

Aus dem Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma
auf einer
interdisziplinären operativen Intensivstation

Auswirkungen auf physiologische und laborchemische
Parameter sowie die Mortalität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Carsten Waskow
aus Bielefeld

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Welte

2. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz

3. Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Dieterich

Datum der Promotion: 21.11.2008

0 Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	S.5
1.1.	Indikation zur Gabe von FFP	S.6
1.2.	Dosierung	S.8
1.3.	Kosten	S.9
1.4.	Ziel	S.9
1.5.	Fragestellung	S.10
2	Patienten und Methoden	S.11
2.1.	Patientengut	S.11
2.2.	Methoden	S.12
2.2.1.	Erfassung aller Patienten	S.12
2.2.1.1.	Parametererfassung zum Aufnahmezeitpunkt	S.12
2.2.1.2.	Parametererfassung während des IOP-Aufenthaltes	S.13
2.2.1.3.	Parametererfassung bei Verlegung	S.13
2.2.2.	Datendokumentation der FFP-Gaben auf der IOP	S.14
2.3.	Datenspeicherung und deren statistische Auswertung	S.16
2.3.1.	Deskriptive Statistik	S.16
2.3.2.	Analytische Statistik	S.17
3	Ergebnisse	S.18
3.1.	Allgemeine Ergebnisse zur untersuchten Population	S.18
3.2.	Allgemeine Ergebnisse zur Transfusion von FFP-Einheiten	S.20
3.3.	Ergebnisse zu den Patienten der FFP-Gruppe und Nicht-FFP-Gruppe	S.21
3.3.1.	Demographische Daten	S.21
3.3.2.	Labordaten	S.23
3.4.	Einfluss der FFP-Gabe und anderer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, APACHE II-Score, Quick-Wert, FFP-Gabe) auf die Krankenhaus-Mortalität	S.24
3.4.1.	Krankenhaus-Mortalität versus Geschlecht	S.25
3.4.2.	Krankenhaus-Mortalität versus Alter	S.25

3.4.3.	Krankenhaus-Mortalität versus Schweregrad der akuten Erkrankung (APACHE II-Score)	S.26
3.4.4.	Krankenhaus-Mortalität versus Aufnahme-Quick-Wert	S.26
3.4.5.	Krankenhaus-Mortalität versus FFP-Gabe	S.27
3.4.6.	Krankenhaus-Mortalität versus Anzahl der transfundierten FFP	S.27
3.4.7.	Effekt der Parameter Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, FFP-Transfusion und Aufnahme-Quick-Wert auf die Krankenhaus-Mortalität	S.28
3.5.	Hämodynamische und laborchemische Veränderungen nach FFP-Transfusion	S.30
3.5.1.	Hämodynamische Veränderungen	S.30
3.5.2.	Laborchemische Veränderungen	S.31
3.5.2.1.	Laborwerte (Klinische Chemie)	S.31
3.5.2.2.	Laborwerte (Hämatologie)	S.31
3.5.2.3.	Laborwerte (Blutgasanalyse)	S.32
3.5.3.	Veränderung hämodynamischer und laborchemischer Parameter in Abhängigkeit zur Anzahl der FFP-Einheiten	S.33
3.6.	Änderung des Quick-Wertes in Abhängigkeit vom transfundierten FFP Volumen	S.35
3.7.	Kosten der transfundierten FFP-Einheiten	S.36
3.8.	Ergebnisse zur Indikationsstellung für die FFP-Gabe	S.37
4	Diskussion	S.38
5	Zusammenfassung	S.44
6	Anhang	S.46
6.1.	Literatur	S.46
6.2.	Abkürzungsverzeichnis	S.51
6.3.	Protokoll zur FFP-Dokumentation	S.52
6.4.	Danksagung	S.53
6.5.	Lebenslauf	S.54
6.6.	Erklärung	S.55

1. EINLEITUNG

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) ist bei operativen Patienten und Intensivpatienten mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten assoziiert und in Studien gut untersucht (Hebert et al., 1999, Vincent et al., 2002). Es besteht eine Assoziation zwischen EK-Transfusion und längerer Intensive Care Unit (ICU)-Liegedauer (Vincent et al., 2002), der Zunahme nosokomialer Infekte (Heiss et al., 1993), einer erhöhten postoperativen Tumorrezidivrate (Asahara et al., 1999, Moir et al., 1999) und höherer Mortalitätsraten (Vincent et al., 2002).

Erythrozytenkonzentrate beinhalten weniger als 10^6 Leukozyten pro Einheit (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003). Leukozyten setzen zeitabhängig eine Vielzahl bioaktiver Substanzen frei (Nielsen et al., 1996). Die aus Leukozyten stammenden bioaktiven Substanzen werden insbesondere für die transfusionsbedingte Immunsuppression verantwortlich gemacht. Sie geht mit einer vier- bis zehnfach erhöhten Rate an postoperativen Infektionen einher und kann eine bestehende Tumorerkrankung ungünstig beeinflussen (Blumberg et al., 1994, Heiss et al., 1993, Heiss et al., 1997, Nielsen, 1995). Zusätzlich beinhalten Spender-Erythrozytenkonzentrate Leukozytenantikörper (Curtis et al., 2006).

Leukozytenantikörper sind ursächlich für das transfusionsbedingte, nicht kardiogene akute Lungenödem (TRALI) (Curtis et al., 2006). Das TRALI-Syndrom ist eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche transfusionsbedingte Komplikation. Nach orthopädischen Eingriffen wurde ein Auftreten des TRALI von 1% beobachtet (Popovsky et al., 1996, Toy et al., 2005). In einer retrospektiven Auswertung von 1976 bis 1985 aus den USA war das TRALI-Syndrom mit 15% die zweithäufigste transfusionsbedingte Todesursache (Sazama, 1990) nach den hämolytischen Transfusionszwischenfällen durch ABO-inkompatible Transfusionen (Baele et al., 1994). Aktuellere Studien zeigen, dass die Inzidenz von TRALI zwischen 1:370 und 1:2400 pro transfundierte Blutprodukteinheit liegt (Finlay et al., 2005, Rana et al., 2006). Diese durch Leukozyten vermittelten multifaktoriellen Vorgänge stützen die Vorstellung, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu höheren Mortalitätsraten bei kritisch kranken Patienten führt.

Ebenso wie das Spender-EK beinhaltet das Spender-Fresh-Frozen-Plasma aus Leukozyten stammende bioaktive Substanzen (Nielsen et al., 1997) und Leukozyten-Antikörper (Curtis et al., 2006). Somit kann abgeleitet werden, dass auch eine Assoziation zwischen Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Transfusionen und Liegedauer, Beatmungsdauer sowie Krankenhaus-Mortalität bei Intensivpatienten bestehen kann. Untersuchungen zu der prognostischen Bedeutung von Fresh-Frozen-Plasma für Intensivpatienten lagen bisher nicht vor.

1.1. Indikation zur Gabe von FFP

Fresh-Frozen-Plasma wird häufig und oft mit unklarer Indikation verabreicht, um „global“ die Gerinnung zu verbessern. In den letzten Jahrzehnten stieg der FFP-Verbrauch kontinuierlich an. In den Vereinigten Staaten von Amerika betrug die Steigerungsrate des FFP-Verbrauches von 1992 bis 1994 16,2% (Wallace et al., 1998). Der Verbrauch von Plasma stieg in Großbritannien zwischen den Jahren 1994 und 2002/2003 um 23% von 4,83 auf 5,95 Einheiten pro 1000 Einwohner (Cobain et al., 2007).

Indikationen für die Gabe von FFP sind meist wissenschaftlich nicht präzise definierte Grenzwerte globaler Gerinnungstests. Auf Basis der Ergebnisse zahlreicher klinischer Untersuchungen wurde mit Consensus-Konferenzen und Leitlinien versucht, den Transfusionsbedarf von FFP im operativen wie im intensivmedizinischen Bereich zu verändern. Zur Hämotherapie mit FFP existieren eine Reihe von nationalen Richtlinien, die im Verlauf der Jahre modifiziert wurden (American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy, 1996, American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies, 2006, Conferencia de Consenso, 1999, Contreras et al., 1992, Expert Working Group, 1997, Hiller et al., 1989, Lundberg et al., 1994, National Blood Transfusion Council, 1998, Pindur et al., 1993, Tuckfield et al., 1997, Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003, Weiskopf et al., 1999).

Gerinnungstests spielen in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003) für die Indikation zur FFP-Transfusion keine Rolle.

Die Empfehlungen der Bundesärztekammer beinhalten unter anderem folgende klinische Indikationen zur Gabe von FFP:

1. Notfallbehandlung bei klinisch manifester Blutungsneigung (z.B. Blutungen bei invasiven Maßnahmen in der Intensivtherapie) oder bei akuten Blutungen aufgrund einer komplexen Störung des Hämostasesystems, insbesondere bei schwerem Leberparenchymschaden mit Synthesestörung (Mueller et al., 2002).
2. Ohne studienmäßige Absicherung wird die Substitution mit FFP auch zur Anhebung von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren bei der akuten disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) eingesetzt (Mueller et al., 2002). Eine prophylaktische FFP-Gabe ist nicht indiziert. Die Behandlung der Grunderkrankung hat Priorität.
3. Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie bei polytraumatisierten Patienten mit exzessivem Blutverlust oder bei perioperativen Massivtransfusionen, d.h. bei einem Substitutionsbedarf von mehr als 10 Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 24 Stunden.
4. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura: Plasmaaustausch und Erhaltungssubstitution mit FFP ist zur Zeit die Therapie der Wahl (Bianco, 1999, Moake et al. 1994).
5. Ersatz von Gerinnungsfaktoren bei angeborenem oder erworbenem Mangel einzelner Faktoren (Faktor V- oder Faktor XI-Mangel).

Nach oben genannten Richtlinien zur Hämotherapie besteht keine Indikation zur Gabe von FFP:

1. als Ersatz von Gerinnungsfaktoren allein aufgrund erniedrigter Gerinnungsparameter im Laboratorium ohne Zeichen einer klinisch manifesten Blutungsneigung oder akuter Blutung (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003, Schramm et al., 1999).

2. bei Volumenersatztherapie im Rahmen einer Hypovolämie.
3. für die Substitution von Immunglobulinen.
4. zur parenteralen Ernährungssubstitution.
5. bei Proteinverlusten an Stelle von Albumin zum Anheben des kolloidosmotischen Druckes.

Andere Leitlinien beinhalten pathologische Gerinnungstests als zusätzliche Indikation zur FFP-Transfusion (American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies, 2006). Nach der American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies ist die Gabe von FFP indiziert bei exzessiver Blutung und einer um das 1,5-fache verlängerten Thrombinzeit (TZ) oder einer International Normalized Ratio (INR) von grösser 2,0, oder einer um das 2-fache verlängerten Partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Beobachtet wurden bei Verlängerung der TZ oder aPTT eine verstärkte Blutungsneigung (Murray et al., 1995). Kontrollierte Studien zu den Auswirkungen von pathologischen Gerinnungswerten auf die klinische Blutung fehlen. Zum Zeitpunkt der Erfassung unserer Daten waren auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOP) des Universitätsklinikums Charité - Campus Benjamin Franklin (CCBF) willkürliche Grenzwerte (Quick, aPTT) als Trigger für die Transfusion definiert.

