

CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten – gesetzliche und klinische Aspekte unter besonderer Berücksichtigung der Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf in der Herzchirurgie

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

vorgelegt von

Dr. med. Christian von Heymann

Eingereicht: April 2007
Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Radke

2. Gutachter: Prof. Dr. Kai Taeger

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Stand der Forschung	Seite	5
1.1. Die Anwendung von Blutprodukten - Klinische Relevanz		5
1.2. Rechtliche Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten		5
1.2.1. Vermeidung transfusionsassoziierter Nebenwirkungen von Blutprodukten		6
1.3. Klinische Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten		7
1.3.1. Vermeidung der Verwechslung von Blutprodukten		7
1.3.2. Vermeidung von Verwurf und Verfall von Blutprodukten		7
1.3.3. Strategien zur Reduktion des Fremdblutbedarfes in der Herzchirurgie		8
1.3.3.1. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der präoperativen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und dem postoperativen Blutverlust herzchirurgischer Patienten		10
1.3.3.2. Hämodilution und das Sauerstoffangebot während normothermer HLM		11
1.3.3.3. Medikamentöse Strategien zur Reduktion des Blutverlustes nach Herzoperationen		12
2. Fragestellungen		14
2.1. Rechtliche Aspekte		14
2.1.1. Verbessert die Einführung eines Qualitätssicherungssystems bei der Anwendung von Blutprodukten die gesetzlich vorgeschriebene, patientenseitige Anwendungsdokumentation von Blutprodukten?		
2.1.2. Welchen Einfluss hat die Einführung eines Qualitätssicherungssystems für die Anwendung von Blutprodukten auf den Verfall und Verwurf von Blutprodukten?		
2.1.3. In welchem Kosten-Nutzen-Verhältnis steht die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems für die Anwendung von Blutprodukten für den Krankenhausträger?		
2.1.4. Verbessert die Einführung eines Qualitätssicherungssystems für die Anwendung von Blutprodukten die gesetzlich vorgeschriebene, patientenbezogene Anwendungsdokumentation für Plasma-derivate?		

2.2.	Klinische Aspekte	15
2.2.1.	Welchen Einfluss hat das Auftauverfahren auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren und die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren in FFP?	
2.2.2.	Welchen Einfluß übt die Lagerung bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 6 Stunden nach Auftauen auf die Konzentration von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren aus?	
2.2.3.	Bis zu welchem Tag der präoperativen Einnahme ist die Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel mit einem erhöhten postoperativen Blutverlust vor operativer Koronarrevaskularisation assoziiert?	
2.2.4.	Welchen Einfluss hat die Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% während normothermer extrakorporaler Zirkulation auf Sauerstoffangebot und -verbrauch sowie den klinischen Verlauf koronarkrankter Patienten?	
2.2.5.	Kann der postoperative Blutverlust und Transfusionsbedarf bei refraktären postoperativen Blutungen nach herzchirurgischer Operation durch die Gabe eines rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktors zu reduziert werden?	
3.	Originalarbeiten mit Zusammenfassung der Ergebnisse	16
3.1.	Gesetzliche und klinische Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – der gesetzliche Aspekt: Umsetzung der Vorschriften in den klinischen Alltag - der klinische Aspekt: Beurteilung der Qualität von gefrorenem Frischplasma anhand der Aktivität von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren in gefrorenem Frischplasma (FFP)	16
3.1.1.	Zusammenfassung	17
	von Heymann C, Pruß A, Kastrup M, Marz S, Braun J, Kiesewetter H, Kox WJ, Spies C. Quality management regarding the use of blood products with special respect to the self-inspection program - a report from a university hospital. Transfus Med Hemother 2003, 30:78-85	19
3.1.2.	Zusammenfassung	27
	von Heymann C, Pruß A, Foer A, Volk T, Braun J, Röhrs A, Kiesewetter H, Spies C. Qualitätssicherung Hämotherapie in den Händen der Anästhesie – Auswertung eines 3-jährigen Erfahrungszeitraums. Anästhesist 2005, 54:107-16	29
3.1.3.	Zusammenfassung	39
	von Heymann C, Pruss A, Sander M, Finkeldey A, Ziemer S, Kalus U, Kiesewetter H, Salama A, Spies C. Thawing procedures and the time course of the activity of clotting factors in fresh frozen plasma – a controlled laboratory investigation. Anesth Analg 2006, 103:969-74	40

