

## 4. Diskussion

### 4.1. Beurteilung der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)– rechtliche und klinische Aspekte

Die Transfusion von mehr als 3,5 Millionen Blutprodukten jährlich in Deutschland (1) und das öffentliche Interesse an höchstmöglichen Sicherheitsstandards der Blutproduktetherapie erforderte die Implementation eines Kontrollsystems zur Wahrung höchstmöglicher Qualitätsstandards in diesem Bereich der klinischen Medizin. Der Gesetzgeber hat im Jahr 1998 durch die Änderung des Transfusionsgesetzes mit Einführung des § 15 ein Qualitätsmanagementsystem für die Anwendung von Blutprodukten verpflichtend für alle transfundierenden Kliniken und Ärzte eingeführt. Die Aufgaben des Qualitätsmanagements bei der Anwendung von Blutprodukten erstrecken sich sowohl auf die Herstellung von Blutprodukten als auch deren klinische Anwendung. Die Schwerpunkte der Qualitätssicherung bei der klinischen Anwendung umfassen vor allem die Aspekte der korrekten und „lückenlosen“ Anwendungsdokumentation von Blutprodukten und Plasmaderivaten (62), der Bereitstellung der vorgeschriebenen technischen Logistik für die Lagerung und Aufbereitung von Blutprodukten und die Gewährleistung des rationalen, kostenbewußten Umgangs mit Blutprodukten, der vor allem den Verfall und Verwurf von Blutprodukten vermeiden sollte.

Die Einrichtung eines Qualitätsmanagementsystems bürdet den Krankenhausträgern zusätzliche Kosten auf, welches vor dem politischen Hintergrund der finanziellen Restriktionen im Gesundheitswesen eine zusätzliche wirtschaftliche Belastung der Leistungsträger im Gesundheitswesen bedeuten kann. Aus diesem Grund steht die Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten auch im Spannungsfeld einer ökonomischen Betrachtung.

Die vorgestellten Arbeiten beschäftigten sich mit verschiedenen Aspekten der Umsetzung der Qualitätssicherung in den klinischen Alltag und der Kosten-Nutzen-Analyse für den Krankenhausträger und überprüften die Ergebnisse im Vergleich zur Transfusionspraxis vor Einführung der Qualitätssicherung.

#### 4.1.1. Die gesetzliche Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten im klinischen Alltag

Die Verpflichtung zur „lückenlosen“ Anwendungsdokumentation von Blutprodukten (62) entspricht der Erfordernis der Identitätssicherung von Empfänger und Blutprodukt **vor** der Transfusion, die schriftlich vom transfundierenden Arzt zu dokumentieren ist, so dass jedem Blutprodukt ein Empfänger zugeordnet werden kann. Dies ist im Sinne der Qualitätssicherung vor allem für den Empfänger von Blutprodukten relevant, da diese Maßnahmen für den Fall der Spender- bzw. Empfängerinfektion eine Rückverfolgbarkeit (sog. „look back“-Verfahren) des Spenders bzw. Empfängers gewährleisten sollen. Zudem wird dem transfundierenden Arzt auferlegt, die Identitätsprüfung von Blutprodukt und Empfänger vorzunehmen sowie einen AB0-Identitätstest des Empfängers vorzunehmen, welches das Verwechslungsrisiko von Bluttransfusionen reduzieren soll. Dies ist klinisch von außerordentlicher Bedeutung, als Ende der 90er Jahre gezeigt wurde, dass das Risiko einer Fehltransfusion in der Mehrzahl der Fälle (52,6%) mit einer Verwechslung des Blutprodukts bzw. des Empfängers assoziiert war (16). Eine aktuelle Untersuchung über 2630 berichtete Transfusionszwischenfälle bzw. -komplifikationen bestätigte, dass die Verwechslung eines Blutproduktes bzw. die Transfusion eines Blutproduktes, welches für einen anderen Patienten ausgegeben worden war, in 69,7% der Fälle die Ursache des Transfusionszwischenfalls war (63). 20 Todesfälle im Zeitraum von 1996-2004 wurden mit der Verwechslung des Blutprodukts in Verbindung gebracht und eine Transfusionsassoziierte Morbidität wurde bei 92 Patienten verzeichnet. Diese Daten unterstreichen die Wertigkeit der Identitätssicherung von Blutprodukt und Empfänger **vor** Durchführung der Transfusion, auch wenn hierdurch eine Fehltransfusion nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann. Die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Hämotherapie schreiben eine schriftliche Dokumentation des AB0-Identitätstests vor der Transfusion und die Bestätigung des Transfusionsverlaufs vor (64).