1.2. Dosierung

Die Dosierung von FFP wird in der Regel anhand folgender international üblichen und anerkannten Substitutionsformel errechnet: 1ml FFP pro kg Körpergewicht erhöht den Faktoren- und Inaktivatoren-Gehalt beim Patienten um etwa 1-2% (Qualitätssicherungshandbuch-Blutprodukte, Charité, 2004). Näherungsweise gilt dies auch für das Anheben des Quick-Wertes in % (Schramm et al., 1999, Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003).

FFP-Gaben im Bereich milder INR-Verlängerungen (1,1 bis 1,85) bzw. leichter Quick-Wert-Erniedrigungen haben kaum Einfluss auf diese Gerinnungsparameter (Abdel-Wahab et al., 2006). Untersuchungen an Intensivpatienten zur Dosierung von FFP, den daraus

resultierenden Veränderungen der Gerinnungsparameter sowie der klinischen Effektivität hinsichtlich der Blutungsneigung existieren bisher nicht.

1.3. Kosten

Im Jahre 1993 wurden in der ENDO-Klinik Hamburg die Kosten für ein FFP mit ca. 136 DM angegeben (Singbartl et al., 1999). Eine Untersuchung der Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie bezifferte die Kosten je FFP im Jahr 2003 auf 51,83 € (Pape et al., 2003). Die Kosten werden zurzeit mit 0,22 €/g FFP beziffert (Blutbank, Charité - Campus Benjamin Franklin).

1.4. Ziel

Bei Durchsicht der Literatur zu Indikationen und Risiken der FFP-Transfusion zeigte sich, dass es für Intensivpatienten keine Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der FFP-Gabe gibt.

Ziel der Studie war es, die auf unserer interdisziplinären operativen Intensivstation bestehenden klinischen oder laborchemischen Trigger zur FFP-Transfusion herauszustellen. Des Weiteren war es das Ziel, Unterschiede zwischen den Patienten, die im Verlauf des stationären Aufenthaltes FFP, und denen, die kein FFP erhielten, hinsichtlich demographischer Daten und gerinnungsphysiologischer Laborparameter zu eruieren. Die Studie zielte ebenso auf den Einfluss der FFP-Gabe, der Anzahl der verabreichten FFP-Einheiten und anderer Risikofaktoren auf den Krankheitsverlauf sowie die Krankenhaus-Mortalität. Die hämodynamischen und laborchemischen Veränderungen vor und nach FFP-Gaben sollten beschrieben werden. Die Dosisempfehlung des Vorstandes und Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (2003) sollte für unser Patientenkollektiv überprüft werden.

1.5. Fragestellung

Zur Beantwortung wurden auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Charité - Campus Benjamin Franklin folgende Fragestellungen hinsichtlich der Transfusion von FFP formuliert:

1. Welche Patientengruppen erhielten auf der Intensivstation FFP-Transfusionen ?
2. Worin unterscheiden sich die FFP-Gruppe und die Nicht-FFP-Gruppe ?
3. Welchen Einfluss hatte die FFP-Transfusion während des Intensivaufenthaltes auf die Krankenhaus-Mortalität ?
4. Welche hämodynamischen und laborchemischen Effekte treten nach FFP-Transfusionen abhängig von der Dosierung auf ?
5. Welche Dosis-Wirkungsbeziehung besteht für die FFP-Gabe bei Intensivpatienten ?
6. Nach welchen Indikationen wurden auf der Intensivstation FFP verabreicht ?

2. PATIENTEN UND METHODEN

Im Rahmen einer 1-jährigen prospektiven Observationsstudie (vom 19.09.2000 bis zum 18.09.2001) wurde auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (im Folgendem IOP) des Universitätsklinikums Charité - Campus Benjamin Franklin (CCBF) die Gabe von Blutprodukten (EK/Erythrozytenkonzentrat, FFP/Fresh-Frozen-Plasma) erfasst. Dokumentiert wurden die im folgenden aufgezeigten Daten zu Inzidenz, Indikationen und den physiologischen Auswirkungen der FFP- und EK-Gaben aller stationär aufgenommenen Patienten.

2.1. Patientengut

Das Patientengut der IOP umfasste

1. elektive, postoperative Patienten, die aufgrund der Art des chirurgischen Eingriffs präoperativ gemeldet wurden (z.B. elektive große Gefäßoperationen, neurochirurgische Eingriffe).
2. Patienten, die aufgrund einer schweren Grunderkrankung (z.B. cardiopulmonal) vor elektiven Eingriffen präoperativ gemeldet wurden.
3. postoperative Patienten, bei denen es intraoperativ zu chirurgischen (z.B. Blutung) oder anästhesiologischen Komplikationen (z.B. cardiopulmonal, Hypothermie) kam.
4. operative Patienten, die als Notfall aufgrund cardiopulmonaler oder chirurgischer Komplikationen von peripheren Stationen auf die IOP verlegt wurden.
5. Notfall-Patienten (z.B. Polytrauma), die in das CCBF aufgenommen wurden und nach der Erstversorgung (diagnostisch und/oder operativ) zur weiteren intensivmedizinischen Therapie auf die IOP verlegt wurden.

2.2. Methoden

2.2.1. Erfassung aller Patienten

Bei allen auf der IOP aufgenommenen Patienten wurden die im folgenden beschriebenen Parameter dokumentiert. Dieses erfolgte über das Patienten-Daten-Management-System CareView (Version I2, Firma Philips). Die Parameter wurden als Microsoft Excel Datei (Version 97, Microsoft Corporation) gespeichert. Sämtliche stationär aufgenommenen Patienten wurden in der Reihenfolge der Aufnahmezeit auf die IOP unter einer fortlaufenden Ziffer erfasst (Patientennummer).

2.2.1.1. Parametererfassung zum Aufnahmezeitpunkt

Zum Aufnahmezeitpunkt wurden folgende Werte und Daten dokumentiert:

- IOP-Aufnahmedatum
- Krankenhaus Aufnahmeummer
- Vor- und Zunahme
- Geburtsdatum und Altersangabe in Jahren
- Geschlecht
- Körpergrösse (cm) und Gewicht (kg) bei Aufnahme
- Zuweisende Klinik

Im Rahmen der Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung wurde für jeden Patienten einmalig bei Aufnahme der APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Knaus et al., 1985) innerhalb der ersten 24 Stunden erhoben und dokumentiert. Patienten unter 16 Jahren wurden definitionsgemäß über den APACHE II-Score nicht erfasst.

Es wurden die führende IOP-Aufnahmediagnose, vorbestehende Erkrankungen sowie eine eventuell vorhandene Dauermedikation erfasst.

Folgende laborchemische Parameter aus unserem Zentrallabor (Leiter Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Tauber) wurden für alle aufgenommenen Patienten dokumentiert:

- Hämoglobinkonzentration (g/dl, erhoben im Zentrallabor oder Oximeter [ABL 625, Radiometer Copenhagen, Dänemark])
- Thrombozytenzahl (/nl, erhoben im Zentrallabor)
- Quick-Wert (% , erhoben im Zentrallabor)
- aPTT (sec., erhoben im Zentrallabor)

Aus der Anästhesiedokumentation (Software EASY, Firma Medlinq) wurde die Anzahl der FFP und EK übernommen, die während des chirurgischen Eingriffs oder der Polytrauma-Versorgung verabreicht wurden.

2.2.1.2. Parametererfassung während des IOP-Aufenthaltes

Im Verlauf des Stationsaufenthaltes wurden bei jedem Patienten täglich die Anzahl der auf der IOP oder im OP-Saal (z.B. Revisions-OP) transfundierten FFP und EK aktualisiert und dokumentiert.

2.2.1.3. Parametererfassung bei Verlegung

Bei Verlegung des Patienten wurden folgende Werte dokumentiert und daraus folgende Parameter erfasst:

- Entlassungsdatum
- Liegedauer in Tagen
- Beatmungsdauer in Tagen
- Dokumentation über die Verlegungsart (Stationsangabe, verstorben)

Folgende laborchemische Parameter aus unserem Zentrallabor wurden für alle Patienten bei Verlegung dokumentiert:

- Hämoglobinkonzentration (g/dl, Zentrallabor oder Oximeter [ABL 625, Radiometer Copenhagen, Dänemark])
- Thrombozytenzahl (/nl, erhoben im Zentrallabor)
- Quick-Wert (% , erhoben im Zentrallabor)
- aPTT (sec., erhoben im Zentrallabor)

2.2.2. Datendokumentation der FFP-Gaben auf der IOP

Zu jeder FFP-Einzelgabe oder FFP-Transfusionsepisode wurde ein Protokoll zur Dokumentation erstellt (FFP-Dokumentationsprotokoll im Anhang). Diese Daten wurden mit den hämodynamischen und laborchemischen Parametern erfasst und in Excel-Tabellen dokumentiert. Eine Transfusionsepisode umfasste die Gabe einer oder mehrerer FFP-Einheiten, die aufgrund der selben Indikation in einem zeitlich begrenzten Zeitraum konsekutiv transfundiert wurden.

Einzelne Transfusionsepisoden wurden zunächst unter fortlaufender Nummer chronologisch aufgeführt. Zur Zuweisung einer Transfusionsepisode zu einem bestimmten Patienten wurde die unter 2.2.1. beschriebene Patientenummer aufgeführt. Zur Vermeidung fehlerhafter Zuweisungen wurde darüber hinaus das Patientengeburtsdatum erfasst. Bei Patienten, die mehr als eine Transfusionsepisode erhielten, wurden die Transfusionsepisoden mit einer fortlaufenden Nummer und mit Angabe des Transfusionsdatums für den einzelnen Patienten dokumentiert.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Anzahl der während einer Transfusionsepisode gegebenen FFP
- Beginn und Ende der Transfusionsepisode (Uhrzeit)
- Volumen (ml) der einzelnen FFP
- Angabe zur Transfusionsindikation: unterschrittener Quick-Grenzwert, akute Blutung mit Angabe zur Blutungsquelle, Hb-Verlust unklarer Genese (siehe FFP-Dokumentationsprotokoll im Anhang). Die Angabe und Festlegung des

Quick-Grenzwertes als Transfusionstrigger erfolgte während der täglichen Visite.

- Zur Beurteilung des Volumenstatus wurden die 24-Stunden-Flüssigkeitsbilanz des Vortages der Transfusionsepisode und die 24-Stunden-Flüssigkeitsbilanz des Transfusionstages, sowie die Drainageverluste des Vortages und des Transfusionstages erfasst.
- Die Körpertemperatur (°C) vor und nach Transfusion
- Zur Beurteilung der hämodynamischen Situation wurden folgende Parameter vor und nach jeder Transfusionsepisode erfasst:
 - Herzfrequenz (bpm)
 - Systolischer / diastolischer Blutdruck und Mitteldruck (mmHg)
 - Zentraler Venendruck (ZVD) (mmHg)
- Zur Beurteilung des respiratorischen Systems wurden jeweils vor und nach Transfusion dokumentiert:
 - Atemfrequenz (/min)
 - bei Respiratoreinsatz die inspiratorische Sauerstofffraktion (FIO₂)
- Die Gabe von Medikamenten wurde jeweils vor und nach der Transfusion dokumentiert:
 - Kardiovaskuläre Medikamente (Katecholamine: Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Dobutamin)
- Laborchemische Parameter vor und nach der Transfusion:
 - Arterielle und ggf. venöse Blutgasanalyse (Blutgasanalysegerät und Oximeter [ABL 625, Radiometer Copenhagen, Dänemark])
 1. Arterieller pH
 2. Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) und arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) (mmHg)
 3. Hämoglobinwert (g/dl)
 4. Lactat (mmol/l)
 - Hämatologische Parameter:
 5. Thrombozytenzahl (/nl)
 6. Leukozytenzahl (/nl)

- Klinisch-chemische Parameter:
 7. Quick-Wert (%)
 8. aPTT (sec.)
 9. Oxygenierungsindex (PaO_2 (mmHg) / FIO_2 , berechnet)

2.3. Datenspeicherung und deren statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte aus den Krankenakten und dem im CCBF vorhandenen EDV-gestützten Patienten-Dokumentationssystem (CareView, Version I2, Firma Philips), sowie mittels eines bei Gabe von Blutprodukten vom transfundierenden Arzt auszufüllenden standardisiertem Erfassungsbogen (Anhang). Über das CareView-Dokumentationssystem wurden hämodynamische Parameter, Dosierungen von Medikamenten (z.B. Katecholamine), Laborwerte und die zeitliche Dokumentation über die FFP-Gaben erfasst. Durch die zeitnahe Dokumentation wurden diese Parameter den FFP-Gaben bzw. FFP-Transfusionsepisoden zugeordnet. Die Veränderungen von hämodynamischen Parametern und Dosierungen von Katecholaminen wurden fünfminütlich ermittelt. Die vor und nach einer FFP-Gabe bzw. Transfusionsepisode bestimmten Laborwerte wurden ebenfalls dem CareView-Dokumentationssystem entnommen. Durchschnittliche Intervalle zwischen der Bestimmung von Laborwerten und der FFP-Gabe bzw. FFP-Transfusionsepisode wurden nicht erfasst. Die Erfassung der Daten erfolgte in Tabellen (Excel, Version 97, Microsoft Corporation).

2.3.1. Deskriptive Statistik

Berechnungen, Analysen und ein Streudiagramm wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 12.0 für Windows) durchgeführt und graphisch dargestellt. Zur deskriptiven statistischen Beschreibung der erhobenen Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, sowie der Median mit der 25. und 75. Perzentile.

2.3.2. Analytische Statistik

Der Mann-Whitney-U-Test wurde beim Vergleich zweier unverbundener Stichproben durchgeführt, der Wilcoxon-Test wurde für verbundene Stichproben angewendet.

Zum Vergleich verschiedener Patientengruppen in Hinsicht auf eine Assoziation von Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) mit Vierfelder- bzw. Mehrfelder-Kreuztabellen verwendet. Mit den Kreuztabellen wurden jene möglichen Faktoren überprüft, die in der Literatur üblicherweise als Confounder oder Einflussfaktoren angesehen werden (Vincent et al., 2002). Für die Vierfelder- bzw. Mehrfelder-Kreuztabellen erfolgte die Berechnung der p-Werte nach Pearson.

Die mittels univariater Analyse als signifikant identifizierten Variablen wurden im Rahmen der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression auf ihre Signifikanz geprüft. Es erfolgte die Selektion der Einflussfaktoren in der logistischen Regression mit dem Verfahren der „backward selection“. Die Variablenselektion wurde mit dem Verfahren „backward selection“ vorgenommen, da bei der „forward selection“ die Reihenfolge, in der die Variablen der Selektion zugefügt werden, einen starken Einfluss auf das Ergebnis hat. Diesen Einfluss der Variablenreihenfolge auf das Endergebnis wird durch das Verfahren der „backward selection“ vermieden.

Zur Darstellung eines linearen Zusammenhangs zwischen Quick-Wert-Veränderung und FFP-Volumen wurde die Korrelation nach Bravais-Pearson durchgeführt und die Daten in einem Streudiagramm mit Korrelationskoeffizienten dargestellt.

p-Werte wurden als absolute Werte angegeben, p-Werte kleiner als 0,01 wurden als $p < 0,01$ angegeben (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, χ^2 -Test, Wald-Test). Signifikante Abweichungen wurden angenommen, wenn $p < 0,05$ (*) und $p < 0,01$ (**) waren.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Ergebnisse zur untersuchten Population

Insgesamt wurden in dem Beobachtungszeitraum vom 19.09.2000 bis zum 18.09.2001 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Charité - Campus Benjamin Franklin 840 Patienten stationär aufgenommen. Unter den 840 Patienten wurden 75 Patienten im Beobachtungszeitraum mehr als einmal auf die IOP aufgenommen (2-mal: 61 Patienten, 3-mal: 9 Patienten, 4-mal: 1 Patient, 6-mal: 1 Patient).

Von allen 840 Patienten wurden demographische Daten und laborchemische Parameter bei Aufnahme und Entlassung erfasst.

- Demographische Daten

Die demographischen Daten und die Aufnahmediagnosen sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

Alter in Jahren ^a Median [25./75. Perzentile]	58,0 [44,0/68,0]
Prozentualer Anteil der Männer (%)	56,8
APACHE II-Score Median [25./75. Perzentile]	16 [9/25]
Liegedauer in Tagen ^b Median [25./75. Perzentile]	3 [2/7]

Tab. 1: Alter, Geschlecht, APACHE II-Score und Liegedauer aller Patienten (^a 19,3% der Patienten waren älter als 70 Jahre; ^b Liegedauer 1-2 Tage: 45,4% der Patienten; 3-7 Tage: 29,8%; 8-30 Tage: 17,3% und \geq 31 Tage: 7,6%)

Aufnahmediagnosen	n (%)
Neurologisch/neurochirurgisch	344 (41,0)
Nach großen Eingriffen ^a	84 (10,0)
Gastrointestinal ^b	79 (9,4)
Respiratorisch ^c	69 (8,2)
Polytrauma	58 (6,9)
Infektiös ^d	55 (6,5)
Gefäßeingriff ^e	49 (5,8)
Urologisch	37 (4,4)
Traumatologisch	18 (2,1)
Kardial ^f	13 (1,5)
Gynäkologisch	9 (1,1)
Sonstiges ^g	25 (3,0)

Tab. 2: Aufnahmediagnosen aller Patienten

^aPlatteneithelcarcinom Larynx/Pharynx, Lobektomie

^bSigmaperforation, Akutes Abdomen, abdominelle Blutung, Lebereinriss

^cOberlappenatektase, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Glottisödem, Epiglottitis, Rippenserienfraktur, Status asthmaticus, Stimmlippenparese, Mediastinalempysem, Aspirationspneumonie, Trachealstenose, Inhalationstrauma, Lungenkontusion

^dPhlegmone, Sepsis, Faszitis, Mediastinalabszess, Urosepsis, Coxitis, Peritonitis, infizierte Osteonekrose Sakrum, Hirnabszess, Pankreatitis

^eBauchaortenaneurysma, Gefäßprotheseninsuffizienz, Nachblutung Tonsillen Carcinom, Leriche Syndrom, Vena jugularis Verletzung bei Suizidversuch, periphere arterielle Verschlusskrankheit

^fAsystolie, Linksherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, intraoperative Bradycardie, pulmonaler Hypertonus

^gWiedemann Beckwith Syndrom, Aderhautmelanom, Antiphospholipidsyndrom, Tablettenintoxikation, Verdacht auf Cholinesterasemangel, Schlafapnoe, Ertrinkungsunfall

- Gerinnungsparameter

Bei Aufnahme betrug der Quick-Wert im Median [25./75. Perzentile] 76 [62/86]% und der aPTT-Wert 37 [32/43]sec.. 10,0% der Patienten hatten bei Aufnahme einen Quick-Wert $\leq 50\%$, 11,9% der Patienten einen Quick-Wert von 51 bis 60%, 17,5% der Patienten einen Quick-Wert von 61-70% und 60,6% der Patienten einen Quick-Wert von größer 70%.

3.2. Allgemeine Ergebnisse zur Transfusion von FFP Einheiten

Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurden 840 Patienten insgesamt 4359 Einheiten FFP verabreicht. Die FFP-Gaben im Rahmen eines operativen Eingiffs während des stationären IOP-Aufenthaltes wurden dem Bereich „intraoperativ“ zugezählt. Insgesamt wurden während des IOP-Aufenthaltes exclusive der intraoperativen Transfusionen 3099 (71,1%) Einheiten FFP verabreicht, 1260 (28,9%) Einheiten FFP wurden intraoperativ transfundiert. Die 3099 Einheiten FFP verteilten sich auf insgesamt 206 Patienten (24,5%) (FFP-Gruppe). 13,9% der Patienten erhielten innerhalb der ersten 24 Stunden ihres IOP-Aufenthaltes FFP. Im Median wurden innerhalb der ersten 24 Stunden 4 [3/8] FFP-Einheiten transfundiert.

Von den 3099 auf der IOP verabreichten FFP Einheiten lagen die vor und nach Transfusion erhobenen Datensätze von 1972 FFP Einheiten (63,6%) vollständig vor.

Die vollständig dokumentierten 1972 FFP-Gaben verteilten sich auf 517 Transfusionsepisoden und 136 Patienten. Bei 62 Patienten (45,6%) wurde eine FFP-Transfusionsepisode, bei 27 (19,9%) wurden zwei, bei 14 (10,3%) drei, bei 8 (5,9%) vier und bei 25 Patienten (18,4%) mehr als vier Transfusionsepisoden dokumentiert. Bei einem Patienten wurden 42 Transfusionsepisoden dokumentiert. Zwischen einer und 26 FFP-Einheiten wurden pro Transfusionsepisode verabreicht. Pro Transfusionsepisode wurden im Median 4 [2/4] Einheiten FFP verabreicht.

Von den 1972 Einheiten FFP wurde bei 1899 Einheiten (96,3%) das auf den FFP-Beuteln angegebene Volumen dokumentiert. Im Median betrug das Volumen pro FFP-Einheit 273 [242/307]ml.

3.3. Ergebnisse zu den Patienten der FFP-Gruppe und Nicht-FFP-Gruppe

3.3.1. Demographische Daten

206 Patienten (24,5%) erhielten während ihres IOP-Aufenthaltes FFP-Transfusionen (FFP-Gruppe). Diese unterschieden sich von Patienten, die keine FFP erhielten (Nicht-FFP-Gruppe) hinsichtlich ihrer demographischen Daten, Schwere der Erkrankung sowie Beatmungs- und Liegedauer.

	FFP-Gruppe	Nicht-FFP-Gruppe	p (Mann-Whitney- U-Test)
n (%)	206 (24,5)	634 (75,5)	
Alter in Jahren Median [25./75. Perzentile]	62,5 [47,0/71,0]	57,0 [42,0/67,0]	<0,01
Prozentualer Anteil der Männer (%)	52,4	58,2	0,17; n.s. (Chi ² -Test)
APACHE II-Score Median [25./75. Perzentile]	25 [16/33]	13 [8/23]	<0,01
Liegedauer in Tagen Median [25./75. Perzentile]	7 [3/25]	2 [2/5]	<0,01
Beatmung in Tagen Median [25./75. Perzentile]	5 [1/21]	0 [0/2]	<0,01

Tab. 3: Alter, APACHE II-Score, Liege- und Beatmungsdauer, Geschlecht und Krankenhaus-Mortalität für FFP- und Nicht-FFP-Patienten

Über 50% der FFP-Patienten kamen aus der Allgemeinchirurgie. In Fachgebieten, die Eingriffe mit hohen Volumenumsätzen durchführten, war der Anteil der FFP-Patienten um das 1,8 bis 2,9-fache höher als der der Nicht-FFP-Patienten (Urologie 1,8-fach, Traumatologie 2,5-fach, Gynäkologie 2,6-fach, Allgemeinchirurgie 2,9-fach).

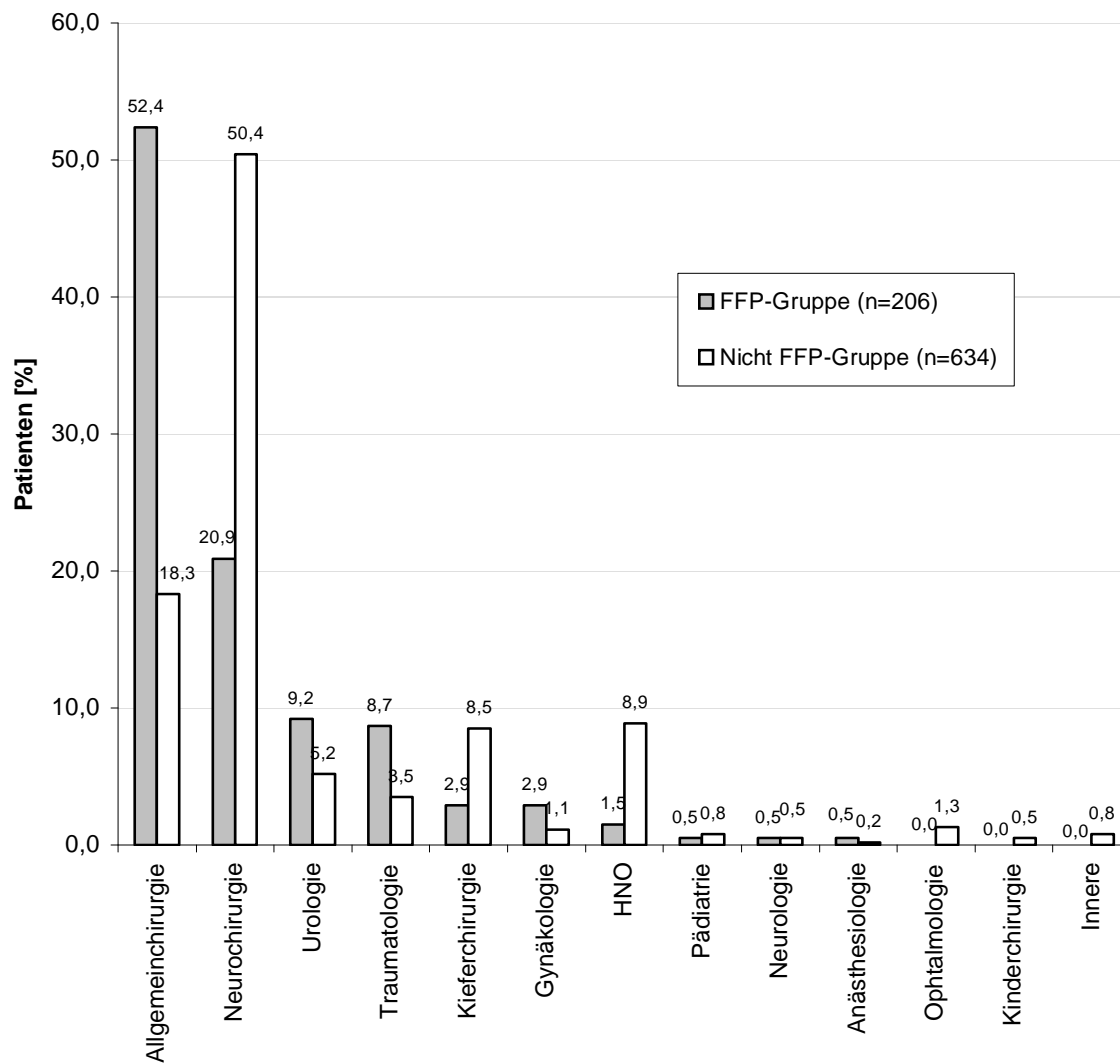


Abb. 1 Verteilung der FFP- und Nicht-FFP-Gruppe nach der zuweisenden Klinik zum IOP-Aufnahmezeitpunkt (Abszisse)

3.3.2. Labordaten

Deutliche Unterschiede zeigen sich in den Labordaten zur Hämostase der FFP-Patienten und den Nicht-FFP-Patienten. Diese Unterschiede sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

	FFP-Gruppe	Nicht-FFP-Gruppe	p (Mann-Whitney- U-Test)
n (%)	206 (24,5)	634 (75,5)	
Quick-Wert bei Aufnahme (%)	56 [47/65]	80 [70/89]	<0,01
Quick-Wert bei Entlassung (%)	68 [59/79]	83 [74/91]	<0,01
aPTT-Wert bei Aufnahme (sec.)	42 [37/51]	35 [31/41]	<0,01
aPTT-Wert bei Entlassung (sec.)	42 [38/49]	37 [33/43]	<0,01
Thrombozytenzahl bei Aufnahme (/nl)	134 [85/203]	225 [169/277]	<0,01
Thrombozytenzahl bei Entlassung (/nl)	160 [93/279]	233 [175/291]	<0,01

Tab. 4: Quick- und aPTT-Werte sowie Thrombozytenzahl bei Aufnahme und Entlassung in der FFP- und Nicht-FFP-Gruppe (Median [25./75. Perzentile])

Beim Vergleich innerhalb der FFP-Gruppe ist der Quick-Wert nach Entlassung größer als bei Aufnahme ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben). Auch die Thrombozytenzahl ist höher ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test). Die aPTT zeigt keinen Unterschied zwischen Aufnahme und Entlassung ($p = 0,78$, Wilcoxon-Test).

Auch zeigt der Quick-Wert innerhalb der Nicht-FFP-Gruppe ebenfalls nach Entlassung signifikant größere Werte als bei Aufnahme ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test). Dagegen ist innerhalb

dieser Gruppe die aPTT bei Entlassung signifikant verlängert ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test). Die Thrombozytenzahl zeigt statistisch keinen Unterschied ($p = 0,53$, Wilcoxon-Test).

3.4. Einfluss der FFP-Gabe und anderer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, APACHE II-Score, Quick-Wert, FFP-Gabe) auf die Krankenhaus-Mortalität

Die mittlere Krankenhausmortalität der untersuchten Patienten betrug 14%. Es bestanden erhebliche Unterschiede zwischen Patienten, die während ihres Intensivstationsaufenthaltes FFP erhielten und den nicht FFP-transfunden Patienten. Die Krankenhaus-Mortalität betrug bei den FFP-Patienten 33,0% und war damit um mehr als das 4-fache höher als bei den Nicht-FFP-Patienten (7,9%; $p < 0,01$, Chi²-Test). Die FFP-Patienten waren im Vergleich zu den Nicht-FFP-Patienten älter, hatten einen höheren APACHE II-Score und einen niedrigeren Quick-Wert bei Aufnahme. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern in der FFP- und Nicht-FFP-Gruppe bestand nicht.

Zur Untersuchung eines potentiell kausalen Zusammenhangs zwischen den Faktoren Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, Aufnahme-Quick-Wert sowie FFP-Gabe und der Krankenhaus-Mortalität wurden Chi-Quadrat-Tests (Chi²-Test) mit Kreuztabellen verwendet. Danach erfolgte die Selektion der Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, Aufnahme-Quick-Wert sowie FFP-Gabe auf die abhängige Variable Krankenhaus-Mortalität in der logistischen Regression mit dem Verfahren der „backward selection“. Dabei wurden die Odds-Ratios für die Variablen bestimmt.

Die Mortalität im Krankenhaus konnte für jeden der 840 in die Studie aufgenommenen Patienten ermittelt werden.

3.4.1. Krankenhaus-Mortalität versus Geschlecht

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
Geschlecht	männlich	Anzahl	410	67	477
		%	86,0%	14,0%	100%
	weiblich	Anzahl	312	51	363
		%	86,0%	14,0%	100%
Gesamt		Anzahl	722	118	840
		%	86,0%	14,0%	100%

Tab. 5: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor Geschlecht ($p=0,92$, $\chi^2=0,0098$)

3.4.2. Krankenhaus-Mortalität versus Alter

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
Altersgruppen in Jahren	0 bis 16	Anzahl	45	1	46
		%	97,8%	2,2%	100%
	17 bis 40	Anzahl	127	4	131
		%	96,9%	3,1%	100%
	41 bis 60	Anzahl	260	28	288
		%	90,3%	9,7%	100%
	61 bis 70	Anzahl	169	44	213
		%	79,3%	20,7%	100%
	71 bis 80	Anzahl	89	27	116
		%	76,7%	23,3%	100%
	größer 80	Anzahl	32	14	46
		%	69,6%	30,4%	100%
Gesamt		Anzahl	722	118	840
		%	86,0%	14,0%	100%

Tab. 6: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor Alter ($p<0,01$, $\chi^2=49,067$)

3.4.3. Krankenhaus-Mortalität versus Schweregrad der akuten Erkrankung (APACHE II-Score)

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
APACHE II-Score Gruppeneinteilung	0 bis 19	Anzahl %	435 94,6%	25 5,4%	460 100%
	20 bis 26	Anzahl %	134 82,7%	28 17,3%	162 100%
	größer 26	Anzahl %	105 62,1%	64 37,9%	169 100%
Gesamt		Anzahl %	674 85,2%	117 14,8%	791 100%

Tab. 7: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor Schweregrad der Erkrankung/APACHE II-Score ($p < 0,01$, $\chi^2 = 104,169$)

Bei Patienten, die jünger als 16 Jahre waren, wurde definitionsgemäß kein APACHE II-Score ermittelt, so dass die Gesamtzahl der ausgewerteten Patienten 791 ergibt.

3.4.4. Krankenhaus-Mortalität versus Aufnahme-Quick-Wert

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
Aufnahme-Quick- Wert (%)	0 bis 39	Anzahl %	19 61,3%	12 38,7%	31 100%
	40 bis 59	Anzahl %	108 74,5%	37 25,5%	145 100%
	60 bis 79	Anzahl %	268 86,2%	43 13,8%	311 100%
	größer 79	Anzahl %	323 92,8%	25 7,2%	348 100%
Gesamt		Anzahl %	718 86,0%	117 14,0%	835 100%

Tab. 8: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor Aufnahme-Quick-Wert ($p < 0,01$, $\chi^2 = 45,099$)

Bei 5 Patienten wurde kein Aufnahme-Quick-Wert ermittelt, sodass die Gesamtzahl der ausgewerteten Patienten 835 ergibt.

3.4.5. Krankenhaus-Mortalität versus FFP-Gabe

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
FFP-Gabe	nein	Anzahl	584	50	634
		%	92,1%	7,9%	100%
	ja	Anzahl	138	68	206
		%	67,0%	33,0%	100%
Gesamt		Anzahl	722	118	840
		%	86,0%	14,0%	100%

Tab. 9: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor FFP-Gabe ($p < 0,01$, $\chi^2 = 81,277$)

Die Krankenhaus-Mortalität war in der univariaten Analyse mit dem Alter, dem APACHE II-Score, dem Aufnahme-Quick-Wert und der FFP-Gabe assoziiert. Je höher die Krankenhaus-Mortalität war, desto älter waren die Patienten, desto höher war der APACHE II-Score, desto niedriger war der Aufnahme-Quick-Wert. Und die Krankenhaus-Mortalität war höher, wenn ein Patient FFP-Einheiten erhalten hat. Das Geschlecht war dagegen nicht mit der Krankenhaus-Mortalität assoziiert. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Volumen bzw. der Anzahl der FFP-Einheiten und der Krankenhaus-Mortalität (Tabelle 10). Die Patienten, denen die meisten FFP-Einheiten transfundiert wurden, hatten die höchsten Krankenhaus-Mortalitätsraten.