3.2.	Klinische Aspekte der Qualitätssicherung: Präventive und therapeutische Strategien zur Reduktion des Blutverlustes und Transfusionsbedarfes in der Herzchirurgie	46
3.2.1.	Zusammenfassung	47
	von Heymann C, Redlich U, Moritz M, Sander M, Vargas Hein O, Grubitzsch H, Konertz W, Spies C. Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss. Thorac Cardiovasc Surg 2005, 53:341-345	48
3.2.2.	Zusammenfassung	53
	von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Krämer M, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz W, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome – a randomized controlled study (ISRCTN 35655335). Crit Care 2006, 10:R58	54
3.2.3.	Zusammenfassung	64
	von Heymann C, Redlich U, Jain U, Kastrup M, Schroeder T, Sander M, Grosse J, Ziemer S, Koscielny J, Konertz W, Wernecke K-D, Spies C. Recombinant Activated Factor VII for Refractory Bleeding After Cardiac Surgery – A Retrospective Analysis of Safety and Efficacy. Crit Care Med 2005, 33:2241-2246	66
4.	Diskussion	72
4.1.	Beurteilung der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – gesetzliche und klinische Aspekte	72
4.1.1.	Die gesetzliche Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten im klinischen Alltag	73
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	78
4.2.	Der klinische Aspekt der Qualitätssicherung am Beispiel neuer Ansätze zur Therapie und Prävention von Blutverlust und Tranfusionsbedarf in der Herzchirurgie	81
4.2.1.	Identifizierung des Nachblutungsrisikos bei herzchirurgischen Patienten in Abhängigkeit vom Tag der letzten präoperativen Einnahme von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel	81

4.2.2.	Die Hämodilution während kardiopulmonalem Bypass als Risikofaktor für eine intraoperative Transfusion und das globale Sauerstoffangebot des Organismus	84
4.2.3.	Therapie von postoperativen Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie	85
5.	Zusammenfassung	88
5.1.	Gesetzliche Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten	88
5.2.	Klinische Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten	89
5.3.	Strategien zur Reduktion des Fremdblutverbrauchs und des Blutverlustes in der Herzchirurgie	89
6.	Literatur	92
7.	Danksagung	102
8.	Eidesstattliche Erklärung	103

5. Zusammenfassung

Bei mehr als 3,5 Millionen transfundierter Blutprodukte pro Jahr in Deutschland hat der Gesetzgeber mit der Novellierung des Transfusionsgesetzes im Jahr 1998 die Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten im klinischen Alltag verpflichtend eingeführt. Somit ist die Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten eine gesetzliche Vorschrift und die tägliche Aufgabe jedes transfundierenden Arztes und jeder Einrichtung im Gesundheitswesen, die Blutprodukte anwendet. Das Hauptaugenmerk der anwenderseitigen Qualitätssicherung liegt einerseits auf der Sicherheit und andererseits auf der indikationsgerechten und effektiven Anwendung von Blutprodukten in der klinischen Routine.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde zwischen rechtlichen und klinischen Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten unterschieden und deren Umsetzung in den klinischen Alltag untersucht.

5.1. Rechtliche Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten

Die Untersuchungen zur Umsetzung der gesetzlichen Verpflichtung zur Qualitätssicherung weisen nach, dass die Dokumentationsqualität der transfundierten Blutprodukte, die vom Gesetzgeber als „lückenlos“ vorgeschrieben ist, durch jährliche Audits („Selbstinspektionen“) der transfundierenden Kliniken deutlich verbessert werden kann. Ebenso wurde die produktbezogene Anwendungsdokumentation für Plasmaderivate so verbessert, dass diese nach Einführung der QS die Vorgaben des Gesetzgebers erfüllten.

