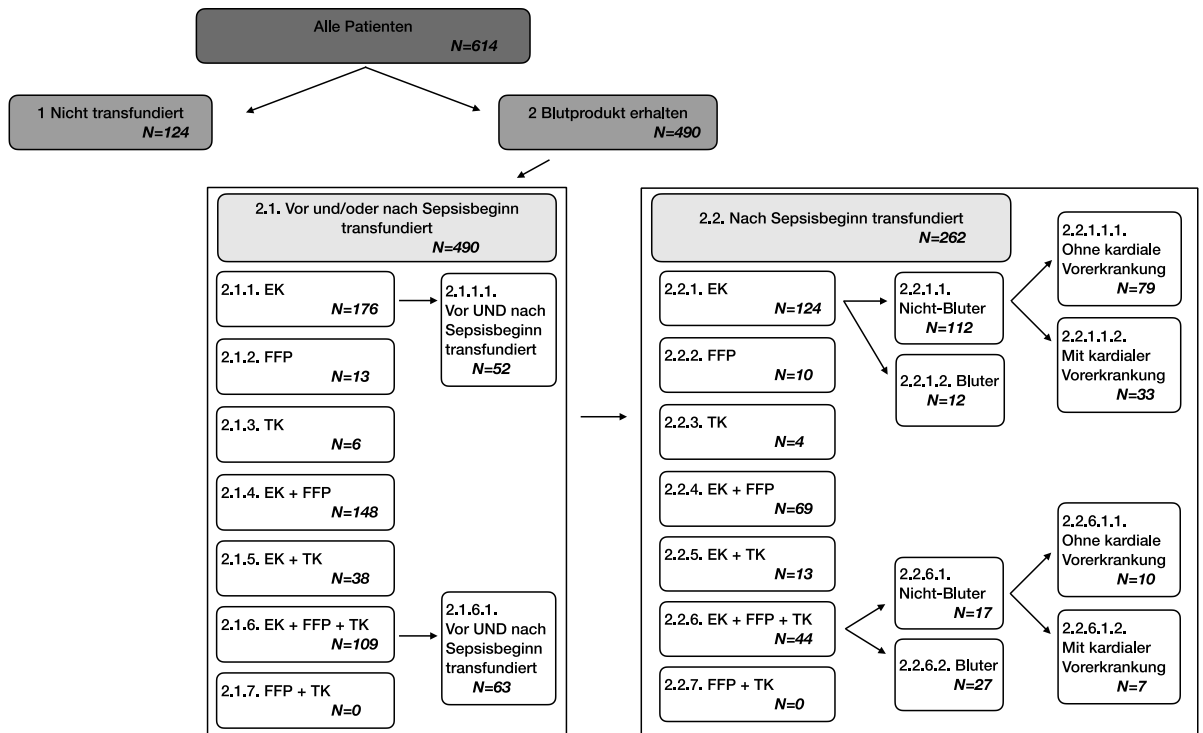


Abb. 15: Übersicht Patientengruppen mit Anzahl (N) der Patienten

3.1.8 Charakteristik einzelner Patientengruppen

Zur besseren Übersicht wurden in der folgenden Tabelle 5 die unterschiedlichen Charakteristika der Patientengruppen „nicht transfundiert“ (1), „vor und/oder nach Sepsis transfundiert“ (2.1) und „nach Sepsisbeginn transfundiert“ (2.2) zusammengefasst. Neben dem Alter, Geschlecht und der Krankheitsschwere geht es hierbei auch um den Aufnahmegrund auf die ITS und den Fokus der Sepsis. Weiterhin gehen aus der Tabelle die Werte der Outcome-Parameter wie Liegedauer auf der ITS und im Krankenhaus sowie die Krankenhaus-/28-Tage- und 90-Tage-Letalität hervor.

3 Ergebnisse

Tabelle 5: Charakteristik einzelner Patientengruppen

	Alle	Nicht-transfundierte Patienten (1)	Transfundierte Patienten (alle) (2.1)	Nur nach Sepsisbeginn transfundiert (2.2)
Anzahl (N)	614	124	490	262
Alter in Jahren	67,56 (SD 13,16)	66,94 (SD 13,25)	67,72 (SD 13,14)	67,35 (SD 13,39)
Geschlecht N (%)				
Weiblich	228 (37,1 %)	39 (31,5 %)	189 (38,6 %)	103 (39,3 %)
Männlich	384 (62,5 %)	85 (68,5 %)	299 (61 %)	158 (60,3 %)
Unbekannt	2 (0,3 %)	0	2 (0,4 %)	
APACHE II Score	20,04 (SD 7,35)	18,15 (SD 7,52)	20,51 (SD 7,24)	21,21 (SD 7,45)
Sepsisschwere N (%)				
Schwere Sepsis	150 (24,4 %)	33 (26,6 %)	117 (23,9 %)	64 (24,4 %)
Septischer Schock	462 (75,1 %)	91 (73,4 %)	371 (75,7 %)	197 (75,2 %)
Unbekannt N	2 (0,3 %)	0	2 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Aufnahmegrund N (%)				
Internistisch	157 (25,6 %)	52 (41,9 %)	105 (21,4 %)	72 (27,5 %)
Chirurgisch geplant	50 (8,1 %)	6 (4,8 %)	44 (9 %)	11 (4,2 %)
Chirurgisch Notfall	407 (66,3 %)	66 (53,2 %)	341 (69,6 %)	179 (68,3 %)
Fokus N (%)				
Primäre Bakteriämie	12 (2 %)	1 (0,8 %)	11 (2,2 %)	4 (1,5 %)
Pneumonie	144 (23,4 %)	43 (34,7 %)	101 (20,6 %)	58 (22,1 %)
Andere resp. Ursachen	3 (0,5 %)	0	3 (0,6 %)	0
Urogenitaltrakt	38 (6,2 %)	16 (12,9 %)	22 (4,5 %)	14 (5,3 %)
Abdomen	269 (43,7 %)	39 (31,5 %)	230 (37,5 %)	118 (45 %)
Knochen-/ Weichteile	44 (7,2 %)	7 (5,6 %)	37 (7,6 %)	26 (9,9 %)
Katheterinfektion	20 (3,3 %)	4 (3,2 %)	16 (3,3 %)	5 (1,9 %)
Zentrales Nervensystem	5 (0,8 %)	2 (1,6 %)	3 (0,6 %)	2 (0,8 %)
Endokarditis	5 (0,8 %)	2 (1,6 %)	3 (0,6 %)	3 (1,1 %)
Gastrointestinaltrakt	21 (3,4 %)	3 (2,4 %)	18 (3,7 %)	9 (3,4 %)
Trauma	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)
Thorax	12 (2 %)	3 (2,4 %)	9 (1,8 %)	5 (1,9 %)
andere	3 (0,5 %)	1 (0,8 %)	2 (0,4 %)	0
unbekannt	37 (6 %)	3 (2,4 %)	34 (6,9 %)	1 (0,4 %)
Kardiale Vorerkrankungen N (%)				
keine	436 (71 %)	92 (74,2 %)	344 (70,2 %)	184 (70,2 %)
Myokardinfarkt	63 (10,3 %)	14 (11,3 %)	49 (10 %)	29 (11,1 %)
Herzinsuffizienz	94 (15,3 %)	12 (9,7 %)	82 (16,7 %)	43 (16,4 %)
beides	21 (3,4 %)	6 (4,8 %)	15 (3,1 %)	6 (2,3 %)
Beatmete Patienten N (%)	514 (83,7 %)	98 (79 %)	416 (84,9 %)	221 (84,4 %)
Dialysepatienten N (%)	45 (7,3 %)	2 (1,6 %)	43 (8,8 %)	22 (8,4 %)
LOS auf ITS (Tage)	17,02 (SD 19,33)	9,13 (SD 13,20)	19,02 (SD 20,12)	18,09 (SD 21,18)
ITS-Entlassungsgrund N (%)				
Tod	167 (27,2 %)	31 (25 %)	136 (27,8 %)	60 (22,9 %)
Verlegung Station	238 (38,7 %)	52 (41,9 %)	186 (38 %)	98 (37,4 %)
Verlegung andere ITS	134 (21,8 %)	15 (12,1 %)	119 (24,3 %)	75 (29,6 %)
Verlegung anderes KH	73 (11,9 %)	26 (21 %)	47 (9,6 %)	28 (10,7 %)
unbekannt	2 (0,3 %)	0	2 (0,4 %)	1 (0,4 %)
LOS im Krankenhaus (Tage)	36,78 (SD 30,62)	18,89 (SD 16,42)	41,31 (SD 31,71)	38,41 (SD 32,18)
KH Entlassungsgrund N (%)				
Tod	208 (33,8 %)	36 (29 %)	172 (35,1 %)	75 (28,6 %)
Entlassung nach Hause	255 (41,5 %)	59 (47,6 %)	196 (40 %)	113 (43,1 %)
Verlegung anderes KH	148 (24,1 %)	29 (23,4 %)	119 (24,3 %)	72 (27,5 %)
Krankenhausletalität N (%)	208 (33,8 %)	36 (29 %)	172 (35,1 %)	75 (28,6 %)
28-Tage-Letalität N (%)	176 (28,6 %)	38 (30,6 %)	138 (28,2 %)	64 (24,4 %)
90-Tage-Letalität N (%)	248 (40,3 %)	44 (35,5 %)	204 (41,6 %)	90 (34,4 %)

3.2 Praxis der Transfusion von Blutprodukten

3.2.1 Anzahl der Patienten

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 614 Patienten in den Jahren 2010-2013 eingeschlossen. Davon erhielten 490 Patienten (79,8 %) ein Blutprodukt, 124 Patienten (20,2 %) wurden während des Beobachtungszeitraums nicht transfundiert. Da es um die Praxis der Transfusion von Blutprodukten bei septischen Patienten geht, werden nur die Patienten genauer betrachtet, die erst nach Sepsisbeginn ein Blutprodukt erhalten haben.

Hierbei handelt es sich um 262 Patienten (42,7 %), denen nach Diagnosestellung ein Blutprodukt transfundiert wurde. Innerhalb dieser Patientengruppe aus 262 Patienten erhielten 247 Patienten (247/262 Patienten = 94,3 %) mindestens ein EK, 123 Patienten (123/262 Patienten = 46,9 %) mindestens ein FFP und 62 Patienten (62/262 Patienten = 23,7 %) mindestens ein TK. Die Verteilung der Anzahl der transfundierten Patienten wird in Abb. 16 deutlich.

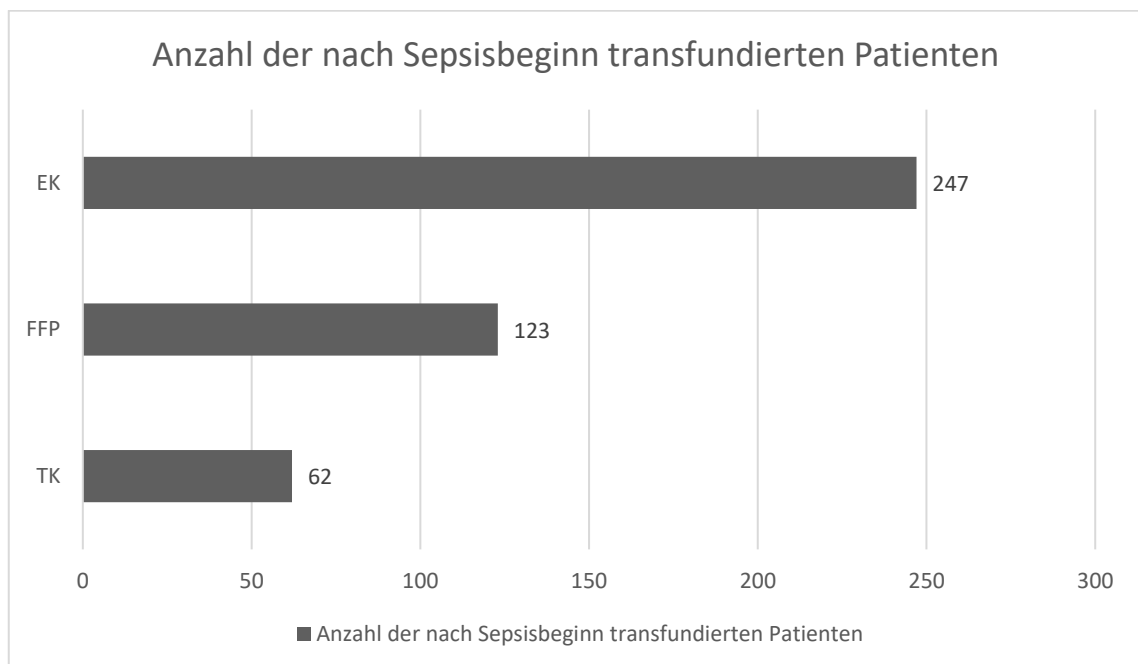


Abb. 16: Anzahl der nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten

490 Patienten erhielten vor und/oder nach Sepsisbeginn Blutprodukte. Da die detaillierte Datenerhebung dieser Studie erst mit Sepsisbeginn anfängt, wurden die vor Sepsisbeginn transfundierten Patienten aus der genauen Analyse ausgeschlossen und nur numerisch erfasst. Die Gabe der Blutprodukte vor Sepsisbeginn bezieht sich auf den jeweiligen aktuellen Krankenhausaufenthalt.

3 Ergebnisse

3.2.2 Anzahl der Blutprodukte

In der Gruppe (2.2) wurden während des Studienzeitraums insgesamt 1.849 EK, 1.357 FFP und 246 TK verabreicht. Zusammen wurden nach Sepsisbeginn 3.452 Blutprodukte transfundiert.

Wenn man die Gesamtzahl der transfundierten Blutprodukte betrachtet, so wurden vor und/oder nach Sepsisbeginn 3.437 EK, 2.662 FFP und 550 TK transfundiert. Insgesamt wurden vor und/oder nach Sepsisbeginn 6.649 Blutprodukte verabreicht.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten, denen EK transfundiert wurden, nach Sepsisbeginn 7,8 EK (SD 7,4 EK). Wurde FFP verabreicht, so waren es ca. 12,0 FFP/Patient (SD 18,2 FFP). Bezogen auf TK ergibt sich eine durchschnittliche Anzahl von 4,3 TK/Patient (SD 5,0 TK). Die Abb. 17 zeigt eine Übersicht der Anzahl der transfundierten Blutprodukte.