3.4.6. Krankenhaus-Mortalität versus Anzahl der transfundierten FFP

		Krankenhaus-Mortalität			
		Überlebend	Verstorben	Gesamt	
FFP-Anzahl	kein	Anzahl	584	50	634
		%	92,1%	7,9%	100%
	1 bis 4	Anzahl	72	13	85
		%	84,7%	15,3%	100%
	5 bis 8	Anzahl	35	11	46
		%	76,1%	23,9%	100%
	9 bis 12	Anzahl	12	7	19
%		63,2%	36,8%	100%	
13 bis 16	Anzahl	11	6	17	
	%	64,7%	35,3%	100%	
größer 16	Anzahl	8	31	39	
	%	20,5%	79,5%	100%	
Gesamt		Anzahl	722	118	840
		%	86,0%	14,0%	100%

Tab. 10: Krankenhaus-Mortalität in Abhängigkeit vom Faktor FFP-Anzahl ($p < 0,01$, $\chi^2 = 176,601$)

3.4.7. Effekt der Parameter Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, FFP-Transfusion und Aufnahme-Quick-Wert auf die Krankenhaus-Mortalität

Im logistischen Regressionsmodell soll der Einfluss der verschiedenen Variablen (Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, Aufnahme-Quick-Wert, FFP-Gabe) auf die Krankenhaus-Mortalität bereinigt dargestellt werden. Nach Rückwärtsselektion der Variablen ergaben sich folgende signifikante Einflussvariablen.

		Signifikanz (Wald-Test)	Odds Ratio	95,0% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Geschlecht	0,65	0,899	0,571	1,418
	Alter	<0,01	1,033	1,016	1,049
	APACHE II-Score	<0,01	1,075	1,051	1,099
	Aufnahme-Quick-Wert	0,65	1,004	0,988	1,020
	FFP-Gabe	<0,01	3,378	1,926	5,925
	Konstante Krankenhaus-Mortalität	<0,01	0,003		
Schritt 2 ^a	Geschlecht	0,65	0,900	0,571	1,419
	Alter	<0,01	1,032	1,016	1,049
	APACHE II-Score	<0,01	1,074	1,050	1,097
	FFP-Gabe	<0,01	3,150	1,965	5,049
	Konstante Krankenhaus-Mortalität	<0,01	0,004		
Schritt 3 ^a	Alter	<0,01	1,032	1,016	1,049
	APACHE II-Score	<0,01	1,074	1,051	1,098
	FFP-Gabe	<0,01	3,124	1,953	4,998
	Konstante Krankenhaus-Mortalität	<0,01	0,003		

a In Schritt 1 eingegebene Variablen: Geschlecht, Alter, APACHE II-Score, Aufnahme-Quick-Wert, FFP-Gabe

Tab. 11: Übersicht über den Zusammenhang der Risikofaktoren zu der Krankenhaus-Mortalität

Die logistische Regressionsanalyse zeigt einen signifikanten Einfluss der Transfusion von FFP, dem Alter sowie dem APACHE II-Score auf die Krankenhaus-Mortalität. Der Quick-Wert bei Aufnahme sowie das Geschlecht sind dagegen nicht mit der Krankenhaus-Mortalität assoziiert. Bei Patienten, die auf der IOP FFP erhielten, stieg die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben um den Faktor 3,124 (95% Konfidenzintervall, 1,953-4,998).

3.5. Häodynamische und laborchemische Veränderungen nach FFP-Transfusion

3.5.1. Häodynamische Veränderungen

Vor und nach den 517 Transfusionsepisoden wurden häodynamische Veränderungen (Herzfrequenz, Blutdruck, Zentraler Venendruck) beobachtet. Des Weiteren zeigten sich Änderungen in der Dosierung von Noradrenalin. Die sich aus der FFP-Gabe ergebenden Veränderungen sind in Tabelle 12 dargestellt.

	Vor FFP- Transfusion	Nach FFP- Transfusion	p (Wilcoxon-Test)
Herzfrequenz (bpm) Median [25./75. Perzentile]	91 [78/108]	92 [78/106]	=0,29
Systolischer Blutdruck (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	124 [111/139]	128 [114/144]	<0,01
Mittlerer Blutdruck (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	79 [73/88]	83 [76/93]	<0,01
Zentraler Venendruck (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	10 [8/14]	12 [8/15]	<0,01
Noradrenalin-Dosierung ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Median [25./75. Perzentile]	0,139 [0,067/0,333]	0,125 [0,056/0,333]	<0,05

Tab. 12: Veränderungen von Herzfrequenz, Blutdruck (systolisch, mittel), ZVD, Noradrenalin-Dosierung vor und nach FFP-Transfusion

In der Zusammenschau zeigt sich nach FFP-Gabe eine häodynamische Stabilisierung: Blutdruck und ZVD stiegen an und die Noradrenalin-Dosierung konnte reduziert werden. Allerdings erscheinen die mittleren Veränderungen der häodynamischen Parameter klinisch nicht von Bedeutung.

3.5.2. Laborchemische Veränderungen

Entsprechend den hämodynamischen Parametern wurden vor und nach den Transfusionsepisoden die in den Tabellen 15 bis 17 aufgeführten Laborwerte bestimmt.

3.5.2.1. Laborwerte (Klinische Chemie)

	Vor FFP- Transfusion	Nach FFP- Transfusion	p (Wilcoxon-Test)
Quick (%) Median [25./75. Perzentile]	54 [48/59]	62 [55/68]	<0,01
aPTT (sec.) Median [25./75. Perzentile]	45 [38/54]	42 [37/48]	<0,01

Tab. 13: Veränderungen von Quick-Wert und aPTT vor und nach FFP-Transfusion

Im Median erhöhte sich der Quick-Wert nach der FFP-Transfusionsepisode um 8%.

3.5.2.2. Laborwerte (Hämatologie)

	Vor FFP- Transfusion	Nach FFP- Transfusion	p (Wilcoxon-Test)
Hämoglobin (g/dl) Median [25./75. Perzentile]	8,9 [8,0/9,7]	8,7 [8,0/9,6]	<0,05
Leukozytenzahl (/nl) Median [25./75. Perzentile]	10,0 [7,2/15,2]	10,0 [6,8/14,9]	<0,05
Thrombozytenzahl (/nl) Median [25./75. Perzentile]	83 [60/133]	81 [61/125]	<0,01

Tab. 14: Veränderungen von Hämoglobin-Wert, Leukozyten- und Thrombozytenzahl vor und nach FFP-Transfusion

3.5.2.3. Laborwerte (Blutgasanalyse)

	Vor FFP- Transfusion	Nach FFP- Transfusion	p (Wilcoxon-Test)
pH Median [25./75. Perzentile]	7,40 [7,34/7,45]	7,40 [7,36/7,45]	<0,05
pCO ₂ (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	39,8 [36,0/44,3]	40,5 [36,8/45,0]	<0,01
pO ₂ (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	94,5 [79,5/114,0]	91,5 [77,3/108,8]	<0,01
Oxygenierungsindex (mmHg) Median [25./75. Perzentile]	261 [195/329]	253 [193/320]	<0,05
Laktat (mmol/l) Median [25./75. Perzentile]	2,2 [1,4/3,4]	2,1 [1,5/3,2]	=0,08

Tab. 15: Veränderungen von pH, pCO₂, pO₂, Oxygenierungsindex und Laktat-Wert vor und nach FFP-Transfusion

3.5.3. Veränderung hämodynamischer und laborchemischer Parameter in Abhängigkeit zur Anzahl der FFP-Einheiten

Auffällig sind, wie unter 3.3. beschrieben, die Veränderungen des Blutdruckes (Mitteldruck), des Oxygenierungsindex und des Quick-Wertes nach FFP-Transfusionen. Für diese Parameter wurde eine FFP-Dosisabhängigkeit untersucht.

FFP-Einheiten	Mittlerer Blutdruck (mmHg) vor Gabe Median [25./75. Perzentile]	Mittlerer Blutdruck (mmHg) nach Gabe Median [25./75. Perzentile]	p (Wilcoxon-Test)
1-2	82 [75/91]	83 [75/93]	=0,07
3-4	79 [72/87]	83 [76/92]	<0,01
5-6	78 [73/87]	82 [78/93]	<0,05
7-8	77 [64/81]	81 [78/93]	<0,01
>8	82 [75/92]	81 [72/87]	=0,64

Tab. 16: Veränderungen vom mittleren Blutdruck in Abhängigkeit von der Anzahl der FFP-Einheiten

Einen Anstieg des mittleren Blutdruckes (+3 mmHg im Median) war zwischen den Gruppen mit 1-2 FFP-Einheiten und 3-4 FFP-Einheiten zu verzeichnen ($p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test).

FFP-Einheiten	Oxygenierungsindex (mmHg) vor Gabe Median [25./75. Perzentile]	Oxygenierungsindex (mmHg) nach Gabe Median [25./75. Perzentile]	p (Wilcoxon Test)
1-2	279 [211/315]	284 [224/327]	=0,52
3-4	252 [188/332]	245 [177/316]	<0,05
5-6	300 [232/386]	248 [193/339]	<0,01
7-8	293 [239/428]	272 [252/357]	=1,00
>8	205 [142/287]	186 [146/247]	=0,27

Tab. 17: Veränderungen vom Oxygenierungsindex in Abhängigkeit von der Anzahl der FFP-Einheiten

Der Oxygenierungsindex fiel dosisabhängig zwischen den Gruppen mit 1-2 und 3-4 FFP Einheiten (Abfall um 9,5mmHg im Medium, $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) sowie zwischen den Gruppen mit 3-4 und 5-6 FFP-Einheiten (Abfall um 30,5mmHg im Medium, $p < 0,05$, Mann-Whitney- U-Test).

3.6. Änderung des Quick-Wertes in Abhängigkeit vom transfundierten FFP Volumen

Ein Anstieg des Quick-Wertes in Abhängigkeit von der Anzahl der FFP-Einheiten wird beobachtet. Die Unterschiede des Quick-Wertes bezogen auf das FFP-Volumen in ml pro kg Körpergewicht (KG) zeigt Tabelle 19 auf.

FFP-Einheiten	Quick (%) vor Gabe Median [25./75. Perzentile]	Quick (%) nach Gabe Median [25./75. Perzentile]	p (Wilcoxon-Test)
1-2	56 [52/62]	62 [55/67]	<0,01
3-4	53 [48/58]	62 [56/68]	<0,01
5-6	49 [41/58]	64 [57/70]	<0,01
7-8	45 [41/50]	63 [59/73]	<0,01
>8	49 [39/54]	63 [55/77]	<0,05

Tab. 18: Veränderungen des Quick-Wertes in Abhängigkeit von der Anzahl der FFP-Einheiten

FFP-Volumen (ml/kg KG)	Quick (%) vor Gabe Median [25./75. Perzentile]	Quick (%) nach Gabe Median [25./75. Perzentile]	p (Wilcoxon-Test)
bis 7,00	55 [51/62]	61 [54/68]	P<0,01
7,01 bis 14,00	52 [49/60]	62 [55/67]	P<0,01
14,01 bis 21,00	52 [47/58]	63 [56/68]	P<0,01
> 21,00	49 [41/56]	64 [60/73]	P<0,01

Tab. 19: Veränderungen des Quick-Wertes entsprechend des FFP-Volumens in ml pro kg KG

Das folgende Streudiagramm zeigt die Verteilung von Quick-Wertveränderungen bezogen auf das FFP-Volumen in ml/kg KG.