Durch die Reduktion von Verfall und Verwurf von Blutprodukten von 1542 Blutprodukten im Jahr 2001 auf 471 Blutprodukte im Jahr 2003 (-69,5%) wurde die Ressourcenutilisation verbessert. Als weiterer Effekt reduzierte die QS die Kosten für verfallene bzw. verworfene Blutprodukte, welches in den Jahren 2001 und 2002 an der Charité Campus Mitte zu Einsparungen von 140.380 € und 50.820 € führte. Rechnet man die Kosten der QS für personelle und logistische Aufwendungen dagegen, errechnete sich ein Erlös für die Charité in den Jahren 2001 und 2002 von 56.580 € und 59.560 €.

Im Jahr 2003 wurde eine Reduktion von 13.283 € bei verfallenen bzw. verworfenen Blutprodukten erzielt, welches gegenüber den Kosten der QS, erstmals keinen Erlös für die Charité, sondern Ausgaben in Höhe von 6.717 € verursachte.

5.2. Klinische Aspekte der Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten

Die Qualität von Frischplasma in Hinsicht auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren war Gegenstand der klinischen Untersuchungen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten. Diese wiesen nach, dass die in der klinischen Routine angewendeten zugelassenen Auftauverfahren nicht unterschiedlich waren in Hinsicht auf die Aktivität von Gerinnungsfaktoren und deren Stabilität über 6 Stunden bei Raumtemperatur. Der Nachweis von Aktivierungsmarkern der Gerinnung und die vom Auftauverfahren unabhängige, signifikante Abnahme der FVII-Aktivität müssen in weiteren Studien auf ihre klinische Relevanz überprüft werden.

5.3. Strategien zur Reduktion des Fremdblutverbrauchs und des Blutverlustes in der Herzchirurgie

In der Herzchirurgie wurden in Deutschland im Jahre 2005 insgesamt 98.500 Operationen am offenen Herzen durchgeführt. US-amerikanischen Schätzungen zufolge werden 20% aller verwendeten Blutprodukte intra- und postoperativ in der Herzchirurgie transfundiert. Risikofaktoren für die intra- oder postoperative Transfusion sind die präoperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, die Hämodilution nach Anschluss an den kardiopulmonalen Bypass und refraktäre Blutungen ausgelöst durch Gerinnungsfaktorenmangel, Thrombozytopathie und Hyperfibrinolyse, die durch den kardiopulmonalen Bypass bedingt sein können.

Die von uns zu diesen Risikofaktoren durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass eine signifikante Assoziation zwischen dem postoperativen Drainageverlust und der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern besteht, wenn diese bis 2 Tage vor der Operation eingenommen worden waren. Dieses Ergebnis sollte in einer kontrollierten, prospektiven Studie untersucht werden.

Die Hämodilution nach Anschluss an den kardiopulmonalen Bypass ist häufig Anlass für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, um das Sauerstoffangebot während der extrakorporalen Zirkulation nicht unter eine kritische Schwelle sinken zu lassen. Nach unserer Untersuchung stellt die Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% während normothermen, kardiopulmonalem Bypass ein ausreichendes globales Sauerstoffangebot des Organismus sicher. Die Sauerstoffextraktionsrate und die gemischt-venöse

Laktatkonzentration waren nicht unterschiedlich zu Patienten, deren Hämatokrit bei 25% (Standardgruppe) lag.