Die Daten unserer Untersuchung (3.1.1.) haben zum ersten Mal nachgewiesen, dass die Implementation des Qualitätssicherungssystems bei der Anwendung von Blutprodukten an einem Universitätsklinikum mit einem Transfusionsaufkommen von ungefähr 30.000 Blutprodukten pro Jahr die Dokumentationsqualität von 90% (1. Quartal 2001) auf 97,1% (2. Quartal 2001 - 1. Quartal 2002) gesteigert hat. Bis zum 4. Quartal 2002 wurde diese Rate weiter auf 98,3% gesteigert. Diese Daten, die hier für den gesamten Campus Charité Mitte angegeben sind, ließen sich auch für die Klinik für Anästhesiologie und

operative Intensivmedizin, die Klinik mit dem höchsten Transfusionsaufkommen an diesem Campus der Charité, reproduzieren, welche im Jahr 2001 noch eine fehlende Dokumentation von 6,7% aufwies, die im Jahr 2003 auf 1% (3.1.2.) reduziert wurde. Vergleichbare Daten aus dem In- oder Ausland, welche in der Regel andere Vorschriften zur Qualitätssicherung haben, liegen derzeit nicht vor. Allerdings liegen vom Zahlen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), der Bundesbehörde zur Aufsicht des Transfusionswesens in Deutschland, über die jährlich durchgeführten Transfusionen vor, die eine fehlende Rückmelderate der transfundierenden Einrichtungen in Höhe von 28% berichten (1).

Neben der Anwendungsdokumentation für zellhaltige Blutprodukte (hier speziell: Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate) und Frischplasmen ist die Dokumentation jeder Anwendung von Plasmaderivaten in der Patientenakte und produktbezogen in sog. „Chargendokumentationsbüchern“ verpflichtend vorgeschrieben (65). Diese Dokumentation hat besondere Relevanz für den Fall des Rückrufs eines Plasmaprodukts durch den Hersteller, damit die produktbezogene Dokumentation eine zeitnahe Identifikation der Empfänger der betreffenden Plasmaderivatcharge ermöglicht.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss der QS bei der Anwendung von Blutprodukten auf die Dokumentation von Plasmaderivaten liegen bislang nicht vor. Nach Einschätzung des Autors kann allerdings davon ausgegangen werden, dass die Problematik der nicht vollständigen produktbezogenen Dokumentation, wie sie zum Beginn des Jahres 2001 – vor Einführung des QS-Systems - bei immerhin 21,1% aller transfundierenden Kliniken an der Charité Campus Mitte vorlag (3.1.1.), ähnlich in anderen Krankenhäusern bestanden haben wird. Es kann erwartet werden, dass an allen Krankenhäusern, die eine QS bei der Anwendung von Blutprodukten etablieren, ähnlich wie in den Ergebnissen unserer Untersuchung dieser Qualitätsmangel aufgedeckt und abgeschafft wird.

Aufgrund der Versorgungssituation mit Blutprodukten in Deutschland (1, 65) und den hohen Kosten der Blutproduktetherapie sollte ein Verfall und Verwurf von Blutprodukten vermieden werden. Aus der Literatur ist der Verfall von Blutprodukten bekannt, der eine proportionale Assoziation zur Größe des Krankenhauses aufweist, in dem die Blutprodukte angewendet wurden (20). Im Vergleich zu diesen Daten, die eine Verwurfsrate von Erythrozytenkonzentraten von bis zu 0,3 – 0,54 % aufwiesen, imponierte der Verfall und Verwurf von allen

Blutprodukten von 6,5% im Jahr 2001 am Campus Charité Mitte als unverhältnismässig hoch, so dass aus ökonomischen und ethischen Gründen dringend eine Verbesserung der Anwendung im Sinne einer Verfallsreduktion notwendig war. Mit Einführung der QS bei der Anwendung von Blutprodukten wurde eine substantielle Reduktion der Verfallsrate auf 1,9% (von 1542 auf 471 Blutprodukte, -69,5%) über einen Zeitraum von 2 Jahren erzielt (3.1.1.). Betrachtet man den Verfall von Erythrozytenkonzentraten allein, war nach Einführung des QS-Systems eine Reduktion von 2,4% auf 1,7% zu verzeichnen. Dies lenkt das Augenmerk darauf, dass es neben dem Verfall von EK offensichtlich auch ein Verfallsproblem mit Frischplasmen und Thrombozytenkonzentraten gegeben haben muss. Insbesondere der Verfall von Frischplasmen war mit 10,2% im Jahr 2001 hoch, welcher in einem Ausmaß von 10% auch in der Literatur diskutiert wird (66). Auch hier erbrachten Maßnahmen der QS eine verbesserte technische Ausstattung, die als präventive und damit möglicherweise kosteneffiziente Maßnahmen angesehen werden können. Diese Maßnahmen reduzierten den Verfall von FFP auf 1,8% im Jahr 2003 (N: 950 auf 146, Kosten: 38.000€ auf 6.132€, -83,9%). Ein ebensolcher Trend konnte bei den besonders kostenintensiven und nur 5 Tage lagerbaren Thrombozytenkonzentraten erzielt werden (6,1% auf 1,0%, N: 131 auf 18, Kosten: 65.500 € auf 9.900 €). Insgesamt wurden die Kosten für verfallene und verworfene Blutprodukte von 140.380 € im Jahr 2001 auf 37.537 € im Jahr 2003 (3.1.2.) gesenkt. Diese Daten bestätigten ältere Ergebnisse aus der Literatur, welche nach Einführung qualitätssichernder Maßnahmen eine Reduktion des Verfalls um 73% für alle ausgegebenen Blutprodukte beschrieben (66). Die Kosten für 103 verworfene Blutprodukte beliefen sich vor Einführung des QS-Systems auf 4.324,25 USD. Die mit der Senkung des Verfalls verbundenen Kosten wurden nicht näher dargestellt.

Novis et al. (20) wiesen in ihrer Stichprobenuntersuchung zur Transfusionspraxis und Verfalls- und Verwurfsraten in US-amerikanischen Krankenhäusern darauf hin, dass qualitätssichernde Maßnahmen den Verfall von Blutprodukten reduzieren kann. Da bislang nur wenige aktuelle Daten zum Einfluss von QS auf Verfall und Verwurf von Blutprodukten veröffentlicht wurden, kann die Verbesserung der eigenen Ressourcenutilisation nicht vergleichend mit anderen Krankenhäusern betrachtet werden. Aus diesem Grunde erscheint es umso wichtiger, Qualitätsziele und -indikatoren zu entwickeln, welche regional und bundesweit in einem Benchmarkprozess eingesetzt werden könnten. Die von

uns vorgelegten Daten könnten als Datengrundlage zu der Erstellung dieser Qualitätsziele beitragen.

Auch wenn die Reduktion von Verfall und Verwurf von Blutprodukten und der damit assoziierten Kosten nicht das einzige Ergebnis der QS bei der Anwendung von Blutprodukten ist, welches die Anwendung von Blutprodukten im klinischen Alltag verbessern könnte, so ist der ökonomische Effekt jedoch in Zeiten der zunehmend restringierten finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen von besonderer Relevanz. Um eine verlässliche Kosten-Nutzen-Rechnung zu erstellen, ist es unerlässlich alle mit der QS verbundenen Kosten zu benennen. In der von uns vorgelegten Untersuchung (3.1.2.) haben wir die personellen und logistischen Kosten der QS dezidiert aufgeführt. Der größte Posten an personellen Kosten war die Vorhaltung eines Qualitätsbeauftragten, welche mit 20.000 € (0,5 VK, 1 Arzt im Praktikum-Stelle) berechnet wurden und bei der hohen Anzahl an transfundierenden Kliniken und dem damit verbundenen Arbeitsaufwand auch für die kommenden Jahre als notwendig angesehen wird. Als logistische Kosten schlug vor allem die Instandhaltung und Anschaffung von zugelassenen Kühl- und Eisschränken sowie Aufwärmgeräten zu Buche, welche sich in den Jahren 2001 und 2002 auf 1.320 € und 10.000 € beliefen. Für diese Kosten ist zu erwarten, dass diese in den Folgejahren niedriger ausfallen werden, da mit Ende des Jahres 2002 alle Kliniken mit einem hohen Transfusionsaufkommen mit einer entsprechenden Gerätetechnik ausgestattet waren. In der Kosten-Nutzen-Bilanz war für die Jahre 2001 und 2002 wurde ein Einsparergebnis von 56.680 € und 59.560 € erzielt, welches primär durch die hohen Einsparungen bei Verfall und Verwurf verursacht wurde. Da Verfall und Verwurf über die Jahre nicht stetig weiter zu reduzieren sind, waren bereits für das Jahr 2003 die mit dem QS-System verbundenen Kosten höher als die erzielten Einsparungen, so dass der Charité in diesem Jahr Kosten in Höhe von 6.717 € entstanden.

Da bislang zu der Wirtschaftlichkeitsrechnung von Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten keine vergleichbaren Daten vorliegen, kann über die Kosten-Nutzen-Relation für andere Krankenhausträger bzw. für das deutsche Gesundheitswesen nur spekuliert werden. Da die Kostenseite in unseren Untersuchungen (3.1.1. und 3.1.2.) entscheidend durch Personalkosten bestimmt wurde, muss der Krankenhausträger den Personalbedarf für die Aufgabe des Qualitätsbeauftragten prüfen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass besonders, und dies wird durch Daten aus der Literatur gestützt,

die Ressourcenutilisation durch die Reduktion von Verfall und Verwurf von Blutprodukten verbessert werden kann, welches auch in kleineren Krankenhäusern erreichbar ist und hierdurch Kosteneinsparungen erzielen sollte.

### **Limitationen.**

Die Limitationen dieser Studien ergeben sich aus der retrospektiven Datenerhebung, die keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Einführung des Qualitätssicherungssystems und der verbesserten Anwendungsdokumentation von Blutprodukten und der Ressourcenutilisation herstellen, sondern den Effekt lediglich beschreiben kann. Zudem liegen uns keine Daten darüber vor, ob die Anzahl der Verwechslungen bzw. Fehltransfusionen durch die Qualitätssicherung reduziert werden konnte. Zur Beantwortung der o.g. Fragen müsste ein definierter Zeitraum vor und nach Einführung des QS-Systems prospektiv evaluiert werden.

Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeitsberechnung für das QS-System ist nach den erzielten Einsparungen in den Anfangsjahren, eine Untersuchung der weiteren Jahre notwendig, um die ständigen Kosten eines QS-Systems valide zu erfassen.

### **Zusammenfassung.**

Die hier vorgestellten Ergebnisse konnten eine Verbesserung der Qualität der Anwendungsdokumentation von Blutprodukten nach der Einführung des QS-Systems zeigen. Auch wenn dies noch nicht zwangsläufig mit einem Rückgang der Fehltransfusionsrate verbunden sein muss, so ist die Rückverfolgbarkeit der transfundierten Blutprodukte besser geworden. Um die gesetzlich vorgeschriebene, „lückenlose“ Dokumentation aller Blutprodukte zu erreichen, ist eine Intensivierung der QS-Maßnahmen, z.B. im Sinne der Implementation eines PC-gestützten Online-Dokumentationsverfahrens sinnvoll, die in prospektiven Untersuchungen wissenschaftlich evaluiert werden müssten.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Einführung der QS bei der Anwendung von Blutprodukten nicht zwangsläufig zusätzliche Kosten für den Krankenhausträger verursachen muss. Vor allem durch eine verbesserte Utilisation von Blutprodukten können zumindest in den Anfangsjahren erhebliche Einsparungen für den Krankenhausträger erzielt werden.

#### **4.1.2. Der klinische Aspekt der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten: Die gerinnungsphysiologische Qualität von gefrorenem Frischplasma in Abhängigkeit von Auftauverfahren und der Zeit der Lagerung**

In klinischen Notfallsituationen, wie z.B. einer schweren Blutung, die eine Massivtransfusion erfordert, ist die schnelle Bereitstellung von FFP vital. Den Richtlinien zur Hämotherapie der BÄK zufolge, sind zum Auftauen von Frischplasma nur zugelassene Geräte zu verwenden. Explizit wird betont, dass „...behelfsmäßige Maßnahmen zum Auftauen und Anwärmen von Blutkomponenten (Wasserbad o.Ä.) sind nicht statthaft.“ (67), welches vermutlich ein Überhitzen des Plasmas und eine hierdurch hervorgerufene Denaturierung von Gerinnungsfaktoren sowie eine bakterielle Verunreinigung verhindern soll. Des Weiteren ist zur Therapie mit FFP vorgeschrieben, dass diese innerhalb von 6 Stunden nach Auftauen transfundiert werden müssen (68). Dies steht im Gegensatz zu US-amerikanischen Richtlinien, die explizit eine Verwendung von aufgetautem FFP gestatten, wenn dieses bei 4°C gelagert wird (69). Der Hintergrund dieser Maßgabe ist in den Richtlinien nicht eindeutig benannt, muss aber in der Instabilität von Gerinnungsfaktoren nach Auftauen vermutet werden (22-24). Untersuchungen zur Stabilität von Gerinnungsfaktoren nach Auftauen sind bislang in mit dem Solvent/Detergent-Verfahren behandelten Plasmen (23, 24), aber auch in Frischplasmen durchgeführt worden (70-72). Diese in Frischplasma durchgeführten Untersuchungen zeigten eine Instabilität von F V (70) und FVIII (71, 72). In der Untersuchung von Downes blieben die Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme von FVIII für einen Zeitraum von 5 Tagen stabil, wenn die FFP bei 4°C gelagert wurden (72).

Bislang sind keine vergleichenden Daten zum Einfluss unterschiedlicher Auftauverfahren auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren über einen Zeitraum von 6 Stunden nach Auftauen publiziert worden. Da zum einen die rasche Bereitstellung von FFP in Notfallsituationen eine Koagulopathie vermeiden bzw. behandeln soll (73) und zum anderen die Kenntnis über die Stabilität von Gerinnungsfaktoren in aufgetauten FFP einen ressourcensparenden Einsatz von FFP – vor allem vor dem Hintergrund der Reduktion des Verwurfs dieser Blutprodukte – ermöglichen könnte, sind wissenschaftliche Untersuchungen, die diese Fragestellungen untersuchen, klinisch und vom Standpunkt der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten relevant.

Unsere Studie (3.1.3.) untersuchte zwei zugelassene Auftauverfahren und ein experimentelles Verfahren, bei dem FFP unter laufend warmem Wasser bei 42°C aufgetaut wurde. Das primäre Ergebnis zeigte eine signifikante Abnahme der FVII-Aktivität und eine signifikant angestiegene Konzentration von Fibrinmonomeren nach Auftauen ( $p < 0,05$ ), die bei Abnahme der Plasmen nicht nachweisbar waren. Diese Befunde waren unabhängig vom Auftauverfahren. Die Gerinnungsfaktorenaktivität blieb über einen Zeitraum von 6 Stunden Lagerung bei Raumtemperatur stabil im Vergleich zu den Werten unmittelbar nach Auftauen. Auch in diesem Zeitraum war kein Unterschied zwischen den Auftauverfahren zu beobachten.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen zum einen Daten aus der Literatur (70-72), die eine Stabilität der Gerinnungsfaktoren in aufgetautem FFP beschrieben. FVIII, welcher als besonders hitze-labiler Gerinnungsfaktor gilt, zeigte keinen Abfall der Aktivität über 6 Stunden, welches in Übereinstimmung mit Befunden von Downes ist, die einen signifikanten Abfall erst nach 3 Tagen beschrieben (72). Allerdings muss einschränkend hierzu gesagt werden, dass die Lagerung in der zitierten Arbeit bei 4°C stattfand, während die Plasmen unserer Studie bei Raumtemperatur gelagert wurden; somit sind die Daten nur partiell vergleichbar, weisen aber zumindest auf eine 6-stündige Stabilität der Gerinnungsfaktoren auch bei Raumtemperatur nach.

Unsere Ergebnisse sind neu hinsichtlich der verglichenen Auftauverfahren, von denen ein Verfahren 30 Minuten zum vollständigen Auftauen, während das zweite Verfahren 6 Minuten benötigte, ohne dass ein Unterschied in der Gerinnungsfaktoren- oder Inhibitorenaktivität messbar gewesen wäre. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine rasche Bereitstellung von FFP ohne Qualitätsverlust möglich ist. Die Tatsache, dass im experimentellen Studienarm Plasma bei 42°C ohne eine Minderung der Gerinnungsfaktorenaktivität aufgetaut wurde, gibt zu der Vermutung Anlass, dass eine Verkürzung der Auftauzeit durch eine Erhöhung der Auftautemperatur erzielt werden könnte. Dies müsste in weiteren Studien evaluiert werden, da hierzu noch publizierten Daten vorliegen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (3.1.3.) erscheinen unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten betrachtet, aus dreierlei Gründen relevant:

1. Die Stabilität von Gerinnungsfaktoren in aufgetauten FFP könnte durch Reduktion von Verfall und Verwurf eine kosteneffiziente Anwendung von Frischplasmen ermöglichen. Dies bestätigen Daten, die nach Verlängerung der Lagerbarkeit von aufgetautem FFP von 24 Stunden auf 3 Tage eine

Verwurfsreduktion von 5,1% auf 1,1 % mit einer jährlichen Kosteneinsparung von 17.800 USD zeigten (72). Hierzu müssen weitere Untersuchungen zeigen, bei welcher Temperatur über welchen Zeitraum Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren stabil gehalten werden können.

2. Die Sicherheit der Therapie mit FFP schliesst auch das Risiko einer Gerinnungsaktivierung ein (74), welches durch eine vermehrte Thrombinaktivität nach Auftauen induziert werden könnte. Weitergehende Untersuchungen müssten die vorgelegten Ergebnisse bestätigen und deren Relevanz für die klinische Anwendung klären.

3. Die rasche Bereitstellung von FFP ist in Notfallsituationen klinisch relevant: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, verglichen zum ersten Mal, kontrolliert die Qualität von Frischplasmen, welche in zwei kommerziell erhältlichen Aufwärmgeräten aufgetaut wurden. Eines dieser Aufwärmegeräte taute die FFP in signifikant kürzerer Zeit (6 vs. 30 Min.,  $P < 0,01$ ) ohne Qualitätsverlust auftaute.

### **Limitationen.**

Unsere Studie weist folgende Limitationen auf: Der Abfall der Aktivität von FVII muss jedoch hinsichtlich seiner klinischen Bedeutung weiter evaluiert werden, da die mediane FVII-Aktivität am Ende des Beobachtungszeitraumes zwischen 103% und 105% lag. Der Nachweis von Fibrinmonomeren, die eine Thrombinaktivität in den Plasmen nach Auftauen anzeigen (75), sollte in weiterführenden Studien bestätigt und hinsichtlich seiner klinischen Relevanz evaluiert werden.

Die Relevanz der Ergebnisse für die klinische Anwendung dieser kontrollierten Untersuchung kann von uns nicht abgeschätzt werden und sollte Gegenstand künftiger Studien sein.

### **Zusammenfassung.**

Die Daten der vorliegenden kontrollierten Studie ermöglichen zum ersten Mal, den Einfluss des Auftauverfahrens auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren und Markern der Gerinnungsaktivierung in FFP abzuschätzen. Die QS bei der Anwendung von Blutprodukten könnte in Hinsicht auf eine effizientere Ressourcennutzung, eine rasche Bereitstellung von FFP sowie eine verbesserte Sicherheit dieser Therapie profitieren.

#### **4.2. Der klinische Aspekt der Qualitätssicherung am Beispiel neuer Ansätze zur Therapie und Prävention von Blutverlust und Transfusionsbedarf in der Herzchirurgie**

In der Herzchirurgie beruht der hohe intra- und postoperative Transfusionsbedarf im Wesentlichen auf den folgenden, den herzchirurgischen Eingriff und die Patienten charakterisierenden Faktoren:

1. Die präoperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist assoziiert mit einem erhöhten postoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf
2. Der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine führt regelhaft zu einer Hämodilution, die durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten kompensiert wird.
3. Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, die Hemmung der Thrombozytenfunktion und die Aktivierung der Fibrinolyse durch die extrakorporale Zirkulation stellen einen Risikofaktor für einen erhöhten postoperativen Blutverlust dar

Die vorliegenden Forschungsarbeiten haben exakt definierte Aspekte dieser den Blutverlust und Transfusionsbedarf in der Herzchirurgie beeinflussenden Faktoren untersucht. Im Folgenden werden diese Arbeiten in Zusammenhang mit den Daten der Literatur diskutiert, die methodischen Limitationen sowie Ansätze für weitere Forschungsansätze aufgezeigt.

##### **4.2.1. Identifizierung des Nachblutungsrisikos bei herzchirurgischen Patienten in Abhängigkeit vom Tag der letzten präoperativen Einnahme von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel**

Die Therapie mit einer kombinierten, die Thrombozytenaggregation hemmenden Medikation bestehend aus ASS und Clopidogrel verbessert die Prognose der instabilen Angina pectoris gegenüber einer Monotherapie mit ASS (36) und gehört zur medikamentösen Standardtherapie nach perkutaner Stentimplantation (39, 76). Die kombinierte Therapie weist durch einen synergistischen Effekt eine höhere Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung auf, welcher pharmakologisch wahrscheinlich die besseren klinischen Ergebnisse erklärt (77). In der Herzchirurgie, in der eine zunehmende Anzahl von Patienten mit ASS und Clopidogrel vorbehandelt ist, ist die Einnahme von ASS und Clopidogrel innerhalb von 7 Tagen präoperativ mit einem erhöhten postoperativen

Drainageverlust (66), einer erhöhten Transfusionsrate an Erythrozytenkonzentraten (38), Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten (78) sowie einer erhöhten Rethorakotomierate aufgrund postoperativer Blutungen (37, 38) assoziiert. Auch wenn diese Daten in der Literatur nicht unwidersprochen geblieben sind (79,80), spricht der überwiegende Teil der Literatur für einen höheren Blutverlust und Transfusionsbedarf. Diese Daten wurden an Patienten erhoben, die ASS und Clopidogrel innerhalb von 7 Tagen vor der Herzoperation einnahmen.

Von klinischer Seite muss in dieser Situation das Risiko der vermehrten Drainageverluste, des erhöhten Transfusionsbedarfs und der Rethorakotomierate auf Morbidität und Mortalität herzchirurgischer Patienten (30-33) gegen das Risiko einer Verschlechterung der instabilen Angina pectoris oder eines Stentverschlusses (39, 81) abgewogen werden. Unbeantwortet war in dieser Situation bislang die Frage, bis zu welchem Tag die präoperative Einnahme von ASS und Clopidogrel mit einem erhöhten Blutungs- und Transfusionsrisiko assoziiert ist. Die Beantwortung dieser Frage könnte Einfluss nehmen auf die Frage, bis zu welchem Tag die thrombozytenaggregationshemmende Therapie ohne zusätzliche Risiko fortgeführt werden kann.

Unsere retrospektive Studie (3.2.1.) untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Tag der präoperativen Einnahme und erhöhten Drainageverlusten und zeigte, dass signifikant erhöhte Drainageverluste mit der Einnahme von ASS und Clopidogrel bis zu 2 Tagen vor der Operation verbunden waren.

Unter der Annahme, dass ASS und Clopidogrel eine irreversible Thrombozytenaggregationshemmung für einen Zeitraum von 5-7 Tagen induzieren (82, 83), könnte die Beendigung der kombinierten antithrombozytären Medikation ab Tag 3 vor der Operation eine Reduktion des Nachblutungsrisikos bedeuten. MacFadden et al. zeigten in einer Fallserie, dass der Entzug von ASS oder ASS und Clopidogrel vor nicht-kardiochirurgischen Operationen mit einer späten Thrombose (Zeitraum 4-14 Tage nach Absetzen des letzten Thrombozytenaggregationshemmers) eines beschichteten Koronarstents assoziiert war (39). Die Metallstents dieser Patienten zeigten keine Thrombose, so dass möglicherweise das Problem der Stentthrombosierung nach Entzug der Thrombozytenaggregationshemmung auf beschichtete Stents beschränkt ist, eine Annahme die durch die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung gestützt wird (82), die einen Effekt des Entzuges von Clopidogrel unter Belassung von ASS auf die Endpunkte Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie die Kombina-

tion aus beiden Endpunkten bei Patienten mit beschichteten Stents zeigten. Die Daten der Literatur (39, 83, 84) legen nahe, dass die Zeit der Pausierung von ASS und Clopidogrel vor aortokoronarer Bypassoperation dem erhöhten koronaren Risiko noch nicht geklärt ist.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung könnten somit die Grundlage einer prospektiven Studie sein, die den Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen Drainageverlusten, Rethorakotomierate und Transfusionsbedarf und dem Tag des Absetzens der Therapie mit Clopidogrel bzw. ASS und Clopidogrel vor herzchirurgischer Operation untersucht.