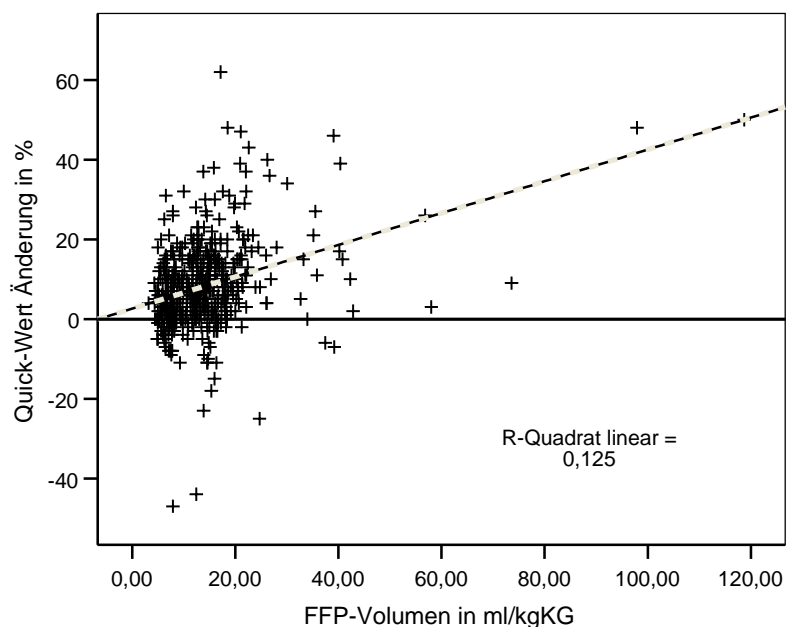


Abb. 2: Veränderungen des Quick-Wertes entsprechend des FFP-Volumens (ml pro kg KG) (Korrelation nach Pearson $r=0,353$, $p<0,01$)

Nach diesem Modell ist das Ausmass der Quick-Wert Veränderungen nach Gabe eines bestimmten FFP-Volumens signifikant. Unter Berücksichtigung der Steigung der Geraden ergibt sich, dass die Transfusion eines FFP-Volumen von ca. 2 ml/kg KG den Quick-Wert um 1% steigert.

3.7. Kosten der transfundierten FFP-Einheiten

Bei einem spezifischen Gewicht für Plasma von 1028g/l entspricht 1g FFP ca. 1ml FFP. Bei einem Preis von 0,22 € pro 1g FFP ergibt sich ein durchschnittlicher Preis pro FFP (ca. 273ml) von 60 €. Die Kosten betragen demnach während des gesamten Beobachtungszeitraums für die 840 Patienten bei insgesamt 4359 verabreichten FFP 261.540 €.

3.8. Ergebnisse zur Indikationsstellung für die FFP-Gabe

Als Transfusionstrigger wurde die Angabe einer klinischen Blutung und/oder ein Unterschreiten des bei der täglichen ärztlichen Visite festgelegten Quick-Grenzwertes gefordert. Als Indikation zur Transfusion wurde in 40,1% (n=207) der Transfusionsepisoden eine akute Blutung mit Blutungsquelle angegeben (abdominelle/gastrointestinale Blutung, postoperative Blutung, Hirnblutung, arterielle Blutung ohne Angabe, Polytrauma, Thoraxblutung, Hüft-Operation, Blutung Becken, Blutung nach Lebereinriss, Blutung Ober-, Unterschenkel, Nasenbluten, Blutung Arteria vertebralis, Blutung nach Nephrektomie, Uterusblutung, Blutung nach Neck-dissection, Blutung Arm, Blutung nach Tonsillektomie, Blutung bei Blasencarcinom, Blutung nach Lebereingriff, Arterienarrosion Leiste). In 13,9% (n=72) der Transfusionsepisoden wurde als klinischer Transfusionstrigger ein Hb-Verlust unklarer Genese gestellt. 238 FFP-Transfusionsepisoden (46,0%) wurden allerdings durchgeführt ohne Angabe einer klinischen Indikation.

Neben der klinischen Indikationsstellung zur FFP-Transfusion wurde bei 469 Transfusionsepisoden (90,7%) der auf der IOP während der Visite festgelegte Quick-Grenzwert unterschritten, in 9,3% erfolgte keine Angabe. Ein Quick-Grenzwert von <50% wurde in 18,8%, <60% in 48,5%, <70% in 23,4% vor den Transfusionsepisoden festgelegt. Auffällig war, dass Patienten, bei denen klinisch keine Blutungsquelle oder ein Hb-Abfall unklarer Genese dokumentiert wurde, in 34,3% wegen eines Quick-Grenzwertes von <70% transfundiert wurden (Abb. 3).

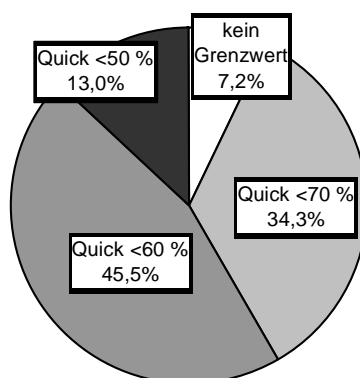


Abb. 3: Anteil der festgelegten Quickgrenzwerte als Trigger zur FFP-Transfusion für FFP-Patienten, die ohne klinische Indikation transfundiert wurden

4. DISKUSSION

Der Zusammenhang zwischen Anämie und Bluttransfusionen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation mit der Frage nach Morbidität und Mortalität ist in klinischen Studien gut dargestellt und untersucht worden (Hebert et al., 1999, Vincent et al., 2002). Die daraus entwickelten restriktiven Strategien für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zeigten ähnliche oder bessere Outcome Ergebnisse für kritisch kranke Patienten. Diese restriktive Transfusionsstrategie für Erythrozytenkonzentrate wird in der klinischen Praxis weitgehend durchgeführt (Walsh et al., 2004). Die Autoren dieser Untersuchungen und Studien verstehen unter dem Begriff Bluttransfusionen das Erythrozytenkonzentrat.

Dagegen sind in der Literatur keine Studien zu finden, die den Fragenkomplex zu Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation und die Transfusion mit Fresh-Frozen-Plasma untersuchen.

In vielen Studien zu Fresh-Frozen-Plasma wurden allerdings die unangemessenen Indikationsstellungen zur Transfusion mit FFP belegt (Blumberg et al., 1986, Boldt et al., 1989, Jones et al., 1998, Luk et al., 2002, Metz et al., 1995, Mozes et al., 1989, Thomson et al., 1991). In einem belgischen Universitätskrankenhaus wurden 67% der Patienten nicht indiziert FFP verabreicht (Schots et al., 1994). In den Studien wurde gezeigt, dass Trainings- und Schulungsprogramme die Anzahl von FFP-Transfusionen reduzieren konnten (Ayoub et al., 1989, Barnette et al., 1990, Kakkar et al., 2004, Morrison et al., 1993, Shanberge, 1987, Shanberge et al., 1992, Solomon et al., 1988).

Diese Studie ist eine deskriptive Analyse von Patienten einer interdisziplinären operativen Intensivstation, denen entweder FFP oder kein FFP verabreicht wurde. Sie beschreibt die Indikationsstellung für eine FFP-Transfusion auf unserer Intensivstation. In dieser Studie wurde außerdem versucht, eine Assoziation zwischen FFP-Transfusion und Krankenhaus-Mortalität herauszuarbeiten.

Das in unserer Studie untersuchte Patientenkollektiv stellt für eine interdisziplinäre operative Intensivstation eine typische Population dar. Unsere demographischen Daten (Alter, APACHE

II-Score, Liegedauer) weichen von denen anderer Studien nicht wesentlich ab. Eine Untersuchung, die als Untersuchungsgegenstand die Assoziation von Morbidität und Mortalität zu Anämie und Erythrozyten-Transfusion hatte, zeigte ähnliche demographische Daten für Intensivpatienten (Vincent et al., 2002).

Das Alter unserer Patienten betrug im Median 58 Jahre, der APACHE II-Score im Median 16. Die im Median kurze Liegedauer von 3 Tagen lässt sich vermutlich in der Struktur unseres Patientengutes erklären. Auf unserer IOP verteilten sich 43,2% der Patienten auf die Neurochirurgische Abteilung. Die Neurochirurgische Abteilung verlegte zur postoperativen Überwachung und Therapie alle postoperativen Patienten, die sich einem intrazerebralen oder einem neuroradiologischen Eingriff unterziehen mussten, auf die IOP. Von diesen Patienten lag knapp die Hälfte (49,6%) nur bis zu 2 Tage auf der IOP.

Vergleicht man die einzelnen Patientengruppen im Hinblick auf den FFP-Transfusionsstatus - transfundiert und nicht-transfundiert-, so stellt man fest, dass in Alter, APACHE II-Score, Liegedauer und Beatmungsdauer signifikante Unterschiede auftreten. Das Alter ist bei transfundierten Patienten im Median um 5,5 Jahre höher, der APACHE II-Score um 12 Punkte höher, die Liege- und Beatmungsdauer um 5 Tage länger.

Bei dem Aufnahme-Quick-Wert, bei der Aufnahme aPTT und der Aufnahme-Thrombozytenzahl zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den transfundierten und nicht-transfundierten Patienten. Der Aufnahme-Quick-Wert ist bei transfundierten Patienten im Median um 24% geringer, die aPTT um 7sec. länger und die Thrombozytenzahl um 73/nl geringer. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da bei Patienten mit Blutungskomplikationen die plasmatische und/oder zelluläre Gerinnung eingeschränkt ist.

Wie oben beschrieben zeigten die FFP-transfundierten gegenüber den nicht transfundierten Patienten im Alter, APACHE II-Score und Quick-Wert bei Aufnahme deutlich signifikante Unterschiede. Bei der univariaten Betrachtung der Faktoren fiel auf, dass zwischen diesen Faktoren und der Krankenhaus-Mortalität eine Assoziation besteht. Auch die FFP-Transfusion zeigte in der univariaten Betrachtung zur Mortalität, dass die transfundierten Patienten ein

über 4-faches Risiko hatten zu versterben. Dabei wiesen Patienten mit einer höheren Anzahl an transfundierten FFP-Einheiten auch höhere Mortalitätsraten auf.

Bei der Analyse der Einflussfaktoren auf die Krankenhaus-Mortalität wurden die Faktoren (Alter, APACHE II-Score, Quick-Wert bei Aufnahme, FFP-Transfusion) in der logistischen Regression eingesetzt, welche in dieser Studie über die Chi²-Verteilung herausgefiltert wurden. Dabei besteht das Problem einer exakten Herausarbeitung von Einflussfaktoren auf die Mortalität. Denn es existieren Einflussfaktoren auf die Krankenhausmortalität, die in unserer Studie nicht berücksichtigt wurden. So werden neben oben genannten herausgearbeiteten Einflussfaktoren auf die Mortalität eine Vielzahl von entweder medizinischen Einflussgrößen (cardiopulmonale Vorerkrankungen, Nikotin-, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme etc.) oder sozioökonomischen Determinanten (Sozialstatus etc.) genannt. Auch ist es kritisch anzumerken, dass zur Ermittlung des Einflussfaktors APACHE II-Scores auch der Einflussfaktor Patientenalter miteinberechnet wird. Dieses zeigt die Komplexität des Einflusses von Störgrößen auf die Mortalität.

In unserem logistischen Regressionsmodell zeigt sich, dass das Alter, der APACHE II-Score und das Ereignis der FFP-Transfusion Einfluss auf die Krankenhaus-Mortalität in unserer untersuchten Population hat. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Notwendigkeit einer FFP-Transfusion auch als Warnhinweis auf ein gesteigertes Mortalitätsrisiko interpretiert werden kann. Eine Kausalität zwischen FFP-Transfusion und gesteigerter Mortalität ist bei der Komplexität des oben genannten Einflusses weiterer Störfaktoren auf die Mortalität nicht nachzuweisen.

Der Blutdruck steigt nach FFP Gabe signifikant an. Allerdings sind diese Anstiege (4mmHg des systolischen bzw. mittleren Blutdruckes) klinisch nicht von Bedeutung wie auch die damit einhergehende Reduktion der Noradrenalin-Dosierung. Es wurde nicht dokumentiert und ausgewertet, ob und wieviel kristalloide oder kolloidale Lösungen während der FFP-Transfusion verabreicht wurden. Der Anstieg des Blutdruckes und des ZVD nach der FFP-Transfusion kann somit nicht kausal ausschließlich auf die Volumenwirkung von FFP zurückgeführt werden, auch wenn dies als die wahrscheinlichste Ursache erscheint.

Bei Betrachtung der laborchemischen Parameter der Blutgasanalyse vor und nach FFP-Gabe fällt ein signifikanter Abfall des pO_2 und des Oxygenierungsindex auf. Eine mögliche Ursache kann eine Hypervolämie nach Transfusion von FFP und Gabe kristalloider und kolloidaler Lösungen sein. Das TRALI, das klinisch mit Dyspnoe und Hypoxämie mit Abfall des pO_2 und des Oxygenierungsindex einhergehen kann (Goodnough et al., 1999, Popovsky et al., 1985, Popovsky et al., 1998), kann als eine weitere Ursache nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Ein Nachweis granulozytenspezifischer Antikörper zur Sicherung der Diagnose TRALI (Bux et al., 1994) wurde nicht durchgeführt.

Das Ausmaß der Veränderungen des Oxygenierungsindex ist auch abhängig von der FFP-Anzahl. Zwischen der Gabe von 3 und mehr FFP fällt der Oxygenierungsindex. Signifikante Abfälle des Oxygenierungsindex zeigen sich bei der Gabe zwischen 3 bis 4 und 5 bis 6 FFPs. Auch wenn das absolute Ausmaß der Gasaustauschveränderungen gering war, weist diese Dosisabhängigkeit auf eine mögliche pathogenetische Bedeutung der Volumenexpansion und/oder der direkten immunologischen Effekte der FFPs hin. Die Untersuchung konnte allerdings keine Aussage darüber treffen, ob alleine die FFP-Gabe diese Veränderungen bewirkt.

Ungeklärt ist die Frage, ob und welche Grenzwerte laborchemischer Gerinnungsparameter als Trigger für eine FFP-Transfusion eingesetzt werden können. Kontrollierte Studien über Blutungsneigungen bei massivem Blutverlust und Angaben über Gerinnungsparameter existieren nicht. Murray beschrieb subjektiv eine vermehrte Blutungsneigung bei Verlängerung der aPTT auf über 42sec. und der Thrombinzeit auf über 16sec. (Murray et al., 1995). Nach Angaben der American Society of Anaesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies wird die Indikation zur FFP-Transfusion bei einer INR von grösser 2,0 und einer exzessiven Blutung gestellt.

In unserer Studie wurde der Quick-Wert als laborchemischer Verlaufsmarker für die FFP-Transfusion angegeben. Der Quick-Wert lag vor der FFP-Transfusion im Median bei 54%. Dieser Wert entspricht einer INR von ca. 1,7. Im Gegensatz zu o.g. Angaben zeigt sich, dass auf unserer IOP frühzeitig die FFP-Gabe bei höheren Quick-Werten bzw. kleineren INR-Werten indiziert war. Die aPTT als weiterer Gerinnungsparameter lag vor der FFP-Transfusion im Median bei 45sec.. Diese aPTT-Zeit liegt geringfügig über der aPTT von

42sec., bei der Murray subjektiv eine vermehrte Blutungsneigung beschrieb (Murray et al., 1995).

Nach der Gabe von FFP zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Quick-Wertes und eine Verkürzung der aPTT. Es besteht beim Quick-Wert eine deutliche Dosisabhängigkeit zur FFP-Anzahl. Dabei ist der deutlichste Anstieg des Quick-Wertes in der Gruppe von 7 bis 8 FFP zu verzeichnen. Nach Gabe von 3 bis 4 FFP, welche im klinischen Alltag pro Transfusionsepisode verabreicht werden, steigt der Quick-Wert im Median um 9%. Bezogen auf das FFP-Volumen in ml pro kg KG ist der höchste Quick-Wert-Anstieg von 15% bei über 21ml/kg KG (entspricht einem FFP-Volumen >1470ml/70kg KG) zu beobachten. Diese Werte werden bei Massivtransfusionen beobachtet.

Nach Auswertung des Streudiagrammes unter Berücksichtigung der Anpassungslinie ergibt sich die folgende Faustregel zur Dosierung im klinischen Alltag: 1ml/kg KG Plasmapräparat hebt näherungsweise den Quick-Wert um ca. 0,5%. Das bedeutet, dass ca. 2ml/kg KG FFP notwendig sind, um den Quick-Wert um 1% zu heben. Eine Empfehlung des Vorstandes und Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (2003) sagt aus, dass 1ml/kg KG Plasmapräparat den Quick-Wert um 1% hebt. Diese unterschiedlichen Dosierungsangaben müssen nicht im Widerspruch stehen. Unser Patientengut umfasste auch Intensivpatienten, deren Gerinnungskaskade aktiviert bzw. Gerinnungsfaktoren verbraucht wurden (Sepsis, SIRS, Verbrauchskoagulopathie).

Die Auswertung der Studie zeigt Gründe auf, dass die Indikation für die FFP-Transfusion streng zu stellen ist. Erstens zeigt die Studie eine mögliche Assoziation zwischen gesteigertem Mortalitätsrisiko und der Transfusion von FFP. Zweitens sind nach Transfusion leukozytenvermittelte Komplikationen möglich. Drittens stellt die FFP-Transfusion einen nicht unerheblichen Kostenfaktor dar. In unserem Beobachtungszeitraum beliefen sich die reinen Kosten für FFP auf ca. 260.000 €.

Zur Hämotherapie mit FFP existieren viele nationale Richtlinien (American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component therapy, 1996, American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies,

2006, Conferencia de Consenso, 1999, Contreras et al. 1992, Expert Working Group, 1997, Hiller et al., 1989, Lundberg et al., 1994, National Blood Transfusion Council, 1998, Pindur et al., 1993, Tuckfield et al., 1997, Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003, Weiskopf et al., 1999). Sie beziehen sich im Wesentlichen auf klinische Blutungsneigungen. Dagegen fehlte auf unserer Intensivstation in 46,0% der Transfusionsepisoden die Angabe zur klinischen Indikation. Auffällig war, dass Patienten, bei denen klinisch keine Blutungsquelle oder ein Hb-Abfall unklarer Genese dokumentiert wurde, in 34,3% bei einem Quick-Grenzwert von $<70\%$ transfundiert wurden. Der Quick-Wert von 70% entspricht einer International Normalized Ratio (INR) von $<1,6$. Dieser Transfusionstrigger steht deutlich im Gegensatz zu den Angaben der American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Diese stellen die Indikation zur FFP-Transfusion bei einer INR von grösser 2,0 und einer exzessiven Blutung. Möglicherweise wurde in die Entscheidung der Kolleginnen und Kollegen zur FFP-Transfusion die klinische Dynamik einer Blutung miteinbezogen trotz nicht pathologischer Quick-Grenzwerte. Eine Aussage darüber konnte mit den erhobenen Daten dieser Studie nicht gemacht werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung umfasste den Zeitraum eines Jahres (vom 19.09.2000 bis zum 18.09.2001) und ein Patientengut von 840 Patienten der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Charité - Campus Benjamin Franklin. Diesen Patienten wurden insgesamt 4359 FFP im stationären Verlauf verabreicht.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Auswirkungen der Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma auf Hämodynamik, Laborparameter und die Krankenhaus-Mortalität von Intensivpatienten im klinischen Alltag. Des Weiteren beschreibt sie die Indikationsstellung für die Gabe von FFP.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt von Fresh-Frozen-Plasma auf die Krankenhaus-Mortalität von Intensivpatienten herauszuarbeiten. Dazu wurden Unterschiede zwischen Patienten, die im Verlauf ihres Intensivaufenthaltes FFP erhielten und solchen, die kein FFP erhielten, deskriptiv dargestellt. Die Einflussfaktoren auf die Krankenhaus-Mortalität wurden herausgearbeitet und gezeigt, dass die Gabe von Fresh-Frozen-Plasma einen potentiellen Risikofaktor für die Krankenhaus-Mortalität darstellt.

Die Auswirkungen nach FFP-Gabe auf hämodynamische und laborchemische Parameter zeigen klinisch keine deutlichen Effekte. Allerdings kann ein Volumeneffekt von FFP mit konsekutivem Anstieg von Blutdruck und ZVD nicht ausgeschlossen werden. Auch Gasaustauschveränderungen nach FFP-Gabe weisen auf eine mögliche pathogenetische Bedeutung direkter immunologischer Effekte der FFPs hin.

Der als globaler Labortest für Hämostasestörungen geltende Quick-Wert zeigt deutliche signifikante Anstiege.

Die Studie kommt auf ähnliche Dosierungsempfehlungen für die FFP-Transfusion wie der Vorstand und Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass bei Patienten mit erhöhtem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren die Dosierung angepasst werden muss.

Deutlich kritisch ist die Indikationsstellung für die FFP-Transfusion im klinischen Bereich zu bewerten. In unserer Studie wurde häufig bei Quick-Grenzwerten ohne Angabe einer klinischen Blutung transfundiert, die nach Datenlage keine Transfusionstrigger sind. Die

Indikationen sollten aber aufgrund der beschriebenen Komplikationen, der Auswirkungen auf die Krankenhausmortalität und der Kosten strengstens beachtet werden.

6. ANHANG

6.1. Literatur

Abdel-Wahab O, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen-plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 2006; 46: 1279-85.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology*, 1996; 84: 732-47.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology*, 2006; 105: 198-208.

Asahra T, Katayama K, Itamoto T, et al.: Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patient with hepatocellular Karzinoma. *World J. Surg.*, 1999; 23: 676-80.

Ayoub MM, Clark JA: Reduction of fresh frozen plasma use with a simple education program. *Am. Surg.*, 1989; 55 (9): 563-5.

Baele PL, De Bruyere M, Deneys V, et al.: Bedside Transfusion Errors. *Vox sang.*, 1994; 66: 117-21.

Barnette RE, Fish DJ, Eisenstaedt RS: Modification of fresh-frozen plasma transfusion practices through educational intervention. *Transfusion*, 1990; 30 (3): 253-7.

Bianco C: Choice of Human Plasma Preparations for Transfusion. *Transfus. Med. Rev.*, 1999; 13: 84-8.

Blumberg N, Laczin J, McMican A, Heal J, Arvan D: A critical survey of fresh-frozen plasma use. *Transfusion*, 1986; 26 (6): 511-3.

Blumberg N, Heal J: Effects of transfusion on immune function: Cancer Recurrence and infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994; 118: 371-9.

Boldt J, Kling D, von Bormann B, Zuge M, Hempelmann G: Homologous fresh frozen plasma in heart surgery. Myth or necessity. *Anaesthesist*, 1989; 38 (7): 353-9.

Bux J, Hoch J, Bindl L, Müller A, Mueller-Eckardt C: Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. Diagnosesicherung durch den Nachweis granulozytärer Antikörper. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1994; 119: 19-24.

Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K: A survey of demographics of blood use. *Transf. Med.*, 2007; 17: 1-15.

Conferencia de Consenso: Guia sobre la indicacion de la transfusion de globulos rojos, plaquetas y productos olasmaticos labiles. *Med. Clin. (Barc.)*, 1999; 113: 471-4.

Contreras M, Ala FA, Greaves M, et al.: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus. Med.*, 1992; 2 (1): 57-63.

Curtis BR, McFarland JG: Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. *Crit. Care Med.*, 2006 May; 34 (5): 118-23.

Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ*, 1997; 156 (11 Suppl): 1-24.

Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, Toy P: Designing and testing a computer- based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005; 124: 601-9.

Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP: Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 438-47.

Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S. Afr. Med. J.*, 1998; 88 (10): 1344-7.

Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 1999 Feb 11; 340 (6): 409-17.

Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al.: Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet*, 1993; 342: 1328-33.

Heiss MM, Delanoff C: Immunmodulatorische Wirkung der Bluttransfusion und Einfluss auf Infektionsrate und Tumorrezidiv. *Infusionsther. Transfusionsmed.*, 1997; 24: 20-31.

Hiller E, Heim MU: Indikationen für die Therapie mit frischgefrorenem Plasma. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1989; 114: 1371-4.

Jones HP, Jones J, Napier JA, al-Ismail S: Clinical use of FFP: results of a retrospective process and outcome audit. *Transfus. Med.*, 1998; 8 (1): 37-41.

Kakkar N, Knaur R, Dhanoa J: Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: result of an outcome audit. *Transfus. Med.*, 2004; 14 (3): 231-5.

Knaus WA, Drper EA, Wagner DP, Zimmermann JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985; 13: 818-29.

Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (3. Überarbeitete Auflage). Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Deutscher Ärzte Verlag, 2003.

Luk C, Eckert KM, Barr RM, Chin-Yee IH: Prospective audit of the use of fresh-frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *CMAJ*, 2002; 166 (12): 1539-40.

Lundberg GD (Section Editor), Development Task Force of the College of American Pathologists: Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. *JAMA*, 1994; 271: 777-81.

Metz J, McGrath KM, Copperchini ML, et al.: Appropriateness of transfusions of red cells, platelets and fresh frozen plasma. An audit in a tertiary care teaching hospital. *Med. J. Aust.*, 1995; 162 (11): 572-3, 576-7.

Moake J, Chintagumpala M, Turner N, et al.: Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1994; 84: 490-7.

Moir MS, Samy RN, Hanasono MM, Terris DJ: Autologous and heterologous blood transfusion in head and neck cancer surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1999; 125: 864-8.

Morrison JC, Sumrall DD, Chevalier SP, Robinson SV, Morrison FS, Wisner WL: The effect of provider education on blood utilization practices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 169 (5): 1240-5.

Mozes B, Epstein M, Ben Bassat I, Modan B, Halkin H: Evaluation of the appropriateness of blood and blood product transfusion using preset criteria. *Transfusion*, 1989; 29 (6): 473-6.

Mueller M, Bomke B, Seifried E: Fresh frozen plasma in patient with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb. Res.*, 2002 Oct 31; 107 (Suppl 1): 9.

Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss: Dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth. Analg.*, 1995; 80: 336-42.

Nielsen HJ: Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br. J. Surg.*, 1995; 82: 582-7.

Nielsen HJ, Edvardsen L, Vangsgaard K, Dybkjær E, Skov PS: Time-dependent histamine release from stored human blood products. *Br. J. Surg.*, 1996; 83: 259-62.

Nielsen HJ, Edvardsen L, Brüner N, et al.: Time-dependent, spontaneous release of leukocyte and platelet derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion*, 1996; 36: 960-5.

Nielsen HJ, Reimert C, Pedersen AN, et al.: Leucocyte-derived bioactive substances in fresh frozen plasma. *Br. J. Anaesth.*, 1997 May; 78 (5): 548-52.

Pape HC, Grotz M, Schwermann T, et al.: Entwicklung eines Modells zur Berechnung der Kosten der Versorgung schwer Verletzter - eine Initiative des Traumaregisters der DGU. *Unfallchirurg*, 2003; 106: 348-57.

Pindur G, Kiesewetter H, Seyfert UT, Wenzel E: Indications for fresh frozen plasma: evaluation of virus inactivating preparations. *Beitr. Infusionsther.*, 1993; 31: 74-80.

Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 1985; 25: 573.

Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C: Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patient: a multi-institutional study. *Immunohematol.*, 1996; 12 (2): 87-9.

Popovsky MA, Saidman SL: Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40-1998: A 49-Year-Old Woman with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Severe Dyspnea during Plasmapheresis and Transfusion. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339 (27): 2005-12.

Qualitätssicherungshandbuch-Blutprodukte, Charité, 2004.

Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al.: Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: A retrospective study. *Transfusion*, 2006; 46: 177-84.

Sazama K: Reports of 335 transfusion-associated death: 1976 through 1985. *Transfusion*, 1990; 30: 583-90.

Schots J, Steenssens L: Blood usage review in a Belgian university hospital. *Int. J. Qual. Health Care*, 1994; 6 (1): 41-5.

Schramm W, Presidency of the European Union/Federal ministry of health/Commission of the European Communities (May 20-22,1999). Blood safety in the European community: an initiative for optimal use, Wildbad Kreuth. Syllabus – Fresh frozen plasma, 1999; 12-7, 40-3, 69-71, 119-26.

Shanberge JN: Reduction of fresh-frozen plasma use through a daily survey and education program. *Transfusion*, 1987; 27 (3): 226-7.

Shanberge JN, Quattrocioni-Longe, T: Analysis of fresh frozen plasma administration with suggestions for ways to reduce usage. *Transfus. Med.*, 1992; 2 (3): 189-94.

Singbartl G, Schleinzer W: Cost analysis of autologous transfusion methods - a study of 5,017 patients. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, 1999 Jun; 34 (6): 350-8.

Solomon RR, Clifford JS, Gutman SI: The use of laboratory intervention to stem the flow of fresh-frozen plasma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1988; 89 (4): 518-21.

Thomson A, Contreras M, Knowles S: Blood component treatment: a retrospective audit in five major London hospitals. *J. Clin. Pathol.*, 1991; 44 (9): 734-7.

Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al.: Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit. Care Med.*, 2005; 33: 721-6.

Tuckfield A, Haeusler MN, Grigg AP, Metz J: Reduction of inappropriate use of blood products by prospective monitoring of transfusion request forms. *Med. J. Aust.*, 1997; 167: 473-6.

Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al.: Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*, 2002; 288 (12): 1499-507.

Wallace EL, Churchill WH, Surgenor DM, Cho GS, McGurk S: Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1994. *Transfusion*, 1998; 38 (7): 625-36.

Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, et al. for the Audit of Transfusion in Intensive Care in Scotland (ATICS) Study Group.: Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. *Transfusion*, 2004; 44: 1405-11.

Weiskopf B in: Jones J, Engelfried CP, International Forum.: Massive Blood Replacement. *Vox Sang.*, 1999; 77: 239-50.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

aPTT	Partiellen Thromboplastinzeit
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
bpm	beats per minute
CCBF	Charité - Campus Benjamin Franklin
Chi ²	Chi-Quadrat-Test
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
EK	Erythrozytenkonzentraten
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FIO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
IOP	Interdisziplinäre operative Intensivstation
kg	Kilogramm
kPa	kiloPascal
ml	Milliliter
nl	Nanoliter
n.s.	nicht signifikant
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
sec.	Sekunde
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TRALI	Transfusionsbedingte, nicht kardiogene akute Lungenödem
TZ	Thrombinzeit
ZVD	Zentraler Venendruck

6.3. Protokoll zur FFP-Dokumentation

FFP-Dokumentation**Patientenetikett**

Datum:

Uhrzeit der FFP-Gabe/n

- Beginn: _____ : _____ Uhr
 - Ende: _____ : _____ Uhr

FFPs	1	2	3	4	5
Volumen (ml)					
Entnahmedatum					

(falls Ausfüllen nicht möglich, bitte FFP-Beutel patientennah lagern !!)

Indikation zur FFP-Gabe (>1 möglich)

- Akute Blutung
- Blutungsquelle: _____
- Von IOP gestellter Grenzwert (Quick _____ %, PTT _____ sec) unterschritten
- Verbrauchskoagulopathie
- Hb-Verlust ungeklärter Genese
- Hb-Abfall: _____ g/dl
- Zeitintervall: _____ Stunden
- Blutung bei Antikoagulation
- Andere (z.B. explizierter Wunsch der Operateure):

Hämodynamische Parameter	Vor FFP-Gabe	Unmittelbar nach FFP-Gabe	3-5 Stunden nach FFP-Gabe
Herzfrequenz			
ZVD			
HZV			
PCWP			

Arterielle Blutgasanalyse inkl. Quick/PTT / ggf. gemischtvenöse Blutgasanalyse

vor FFP-Gabe/n: nach FFP-Gabe/n:

Bitte zutreffendes ankreuzen. Die genannten Angaben müssen zeitnah, d.h. innerhalb von weniger als 1 Stunde nach Beendigung der Transfusion, für jede einzelne Transfusion dokumentiert werden. Bei Transfusion mehrerer FFPs hintereinander werden die hämodynamischen und laborchemischen Parameter vor und nach Beendigung der "Transfusionsepisode" dokumentiert; die Angaben zu den Konserven sind für jedes einzelne FFP erforderlich.

6.4. Danksagung

Ich bedanke mich für die Themenvergabe sowie insbesondere die engagierte und immer wieder anspornende Betreuung durch meinen Doktorvater Prof. Dr. Martin Welte. Mein Dank gilt ebenfalls Frau Barbara Müller für deren hilfsbereites Korrekturlesen, ebenso den Kolleginnen und Kollegen der interdisziplinären operativen Intensivstation der Charité – Campus Benjamin Franklin sowie meinem Mitdoktoranden Herrn Nicolai Paul für die gute Arbeitsatmosphäre während der einjährigen Datenerhebung.

An dieser offiziellen Stelle möchte ich meinen Eltern Ingeborg und Dietrich danken, die mir eine Universitätsausbildung so selbstverständlich erscheinen lassen haben. Zum Schluß gilt mein großer Dank meiner Ehefrau Marijke für ihre unendliche Geduld.

6.5. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

6.6.

Erklärung

„Ich, Carsten Waskow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
-Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma auf einer interdisziplinären opeartiven Intensivstation
Auswirkungen auf physiologische und laborchemische Parameter sowie die Mortalität- selbst
verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die
(unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Berlin, den 18.05.2008