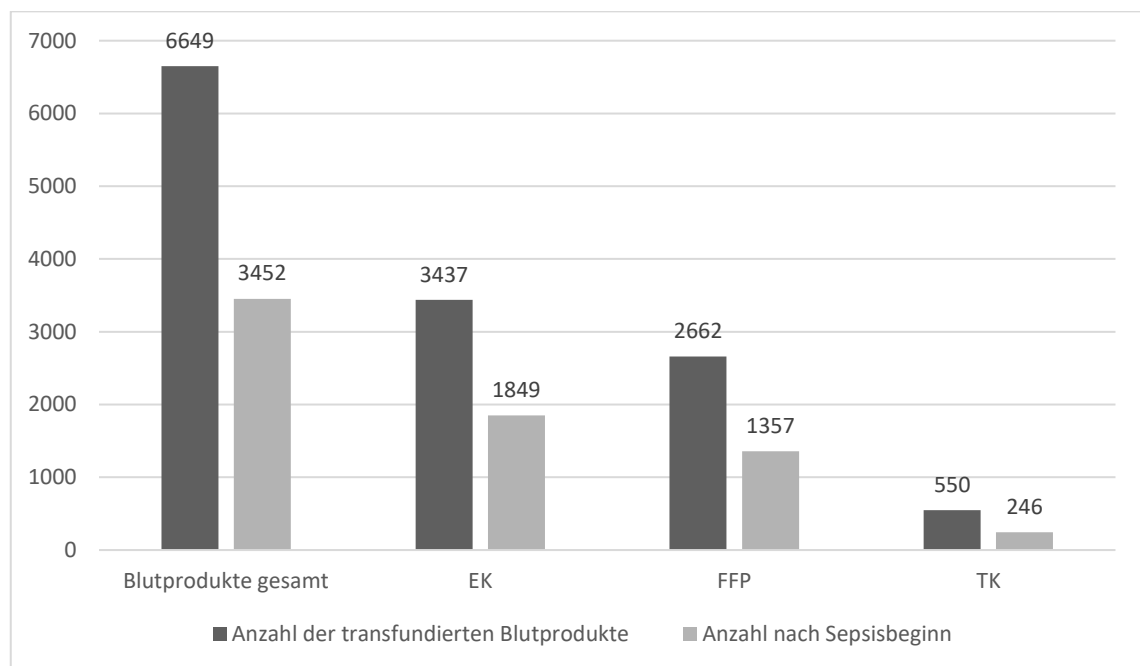


Abb. 17: Anzahl der transfundierten Blutprodukte im Observationszeitraum 2010-2013

3.2.3 Transfusionstrigger im untersuchten Zeitraum

Vor der Transfusion eines Blutproduktes wurde im Rahmen dieser Studie der jeweilige Transfusionstrigger, wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, erhoben. Es wurden nur die Transfusionstrigger der Patienten erfasst, die nach Sepsisbeginn ein Blutprodukt erhalten haben.

Der Transfusionstrigger für die EK-Transfusion ist der Hb-Wert. Der mittlere Hb-Wert über den gesamten Zeitraum betrug 5,1 mmol/l (SD 0,47). Die Ergebnisse der Mittelwerte (MWHb) der Hb-Werte sind in der Abb. 18 dargestellt.

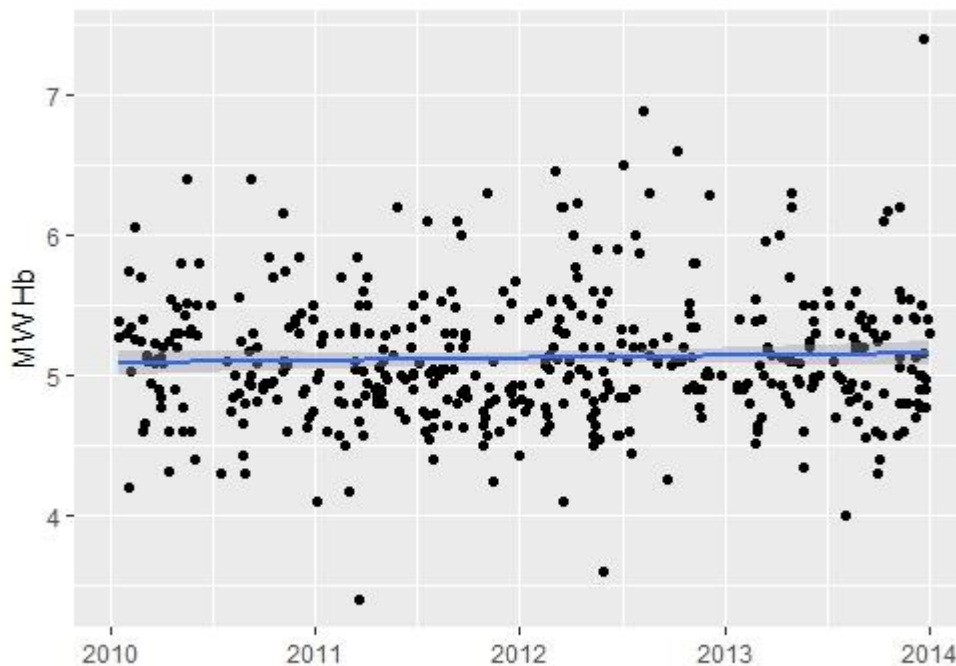


Abb. 18: Verteilung der Hb-Werte als Transfusionstrigger für EK

In der Auswertung wurde neben der Betrachtung der gesamten Patientengruppe noch unterschieden, ob bei dem Patienten eine kardiale Vorerkrankung vorlag oder nicht. Zur besseren Übersicht wurden in dem Fall die Mittelwerte der Hb-Werte pro Quartal berechnet und in der unteren Abb. 19 dargestellt. Es wurde untersucht, ob es zwischen den Patienten ohne oder mit kardiale(r) Vorerkrankung unterschiedliche Transfusionstrigger gab. Anhand der vorliegenden Daten konnte kein Unterschied festgestellt werden. In beiden Gruppen konnten gleiche Hb-Werte gemessen werden.

3 Ergebnisse

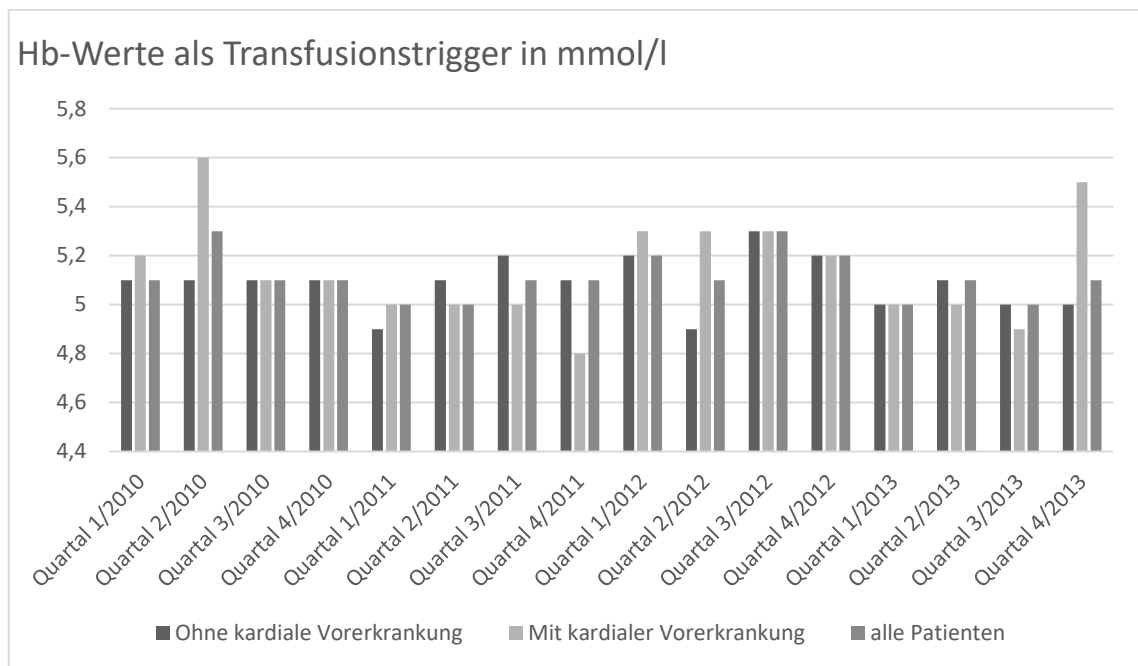


Abb. 19: Hb-Werte bei Patienten ohne und mit kardiale(r) Vorerkrankung

Für die Gabe von FFP wurde bei der Datenerfassung der Quick- sowie INR- Wert untersucht. Bei beiden Werten finden sich, wie in den Abb. 20 und Abb. 21 erkennbar, größere Unterschiede zwischen den Werten. Der mittlere Quickwert (MWQuick) in dem gesamten Zeitraum beträgt 61,2 % (SD 21,7). Ähnliche Unterschiede finden sich auch beim INR-Wert, wobei der Mittelwert (MWINR) über die Zeit 1,4 (SD 0,43) misst.

3 Ergebnisse

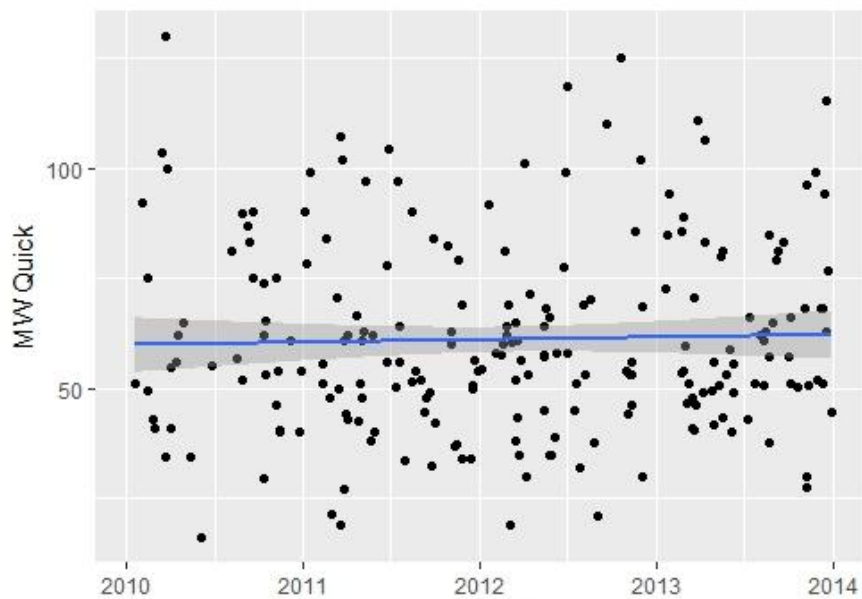


Abb. 20: Quick-Werte als Transfusionstrigger für FFP

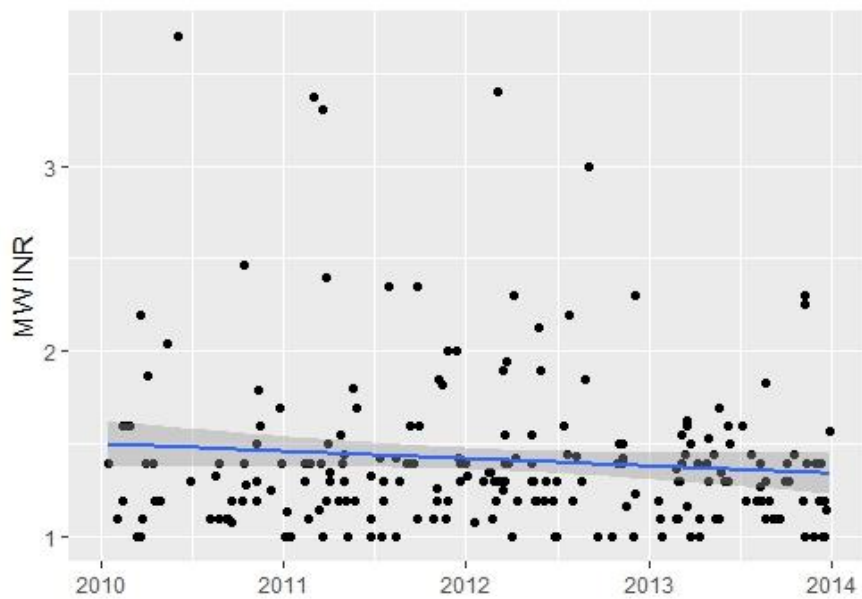


Abb. 21: INR-Werte als Transfusionstrigger für FFP

Die Thrombozytenwerte als Transfusionstrigger für die Verabreichung von TK zeigen ebenfalls Unterschiede zwischen den Werten. Der mittlere Thrombozytenwert (MWWThrombos) über den Studienzeitraum ist 102,5 Gpt/l (SD

3 Ergebnisse

121,6). Wie in Abb. 22 sichtbar, haben sich die Thrombozytenwerte im Studienzeitraum nicht geändert.

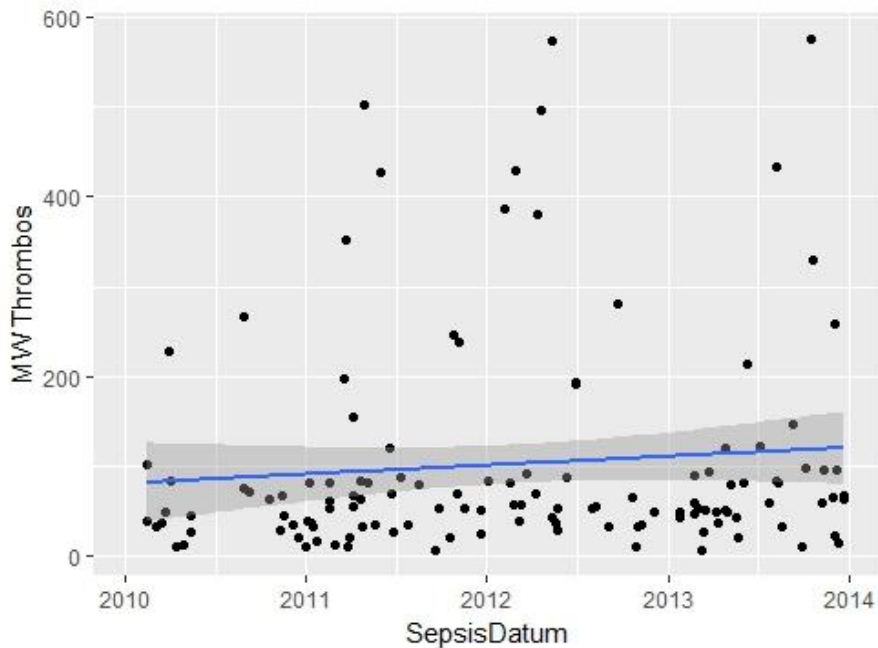


Abb. 22: Thrombozyten-Werte als Transfusionstrigger für TK

3.2.4 Vergleich niedrigerer und höherer Hb-Wert

Die SSC empfiehlt aktuell (2021) bezüglich der Transfusion von EK ein restriktives Transfusionsmanagement. Als Richtwert dafür wird ein Hb-Wert von $\leq 7\text{g/dl}$ bzw. $\leq 4,4\text{ mmol/l}$ genannt und gilt nur, wenn keine Myokardischämie, schwere Hypoxämie oder akute Blutung vorliegen. In der Empfehlung wird zusätzlich erwähnt, dass in die Entscheidung für oder gegen eine Transfusion der klinische Zustand des Patienten mit einfließen soll.

Es folgt ein Vergleich der Patienten, die vor einer Bluttransfusion einen niedrigeren (Hb-Wert $\leq 4,4\text{ mmol/l}$) bzw. einen höheren (Hb-Wert $> 4,4\text{ mmol/l}$) aufwiesen. Vergleichsparameter waren hierbei zum einen Outcomeparameter wie Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie 28- und 90-Tage-Letalität. Weiterhin wurde das Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen untersucht.