Gerinnungsstörungen nach kardiopulmonalen Bypass sind regelhaft mit der Gabe von Blutprodukten verbunden vor allem dann, wenn die routinemäßigen hämostatische Therapie nicht effektiv ist. In unserer Untersuchung an Patienten mit refraktären postoperativen Blutungen war die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) sicher und mit einem signifikanten Rückgang der Drainageverluste und des Transfusionsbedarfes assoziiert. Dieser Effekt wies jedoch keinen statistischen Unterschied zur konventionellen hämostatischen Therapie auf, mit der eine historische Kontrollgruppe behandelt worden war. Dieses Ergebnis sollte in prospektiv-randomisierten Studien validiert werden.

Limitationen

Die Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten und die Faktoren, die den Blutverlust und den Transfusionsbedarf nach herzchirurgischen Operationen beeinflussen, sind alle im klinischen Kontext untersucht worden. Ein direkter kausaler Zusammenhang von Ursache und Wirkung ist aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren im klinischen Alltag nur selten möglich. Dieser klinische Kontext sollte auch bei den prospektiven-randomisierten Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden.

Relevanz der Studien

Die Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten ist durch die Novelle des Transfusionsgesetzes von 1998 gesetzlich vorgeschrieben. Die Qualitätssicherung erfordert die tägliche Anwendung von Blutprodukten nicht nur an den gesetzlichen Vorschriften zu orientieren, sondern bietet auch die Gelegenheit im Benchmark-Verfahren mit anderen Krankenhäusern die eigene Wettbewerbsfähigkeit und patientenorientierte Attraktivität zu steigern. Die Kosten der Einführung eines Qualitätssicherungssystems für den Krankenhausträger sind bislang nur selten gegen den potentiellen Nutzen evaluiert worden. In den vorliegenden Untersuchungen wurde erstmalig eine direkte Kostenreduktion gezeigt. Ebenso könnte die hier nachgewiesene Stabilität von Gerinnungsfaktoren nach Auftauen von FFP perspektivisch zu einer kosteneffizienten Ressourcenutilisation der Frischplasma-Therapie beitragen.

Die Therapie mit Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutprodukten in der Herzchirurgie ist umstritten, so dass in jedem Fall eine individuelle Abwägung von Benefit und möglichen Nebenwirkungen erfolgen muss. Die vorliegenden

Ergebnisse zur Reduktion des Fremdblutbedarfes in der Herzchirurgie sollten in ein Konzept zur Reduktion des Fremdblutbedarfes integriert und in weiterführenden Studien überprüft werden.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei Prof. Dr. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die hervorragende wissenschaftliche Anleitung, immer konstruktive Unterstützung und stete Hilfe bedanken. Für die exzellente Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Professor für Biometrie und Statistik, ehem. Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Humboldt-Universität Berlin.

Mein Dank gilt ferner den ärztlichen Kollegen der Klinik für Herzchirurgie, namentlich Prof. Dr. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte, und den Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, namentlich Dr. Michael Sander, Dr. Achim Foer und Dr. Marc Kastrup für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studien, den Kardiotechnikern am Charité Campus Mitte, namentlich Herrn Jürgen Halle, leitender Kardiotechniker, für die ständige Unterstützung bei den Untersuchungen am kardiopulmonalen Bypass. Ich danke den Pflegekräften der Anästhesie und der Stationen 101i, 103i, 114i und 105 für ihre sehr gute Mitarbeit.

Für die anregende und fruchtbare wissenschaftliche Unterstützung danke ich besonders Herrn Prof. Dr. Dr. Holger Kiesewetter, Direktor des Institutes für Transfusionsmedizin an der Charité, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, Herrn PD Dr. Axel Pruß, Ltd. Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin, Charité Campus Mitte und PD Dr. Thomas Volk, Stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Silke von Heymann und meinen Kindern Paul, Felix, Tom und Christina für ihre langjährige Geduld, Ermunterung und immer währende Unterstützung meiner Arbeit sowie meinen Eltern Herrn Dr. med. Clemens Stemmer (†) und Frau Marie-Louise Stemmer (†), die mir die Medizin schon in den Kindertagen nahegebracht und meine Begeisterung für die Medizin zu jederzeit unterstützt haben.

8. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift