

3. Originalarbeiten mit Zusammenfassung der Ergebnisse

- 3.1. Rechtliche und klinische Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) –**
***der rechtliche Aspekt:* Umsetzung der Vorschriften in den klinischen Alltag -**
***der klinische Aspekt:* Beurteilung der Qualität von gefrorenem Frischplasma anhand der Aktivität von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren in gefrorenem Frischplasma (FFP)**

Zusammenfassung von 3.1.1. (Transfus Med Hemother 2003; 30:78-85)

An der Charité Campus Mitte, einem Universitätsklinikum mit Maximalversorgungscharakter in Berlin, wurden im Jahr 2001 29.691 Blutprodukte transfundiert. Der Gesetzgeber schreibt mit Inkrafttreten des §15 Transfusionsgesetz eine lückenlose, patientenseitige Dokumentation aller transfundierten Blutprodukte vor. Bis zum 1. Quartal 2001 war eine patientenseitige Dokumentation transfundierter Blutprodukte in 90% aller Blutprodukte zu verzeichnen. Durch die Implementation des Qualitätsmanagementsystems für die Anwendung von Blutprodukten an der Charité zum 1. Januar 2001 konnte die Dokumentationsqualität bis zum Ende des Jahres 2001 auf 97,1% angehoben werden. Im 1. Quartal 2002 wurde die Qualität der Anwendungsdokumentation auf 98,1% gesteigert. Diese Ergebnisse waren im Wesentlichen auf folgende qualitätssichernde Maßnahmen zurückzuführen: 1. die Begehung aller transfundierenden Kliniken und Diskussion der Verpflichtung aller transfundierenden Ärzte zur Richtlinienkonformen Dokumentation jedes transfundierten Blutprodukts und 2. die kurzfristige (i.e. in 1-3-monatlichen Abständen) vom Institut für Transfusionsmedizin herauszugebende Rückmeldung über die fehlende Anwendungsdokumentation, welche eine zeitnahe Korrektur der Dokumentationsqualität ermöglichte. Mit diesen Maßnahmen gelang es bereits kurz nach Einführung des Qualitätsmanagementsystems annähernd die vorgeschriebene „lückenlose“ Anwendungsdokumentation an einem Universitätsklinikum mit sehr hohem Transfusionsaufkommen zu erreichen.

Die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems ist vom Gesetzgeber dem Krankenhausträger und der Ärzteschaft übertragen worden, die hierfür die Durchführungsverantwortung besitzen (60). Dies bürdet dem Krankenhausträger zusätzliche Kosten für die Bereitstellung personeller und logistischer Ressourcen der Qualitätssicherung auf. Gegenüber der Ausgabenseite könnte die Qualitätssicherung für die Anwendung von Blutprodukten für den Krankenhausträger eine Kosteneinsparung erzielen, wenn z. B. der Verfall und Verwurf von Blutprodukten reduziert werden könnte. Im Jahr 2001 wurden 1.542 von 29.691 Blutprodukten verworfen (5,1%), welches für den Krankenhausträger Kosten in Höhe von 140.380 € verursachte. Nach Einführung des Qualitätsmanagementsystems wurde eine Reduktion des Verwurfs auf 530 von 28.020 Blutprodukten (1,9%) verzeichnet, welches eine Reduktion der Verfallskosten um 83.540 € bedeutete. Dieses Ergebnis konnte im Wesentlichen durch folgende qualitätssichernde

Maßnahmen erzielt werden: 1. Sensibilisierung des Bewußtseins der transfundierenden Ärzte für die Kosten verfallener bzw. verworfener Blutprodukte im Rahmen der jährlichen Begehung der transfundierenden Kliniken, 2. Erstellung eines aktuellen und an die praktischen Erfordernisse angepassten Bestellkataloges für Blutprodukte für elektive Operationen und 3. die Implementation einer Verfahrensanweisung für die frühzeitige Wiederfreigabe von nicht benötigten Thrombozytenkonzentraten, die eine Reduktion des Verfalls der kostenintensiven Thrombozytenkonzentrate von 6,1% im Jahr 2001 auf 4,1% im Jahr 2002 zur Folge hatte.