### **Limitationen.**

Aus der retrospektiven Datenerhebung ergeben sich die Limitationen dieser Studie, die jedoch mit einer Grundgesamtheit von 261 Patienten eine relativ große Studienpopulation umfasst. Aufgrund des retrospektiven Designs können wir keine kausale, sondern nur eine beschreibende Beziehung zwischen der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmertherapie und dem vermehrten postoperativen Blutverlust herstellen, welche jedoch wegen der übereinstimmenden Befunde aus der Literatur als ein wahrscheinlich kausaler angenommen werden kann.

Der Cut-off-Punkt dieser Analyse, der einen signifikant erhöhten Drainageverlust bei der Einnahme von ASS und Clopidogrel bis zum zweiten präoperativen Tag zeigte, erfordert die Überprüfung in einer prospektiven Studie.

### **Zusammenfassung.**

Während bislang erhöhte Drainageverluste und Transfusionsbedarf nach herzchirurgischer Operation für die Einnahme von ASS und Clopidogrel nur für einen Zeitraum von 7 Tagen präoperativ beschrieben wurde, konnte anhand der hier vorliegenden Daten erstmals eine Assoziation zwischen dem Risiko signifikant erhöhter postoperativer Drainageverluste gezeigt werden, wenn die Einnahme von ASS und Clopidogrel bis zum 2. präoperativen Tag erfolgte.

#### **4.2.2. Die Hämodilution während kardiopulmonalem Bypass als Risikofaktor für eine intraoperative Transfusion und das globale Sauerstoffangebot des Organismus**

Eine Hämodilution tritt regelhaft nach Anschluss an der Herz-Lungen-Maschine auf, seitdem diese nicht mehr mit Vollblut, sondern mit kristalloiden und kolloiden Lösungen gefüllt ist (40). Der Grad der Hämodilution, der bei extrakorporaler Zirkulation während Herzoperationen mit einer kritischen Reduktion des globalen Sauerstoffangebotes nicht unterschritten werden darf, ist umstritten (35, 41, 46-49). Zur Prävention eines vermutlich auftretenden kritischen Sauerstoffangebots werden in dieser Phase regelhaft (85, 86), ohne dass dies durch Leitlinien oder Empfehlungen nationaler oder internationaler Fachgesellschaften standardisiert worden wäre, zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten (6, 29). Ein Einflussfaktor, der den globalen und organspezifischen Sauerstoffverbrauch des Organismus beeinflusst (87-89), ist die Körpertemperatur, so dass in vielen Herzzentren eine therapeutische Hypothermie für die Dauer der extrakorporalen Zirkulation induziert wird. Die klinischen Vorteile einer hypothermen Temperaturregulation während HLM sind nicht unumstritten, so dass die Normothermie während HLM mittlerweile als ebenso akzeptiertes Verfahren gilt (50, 51).

Während die meisten Untersuchungen zum „kritischen Hämatokrit“ retrospektiv angelegte Datenbankanalysen waren (41, 46-49), untersuchte unsere Studie zum ersten Mal kontrolliert und randomisiert folgende Fragestellung:

Welchen Einfluss hat die Hämodilution mit einem Hämatokrit von 20% versus 25% während extrakorporaler Zirkulation für aortokoronare Venenbypassoperationen auf das kalkulierte Sauerstoffangebot des Organismus, wenn die Temperaturregulation der extrakorporalen Zirkulation normotherm ist?

Die Ergebnisse unserer Untersuchung (3.2.2.) zeigten keine Unterschiede hinsichtlich den berechneten Sauerstoffangebotes und –verbrauchs zwischen den Untersuchungsgruppen. Die gemischt-venöse Laktatkonzentration, die als Marker eines globalen Mismatches von Sauerstoffangebot und –verbrauch angesehen wird (90-93), war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich.

Das von uns berechnete intra- und postoperative Sauerstoffangebot unterschritt zu keinem Zeitpunkt die von Shibutani beschriebene „kritische“ koronare Sauerstoffangebotsgrenze von  $330 \text{ ml/min/m}^2$  (94), obwohl der Cardiac Index und damit vermutlich auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch nach Beginn der Hämodilution anstiegen. Aufgrund der Tatsache, dass sekundäre Organinsuffizienzen und die gemischt-venöse Laktatkonzentration keinen

Unterschied zwischen den Gruppen zeigten, kann angenommen werden, dass die postoperativ angestiegene Sauerstoff-extraktionsrate, die sowohl nach allgemein- und herzchirurgischen Operationen beobachtet wurde (95, 96), nicht zu einem globalen Mismatch von Sauerstoffangebot und -verbrauch geführt hat. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Daten, die bei wachen und anästhetisierten Patienten eine Reduktion des Sauerstoffangebotes bei einem Hämatokrit von 15% und normothermer Körpertemperatur nach extrakorporaler Zirkulation zeigten (97, 98), ohne dass dieser eine kritische Grenze erreichte.

#### **Limitationen.**

Die Limitationen unserer Studie ergeben sich aus der Tatsache, dass Patienten ohne präoperativ bekannte hochgradige sekundäre Organinsuffizienz untersucht wurden. Zudem repräsentiert die Geschlechtsverteilung von 2 Frauen gegenüber 52 Männern nicht die typische Geschlechtsverteilung bei aortokoronarer Venenbypassoperation (99).

#### **Zusammenfassung.**

Basierend auf unseren Daten, kann ein Hämatokrit von 20% während normothermer extrakorporaler Zirkulation, in Hinsicht auf das berechnete intra- und postoperative Sauerstoffangebot von Patienten, mit einem niedrigen operativen Risiko als sicher eingeschätzt werden.

#### **4.2.3. Therapie von postoperativen Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie**

Gerinnungsstörungen nach extrakorporaler Zirkulation für eine Herzoperation tragen zu postoperativen Drainageverlusten, Transfusionsbedarf und Rethorakotomierate bei (100), welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität herzchirurgischer Patienten assoziiert sind (52, 53). Aus diesem Grund könnte die effektive und sichere Therapie postoperativer Gerinnungsstörungen nicht nur die Kosten für Blutprodukte und Organersatztherapie senken (53), sondern auch die Prognose herzchirurgischer Patienten verbessern.

Aktivierter Faktor VIIa (rFVIIa) ist ein rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor, der in Deutschland für die Therapie der Hemmkörper-Hämophilie, der Thrombasthenie Glanzmann und des F VII-Mangels zugelassen ist. Neben Publikationen zu den zugelassenen Indikationen sind in der kürzeren Vergangenheit eine große Anzahl von Fallberichten zur off label-Anwendung von

rFVIIa auch in der Herzchirurgie veröffentlicht worden. Diese Publikationen berichteten die Wirksamkeit von rFVIIa auch bei Blutungen, die gegenüber der konventionellen hämostatischen Therapie refraktär waren.

In der vorgelegten retrospektiven Untersuchung (3.2.3.) haben wir erstmalig 24 Patienten, die mit rFVIIa aufgrund einer refraktären postoperativen Blutung behandelt wurden, hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität dieses Therapieansatzes analysiert und mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen, die ebenfalls eine schwere postoperative Blutung aufwies, jedoch ohne rFVIIa behandelt worden waren. Diese Daten zeigten, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich thromboembolischer Komplikation auftrat. Blutverlust und Transfusionsbedarf in der Studiengruppe nach Gabe von rFVIIa gingen signifikant zurück. Dieses Ergebnis wurde auch in der Kontrollgruppe beobachtet. In der vergleichenden Analyse zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Sicherheit oder die Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf, lediglich der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten war in der Kontrollgruppe signifikant reduziert. Hinsichtlich der thromboembolischen Komplikationen stimmen unsere Ergebnisse mit aktuellen Daten aus der Literatur überein (101), die in einer Risiko-adjustierten Untersuchung keine erhöhte thromboembolische Komplikationsrate bei mit rFVIIa behandelte herzchirurgischen Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe zeigten.

Hinsichtlich der Effektivität der Therapie mit rFVIIa bestätigen unsere Ergebnisse die einer anderen retrospektiven Analyse, die für die Studiengruppe ebenfalls einen signifikanten Rückgang der Drainageverluste zeigte (102), welcher auch im Vergleich zu einer weniger schwer stark blutenden Kontrollgruppe nachweisbar war. Die rFVIIa-Gruppe wies eine signifikant höhere Rate an renaler Dysfunktion, die möglicherweise mit der Gabe von rFVIIa assoziiert sein könnte. Die Autoren dieser Studie führten kritisch zu den Ergebnissen ihrer Studie an, dass die Patienten in beiden Studiengruppen Einfluss eine erhebliche Heterogenität aufwiesen und kein einheitliches Therapieprotokoll für die untersuchten Patienten angewendet wurde, welches die partielle Divergenz zu unseren Ergebnissen erklären könnte.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung und der von Karkouti (101) sind die beiden einzigen kontrollierten, wenn auch retrospektiven, Untersuchungen, die Sicherheit und Effektivität von rFVIIa in der Therapie refraktärer Blutungen nach Herzchirurgie untersuchten. Die Ergebnisse zeigten eine Assoziation von rFVIIa und reduziertem Blutverlust sowie Transfusionsbedarf. Die therapeutische Überlegenheit dieses Ansatzes gegenüber der konventionellen hämostatischen

Therapie sowie die Sicherheit muss in prospektiven und kontrollierten Studien untersucht werden.

**Limitationen.**

Die Limitationen unserer Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign, die den Zusammenhang zwischen rFVIIa und den Effektivitätskriterien nicht kausal nachweisen kann. Es kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass alle Faktoren, die möglicherweise die Sicherheit und Effektivität der Therapie beeinflusst haben könnten, durch die angewendeten statistischen Verfahren eliminiert worden sind.

**Zusammenfassung.**

Unter den Limitationen einer retrospektiven Analyse zeigen unsere Daten, dass rFVIIa als letzte therapeutische Option für refraktäre Blutungen nach Herzchirurgie angewendet, sicher ist und mit einer Reduktion des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs assoziiert war. Allerdings war die Effektivität der Therapie mit rFVIIa einer konventionell behandelten Kontrollgruppe gegenüber nicht überlegen.