Wie in der Tabelle 6 erkennbar, wurden elf Patienten mit einem mittleren Hb-Wert $\leq 4,4\text{ mmol/l}$ transfundiert. Dagegen hatten 236 Patienten bei Transfusion einen Hb-Wert $> 4,4\text{ mmol/l}$. Letztere Patientengruppe hatte einen niedrigeren APACHE-II-Score mit 21,00 (vs. 23,30). Die Liegedauer der Patienten mit

3 Ergebnisse

niedrigerem Transfusionstrigger war sowohl auf der ITS (8,24 vs. 19,21 Tage) als auch im Krankenhaus (24,54 vs. 39,52 Tage) kürzer. Bei der Krankenhaus- (27,3 % vs. 28 %), 28-Tage- (27,3 % vs. 22,9 %) und 90-Tage- (27,3 % vs. 33,9 %) Letalität beider Gruppen konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 6: Vergleich unterschiedlicher Hb-Werte (N = Anzahl der Patienten)

	Patienten nach Sepsisbeginn mit Hb-Wert \leq 4,4 mmol/l transfundiert N=11	Patienten nach Sepsisbeginn mit Hb-Wert $>$ 4,4 mmol/l transfundiert N=236	Signifikanz p
Alter in Jahren	63,02 (SD 17,36)	67,76 (SD 12,87)	0,3901
Geschlecht N (%)			0,3687
Weiblich	6 (54,5 %)	90 (38,1 %)	
Männlich	5 (45,6 %)	145 (61,4 %)	
Unbekannt	0	1 (0,5 %)	
APACHE II Score	23,30 (SD 8,96)	21,00 (SD 7,31)	0,4425
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,1857
Keine	11 (100 %)	161 (68,2 %)	
Myokardinfarkt	0	27 (11,4 %)	
Herzinsuffizienz	0	42 (17,8 %)	
Beides	0	6 (2,5 %)	
LOS auf ITS in Tagen	8,24 (SD 8,89)	19,21 (SD 21,04)	0,0022
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	24,54 (SD 15,71)	39,52 (SD 31,58)	0,0113
Krankenhausletalität N (%)	3 (27,3 %)	66 (28 %)	0,4360
28-Tage-Letalität N (%)	3 (27,3 %)	54 (22,9 %)	0,8474
90-Tage-Letalität N (%)	3 (27,3 %)	80 (33,9 %)	0,9044
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	4,15 (SD 0,34)	5,17 (SD 0,43)	0,0000

Bei einem Transfusionstrigger von \leq 4,4 mmol/l konnte eine signifikant verkürzte ITS- und Krankenhaus-Liegedauer gegenüber den Patienten, die bei einem Hb-Wert $>$ 4,4 mmol/l transfundiert wurden, festgestellt werden.

3.2.5 Anzahl der Blutprodukte im Krankheitsverlauf

In der Observationsstudie wurde auch erfasst, zu welchem Zeitpunkt ab Sepsisbeginn die Patienten die Blutprodukte erhalten haben. Unterteilt wurden hierbei die ersten vier Wochen nach Sepsisbeginn: Woche 1 (Tag 0-7), Woche 2 (Tag 8-14), Woche 3 (Tag 15-21) und Woche 4 (Tag 22-28).

3 Ergebnisse

In der ersten Woche wurden 196 Patienten insgesamt 955 EK (durchschnittlich 4,9 EK/Patient) transfundiert. In der zweiten Woche verabreichte man 126 Patienten 416 EK (durchschnittlich 3,3 EK/Patient). Insgesamt 300 EK erhielten 91 Patienten in der dritten Woche (durchschnittlich 3,3 EK/Patient). Während der vierten Woche bekamen noch 57 Patienten 190 EK (durchschnittlich 3,3 EK/Patient). In der Abb. 23 wird die Anzahl der transfundierten EK während des Krankheitsverlaufes deutlich.

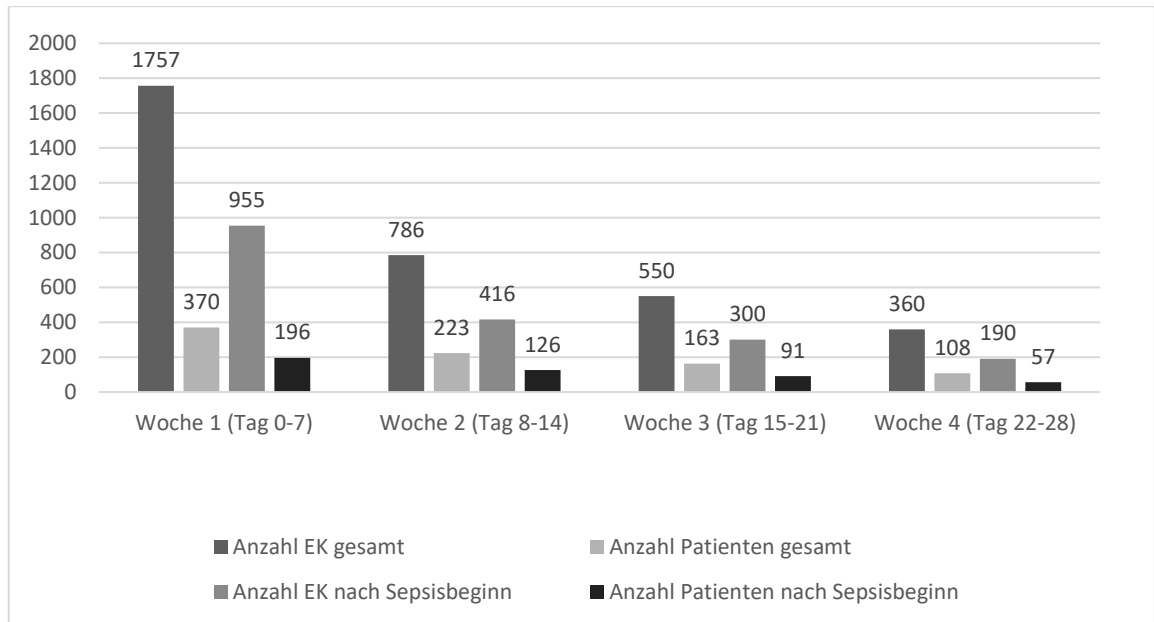


Abb. 23: Anzahl der EK und transfundierten Patienten während des Krankheitsverlaufes

Bezüglich der Transfusion von FFP zeigt sich eine ähnliche Tendenz. Die Verabreichung von FFP erfolgte in der ersten Woche bei 111 Patienten. Insgesamt waren es 1.039 FFP (durchschnittlich 9,4 FFP/ Patient). In der zweiten Woche erhielten 18 Patienten 130 FFP (durchschnittlich 7,2/Patient). 104 FFP wurden in der dritten Woche zwölf Patienten transfundiert (durchschnittlich 8,7 FFP/Patient). In der letzten Woche erhielten elf Patienten 84 FFP (durchschnittlich 7,6 FFP/ Patient). Der Abfall der Anzahl der transfundierten FFP ab der zweiten Woche ist hier, wie in der Abb. 24 erkennbar, wesentlich deutlicher als bei den EK. Allerdings bekamen die Patienten im Durchschnitt mehr FFP als EK.

3 Ergebnisse

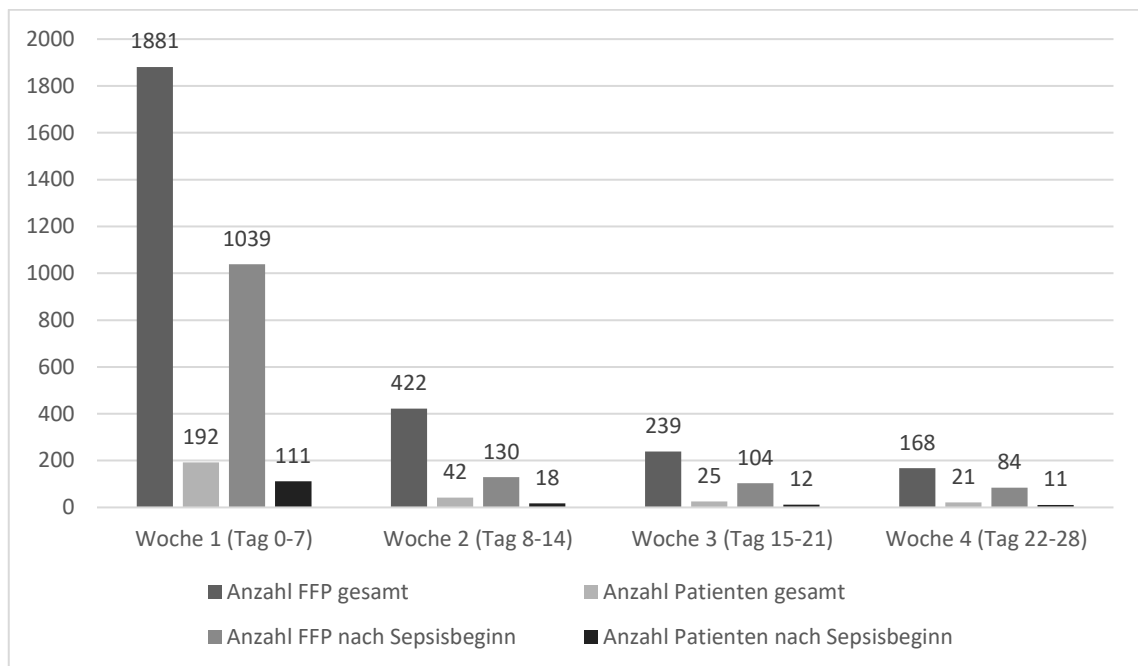


Abb. 24: Anzahl der FFP und transfundierten Patienten während des Krankheitsverlaufes

Ähnlich wie die Übersicht bei den FFP zeigt sich auch der Verlauf der Anzahl der Transfusion von TK: In der ersten Woche erhielten 50 Patienten 176 TK (durchschnittlich 3,5 TK/ Patient). Die Woche darauf waren es 34 TK, die 16 Patienten verabreicht wurden (2,1 TK/ Patient). In der dritten Woche bekamen 10 Patienten insgesamt 25 TK (durchschnittlich 2,5/Patient). In der vierten Woche erfolgte die Transfusion von 11 TK bei 4 Patienten (durchschnittlich 2,8 TK/ Patient). Wie in der Abb. 25 erkennbar, ist der deutliche Rückgang der Anzahl der transfundierten TK dem Rückgang der transfundierten FFP im Krankheitsverlauf ähnlich, auch wenn insgesamt deutlich mehr FFP als TK verabreicht wurden. Die Anzahl der transfundierten Patienten ist bei den EK und FFP ebenfalls wesentlich höher.

3 Ergebnisse

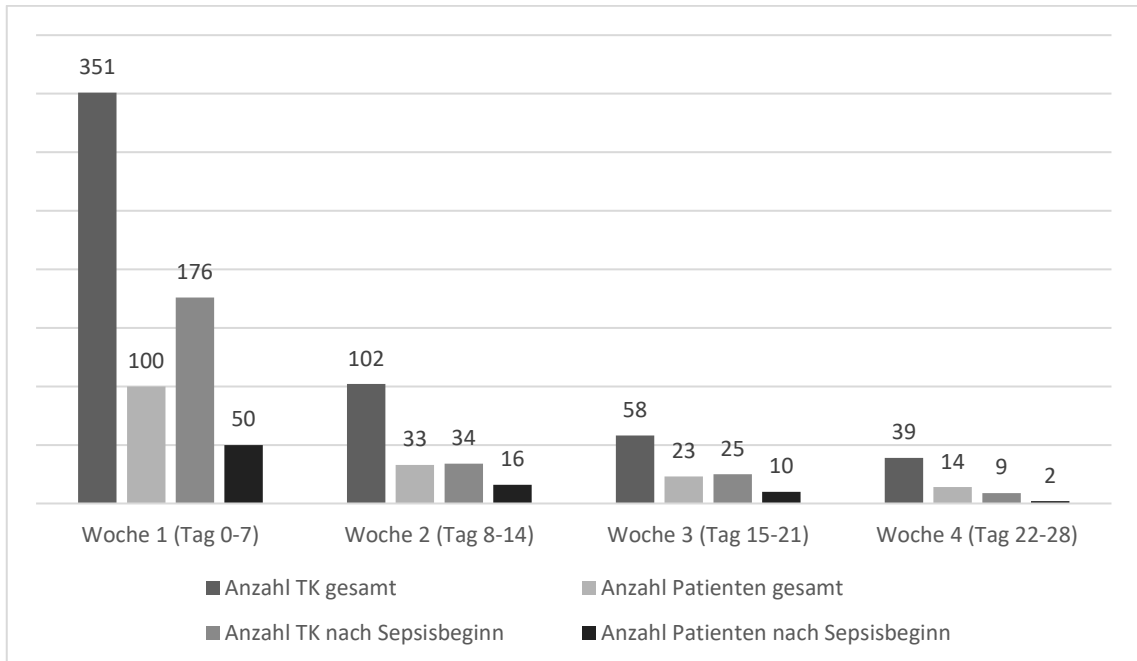


Abb. 25: Anzahl der TK und transfundierten Patienten während des Krankheitsverlaufes

3.2.6 Auswirkung der Anzahl der transfundierten EK

Einige Patienten haben mehr (> 8 EK), andere nur 1-2 EK im Krankheitsverlauf erhalten. Um zu untersuchen, ob die Anzahl der EK eine Auswirkung auf die Outcomeparameter wie Liegedauer und Sterblichkeit hat, wurde die Gruppe (2.2) in zwei Untergruppen unterteilt: Patienten, die ≤ 8 EK erhielten und Patienten, denen > 8 EK transfundiert wurden. Wie aus der Tabelle 7 deutlich wird, unterscheidet sich die Liegedauer auf ITS (13,92 bei ≤ 8 EK vs. 29,52 Tage) bzw. im Krankenhaus (31,87 bei ≤ 8 EK vs. 53,44 Tage) zwischen den beiden Gruppen deutlich. Sowohl die Krankenhaus- (25,2 % vs. 41,3 %), als auch die 28-Tage- (23 % vs. 32 %) und 90-Tage- (30,6 % vs. 46,7 %) Letalität ist in der Gruppe der Patienten, die > 8 EK erhalten haben, höher, jedoch nicht statistisch signifikant. Diese Gruppe (> 8 EK) hatte einen höheren APACHE-II-Score (20,26 vs. 23,00). Die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit ≤ 8 EK mit 222 Patienten (vs. 75 Patienten) war höher. Der Transfusionstrigger war bei Patienten, die ≤ 8 EK erhielten, niedriger (Hb-Wert 4,7 vs. 5,10 mmol/l).

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich Patienten je nach EK-Anzahl (N = Anzahl der Patienten)

	Patienten mit ≤ 8 EK nach Sepsisbeginn N=222	Patienten mit > 8 EK nach Sepsisbeginn N=75	Signifikanz p
Alter in Jahren	68,49 (SD 14,15)	65,70 (SD 11,77)	0,0948
Geschlecht N (%)			0,4025
Weiblich	90 (40,5 %)	25 (33,3 %)	
Männlich	130 (58,6 %)	50 (66,7 %)	
Unbekannt	2 (0,9 %)	0	
APACHE II Score	20,26 (SD 7,24)	23,00 (SD 7,55)	0,0100
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,6491
Keine	156 (70,3 %)	52 (69,3 %)	
Myokardinfarkt	26 (11,7 %)	6 (8 %)	
Herzinsuffizienz	35 (15,8 %)	14 (18,7 %)	
Beides	5 (2,3 %)	3 (4 %)	
LOS auf ITS in Tagen	13,92 (SD 14,05)	29,52 (SD 29,85)	0,0000
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	31,87 (SD 23,09)	53,44 (SD 43,39)	0,0001
Krankenhausletalität N (%)	56 (25,2 %)	31 (41,3 %)	0,0621
28-Tage-Letalität N (%)	51 (23 %)	24 (32 %)	0,2607
90-Tage-Letalität N (%)	68 (30,6 %)	32 (46,7 %)	0,0839
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	4,7 (SD 1,51)	5,10 (SD 0,44)	0,0006

Die Patienten, denen im Krankheitsverlauf weniger als acht EK verabreicht wurden, hatten einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score und eine signifikant kürzere Liegedauer auf der ITS und im Krankenhaus. Sie erhielten bei einem signifikant niedrigeren Hb-Wert weniger EK.

3.3 Patientengruppen im Vergleich

Die 614 Patienten der Studie wurden wie in Abschnitt 2.4 in verschiedene Gruppen unterteilt, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Weiterhin sollte der Einfluss von Faktoren wie dem Vorhandensein einer kardialen Vorerkrankung oder auch das Vorliegen eines akuten Blutungsereignisses überprüft werden. Als Vergleichsparameter wurden neben dem Alter und Geschlecht auch der APACHE-II-Score, die kardialen Vorerkrankungen, die Liegedauer (auf ITS und KH) und die Krankenhaus-/28-Tage- und 90-Tage-Letalität gewählt. Wenn zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, die beide Blutprodukte erhalten haben, dann wurde zusätzlich der entsprechende Transfusionstrigger ermittelt. Jeder Vergleich wird zur besseren Übersicht in einer Tabelle zusammengefasst. Die jeweilige Patientengruppe wird mit der entsprechenden Nummer in Klammern angegeben (siehe Übersicht Abschnitt 3.1.7, Seite 46).

3 Ergebnisse

3.3.1 Vergleich nicht transfundierter mit transfundierten Patienten

Eine Transfusion von Blutprodukten erfolgte im Observationszeitraum bei 490 von 614 Patienten (79,8 %), 124 Patienten (20,2 %) erhielten keine Transfusion. Wie oben beschrieben, wurden die transfundierten Patienten in verschiedene Untergruppen aufgeteilt und jeweils mit den nicht transfundierten Patienten verglichen.

Vergleich nicht transfundierter (1) mit transfundierten (2.1) Patienten

In der Gruppe der Patienten, die keine Transfusion erhalten haben (1), sind 124 Patienten, wogegen die zweite Gruppe 490 Patienten (2.1) umfasst. Der APACHE-II-Score unterscheidet sich in beiden Gruppen (18,15 vs. 20,51; $p=0,0025$). Ebenso die Liegedauer auf ITS (9,13 vs. 19,02 Tage; $p=0,0000$) und im KH (18,89 vs. 41,31 Tage; $p=0,0000$) zeigt einen Unterschied. Die Sterblichkeit zeigt sich in der Gruppe (1) bzgl. der Krankenhausletalität (29 % vs. 35,1 %) sowie der 90-Tage-Letalität (35,5 % vs. 41,6 %) niedriger. Dahingegen ist die 28-Tage-Sterblichkeit höher als in Gruppe (2.1) (30,6 % vs. 28,2 %). In beiden Gruppen sind die kardialen Vorerkrankungen ähnlich häufig vorhanden.

Tabelle 8: Vergleich der Gruppen (1) und (2.1) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Patienten, die Blutprodukt erhalten haben (2.1) N=490	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	67,72 (SD 13,14)	0,5617
Geschlecht N (%)			0,2460
Weiblich	39 (31,5 %)	189 (38,6 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	299 (61,0 %)	
unbekannt	0	2 (0,4 %)	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	20,51 (SD 7,24)	0,0025
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,2109
keine	92 (74,2 %)	344 (70,2 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	49 (10 %)	
Herzinsuffizienz	12 (9,7 %)	82 (16,7 %)	
beides	6 (4,8 %)	15 (3,1 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	19,02 (SD 20,12)	0,0000
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	41,31 (SD 31,71)	0,0000
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	172 (35,1 %)	0,3564
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	138 (28,2 %)	0,4123
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	204 (41,6 %)	0,1820

Die nicht transfundierten Patienten haben gegenüber den Patienten, die ein Blutprodukt erhalten haben, einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score und eine signifikant kürzere Liegedauer sowohl auf der ITS als auch im Krankenhaus.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK (2.2.1) erhalten haben

Die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen ist mit 124 Patienten gleich. Die Liegedauer auf ITS (9,13 vs. 18,01 Tage; $p=0,0000$) und im Krankenhaus (18,89 vs. 39,48 Tage; $p=0,0000$) zeigte einen Unterschied zugunsten der nicht transfundierten Patienten. Sowohl die Krankenhausletalität (29 % vs. 15,3 %) als auch die 28-Tage- (30,6 % vs. 10,5 %) und 90-Tage- (35,5 % vs. 21,8 %) ist bei Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben (2.2.1) geringer. In beiden Gruppen sind die kardialen Vorerkrankungen ähnlich häufig vorhanden.

Tabelle 9: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.1) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N= 124	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben (2.2.1) N= 124	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	68,51 (SD 13,76)	0,3626
Geschlecht N (%)			0,3504
Weiblich	39 (31,5 %)	47 (37,9 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	77 (62,1 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	19,65 (SD 6,44)	0,1004
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,3042
Keine	92 (74,2 %)	89 (71,8 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	14 (11,3 %)	
Herzinsuffizienz	2 (9,7 %)	19 (15,3 %)	
Beides	6 (4,8 %)	2 (1,6 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	18,01 (SD 17,22)	0,0000
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	39,48 (SD 27,23)	0,0000
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	19 (15,3 %)	0,0491
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	13 (10,5 %)	0,0008
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	27 (21,8 %)	0,0693

Die Liegedauer der Patienten, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben, ist gegenüber den nicht transfundierten Patienten signifikant länger. Jedoch ist die Krankenhaus- und 28-Tage-Letalität bei den nicht transfundierten Patienten signifikant höher. Die 90-Tage-Letalität zeigt die gleiche Tendenz, ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und FFP (2.2.4) erhalten haben

Es wurden 69 Patienten im Studienzeitraum mit EK und FFP transfundiert (2.2.4). Dem gegenüber stehen 124 nicht transfundierte Patienten (1). Auch hier gibt es zwischen den Gruppen keinen Unterschied in der Altersstruktur (66,94 vs. 65,08 Jahre). Der APACHE-II-Score (18,15 vs. 21,91) ist in der Gruppe der transfundierten Patienten höher. In Gruppe (2.2.4) sind im Verhältnis mehr weibliche Patienten vertreten (31,5 % vs. 46,4 %). Die Liegedauer sowohl auf ITS (9,13 vs. 18,81 Tage) als auch im Krankenhaus (18,89 vs. 42,27 Tage) unterscheidet sich. Gegenüber Gruppe (1) findet sich eine leicht erhöhte Krankenhaus- (29 % vs. 37,7 %), 28-Tage- (30,6 % vs. 31,9 %) und 90-Tage- (35,5 % vs. 42 %) Sterblichkeit.

Tabelle 10: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.4) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und FFP erhalten haben (2.2.4) N=69	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	65,08 (SD 14,42)	0,3784
Geschlecht N (%)			0,0229
Weiblich	39 (31,5 %)	32 (46,4 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	36 (52,2 %)	
Unbekannt	0	1 (1,4 %)	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	21,91 (SD 8,10)	0,0024
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,5623
Keine	92 (74,2 %)	52 (75,4 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	5 (7,2 %)	
Herzinsuffizienz	2 (9,7 %)	10 (14,5 %)	
Beides	6 (4,8 %)	2 (2,9 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	18,81 (SD 23,77)	0,0024
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	42,27 (SD 38,9)	0,0000
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	26 (37,7 %)	0,1993
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	22 (31,9 %)	0,5167
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	29 (42 %)	0,3112

Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und FFP erhalten haben, sind gegenüber den nicht transfundierten Patienten signifikant länger auf der ITS und im Krankenhaus und haben einen höheren APACHE-II-Score. Die Sterblichkeit zwischen beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und TK (2.2.5) erhalten haben

Diese beiden Gruppen unterscheiden sich in der Anzahl der Patienten deutlich: In Gruppe (1) gibt es 124 Patienten und in Gruppe (2.2.5) 13 Patienten. Die

3 Ergebnisse

Liegedauer auf ITS der Gruppe (2.2.5) ist mit 24,84 Tagen (vs. 9,13 Tagen) und 44,77 Tagen (vs. 18,89 Tagen) im Krankenhaus deutlich länger. Die Krankenhaus- (29 % vs. 38,5 %) als auch die 28-Tage- (30,6 % vs. 38,5 %) und die 90-Tage- (35,5 % vs. 46,2 %) Letalität ist in der Gruppe (2.2.5) erhöht.

Tabelle 11: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.5) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und TK erhalten haben (2.2.5) N=13	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	66,15 (SD 11,65)	0,8208
Geschlecht N (%)			1,0000
Weiblich	39 (31,5 %)	4 (30,8 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	9 (69,2 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	22,78 (SD 6,94)	0,0861
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,1054
Keine	92 (74,2 %)	6 (46,2 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	2 (15,4 %)	
Herzinsuffizienz	12 (9,7 %)	4 (30,8 %)	
Beides	6 (4,8 %)	1 (7,7 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	24,84 (SD 44,75)	0,2320
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	44,77 (SD 42,75)	0,0506
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	5 (38,5 %)	0,5294
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	5 (38,5 %)	0,5457
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	6 (46,2 %)	0,5474

Die Unterschiede zwischen den nicht transfundierten Patienten und den Patienten, die nach Sepsisbeginn EK und TK erhalten haben, sind jedoch nicht signifikant.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK (2.2.6) erhalten haben

Die Gruppe (2.2.6) besteht aus 44 Patienten und hat die gleiche Altersstruktur (66,94 vs. 67,10 Jahre) und Geschlechterverteilung (31,5 % vs. 31,8 % weibliche Patienten). Der APACHE-II-Score (18,15 vs. 24,48) zeigt sich bei den transfundierten Patienten höher. Auch die Liegedauer auf ITS (9,13 vs. 19,34 Tage) und im Krankenhaus (18,89 vs. 34,78 Tage) ist in Gruppe (2.2.6) länger. Ebenfalls in Gruppe (2.2.6) erhöht ist die Krankenhaus- (29 % vs. 45,5 %), 28-Tage- (30,6 % vs. 40,9 %) und die 90-Tage- (35,5 % vs. 50 %) Letalität.

3 Ergebnisse

Tabelle 12: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.6) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben (2.2.6) N=44	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	67,10 (SD 11,09)	0,9398
Geschlecht N (%)			1,0000
Weiblich	39 (31,5 %)	14 (31,8 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	30 (68,2 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	24,48 (SD 8,59)	0,0001
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,1839
Keine	92 (74,2 %)	27 (61,4 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	7 (15,9 %)	
Herzinsuffizienz	12 (9,7 %)	9 (20,5 %)	
Beides	6 (4,8 %)	1 (2,3 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	19,34 (SD 18,79)	0,0015
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	34,78 (SD 31,42)	0,0023
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	20 (45,5 %)	0,0623
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	18 (40,9 %)	0,2643
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	22 (50 %)	0,1070

Der APACHE-II-Score und die Liegedauer auf ITS und im Krankenhaus ist bei Patienten, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben, signifikant höher als bei nicht transfundierten Patienten. Die Sterblichkeit der transfundierten Gruppe (2.2.6) ist erhöht gegenüber den nicht transfundierten Patienten, jedoch nicht statistisch signifikant.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn ohne akutes Blutungsereignis EK (2.2.1.1) erhalten haben

Wie in Abschnitt 2.2 erläutert, wurden die Patienten, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben, noch unterteilt. Die Unterteilung erfolgte je nachdem, ob ein akutes Blutungsereignis vorlag oder nicht. Von einer akuten Blutung wird hier ausgegangen, wenn der Patient innerhalb von zwölf Stunden > 2 EK erhalten hat.

In diesem Vergleich werden die nicht transfundierten Patienten (N=124) mit den nur EK transfundierten Patienten (nach Sepsisbeginn) verglichen, bei denen keine akute Blutung vorlag (N=112). Die Patienten der Gruppe (2.2.1.1) waren mit 69,26 Jahren älter (vs. 66,94 Jahre) und der APACHE-II-Score höher (20,01 vs. 18,15). Die Liegedauer auf ITS (9,13 vs. 17,17 Tage) und im Krankenhaus (18,89 vs. 38,68 Tage) war bei den transfundierten Patienten länger. Jedoch zeigt sich in der Gruppe (2.2.1.1) sowohl die Krankenhaus- (29 % vs. 13,4 %) als auch die 28-Tage- (30,6 % vs. 10,7 %) und die 90-Tage- (35,5 % vs. 21,4 %) Letalität niedriger.

3 Ergebnisse

Tabelle 13: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.1.1) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Nicht-Bluter, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben (2.2.1.1) N=112	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	69,26 (SD 12,97)	0,1760
Geschlecht N (%)			0,3400
Weiblich	39 (31,5 %)	42 (37,5 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	70 (62,5 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	20,01 (SD 6,54)	0,0479
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,3050
Keine	92 (74,2 %)	79 (70,5 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	13 (11,6 %)	
Herzinsuffizienz	12 (9,7 %)	18 (16,1 %)	
Beides	6 (4,8 %)	2 (1,8 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	17,17 (SD 15,76)	0,0000
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	38,68 (SD 27,42)	0,0000
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	15 (13,4 %)	0,0183
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	12 (10,7 %)	0,0012
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	24 (21,4 %)	0,0604

Bei Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben und kein akutes Blutungsereignis aufwiesen, war der APACHE-II-Score signifikant höher und die Liegedauer auf ITS und im Krankenhaus signifikant länger. Jedoch ist in dieser Gruppe, verglichen mit den nicht transfundierten Patienten, die Krankenhaus- und 28-Tage-Sterblichkeit signifikant niedriger. Die 90-Tage-Sterblichkeit zeigt die gleiche Tendenz, ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Vergleich nicht transfundierter Patienten (1) mit Patienten, die nach Sepsisbeginn ohne akutes Blutungsereignis EK, FFP und TK erhalten haben (2.2.6.1)

Neben den Patienten, die nur EK erhalten haben, gibt es auch eine Gruppe von 17 Patienten, denen sowohl EK als auch FFP und TK transfundiert wurde (2.2.6.1). Bei diesen Patienten konnte keine akute Blutung festgestellt werden. Der APACHE-II-Score ist gegenüber dem der nicht transfundierten Patienten erhöht (18,15 vs. 23,88). Die Patienten der Gruppe (2.2.6.1) lagen länger auf der ITS (9,13 vs. 19,27 Tage) und im Krankenhaus (18,89 vs. 45,50 Tage). Die Krankenhaus- (29 % vs. 29,4 %), 28-Tage- (30,6 % vs. 17,6 %) und 90-Tage- (35,5 % vs. 29,4 %) ist in beiden Patientengruppen annähernd gleich.

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Vergleich der Gruppen (1) und (2.2.6.1) (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-transfundierte Patienten (1) N=124	Nicht-Bluter, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben (2.2.6.1) N=17	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,94 (SD 13,25)	68,96 (SD 8,87)	0,4199
Geschlecht N (%)			0,5865
Weiblich	39 (31,5 %)	4 (23,5 %)	
Männlich	85 (68,5 %)	13 (76,5 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,15 (SD 7,52)	23,88 (SD 8,96)	0,0210
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,3837
Keine	92 (74,2 %)	10 (58,8 %)	
Myokardinfarkt	14 (11,3 %)	2 (11,8 %)	
Herzinsuffizienz	12 (9,7 %)	4 (23,5 %)	
Beides	6 (4,8 %)	1 (5,9 %)	
LOS auf ITS in Tagen	9,13 (SD 13,20)	19,27 (SD 21,41)	0,0731
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	18,89 (SD 16,42)	45,50 (SD 36,93)	0,0094
Krankenhausletalität N (%)	36 (29 %)	5 (29,4 %)	1,0000
28-Tage-Letalität N (%)	38 (30,6 %)	3 (17,6 %)	0,3949
90-Tage-Letalität N (%)	44 (35,5 %)	5 (29,4 %)	0,7879

Die Gruppe der Patienten, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben und bei denen kein akutes Blutungsereignis festgestellt werden konnte, hatten einen signifikant höheren APACHE-II-Score als nicht transfundierte Patienten und lagen signifikant länger im Krankenhaus.

3.3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne Blutung

Im Vorfeld wurde festgelegt, dass bei Patienten, die in zwölf Stunden > 2 EK erhalten haben, ein akutes Blutungsereignis aufgetreten ist. Im folgenden Abschnitt werden Patienten mit und ohne akute Blutung miteinander verglichen.

Vergleich der Patienten ohne (2.2.1.1) und mit (2.2.1.2) akutem Blutungsereignis, die nach Sepsisbeginn EK erhielten

Nach Sepsisbeginn haben 112 Nicht-Bluter EK erhalten und bei zwölf Patienten mit einer EK-Transfusion trat ein akutes Blutungsereignis auf. Die Patienten mit akutem Blutungsereignis waren jünger (69,29 vs. 61,47 Jahre) und hatten einen niedrigeren APACHE-II-Score (20,01 vs. 16,09) als Patienten ohne akute Blutung. Die Liegedauer auf der ITS (17,17 vs. 25,80 Tage) und im Krankenhaus (38,68 vs. 46,89 Tage) war bei den Patienten mit Blutung länger. Die Nicht-Bluter

3 Ergebnisse

wiesen außer bei der 28-Tage-Letalität (10,7 % vs. 8,3 %) eine geringere Krankenhaus- (13,4 % vs. 33,3 %) und 90-Tage- (21,4 % vs. 25 %) Sterblichkeit auf.

Tabelle 15: Vergleich der Gruppen (2.2.1.1) und (2.2.1.2); nur EK- Transfusion
(N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-Bluter, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben (2.2.1.1) N=112	Bluter (> 2 EK in 12 Std.) nach Sepsisbeginn (nur EK) (2.2.1.2) N=12	Signifikanz p
Alter in Jahren	69,26 (SD 12,97)	61,47 (SD 18,93)	0,1889
Geschlecht N (%)			0,7643
Weiblich	42 (37,5%)	5 (41,7 %)	
Männlich	70 (62,5 %)	7 (58,3 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	20,01 (SD 6,54)	16,09 (SD 3,99)	0,0106
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,8041
Keine	79 (70,5 %)	10 (83,3 %)	
Myokardinfarkt	13 (11,6 %)	1 (8,3 %)	
Herzinsuffizienz	18 (16,1 %)	1 (8,3 %)	
Beides	2 (1,8 %)	0	
LOS auf ITS in Tagen	17,17 (SD 15,76)	25,80 (SD 27,13)	0,3005
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	38,68 (SD 27,42)	46,89 (SD 25,26)	0,3070
Krankenhausletalität N (%)	15 (13,4 %)	4 (33,3 %)	0,1616
28-Tage-Letalität N (%)	12 (10,7 %)	1 (8,3 %)	0,8547
90-Tage-Letalität N (%)	24 (21,4 %)	3 (25 %)	0,8437
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	5,1 (SD 0,46)	5,15 (SD 0,54)	0,7683

Patienten, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben und ein akutes Blutungsereignis hatten, wiesen einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score auf.

Vergleich der Patienten ohne (2.2.6.1) und mit (2.2.6.2) akutem Blutungsereignis, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhielten

In der Gruppe der Nicht-Bluter (2.2.6.1), die EK, FFP und TK erhalten haben, sind 17 Patienten, in der anderen Gruppe (2.2.6.2) 27 Patienten. Die Liegedauer auf ITS (19,27 vs. 19,38 Tage) ist gleich, wobei die Patienten ohne Blutungsergebnis länger im Krankenhaus verweilten (45,50 vs. 28,04 Tage). Die Nicht-Bluter hatten einen niedrigeren APACHE-II-Score (23,88 vs. 24,88). Bei den Patienten mit Blutungsereignis zeigte sich eine höhere Krankenhaus- (29,4 % vs. 55,6 %), 28-Tage- (17,6 % vs. 55,6 %) und 90-Tage- (29,4 % vs. 63 %) Letalität. In beiden Gruppen zeigte sich bezüglich des Transfusionstriggers kein signifikanter Unterschied (Hb-Wert 5,28 vs. 5,21 mmol/l).

3 Ergebnisse

Tabelle 16: Vergleich der Gruppen (2.2.6.1) und (2.2.6.2); EK, FFP und TK transfundiert (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-Bluter, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben (2.2.6.1) N=17	Bluter (>2 EK in 12 Std.) nach Sepsisbeginn (EK, FFP, TK) (2.2.6.2) N=27	Signifikanz p
Alter in Jahren	68,96 (SD 8,87)	65,93 (SD 12,30)	0,3491
Geschlecht N (%)			0,5087
Weiblich	4 (23,5 %)	10 (37 %)	
Männlich	13 (76,5 %)	17 (63 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	23,88 (SD 8,96)	24,88 (SD 8,48)	0,7198
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,5632
Keine	10 (58,8 %)	17 (63 %)	
Myokardinfarkt	2 (11,8 %)	5 (18,5 %)	
Herzinsuffizienz	4 (23,5 %)	5 (18,5 %)	
Beides	1 (5,9 %)	0	
LOS auf ITS in Tagen	19,27 (SD 21,41)	19,38 (SD 17,37)	0,9860
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	45,50 (SD 36,93)	28,04 (SD 25,90)	0,1006
Krankenhausletalität N (%)	5 (29,4 %)	15 (55,6 %)	0,1244
28-Tage-Letalität N (%)	3 (17,6 %)	15 (55,6 %)	0,0260
90-Tage-Letalität N (%)	5 (29,4 %)	17 (63 %)	0,0618
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	5,28 (SD 0,43)	5,21 (SD 0,54)	0,6279

Die Patienten, denen nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK transfundiert wurden und die ein akutes Blutungsereignis aufwiesen, hatten eine signifikant höhere 28-Tage Sterblichkeit gegenüber den Patienten ohne akute Blutung. Sie erhielten signifikant mehr EK.

3.3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale(r) Vorerkrankung

Im folgenden Abschnitt werden Patienten ohne (2.2.1.1.1) und mit (2.2.1.1.2) kardiale(r) Vorerkrankung miteinander verglichen. Beide Patientengruppen hatten kein akutes Blutungsereignis. Beim ersten Vergleich geht es um Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben, im zweiten Vergleich erhielten die Patienten nach Sepsisbeginn sowohl EK als auch FFP und TK.

Vergleich der Patienten ohne (2.2.1.1.1) und mit (2.2.1.1.2) kardiale(r) Vorerkrankung, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben

Nach Sepsisbeginn haben 79 Patienten ohne kardiale Vorerkrankung nur EK erhalten, bei 33 Patienten war eine kardiale Vorerkrankung bekannt. In Gruppe (2.2.1.1.1) war der APACHE-II-Score niedriger (19,39 vs. 21,42). Die Patienten ohne kardiale Vorerkrankung waren jünger als Patienten mit kardialer Vorerkrankung (67,76 vs. 72,86 Jahre). Die Liegedauer auf der ITS (16,44 vs. 18,92 Tage) sowie die Verweildauer im Krankenhaus (38,97 vs. 38,00 Tage) unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Die Krankenhaus- (12,7 % vs. 15,2 %), 28-Tage- (11,4 % vs. 9,1 %) und 90-Tage-Letalität (16,5 % vs. 33,3 %) zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich. Der Hb-Wert als Transfusionstrigger wurde in Gruppe (2.2.1.1.1) mit 5,02 mmol/l gemessen, in Gruppe (2.2.1.1.2) war er 5,18 mmol/l.

Tabelle 17: Vergleich der Gruppe (2.2.1.1.1) und (2.2.1.1.2); nur EK- Transfusion

(N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-Bluter ohne kardiale Vorerkrankung (nur EK) (2.2.1.1.1) N=79	Nicht-Bluter mit kardialer Vorerkrankung (nur EK) (2.2.1.1.2) N=33	Signifikanz p
Alter in Jahren	67,76 (SD 13,74)	72,86 (SD 10,23)	0,0337
Geschlecht N (%)			0,6698
Weiblich	31 (39,2 %)	11 (33,3 %)	
Männlich	48 (60,8 %)	22 (66,7 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	19,39 (SD 6,05)	21,42 (SD 7,46)	0,1740
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			
Keine	79 (100 %)	0	
Myokardinfarkt	0	13 (39,4 %)	
Herzinsuffizienz	0	18 (54,5 %)	
Beides	0	2 (6,1 %)	
LOS auf ITS in Tagen	16,44 (SD 15,99)	18,92 (SD 15,29)	0,4431
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	38,97 (SD 28,87)	38,00 (SD 24,05)	0,8549
Krankenhausletalität N (%)	10 (12,7 %)	5 (15,2 %)	0,2330
28-Tage-Letalität N (%)	9 (11,4 %)	3 (9,1 %)	0,4084
90-Tage-Letalität N (%)	13 (16,5 %)	11 (33,3 %)	0,1012
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	5,02 (SD 0,41)	5,18 (SD 0,51)	0,1346

Die Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben und keine kardiale Vorerkrankung aufwiesen, waren signifikant jünger als Patienten mit kardialer Vorerkrankung.

3 Ergebnisse

Vergleich der Patienten ohne (2.2.6.1.1) und mit (2.2.6.1.2) kardiale(r) Vorerkrankung, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben

Es wurden zehn Patienten ohne und sieben Patienten mit kardiale(r) Vorerkrankung nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK verabreicht. In dem Fall waren die Patienten, die keine kardiale Vorerkrankung aufwiesen, älter (71,72 vs. 65,01 Jahre), hatten aber einen niedrigeren APACHE-II-Score (19,7 vs. 26,43). Die Liegedauer auf der ITS betrug 19,36 vs. 19,15 Tage, wobei Patienten ohne kardiale Vorerkrankung länger im Krankenhaus blieben (48,58 vs. 41,09 Tage). Die Krankenhaus- (40 % vs. 14,3 %), 28-Tage- (30 % vs. 0 %) und 90-Tage- (40 % vs. 14,3 %) Letalität war bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankung jeweils höher. Die Transfusionstrigger (Hb-Wert 5,25 vs. 5,31 mmol/l) unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 18: Vergleich der Gruppe (2.2.6.1.1) und (2.2.6.1.2); EK, FFP und TK transfundiert (N = Anzahl der Patienten)

	Nicht-Bluter ohne kardiale Vorerkrankung (EK, FFP, TK) (2.2.6.1.1) N=10	Nicht-Bluter mit kardialer Vorerkrankung (EK, FFP, TK) (2.2.6.1.2) N=7	Signifikanz p
Alter in Jahren	71,72 (SD 8,73)	65,01 (SD 8,04)	0,1251
Geschlecht N (%)			0,6029
Weiblich	3 (30 %)	1 (14,3 %)	
Männlich	7 (70 %)	6 (85,7 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	19,7 (SD 7,39)	26,43 (SD 11,47)	0,3948
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			
Keine	10 (100 %)	0	
Myokardinfarkt	0	2 (28,6 %)	
Herzinsuffizienz	0	4 (57,1 %)	
Beides	0	1 (14,3 %)	
LOS auf ITS in Tagen	19,36 (SD 25,44)	19,15 (SD 15,87)	0,9832
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	48,58 (SD 44,44)	41,09 (SD 25,22)	0,6655
Krankenhausletalität N (%)	4 (40 %)	1 (14,3 %)	0,3382
28-Tage-Letalität N (%)	3 (30 %)	0	0,2279
90-Tage-Letalität N (%)	4 (40 %)	1 (14,3 %)	0,3382
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	5,25 (SD 0,45)	5,31 (0,44)	0,7845

Zwischen Patienten mit und ohne kardiale(r) Vorerkrankung, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben, gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.3.4 Vergleich der Patienten bezüglich des Zeitpunkts der Transfusion

Von den 614 Studienpatienten wurden einigen Patienten nicht nur nach Sepsisbeginn, sondern auch schon davor Blutprodukte transfundiert. Hierbei wurde jedoch nur die Anzahl der Blutprodukte erfasst, nicht aber der genaue Transfusionszeitpunkt bzw. der jeweilige Transfusionstrigger. Im folgenden Abschnitt werden die Patienten, die schon vor Sepsisbeginn Blutprodukte erhalten haben mit den Patienten verglichen, die erst nach Sepsisbeginn eine Transfusion erhielten.

Vergleich der Patienten, die vor Sepsisbeginn EK (2.1.1) erhalten haben mit Patienten, denen nur nach Sepsisbeginn EK (2.2.1) transfundiert wurden

Vor Sepsisbeginn erhielten 52 Patienten EK, nur nach Sepsisbeginn transfundiert wurden 124 Patienten. Der APACHE-II-Score war bei den vor Sepsis transfundierten Patienten nicht signifikant niedriger (18,67 vs. 19,65). Die Liegedauer auf der ITS dauerte bei den nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten länger (14,95 vs. 18,01 Tage), wobei sie kürzer im Krankenhaus verweilten (43,19 vs. 39,48 Tage). Die Krankenhaus- (32,7 % vs. 15,3 %), 28-Tage- (19,2 % vs. 10,5 %) und 90-Tage- (38,5 % vs. 21,8 %) Letalität war in der Gruppe der vor Sepsis transfundierten Patienten höher. Sowohl die Liegedauer als auch die Sterblichkeit unterschied sich nicht signifikant. Der Transfusionstrigger zeigte sich in den Gruppen unterschiedlich (Hb-Wert 4,42 vs. 5,08 mmol/l).

3 Ergebnisse

**Tabelle 19: Vergleich der Gruppen (2.1.1) und (2.2.1); nur EK- Transfusion
(N = Anzahl der Patienten)**

	Patienten mit Transfusion vor Sepsis (nur EK) (2.1.1) N=52	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK erhalten haben (2.2.1) N= 124	Signifikanz p
Alter in Jahren	66,99 (SD 11,73)	68,51 (SD 13,76)	0,4583
Geschlecht N (%)			0,8654
Weiblich	21 (40,4 %)	47 (37,9 %)	
Männlich	31 (59,6 %)	77 (62,1 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	18,67 (SD 6,05)	19,65 (SD 6,44)	0,3426
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,8376
Keine	38 (73,1 %)	89 (71,8 %)	
Myokardinfarkt	6 (11,5 %)	14 (11,3 %)	
Herzinsuffizienz	8 (15,4 %)	19 (15,3 %)	
Beides	0	2 (1,6 %)	
LOS auf ITS in Tagen	14,95 (SD 14,80)	18,01 (SD 17,22)	0,2368
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	43,19 (SD 23,61)	39,48 (SD 27,23)	0,3670
Krankenhausletalität N (%)	17 (32,7 %)	19 (15,3 %)	0,0673
28-Tage-Letalität N (%)	10 (19,2 %)	13 (10,5 %)	0,4178
90-Tage-Letalität N (%)	20 (38,5 %)	27 (21,8 %)	0,1380
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	4,42 (SD 1,81)	5,08 (SD 0,45)	0,0002

Der Hb-Wert als Transfusionstrigger der nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten war signifikant höher als in der Gruppe der vor Sepsisbeginn Transfundierten.

Vergleich der Patienten, die vor/nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK (2.1.6) erhalten haben mit den Patienten, denen nur nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK (2.2.6) transfundiert wurden

Zu Gruppe (2.1.6) gehören 63 Patienten, Gruppe (2.2.6) besteht aus 44 Patienten. Beide Gruppen weisen eine ähnliche Altersstruktur (67,14 vs. 67,10 Jahre) und Geschlechterverteilung (36,9 % vs. 31,8 % weibliche Patienten) auf. Der APACHE-II-Score war bei Patienten, denen vor Sepsisbeginn Blutprodukte verabreicht wurden, niedriger (21,03 vs. 24,48). Nach Sepsisbeginn transfundierte Patienten blieben kürzer auf der Intensivstation (22,22 vs. 19,34 Tage) und im Krankenhaus (38,86 vs. 34,78 Tage). Die Krankenhaus- (70,8 % vs. 45,5 %), 28-Tage- (58,5 % vs. 40,9 %) und 90-Tage- (73,8 % vs. 50 %) Letalität ist bei vor/nach Sepsis transfundierten Patienten höher. Der Hb-Wert als Transfusionstrigger war bei den nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten signifikant höher (4,67 vs. 5,23 mmol/l).

3 Ergebnisse

Tabelle 20: Vergleich der Gruppen (2.1.6) und (2.2.6); EK, FFP und TK transfundiert (N = Anzahl der Patienten)

	Patienten mit Transfusion vor/nach Sepsis (EK, FFP, TK) (2.1.6) N=63	Patienten, die nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben (2.2.6) N=44	Signifikanz p
Alter in Jahren	67,14 (SD 11,72)	67,10 (SD 11,09)	0,9863
Geschlecht N (%)			0,6832
Weiblich	24 (36,9 %)	14 (31,8 %)	
Männlich	41 (63,1 %)	30 (68,2 %)	
Unbekannt	0	0	
APACHE II Score	21,03 (SD 8,06)	24,48 (SD 8,59)	0,0422
Kardiale Vorerkrankungen N (%)			0,1802
Keine	49 (75,4 %)	27 (61,4 %)	
Myokardinfarkt	5 (7,7 %)	7 (15,9 %)	
Herzinsuffizienz	7 (10,8 %)	9 (20,5 %)	
Beides	4 (6,2 %)	1 (2,3 %)	
LOS auf ITS in Tagen	22,22 (SD 20,97)	19,34 (SD 18,79)	0,4556
LOS im Krankenhaus (KH) in Tagen	38,86 (SD 30,00)	34,78 (SD 31,42)	0,5002
Krankenhausletalität N (%)	46 (70,8 %)	20 (45,5 %)	0,0049
28-Tage-Letalität N (%)	38 (58,5 %)	18 (40,9 %)	0,0526
90-Tage-Letalität N (%)	48 (73,8 %)	22 (50 %)	0,0071
Transfusionstrigger Hb-Wert in mmol/l	4,67 (SD 1,56)	5,23 (SD 0,50)	0,0086

Patienten, die vor/nach Sepsisbeginn EK, FFP und TK erhalten haben, wiesen einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score auf und haben EK bei einem signifikant niedrigeren Hb-Wert erhalten. Die Krankenhaus- und 90-Tage-Letalität dieser Gruppe war signifikant höher als bei Patienten, die nur nach Sepsisbeginn transfundiert wurden.

4 Diskussion

Die Erfassung der Daten von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und die retrospektive Auswertung über die Praxis der Transfusion von Blutprodukten ermöglichte einen ausführlichen Einblick in die klinische Tätigkeit. Hierbei stand die Observation der klinischen Praxis im Zusammenhang mit Bluttransfusionen im Vordergrund, ohne dass eine Intervention erfolgt ist. Es zeigte sich, dass im Krankheitsverlauf der schweren Sepsis und des septischen Schocks ein Großteil (79,8 %) der Patienten ein oder mehrere Blutprodukte erhalten haben und somit die sorgfältige Abwägung zwischen Risiko und Nutzen unabdingbar ist.

4.1 Patienten

In unserer Observationsstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die an der UMG im Zeitraum 2010-2013 mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock behandelt wurden. Da es sich in dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, wurden alle septischen Patienten, die in dem zuvor festgelegten Zeitraum auf einer Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden, eingeschlossen. Über die Hälfte der Patienten (66,3 %) wurde aufgrund eines chirurgischen Notfalls aufgenommen. Von allen untersuchten Patienten hatten 75,1 % einen septischen Schock mit einem mittleren APACHE-II-Score von 20.

Das Durchschnittsalter betrug 67,6 Jahre. Zu beachten ist jedoch, dass im Patientengut auch einige wesentlich jüngere Patienten waren. Hierbei handelte es sich um polytraumatisierte Patienten (z.B. Auto- und Motorradunfälle, Arbeitsunfälle). Da in diesem Fall nicht das Polytrauma an sich Sepsis verursachend war, zählten diese Patienten nicht in den Fokus „Trauma“. Die Sepsis trat in den meisten dieser Fälle erst im weiteren Krankheitsverlauf als nosokomiale Infektion auf.

Die mit Abstand häufigste Ursache für eine Sepsis war ein Fokus im Abdomen, gefolgt von der Pneumonie. Dabei fällt auf, dass bei nicht transfundierten Patienten jedoch die Pneumonie der häufigste Grund für eine Sepsis ist.

Durchschnittlich verbrachten die Patienten 17 Tage auf der ITS und 36,8 Tage im Krankenhaus. Neben der Liegedauer zählte auch die Letalität zu den wichtigen Outcome-Parametern. Soweit möglich, wurde von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten neben der ITS- (27,2 %) und Krankenhaus- (33,8 %) auch die 28-Tage- (38,6 %) und 90-Tage- (40,3 %) Sterblichkeit erfasst. Die

4 Diskussion

ITS- und Krankenhaus-Letalität liegt unter einer vom SEPNET durchgeführten Studie von 2013. Die ITS-Sterblichkeit in der Studie in Deutschland betrug 34,3 % und die Krankenhausletalität 40,4 % [14]. Die geringere Sterblichkeit der Greifswalder Patienten könnte daran liegen, dass durch das Qualitätsmanagementprojekt „Sepsisdialog“ die Ärzte und Pflegekräfte intensiv bzgl. der Früherkennung und zeitnahen Gabe von Antibiotika sowie Kreislaufstabilisierung geschult waren. Aufgrund der Weiterbildung der Mitarbeiter, der ständigen Ergebniskontrolle und der Einhaltung der Sepsisrichtlinien erhalten ca. 90 % der Patienten mit Sepsis auf der Intensivstation innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung ein Antibiotikum. Die Krankenhaussterblichkeit an der UMG konnte durch diese Maßnahmen von 55 % im Jahr 2006/2007 auf ca. 33 % im Jahr 2013 gesenkt werden [50].

In dieser Arbeit wurden alle Patienten in Untergruppen eingeteilt. Dies dient zum einen der besseren Übersicht, zum anderen sollte hiermit der Vergleich verschiedener Patientengruppen untereinander ermöglicht werden. Zunächst erfolgte die Unterteilung danach, ob überhaupt ein Blutprodukt verabreicht wurde. Bei den transfundierten Patienten wurde weiterhin ermittelt, ob sie vor und/oder nach Sepsisbeginn oder nur nach Sepsisbeginn transfundiert wurden. Letztere Patientengruppe war in dieser Arbeit von besonderer Bedeutung, da der Beginn der detaillierten Datenerfassung über S.I.Q. erst mit Stellung der Diagnose „Sepsis“ beginnt. Wurde ein Patient während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes transfundiert, jedoch bereits vor Sepsisbeginn, so konnte nur die Anzahl der Blutprodukte recherchiert werden. Um eine Vergleichbarkeit einzelner Gruppen mit identischen Voraussetzungen zu schaffen und mögliche Einflüsse vorausgegangener Transfusionen auszuschließen, wurde festgelegt, dass für die genauere Betrachtung nur die Patienten eingeschlossen werden, die erst nach Sepsisbeginn eine Transfusion erhalten haben (262 Patienten = 42,7 %). Von allen untersuchten Patienten erhielten ein Fünftel (124 Patienten = 20,2 %) keine Bluttransfusion. Die drei „Haupt-Patientengruppen“ (nicht transfundiert, vor und/oder nach Sepsisbeginn und nur nach Sepsisbeginn transfundiert) wurden bzgl. verschiedener Charakteristika in einer Tabelle gegenübergestellt. Hierbei fällt auf, dass die nicht transfundierten Patienten geringfügig jünger waren und einen niedrigeren APACHE-II-Score hatten. Obwohl sie jeweils kürzer auf der ITS und im Krankenhaus verweilten, war die 28-Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit höher als bei transfundierten Patienten.

In einer Studie von Kristof et al. aus Göttingen von 2018 zeigen sich ähnliche Charakteristika der Patienten [51]. Hierbei erfolgte die Untersuchung der Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation mit einer ähnlichen Verteilung. Von 435 Patienten erhielten 133 keine Bluttransfusion, das heißt 302 Patienten (69,4 %) wurden transfundiert. Auch der APACHE-II Score ist mit unseren Daten

vergleichbar (21,6 bei den transfundierten vs. 19 bei nicht transfundierten Patienten). Die häufigsten Ursachen für eine Sepsis waren auch in dieser Studie eine Pneumonie sowie ein Fokus im Abdomen. Jedoch hatten die transfundierten Patienten von Kristof et al., anders als unsere untersuchten Patienten, eine höhere 28- und 90-Tage-Letalität. Zu den Ausschlusskriterien dieser Studie zählten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV, HIV (*human-immuno-deficiency*)-Infektion, Schwangere sowie Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder Chemotherapie. Bei unseren Daten gab es keine Ausschlusskriterien. In der Beobachtungsstudie von Rosland et al. wurde eine höhere Sterblichkeit bei den transfundierten septischen Patienten nachgewiesen [40]. Allerdings erhielten in dieser Studie nur 45 % der Patienten eine Bluttransfusion.

Eine ähnliche Arbeit im Sinne einer Observationsstudien führten Perner et al. aus Dänemark über drei Monate durch [52]. In dieser wurden 164 Patienten mit Sepsis untersucht. Davon erhielten 60 % (N=99) Blutkonserven. Im direkten Vergleich der transfundierten Patienten mit den nicht transfundierten Patienten zeigte sich jedoch kein Unterschied bzgl. der 30- und 90- Tage- Sterblichkeit. Die transfundierten Patienten hatten im Durchschnitt einen höheren SAPS II Score und hatten niedrigere Hb-Werte.

Allein diese beiden anderen Arbeiten im Vergleich mit der vorliegenden machen deutlich, dass die Auswirkung der Transfusion von Blutkonserven trotz ähnlicher Studiendesigns und Patientencharakteristika nicht zu einheitlichen Ergebnissen führt und somit noch weiter untersucht werden muss.

4.2 Praxis der Transfusion von Blutprodukten

4.2.1 Anzahl der Patienten

Im Zeitraum zwischen 2010-2013 wurden von 614 erfassten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock 79,8 % (490 Patienten) mit einem Blutprodukt transfundiert. Aus diesem hohen Anteil wird deutlich, dass die Transfusion von Blutsustanzen tägliche klinische Praxis ist und in der umfassenden Therapie der Sepsis einen festen Stellenwert hat. Insbesondere die Transfusion von EK wurde bei 94,3 % der Patienten vor und/oder nach Sepsisbeginn durchgeführt. Fast jeder zweite Patient erhielt FFP und ein Viertel der Patienten TK. Auffällig ist hierbei, dass der hohe Anteil der transfundierten Patienten über dem in anderen Studien liegt (siehe 4.1). Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass bei zwei Dritteln der Patienten dieser Studie der Aufnahmegrund ein chirurgischer Notfall war und bei Operationen aufgrund des

intraoperativen Blutverlustes die Wahrscheinlichkeit für eine Bluttransfusion deutlich steigt. Zusätzlich ist der Einweisungsgrund bei einigen Patienten ein Polytrauma, was teilweise mit großen Blutverlusten einhergehen kann. Die gehäufte Transfusion von FFP und TK könnte darin begründet liegen, dass 199 der 614 Patienten (32,4 %) im Vorfeld mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden und somit das Blutungsrisiko schon vor Sepsisbeginn erhöht war und die Optimierung der Gerinnungssituation erforderte.

4.2.2 Anzahl der Blutprodukte

Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 6.649 Blutprodukte an Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock transfundiert (davon 3.437 EK). Ab Sepsisbeginn gerechnet waren es 3.452 Blutprodukte, davon 1.849 EK. Wenn man von allen Blutsubstanzen exemplarisch die EK betrachtet, so werden pro Jahr ca. 860 EK nur für die Transfusion an septische Patienten an der UMG benötigt. Neben den jährlichen Kosten (ca. 85 € pro Konserve ab sechs transfundierten EK, sonst finanzielle Abdeckung über Fallpauschale [53]) ist auch der Spendermangel ein ernst zu nehmendes Problem. In den letzten Jahren sind sowohl Vollblut- als auch Plasma- und Thrombozytenspenden zu wertvollen, jedoch knappen Ressourcen geworden [54], sodass die Indikation für die Verabreichung eines Blutprodukts strengen Kriterien unterliegen sollte.

Aus den Daten dieser Arbeit geht hervor, dass nicht nur ein Großteil der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock Transfusionen erhielten, sondern dass auch ca. 1.662 Blutprodukte jährlich septischen Patienten verabreicht wurden (ca. 4,6 Blutprodukte pro Tag).

4.2.3 Transfusionstrigger während des Studienzeitraums

Bereits in den Leitlinien der SSC von 2012 wurde eine Bluttransfusion ab einem Hb-Wert ≤ 7 g/dl bzw. 4,4 mmol/l empfohlen um einen Hb-Wert zwischen 4,4 – 5,6 mmol/l zu erreichen. In der aktuellen Leitlinie von 2021 gilt diese Empfehlung (für ein restriktives Transfusionsmanagement) weiterhin, allerdings ohne Zielbereichsangabe, wenn keine Umstände wie Myokardischämie, schwere Hypoxämie oder akute Blutung vorliegen. Weiterhin wird auch darauf hingewiesen, dass nicht der Hb-Wert alleine, sondern auch der klinische Zustand des Patienten in die Entscheidung für oder gegen eine Transfusion einfließen muss [6]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Transfusionstrigger über den beobachteten Zeitraum erfasst. Hierbei wird deutlich, dass sich sowohl der Hb-Wert (für EK) als auch der Quick- und INR-Wert (für FFP) sowie der

4 Diskussion

Thrombozytenwert (für TK) über die Zeit nicht geändert haben. Es fällt auf, dass der Hb-Wert mit einem Durchschnitt von 5,1 mmol/l über dem empfohlenen Wert der SSC liegt. Ähnliche Werte wurden von Perner et al. in ihrer Observationsstudie ebenfalls gemessen (im Durchschnitt 5,2 mmol/l). Auch hier veränderten sich die niedrigsten gemessenen Hb-Werte über den Studienzeitraum nicht [52].

Insbesondere bei den INR- und Thrombozytenwerten ist erkennbar, dass von uns auch deutlich höhere Werte als der Durchschnittswert gemessen wurden. Zum einen kann das daran liegen, dass in diesem zeitlichen Abschnitt nur wenige Patienten mit dem jeweiligen Blutprodukt transfundiert wurden und damit die wenigen (hohen) gemessenen Werte den Mittelwert nach oben beeinflussen. Zum anderen können bei diesen Patienten auch Umstände wie akute Blutungen, geplante invasive oder operative Eingriffe oder schwerwiegende Störungen der Gerinnung ursächlich für die Transfusion schon ab einem höheren gemessenen Wert gewesen sein. Es ist davon auszugehen, dass die Entscheidung für die Transfusion eines Blutprodukts hierbei aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten getroffen wurde und nicht unbedingt nur anhand der erhobenen Laborparameter.

4.2.4 Vergleich niedrigerer und höherer Hb-Wert

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend die Vorstellung in Frage gestellt, dass man mit der Transfusion von EK die Sauerstoffkapazität des Blutes erhöhen kann und damit die Gewebeoxygenierung verbessern könnte [37]. Zuvor hatte man angenommen, dass es im Rahmen einer Sepsis zu einer „*supply dependency*“ (Versorgungsabhängigkeit) kommt. Das bedeutet, dass das periphere Gewebe mehr Sauerstoff benötigt als der Kreislauf zur Verfügung stellen kann. Die Reserve an Sauerstoff bzw. die Sauerstoffzufuhr ist unzureichend [55], weshalb man dachte, mit der Transfusion von EK könne man das Sauerstoffangebot und somit die Gewebeoxygenierung erhöhen. Diese Vorstellungen gelten jedoch schon seit längerem als überholt [56] [57].

Um möglichst sorgfältig zwischen Nutzen und Risiko einer Bluttransfusion bei septischen Patienten abzuwägen, wurden mehrere Studien durchgeführt, die einen restriktiven mit einem liberalen Transfusionstrigger vergleichen. Mit der Verwendung eines restriktiven Transfusionstriggers (≤ 7 g/dl bzw. $\leq 4,4$ mmol/l) nehmen die Risiken einer Bluttransfusion ab, da nicht so viele Blutkonserven verabreicht werden und manche Patienten dadurch gar keine Bluttransfusion erhalten. Jedoch darf die Anämie dabei nicht zu einem zusätzlichen Risikofaktor werden.

4 Diskussion

So führte auch Holst et al. eine Studie durch, in der ein restriktiver mit einem liberalen Transfusionstrigger bei septischen Patienten verglichen wurde. Es wurden die Daten von 998 Patienten mit septischem Schock, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, ausgewertet. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt (restriktiv vs. liberal) und wiesen ähnliche Charakteristika auf. In der restriktiven Gruppe erfolgte eine Bluttransfusion, wenn der Hb < 7 g/dl bzw. $< 4,35$ mmol/l war, in der liberalen bei < 9 g/dl bzw. $< 5,59$ mmol/l. In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (restriktiv vs. liberal) bzgl. Überleben, Krankenhausliegedauer, Auftreten ischämischer Ereignisse oder Transfusionsreaktionen [38].

Auch in der Übersichtsarbeit von Dupuis et al. [58], in der zwölf Kohorten-Studien untersucht wurden, konnte in der restriktiven Gruppe keine erhöhte Sterblichkeit bei septischen Patienten nachgewiesen werden. Es konnte festgestellt werden, dass die Bluttransfusion nicht zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate führte, jedoch mit einem vermehrten Auftreten von nosokomialen Infektionen sowie akutem Lungen- und Nierenversagen assoziiert war.

Von Hébert et al. wurde herausgefunden, dass ein höherer Hb-Wert (liberaler Studienarm) als Transfusionstrigger mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht, wenn die Patienten < 55 Jahre alt sind und einen APACHE II-Score ≤ 20 haben [59].

In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Unterteilung der Patienten in eine restriktive oder liberale Transfusionsgruppe sowie keine Randomisierung, sondern die klinische Praxis wurde retrospektiv observiert. Da aus vorausgegangenen Studien deutlich wurde, dass der restriktive Transfusionstrigger zumindest nicht zu einer erhöhten Sterblichkeit und damit schlechterem Outcome führt, dafür aber Transfusionen eingespart werden konnten, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob in der Praxis der empfohlene (restriktive) Transfusionstrigger (Hb-Wert $\leq 4,4$ mmol/l) genutzt wurde bzw. ob es einen Unterschied bzgl. der Outcome-Parameter gibt, wenn Patienten bei einem höheren Hb-Wert transfundiert wurden. Beim Vergleich der unterschiedlichen Hb-Werte als Transfusionstrigger ($\leq 4,4$ oder $> 4,4$ mmol/l) fällt zunächst auf, dass nur bei elf Patienten ein Hb-Wert $\leq 4,4$ mmol/l gemessen wurde. Alle anderen Patienten, die EK erhielten, hatten vor Transfusion einen Hb-Wert $> 4,4$ mmol/l. Die SSC empfiehlt eine Gabe von EK ab einem Hb-Wert $\leq 4,4$ mmol/l.

Hieraus wird deutlich, dass in der klinischen Praxis der Transfusionstrigger höher liegt. Es ist aber zu beachten, dass bei der Entscheidung für eine Transfusion mit EK auch der klinische Zustand der Patienten eine maßgebliche Rolle spielt. Das *Patient Blood Management* war im Observationszeitraum in der Universitätsmedizin Greifswald noch nicht eingeführt (ab Oktober 2014). Weitere

Parameter, die auf den klinischen Zustand des Patienten schlussfolgern lassen, wurden in dieser Arbeit nicht erfasst. Aufgrund der hohen Anzahl transfundierter Patienten ist zu vermuten, dass nicht allein der klinische Zustand der Patienten entscheidend war. Ein weiterer Grund für die Wahl eines höheren Transfusionstriggers könnte der hohe Anteil chirurgischer Notfall-Patienten sein. Bezüglich der Sterblichkeit zeigte sich im direkten Vergleich höherer mit niedrigeren Hb-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Jedoch war die Liegedauer auf der ITS und im Krankenhaus mit einem Transfusionstrigger $\leq 4,4$ mmol/l signifikant kürzer. Da ein niedrigerer Hb-Wert als Transfusionstrigger keine (negative) Auswirkung auf die Letalität hat, jedoch aber die ITS- und Krankenhausliegedauer kürzer ist, sollte in der Praxis erst ab einem niedrigeren Hb-Wert transfundiert werden, wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt.

Durch die Transfusion mit einem höheren Hb-Wert werden EK häufiger gegeben, sodass hier ein erhöhter Kostenfaktor entsteht und die Ressource „Blut“ noch knapper wird. Insgesamt ist bei diesem Vergleich zu beachten, dass es sich hierbei um die Beobachtung der klinischen Praxis handelt und die Patienten nicht, wie in anderen Studien, einer Gruppe (niedrigerer vs. höherer Hb-Wert) zugeteilt wurden.

4.2.5 Anzahl der Blutprodukte im Krankheitsverlauf

Die Erfassung der Anzahl der Blutprodukte in den ersten vier Wochen des Krankheitsverlaufes zeigte deutlich, dass die meisten Transfusionen von Blutsustanzen innerhalb der ersten Woche nach Sepsisbeginn erfolgten und dann die Anzahl der Gaben über die folgenden Wochen abnimmt. In der ersten Woche wurden nicht nur die meisten Blutprodukte verabreicht, auch die meisten Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Transfusion. Die meisten Bluttransfusionen erfolgen innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme auf die ITS [60] [61]. Laut Zimmerman et al. erfolgen 40-50 % der Bluttransfusionen innerhalb der ersten sieben Tage [36]. In unserer Arbeit zeigen sich ähnliche Daten: 51% der EK, die nach Sepsisbeginn transfundiert wurden, erhielten die Patienten innerhalb der ersten Woche. Betrachtet man hingegen alle drei untersuchten Blutprodukte zusammen, so sind es sogar 62 %.

Sowohl die Anzahl der Patienten als auch der Blutprodukte nimmt über die Zeit des Krankheitsverlaufs ab. Das lässt vermuten, dass die erste Woche nach Sepsisbeginn die „kritischste Phase“ der Erkrankung ist und aufgrund hämodynamischer Instabilität, pathophysiologischer Vorgänge mit Folge von Störungen des Gerinnungssystems und akute Blutungen die Transfusion von Blutprodukten notwendig machen. Die Transfusion der Blutsustanzen im

weiteren Krankheitsverlauf könnte aufgrund der Notwendigkeit von Re-Operationen und/oder eines prolongierten Krankheitsverlaufs mit eventuellen Komplikationen erfolgt sein.

4.2.6 Auswirkung der Anzahl der EK

Die Transfusion von Blutprodukten, hier im Speziellen EK, haben nicht nur positive Effekte, sondern führen auch zu unerwünschten Risiken. Zu den Komplikationen von Bluttransfusionen zählen allergische Reaktionen, Fieber, transfusionsbedingte Infektionen und Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie, Hypocalciämie) sowie schwere Komplikationen wie akutes Lungenversagen (TRALI = *transfusion-related acute lung injury*), Kreislaufversagen (TACO = *transfusion-associated circulatory overload*), Immunmodulation (TRIM = *transfusion-related immuno modulation*) und Hämolyse [62]. Weiterhin ist die Transfusion von Blutprodukten kostenintensiv.

Unabhängig von den Kosten sollte untersucht werden, ob nicht nur die Transfusion von EK als solche, sondern auch die Anzahl der EK einen Einfluss auf Outcome-Parameter wie Liegedauer und Sterblichkeit hat. Daher wurde in dieser Arbeit untersucht, ob es einen Unterschied bzgl. der genannten Outcome-Parameter gibt zwischen Patienten, die weniger bzw. mehr EK erhalten haben. Hierbei wurde die Grenze bei ≤ 8 EK oder > 8 EK gezogen. Diese Grenze wurde aufgrund der Annahme bestimmt, dass kritisch kranke Patienten auf einer ITS im Durchschnitt pro Woche ca. 2 EK aufgrund von häufigen Blutabnahmen, diagnostischen oder interventionellen Eingriffen etc. transfundiert bekommen (2 EK/Woche für vier Wochen = 8 EK). Zusammenfassend hatten die Patienten der Gruppe > 8 EK schlechtere Outcome-Parameter: Sie lagen signifikant länger auf der ITS und im Krankenhaus. Die Sterblichkeit war gleich. Da auch der APACHE-II-Score dieser Gruppe signifikant höher war und somit die Patienten per se schon „kränker“ waren, ist zu vermuten, dass in dieser Gruppe ebenfalls die Komplikationsrate im Krankheitsverlauf höher war bzw. häufiger akute Blutungen oder schwerwiegende Gerinnungsstörungen auftraten, was die Transfusion von Blutprodukten erforderlich machte. Entgegen unseren Daten fanden Zimmerman et al., dass die Anzahl der transfundierten Blutkonserven in den Gruppen „überlebt“ und „nicht überlebt“ bei septischen Patienten ähnlich war. Aus diesen Daten könnte man schlussfolgern, dass die Anzahl der transfundierten EK zumindest kein direkter Einflussfaktor auf das Outcome ist [36].

4.3 Patientengruppen im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten in verschiedene Untergruppen unterteilt. Die beiden für diese Arbeit wichtigsten Gruppen sind die nicht transfundierten und die nur nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten. In letzterer Gruppe erfolgte die Unterteilung noch weiter in Nicht-Bluter und Bluter und nach Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen oder nicht. Diese Unterteilung diente dazu, zum einen Unterschiede bzgl. der Transfusion von Blutprodukten als solche und bzgl. des Transfusionszeitpunkts (vor und/oder nach Sepsis oder nur nach Sepsis transfundiert) zu untersuchen und zum anderen mögliche zusätzliche Risikofaktoren wie akute Blutungsereignisse oder kardiale Vorerkrankungen zu ermitteln. Weiterhin wurde untersucht, ob die Patienten nur EK oder EK, FFP und TK erhalten haben und es hier einen Unterschied bzgl. der Outcomeparameter wie Liegedauer und Sterblichkeit gibt.

4.3.1 Vergleich nicht transfundierter mit transfundierten Patienten

Beim Vergleich der nicht transfundierten mit transfundierten Patienten fällt auf, dass die nicht transfundierten Patienten einen niedrigeren APACHE-II-Score und eine signifikant kürzere Liegedauer sowohl auf der ITS als auch im Krankenhaus hatten. Jedoch ist die Krankenhaus- und 28-Tage-Letalität der nicht transfundierten Patienten signifikant höher im Vergleich zu Patienten, die nach Sepsisbeginn nur EK erhalten haben. Erhielten die Patienten nach Sepsisbeginn zusätzlich zu den EK noch FFP oder TK oder EK + FFP + TK, dann waren die Outcome-Parameter im Vergleich zu den nicht transfundierten Patienten schlechter. Die Transfusion von ausschließlich EK nach Sepsisbeginn scheint sich bei unseren Patienten also günstig auf die Outcomeparameter ausgewirkt zu haben, obwohl die Liegedauer bei diesen Patienten länger ist als bei nicht transfundierten. Der Grund hierfür könnte sein, dass die Patienten weniger schwer krank waren, sich also nicht im septischen Schock befanden und noch FFPs und TKs benötigten.

4.3.2 Auftreten eines Blutungsereignisses

Innerhalb der Gruppe der nach Sepsisbeginn transfundierten Patienten wurde untersucht, ob das Auftreten eines akuten Blutungsereignisses Auswirkungen auf die Outcomeparameter hatte. Hierbei wurde unterschieden, ob nur EK oder EK, FFP und TK transfundiert wurden. Von einem akuten Blutungsereignis wird in diesem Fall gesprochen, wenn die Patienten mehr als zwei EK in zwölf Stunden

erhielten. Wenn nur EK verabreicht wurden, fällt auf, dass die Gruppe der Patienten mit Blutungsereignis als einzigen Unterschied einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score hatte. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass in dieser Untergruppe gehäuft polytraumatisierte Patienten waren. Diese Patienten sind häufig jünger und gesünder, hatten zum Teil jedoch schwerwiegende Verletzungen mit großen Blutverlusten. Wurden jedoch EK, FFP und TK verabreicht, zeigte sich eine signifikant höhere 28-Tage-Sterblichkeit gegenüber den Patienten ohne Blutungsereignis. Man kann davon ausgehen, dass in diesen Fällen zum einen Massentransfusionen notwendig wurden oder auch schwerwiegende Störungen des Gerinnungssystems auftraten, was die zusätzliche Transfusion von FFP und TK notwendig machte. Zusammenfassend scheint anhand der Daten dieser Arbeit das Auftreten eines akuten Blutungsereignisses jedoch kein relevanter zusätzlicher Risikofaktor zu sein.

4.3.3 Kardiale Vorerkrankungen

Laut anderer Studien ist bei kritisch kranken Patienten mit kardialen Vorerkrankungen eine Anämie mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Carson et al. stellten fest, dass ein niedriger präoperativer Hb-Wert bzw. große perioperative Blutverluste bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung das Sterberisiko erhöhen [63]. Ebenso zeigten Untersuchungen von Hébert et al. die Tendenz zur erhöhten Sterblichkeit bei kritisch kranken Patienten, wenn der Hb-Wert unter 9,5 g/dl bzw. 5,9 mmol/l fällt. In der Studie wird vermutet, dass Bluttransfusionen das Sterberisiko bei kritisch kranken Patienten mit kardialer Vorerkrankung senken können [64]. Die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Studie von Hébert et al. (*TRICC trial*), in der ein restriktiver vs. liberaler Transfusionstrigger bei kritisch kranken Patienten verglichen wurde, zeigte bei einem Subgruppen-Vergleich, dass Patienten mit kardialer Vorerkrankung als einzige Subgruppe von der Verwendung eines liberaleren Transfusionstriggers profitieren könnte [59]. Bisher wurden diesbezüglich überwiegend Studien bei kritisch kranken Patienten durchgeführt, kaum jedoch speziell bei septischen Patienten. In einer Studie zu septischen Patienten, die *TRISS trial* von Holst et al., erfolgte ebenfalls ein Vergleich von restriktivem und liberalem Transfusionstrigger. Hierbei wurden allerdings Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen häufiger ausgeschlossen, sodass eventuell negative Effekte eines restriktiven Transfusionsmanagements bei Patienten mit septischem Schock und kardialen Vorerkrankungen nicht nachgewiesen werden konnten [65]. In der Arbeit von Rosland et al. fiel auf, dass der Transfusionstrigger bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung im Mittel höher lag, jedoch keine Auswirkung auf die Sterblichkeit hatte [40].

In der vorliegenden Arbeit zählen zu den kardial Vorerkrankten Patienten mit vorausgegangenem Herzinfarkt, einer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) oder beiden Erkrankungen. Auch hier wurde beim Vergleich unterschieden, ob die Patienten nach Sepsisbeginn nur EK oder EK, FFP und TK erhielten. In beiden Fällen gab es mehr Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen. Der einzige statistisch signifikante Unterschied bestand darin, dass Patienten ohne kardiale Vorerkrankung, denen EK transfundiert wurden, jünger waren. Dies lässt sich damit begründen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, mit steigendem Lebensalter zunimmt. Der Hb-Wert bei Patienten, denen EK, FFP und TK verabreicht wurden, zeigte sich etwas höher. Vermutlich traten bei diesen Patienten zusätzliche Blutungs- oder Gerinnungsstörungen auf, was die zusätzliche Transfusion von FFP und TK notwendig machte. Zusammenfassend lässt sich jedoch aus den Daten dieser Arbeit kein Unterschied bzgl. Transfusionstrigger oder Outcomeparameter feststellen. Durch die Analyse der Daten aus der klinischen Praxis konnten die Ergebnisse der o. g. Studien bzgl. höherem Transfusionstrigger oder erhöhter Sterblichkeit bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen nicht gestützt werden. Allerdings ist ein direkter Vergleich durch unterschiedliche Voraussetzungen, Patientenkontext und Ein- und Ausschlusskriterien auch nicht möglich.

4.3.4 Zeitpunkt der Transfusion

Ein Teil der Patienten hat nicht nur nach Sepsisbeginn Transfusionen erhalten, sondern bereits davor. In dieser Observationsstudie wurde die Verabreichung von Blutprodukten vor Sepsisbeginn jedoch nur numerisch erfasst. Um zu untersuchen, ob es Unterschiede bzgl. des Zeitpunktes der Transfusion gibt, verglich man die Patientengruppen, die vor und die nach Sepsisbeginn transfundiert wurden. Hierbei erfolgte der Vergleich zum einen anhand der Transfusion von EK und zum anderen hatten die Patienten EK, FFP und TK erhalten. Es fällt auf, dass nach Sepsisbeginn signifikant mehr EK transfundiert wurden und der Hb-Wert als Transfusionstrigger signifikant höher war. Erfolgte die Transfusion von EK, FFP und TK bereits vor Sepsisbeginn, so zeigte sich die Krankenhaus- und 90-Tage-Sterblichkeit signifikant höher, obwohl diese Patienten einen niedrigeren APACHE-II-Score hatten. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die Sepsis in diesen Fällen nicht die Hauptdiagnose ist, sondern während des Krankheitsverlaufes als nosokomiale Infektion auftrat. Zusammenfassend scheint sich die Transfusion von EK, FFP und TK bereits vor Sepsisbeginn ungünstig auf das Outcome der Patienten auszuwirken. Dies gilt jedoch nicht für den Fall, wenn nur EK transfundiert wurden.

4.4 Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit konnte lediglich die klinische Praxis an der Universitätsmedizin Greifswald in den Jahren 2010-2013 abgebildet werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist insofern begrenzt, als dass die Daten teilweise widersprüchlich sind.

Bezüglich der Transfusion von Blutprodukten bei septischen Patienten sollten weitere multizentrische, randomisierte Studien systematisch durchgeführt werden, da bereits ähnliche Observationsstudien unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Weiterhin sollte der Einfluss von Begleitumständen wie kardiale Vorerkrankung, schwere Hypoxämie und/oder akute Blutung durch entsprechende Studien bzw. retrospektive Analyse großer Datenbanken untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Die Sepsis ist noch immer ein weit verbreitetes und gefürchtetes Krankheitsbild und kann prinzipiell jeden Menschen betreffen. Die Ausprägung und der Verlauf der Erkrankung können je nach Individuum, Vorerkrankungen und Erregern sehr unterschiedlich sein und bedürfen daher eines komplexen Zusammenspiels unterschiedlicher Therapiesäulen. Eine der Therapiemaßnahmen ist die Verabreichung von Blutprodukten. Diesbezüglich hat die *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) Empfehlungen herausgegeben, deren Umsetzung in der klinischen Praxis bisher noch nicht ausreichend untersucht wurde.

Primäres Ziel der hier diskutierten Observationsstudie war daher die retrospektive Analyse der klinischen Praxis des Transfusionsmanagements bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die an der Universitätsmedizin Greifswald in den Jahren 2010-2013 auf einer Intensivstation behandelt wurden. Dabei stand die Untersuchung der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten im Vordergrund, jedoch wurden auch die Gaben von Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentraten analysiert. Von den Patienten wurden neben allgemeinen Daten auch jede Transfusion von Blutprodukten während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes vor Sepsisbeginn und bis 28 Tage nach Sepsisbeginn einschließlich der jeweiligen Transfusionstrigger erfasst und ausgewertet.

Von den 614 eingeschlossenen Patienten erhielten 79,8 % ein Blutprodukt. Der mittlere Hb-Wert (Hämoglobinwert), der als Transfusionstrigger zu der Verabreichung eines Erythrozytenkonzentrats führte, war 5,1 mmol/l. Die Daten bzgl. der Sterblichkeit der Patienten zeigten sich widersprüchlich, sodass anhand dieser Arbeit keine Aussage zu Ursache und Wirkung der Transfusion von Blutprodukten bei septischen Patienten möglich ist. Es konnte lediglich festgestellt werden, dass in dem Zeitraum 2010-2013 an der Universitätsmedizin Greifswald in der Praxis ein höherer Transfusionstrigger genutzt wurde als in der Leitlinie der SSC empfohlen (4,4 mmol/l). Dabei fanden allerdings weitere Einflussfaktoren, die zu einer Transfusion führen können, wie z. B. der klinische Zustand des Patienten, Einsatz von Vasopressoren oder auch geplante operative Eingriffe keine Berücksichtigung.

Um die aktuelle Empfehlung der SSC von 2021 für ein restriktives Transfusionsmanagement zu stützen, sind weitere multizentrische und randomisierte Studien notwendig, die u. a. auch weitere Einflussfaktoren für eine Transfusion außer dem Hb-Wert untersuchen.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. **Schottmüller H** Wesen und Behandlung der Sepsis. In: Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin, vol 31, pp 257–280
2. **Angus DC, van der Poll T** (2013) Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369(9):840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623
3. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al.** (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis // Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644–1655. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
4. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al.** (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
5. **K. Reinhart, F. M. Brunkhorst, H.-G. Bone, J. Bardutzky, C.-E. Dempfle, H. Forst, P. Gastmeier, H. Gerlach, M. Gründling, S. John, W. Kern, G. Kreymann, W. Krüger, P. Kujath, G. Marggraf, J. Martin, K. Mayer, A. Meier-Hellmann, M. Oppert, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, H. Seifert, C. Spies, F. Stüber, N. Weiler, A. Weimann, K. Werdan, and T. Welte.** Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. AWMF online 2010
6. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al.** (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
7. **Hagel S, Brunkhorst F** (2011) Sepsis. *Intensivmed* 48(1):57–73. doi: 10.1007/s00390-010-0249-3

8. **Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al.** (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
9. **Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ et al.** (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193(3):259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
10. **Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M et al.** (2016) Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 113(10):159–166. doi: 10.3238/arztebl.2016.0159
11. **Schorr C, Odden A, Evans L et al.** (2016) Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med* 11 Suppl 1:S32-S39. doi: 10.1002/jhm.2656
12. **Bauer M, Brunkhorst F, Welte T et al.** (2006) Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie (Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy). *Anaesthesist* 55(8):835–845. doi: 10.1007/s00101-006-1034-3
13. **Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G et al.** (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33(4):606–618. doi: 10.1007/s00134-006-0517-7
14. **SepNet Critical Care Trials Group** (2016) Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 42(12):1980–1989. doi: 10.1007/s00134-016-4504-3
15. **Marik PE** (2011) Surviving sepsis: going beyond the guidelines. *Ann Intensive Care* 1(1):17. doi: 10.1186/2110-5820-1-17
16. **Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI et al.** (2014) Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci* 347(4):282–288. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318295a147
17. **Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S et al.** (2014) Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 311(13):1308–1316. doi: 10.1001/jama.2014.2637

18. **Fresenius M, Heck M** (eds) (2008) Repetitorium Intensivmedizin: Vorbereitung auf die Prüfung "Intensivmedizin", 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. SpringerLink : Bücher. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 351-371
19. **Wendel M, Heller AR, Koch T** (2009) Pathomechanismen des Organversagens. Zelluläre Sauerstoffverwertungsstörung im Rahmen der Sepsis (Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis). *Anaesthesist* 58(4):343–352. doi: 10.1007/s00101-009-1537-9
20. **Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK et al.** (2015) Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Curr Opin Crit Care* 21(5):381–387. doi: 10.1097/MCC.0000000000000241
21. **Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA et al.** (2012) Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol* 78(6):712–724
22. **Gerlach H, Toussaint S** (2010) Managing septic shock. *F1000 Med Rep* 2. doi: 10.3410/M2-40
23. **Angstwurm M, Hoffmann J, Ostermann H et al.** (2009) Schwere Sepsis und disseminierte intravasale Gerinnung. Substitution von Antithrombin (Severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Supplementation with antithrombin). *Anaesthesist* 58(2):171–179. doi: 10.1007/s00101-008-1494-8
24. **Levi M** (2005) Antithrombin in sepsis revisited. *Crit Care* 9(6):624–625. doi: 10.1186/cc3819
25. **Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C et al.** (2012) Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004388. doi: 10.1002/14651858.CD004388.pub6
26. **Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P et al.** (eds) (2005) Sepsis und MODS, 4. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 495-497

27. **Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al.** (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43(3):304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
28. **Toussaint S, Gerlach H** (2010) Sepsis - Klinischer Stellenwert der Sepsisbündel und Möglichkeiten der Implementierung (Clinical value of the sepsis bundles and modes of implementation). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45(9):566. doi: 10.1055/s-0030-1265749
29. **Levy MM, Evans LE, Rhodes A** (2018) The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44(6):925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0
30. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al.** (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8
31. **Fernandes CJ, Akamine N, Marco FV de et al.** (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical Care* 5(6):362–367. doi: 10.1186/cc1070
32. **Holst LB.** Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J.* 2016 Feb;63(2): B5209. PMID: 26836806.
33. **Vincent J-L, Gerlach H** (2004) Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock // Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32(Supplement // 11 Suppl):S451-S454. doi: 10.1097/01.CCM.0000142984.44321.A4
34. **Athar MK, Puri N, Gerber** (2012) Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J Blood Transfus* 2012:629204. doi: 10.1155/2012/629204
35. **Patient Blood Management.** <https://www2.medizin.uni-greifswald.de/index.php?id=1449>, Abgerufen 05.02.2018

36. **Zimmerman JL** (2004) Use of blood products in sepsis // Use of blood products in sepsis: an evidence-based review: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32(Supplement // 11 Suppl):S542-S547. doi: 10.1097/01.CCM.0000145906.63859.1A
37. **Chan Y-L, Han S-T, Li C-H et al.** (2017) Transfusion of Red Blood Cells to Patients with Sepsis. *Int J Mol Sci* 18(9). doi: 10.3390/ijms18091946
38. **Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al.** (2014) Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock // Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391. doi: 10.1056/NEJMoa1406617
39. **Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K et al.** (2011) The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care* 1(1):46. doi: 10.1186/2110-5820-1-46
40. **Rosland RG, Hagen MU, Haase N et al.** (2014) Red blood cell transfusion in septic shock - clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 22:14. doi: 10.1186/1757-7241-22-14
41. **Yaddanapudi S, Yaddanapudi L, Yaddanapudi S et al.** (2014) Indications for blood and blood product transfusion. *Indian J Anaesth* 58(5):538–542. doi: 10.4103/0019-5049.144648
42. **Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J et al.** (2017) Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care* 7(1):115. doi: 10.1186/s13613-017-0337-7
43. **Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al.** (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 7(2):132–150. doi: 10.2450/2009.0005-09
44. **Corwin HL, Theus JW, Cargile CS et al.** (2014) Red blood cell transfusion: impact of an education program and a clinical guideline on transfusion practice. *J Hosp Med* 9(12):745–749. doi: 10.1002/jhm.2237

45. **Hébert Paul C., Wells George, Blajchman Morris A. et al.** (1999) A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care // A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340(6):409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
46. **Retter A, Wyncoll D, Pearse R et al.** (2013) Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 160(4):445–464. doi: 10.1111/bjh.12143
47. **Lelubre C, Vincent J-L** (2011) Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 1:43. doi: 10.1186/2110-5820-1-43
48. **Fernandes CJ, JR, Akamine N, Marco FV de et al.** (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 5(6):362–367
49. **Kappstein I** (2009) Nosokomiale Infektionen: Prävention - Labordiagnostik - antimikrobielle Therapie, 4., vollst. neu bearb. Aufl., S. 146
50. **Sepsisdialog** <https://www.medizin.uni-greifswald.de/sepsis/de/home/>, Abgerufen am 15.03.2018
51. **Kristof K, Büttner B, Grimm A et al.** (2018) Anaemia requiring red blood cell transfusion is associated with unfavourable 90-day survival in surgical patients with sepsis. *BMC Res Notes* 11(1):879. doi: 10.1186/s13104-018-3988-z
52. **Perner A, Smith SH, Carlsen S et al.** (2012) Red blood cell transfusion during septic shock in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(6):718–723. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02666.x
53. **Fallpauschalen-Katalog** 2018 (2019). https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2018/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2018, Abgerufen am 16.01.2019
54. **Statistisches Bundesamt** (2019) Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=5&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATAACUBE=_XWD_30&D.000=3739, Abgerufen 15.01.2019

55. **Guillermo Gutierrez Richard J. Pohil** (1986) Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. *Journal of Critical Care*(1):45–53
56. **Hanique G, Dugernier T, Laterre PF et al.** (1994) Significance of pathologic oxygen supply dependency in critically ill patients: comparison between measured and calculated methods. *Intensive Care Med* 20(1):12–18
57. **Mira JP, Fabre JE, Baigorri F et al.** (1994) Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishock trouser and dobutamine. *Chest* 106(5):1524–1531
58. **Dupuis C, Sonnevile R, Adrie C et al.** (2017) Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 7(1):5. doi: 10.1186/s13613-016-0226-5
59. **Hébert Paul C., Wells George, Blajchman Morris A. et al.** (1999) A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care // A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 340(6):409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
60. **Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K et al.** (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288(12):1499–1507
61. **Ahsen N von, Müller C, Serke S et al.** (1999) Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 27(12):2630–2639
62. **Sadaka F** (2013) Red Blood Cell Transfusion in Sepsis: A Review. *J Blood Disord Transfus* s4. doi: 10.4172/2155-9864.S4-001
63. **Carson JL, Duff A, Poses RM et al.** (1996) Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348(9034):1055–1060. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04330-9

64. **P C Hébert, G Wells, M Tweeddale et al.** (1997) Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. // Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 155(5):1618–1623. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154866

65. **Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al.** (2013) Transfusion requirements in septic shock (TRISS) trial - comparing the effects and safety of liberal versus restrictive red blood cell transfusion in septic shock patients in the ICU: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 14:150

6.2 Danksagungen

Mein erster Dank gilt Herrn Dr. med. habil. Matthias Gründling, der mir das Promotionsthema überließ und mich bei der Bearbeitung stets mit konstruktiven Diskussionen und Hinweisen begleitete.

Die Studienschwestern Frau Manuela Gerber und Liane Guderian standen mir bei allen Fragen zur Datenerfassung erfahren zur Seite und fanden immer motivierende Worte. Dafür danke ich ihnen.

Insbesondere möchte ich Herrn Dr. med. Christian Seebauer und Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer großen Dank aussprechen für ihre kenntnisreiche Unterstützung bei der Bereitstellung der Daten und beratenden Anleitung zur statistischen Auswertung.

Der Firma *zukunft im zentrum GmbH* danke ich für einen kostenfreien Arbeitsplatz, an dem ich diese Dissertation schreiben konnte.

Meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden danke ich von Herzen für ihren unermüdlichen Rückhalt, für ihr Vertrauen sowie ihre praktische Hilfe, wann immer sie gebraucht wird.