Zusammenfassung von 3.1.2. (Anästhesist 2005, 54:107-16):

Wie in der vorhergehenden Untersuchung dargestellt, ist die Verpflichtung der Krankenhausträger zur Einführung eines Qualitätssicherungssystems bei der Anwendung von Blutprodukten mit zusätzlichen Kosten verbunden. Diese Mehraufwendungen können durch Kostenreduktionen, z. B. durch die Einsparungen bei Verfall und Verwurf kompensiert oder sogar noch übertroffen werden, so dass eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz resultiert. In der vorliegenden Arbeit haben wir zum ersten Mal eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Qualitätssicherungssystem bei der Anwendung von Blutprodukten an der Charité Campus Mitte erstellt, die den Zeitraum 2002 und 2003 umfasste. Zur Implementation des Qualitätssicherungssystems wurden vom Krankenhausträger personelle Voraussetzungen von einer halben Vollkraftstelle zur Verfügung gestellt, die mit jährliche Kosten von 20.000 € pro Jahr kalkuliert wurden. An logistischen Kosten der Qualitätssicherung sind v.a. Kosten für die Anschaffung von Kühlgeräten für die Richtlinien-konforme Lagerung von Blutprodukten sowie für Wärmegeräte für das Erwärmen bzw. Auftauen von Blutprodukten entstanden. Während im Jahr 2001 eine Kosteneinsparung für den Krankenhausträger durch die erhebliche Reduktion von Verfall und Verwurf von Blutprodukten in Höhe von 56.680 € (siehe 3.1.1.) resultierte, war im Jahr 2002 eine Kosteneinsparung von 59.560 € zu verzeichnen. Im Jahr 2003 wies die Kosten-Nutzen-Bilanz einen Betrag von 6.717 € als Kosten für den Krankenhausträger aus, der vor allem dadurch zu erklären ist, dass die Reduktion der durch Verfall und Verwurf von Blutprodukten bedingten Kosten in diesem Jahr 13.283 € betrug. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die Reduktion von Verfall und Verwurf nicht kontinuierlich erfolgt, sondern ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr weiter reduzierbar ist. Integraler Bestandteil der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten sind die Sicherstellung der Chargen- und produktbezogenen Dokumentation von Plasmaderivaten und die Richtlinien-konforme Lagerung und Aufbereitung von Blutprodukten. In diesen sog. „Chargendokumentationsbücher“ für Plasmaderivate hat der transfundierende Arzt, neben der Dokumentation des verabreichten Plasmaderivats in der Patientenakte, produktspezifisch zu dokumentieren, welche Charge eines Plasmaderivats wann und an welchen Patienten verabreicht wurde. Diese Dokumentation sichert die schnelle Rückverfolgbarkeit der Plasmaderivate im Falle z. B. einer Rückrufaktion der pharmazeutischen Industrie. Im Jahr 2001 wendeten 19 transfundierende Kliniken an der Charité Campus Mitte Plasmaderivate an und waren somit zur chargen- und

produktbezogenen Dokumentation verpflichtet. In 4 von 19 Kliniken (21,1%) wurde zu diesem Zeitpunkt entgegen den Bestimmungen der Richtlinien zur Hämotherapie kein „Chargendokumentationsbuch“ geführt. Diese Rate wurde durch mehrfache Kontrollen im Rahmen der jährlichen Begehungen der Kliniken sowie intermittierend stattfindender Kontroll-Audits bis zum Jahr 2003 auf 0% reduziert.

Um die Qualität von Blutprodukten über die zugelassenen Lagerzeit konstant zu halten, dürfen diese gesetzlich verpflichtend nur in zugelassenen Kühl- bzw. Eisschränken gelagert und in entsprechenden Aufbereitungsgeräten erwärmt werden. Üblicherweise erfolgt die Lagerung der Blutprodukte im Blutdepot des Institutes für Transfusionsmedizin. Bei Kliniken mit hohem Transfusionsaufkommen, bei denen aus logistischen Gründen die klinisch erforderliche, zeitnahe Bereitstellung von Blutprodukten aus dem Blutdepot nicht möglich ist, wurde von Seiten des Qualitätsbeauftragten, der transfundierenden Klinik und dem Institut für Transfusionsmedizin die Aufstellung zugelassener Lagerungs- und Aufbereitungsgeräte vereinbart. Im Jahr 2001 waren 3 Kliniken mit hohem Transfusionsaufkommen (15,8%) ohne entsprechende technische Geräte. Durch Intervention des Qualitätsbeauftragten sowie des Transfusionsverantwortlichen konnte diese Rate im Jahr 2003 auf 0% gesenkt werden, so dass zu diesem Zeitpunkt alle Kliniken, für die eine zeitnahe Verfügbarkeit von Blutprodukten aus medizinischen Gründen unverzichtbar ist, über Richtlinien-konforme Lagerungs- und Aufbereitungsmöglichkeiten verfügten.

Zusammenfassung für 3.1.3. (Anesth Analg 2006, 103:969-74)

In dieser kontrollierten Untersuchung wurde das Plasma von 20 gesunden Plasmaspendern untersucht, hinsichtlich des Einflusses unterschiedlicher Auftauperfahren auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren sowie Aktivierungsmarkern der Gerinnung. Unmittelbar nach 1, 2, 4 und 6 h nach Auftauen wurde das Plasma hinsichtlich der Zielparameter untersucht. Zum Auftauen wurden zwei zugelassene und kommerziell erhältliche Aufwärmegeräte (Plasmatherm III[®] und transfusio-therm 2000[®]) verwendet sowie eine Kontrollserie von Plasmen, die unter laufend warmem Wasser mit 42°C, aufgetaut wurde.

Unmittelbar nach Auftauen war die Konzentration von FVII für alle 3 Auftauperfahren signifikant gegenüber der Ausgangskonzentration erniedrigt: Plasmatherm III[®]: 103% (89-113%); transfusio-therm[®] 2000:105% (87-120%); Warmwasser: 105% (93-119%), jeweils $p < 0,05$). In der Analyse mit dem Kruskal-Wallis-Test war der Abfall der FVII- Konzentration unabhängig vom Verfahren des Auftauens ($P = 0,92$). In der non-parametrische multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) über alle Messpunkte nach Auftauen zeigte sich keine signifikante Änderung der FVII-Konzentration über die Zeit noch in Abhängigkeit vom Auftauperfahren ($P = 0,96$).

Fibrinmonomere (FM), die bei der Spaltung von Fibrinogen in Fibrin entstehen und als Marker für eine gesteigerte Thrombinaktivität (61) und damit Aktivierung der Gerinnung angesehen werden, waren vor Einfrieren der Plasmen nicht nachweisbar. Für den Zeitpunkt „Unmittelbar nach Auftauen“ der Plasmen waren in der Plasmatherm III[®]-Gruppe im Median 25 mg/l (15-50 mg/l), in der transfusio-therm 2000[®]-Gruppe 32 mg/l (17-62 mg/dl) und in der Warmwasser-Gruppe 35 mg/l (16-54 mg/l) (P jeweils $< 0,05$). In der statistischen Analyse der Auftauperfahren untereinander waren keine signifikante Unterschiede zu detektieren ($P = 0,59$). In der Auswertung der Messpunkte nach Auftauen der Plasmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der FM-Konzentration ($P = 0,84$) über die Zeit noch in Abhängigkeit vom Auftauperfahren. In dieser Studie konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass Gerinnungsfaktoren in FFP unabhängig von den verwendeten Auftauperfahren über einen Zeitraum von 6 Stunden stabil sind. Lediglich FVII zeigte unmittelbar nach Auftauen eine signifikant reduzierte Konzentration, während die Konzentration von Fibrinmonomeren zu diesem Zeitpunkt signifikant angestiegen war. Da sowohl die FVII- als auch die FM-Konzentration nach Auftauen im Normbereich blieb, muss die klinische Relevanz dieser Befunde in weiteren Studien untersucht werden.

3.2. Klinische Aspekte der Qualitätssicherung: Präventive und therapeutische Strategien zur Reduktion des Blutverlustes und Transfusionsbedarfes in der Herzchirurgie

Zusammenfassung zu 3.2.1. (Thorac Cardiovasc Surg 2005, 53:341-345)

In dieser retrospektiven Analyse wurde der Zusammenhang der kombinierten Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel auf die Drainageverluste von Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation (ACVB-Operation) untersucht. Spezielles Augenmerk wurde dabei auf den Zusammenhang zwischen dem Tag der präoperativen Einnahme der Medikamentenkombination und dem Volumen der postoperativen Drainageverluste gelegt. Insgesamt wurden die Daten von 261 Patienten untersucht, von denen 36 Patienten (13,8%) ASS und Clopidogrel in einem Zeitraum von 7 Tagen vor ACVB-Operation eingenommen hatten. Die Einnahme von ASS und Clopidogrel bis zum Tag vor der Operation war mit einem medianen Drainageverlust von 1840 ml (1230-3710 ml) vs. 280 ml (185-765 ml) in der Gruppe der Patienten, bei denen die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie früher gestoppt worden war, signifikant erhöht ($P = 0,005$). Auch die Einnahme von bis zu 2 Tagen vor ACVB-Operation war mit einem erhöhten Drainageblutverlust von 850 ml (345-1725 ml) gegenüber 277 ml (165-1725 ml) bei Patienten verbunden ($P = 0,026$), die die Kombination früher als 2 Tage vor der Operation abgesetzt hatten. In der zusätzlich durchgeführten linearen Regressionsanalyse wurden die Faktoren „präoperative Antikoagulantientherapie“ (Regressionskoeffizient $\beta = 0,406$, $p < 0,001$) und „Dauer des kardiopulmonalen Bypasses“ (Regressionskoeffizient $\beta = 0,132$, $p < 0,040$) als unabhängige Risikofaktoren für den postoperativen Drainageblutverlust identifiziert.

Die Anzahl mit Erythrozytenkonzentraten und transfundierter Patienten (EK: 36,1% vs. 23,6%, $P = 0,146$) und die Rethorakotomierate (5,6% vs. 2,2%, $P = 0,25$) waren zwischen den Patienten mit und ohne Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nicht unterschiedlich. Die Rate an Thrombozytapheresekonzentraten behandelten Patienten war im Trend (TK: 13,9% vs. 5,3%, $P = 0,067$) höher bei den Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen hatten.

Zusammenfassung von 3.2.2. (Crit Care 2006, 10:R58)

In diese prospektiv, randomisierte Studie wurden 54 Patienten zur elektiven aortokoronaren Bypassoperation eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% versus 25% nach Anschluss an die normotherm gesteuerte Herz-Lungen-Maschine (HLM) auf das intra- und postoperative Sauerstoffangebot und -verbrauch, die gemischtvenöse Laktatkonzentration sowie den klinischen Verlauf der Patienten untersucht. Die Patienten unterschieden sich hinsichtlich der demographischen Variablen und hämodynamischen Parameter nicht.

Das Sauerstoffangebot war zu allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich am Ende der Operation zeigte sich ein Trend in Hinsicht auf ein höheres Sauerstoffangebot in der 25%-HK-Gruppe (767 vs. 647 ml/m²/min). In der nonparametrischen multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) unterschied sich das Sauerstoffangebot zwischen den Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht (P = 0,11).

Zu den einzelnen Messzeitpunkten war der Sauerstoffverbrauch zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, lediglich zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation wurde ein Trend zugunsten eines niedrigeren Sauerstoffverbrauchs in der 20%-HK-Gruppe (299 vs. 246 ml/m²/min, P = 0,07) gemessen. Über den Beobachtungszeitraum berechnet, zeigte der Sauerstoffverbrauch in der MANOVA einen Trend zugunsten eines niedrigeren Sauerstoffverbrauchs in der 20%-HK-Gruppe (P = 0,06).

Die gemischtvenöse Laktatkonzentration war zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich. In der Analyse des gesamten Beobachtungszeitraumes, zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen (P = 0,60).

Der klinische Verlauf der Patienten in der postoperativen Phase war nicht unterschiedlich. Weder postoperativer Myokardinfarkt noch ein Schlaganfall war bei einem Studienpatienten zu verzeichnen (je P = 0,99). Ein akutes Nierenversagen trat bei jeweils 1 Patienten (P = 0,99), während der kombinierte Endpunkt (Patienten mit sekundären Organversagen) bei 8 Patienten in der 25 %-HK-Gruppe und 10 Patienten in der 20%HK-Gruppe (p = 0,57). Die Liegedauer auf der Intensivstation war mit 22 Stunden in der 25%HK-Gruppe und 23 Stunden in der 20%HK-Gruppe (P = 0,24) nicht unterschiedlich. Die Mortalität war mit N=1 in der 20%HK-Gruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich gegenüber der 25%HK-Gruppe (P = 0,48).

Zusammenfassung von 3.2.3. (Crit Care Med 2005, 33:2241-2246)

In diese retrospektive Untersuchung wurden 24 Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer therapierefraktären Blutung nach Herzoperation mit rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) behandelt worden waren. Zielkriterien dieser Untersuchung waren die Sicherheit, gemessen an der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen, sowie die Effektivität dieser Therapie, gemessen an Blutverlust und Transfusionsbedarf vor (14 Stunden) und nach Gabe von rFVIIa (24 Stunden). Um die Sicherheit und Effektivität der Therapie gegenüber der Standardtherapie zu untersuchen, wurde in einer matched pair-Analyse die rFVIIa-Gruppe verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe, die ohne rFVIIa behandelt wurde.

Thromboembolische Komplikationen wurden weder in der rFVIIa- noch der Kontrollgruppe beobachtet. Hinsichtlich des Blutverlustes war ein signifikanter Rückgang von 1800 ml auf 1350 ml ($P = 0,032$) nach Gabe von rFVIIa zu verzeichnen. Im selben Untersuchungszeitraum war in der Kontrollgruppe ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Blutverluste (1630 ml vs. 600 ml, $P = 0,02$) zu verzeichnen. In der Intergruppenanalyse bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($P = 0,14$).

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK), Frischplasma (FFP) und Thrombozytapheresekonzentraten (TK) wurde durch die Gabe von rFVIIa signifikant reduziert (EK: 9,8 vs. 4,0, $P < 0,05$; FFP: 8,6 vs. 3,9, $P < 0,05$; TK: 3,3 vs. 1,6, $P < 0,05$). Ebenso war in der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Transfusionsbedarfes zu verzeichnen: EK: 5,6 vs. 2,6, $P < 0,05$; FFP: 5,6 vs. 1,9, $P < 0,05$; TK: 1 vs. 0,5, $P < 0,05$). In der Intergruppenanalyse zeigte sich kein Unterschied für die Therapie mit EK und FFP ($P = 0,442$ und $0,06$). Hinsichtlich der Gabe von Thrombozytapheresekonzentraten zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikanter Rückgang des Verbrauchs ($P = 0,04$) gegenüber der rFVIIa-Gruppe.

Der Verbrauch an Gerinnungsfaktorenkonzentraten wurde in der Studiengruppe von 19 auf 6 Patienten ($P = 0,01$) nach Gabe von rFVIIa gesenkt, während in der Kontrollgruppe kein Unterschied zwischen Beobachtungsperiode 1 und 2 bestand (10 vs. 5 Patienten, $P = 0,18$). Die vergleichende Analyse des Gerinnungsfaktorenverbrauchs zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($P = 1,0$).

Die Krankenhaus-Mortalität war mit $N = 8$ in beiden Gruppen nicht unterschiedlich ($P = 1,0$). Die 6-Monatsüberlebensrate zeigte mit 14 von 24

Patienten in der rFVIIa-Gruppe (58,3%) gegenüber 10/24 Patienten in der Kontrollgruppe (41,7%) keinen Unterschied ($P = 0,58$).