

Institut für Anästhesiologie  
Deutsches Herzzentrum München  
Klinik der Technischen Universität München

## **Fremdbluteinsparung durch präoperative Eigenblutspende in der Herzchirurgie – eine Propensity Score Analyse**

Sabine Fröhlich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W.A.W. Dietrich
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 04.06.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2007 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
1.1 Rotes Gold .....	11
1.2 Allogene Transfusion.....	13
1.2.1 Blutspendewesen in der Bundesrepublik Deutschland.....	13
1.2.2 Blutpräparate .....	13
1.2.3 Sicherheit und Risiken.....	15
1.2.4 Rechtslage.....	17
1.3 Autologe Transfusion.....	18
1.3.1 Autologe Hämotherapie.....	18
1.3.2 Peri- und postoperative Hämotherapie .....	19
1.3.3 Präoperative Eigenblutspende .....	20
1.4 Eigenblutspende in der Herzchirurgie .....	23
<b>2 PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>24</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>26</b>
3.1 Datensatz.....	26
3.2 Durchführung der Eigenblutspende .....	29
3.3 Computerprogramme .....	32

3.4	Statistische Methoden .....	32
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
4.1	Patientendaten .....	35
4.1.1	Demographische Daten .....	35
4.1.2	Die Eigenblutspender .....	37
4.2	Klinische Aspekte .....	41
4.2.1	Klinische Parameter und Hämoglobin-Verläufe .....	41
4.2.2	Postoperativer Verlauf .....	44
4.3	Fremdblutverbrauch .....	45
4.3.1	Bilanz des Fremdblutverbrauchs .....	45
4.3.2	Fremdbluteinsparung durch Eigenblut .....	50
4.4	Regressionsanalyse .....	50
4.4.1	Erstellen eines Propensity Scores für die Eigenblutspende .....	50
4.4.2	Multiple lineare und logistische Regressionsanalyse .....	51
4.4.3	Vergleich der statistischen Auswertungen .....	61
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
5.1	Fremdbluteinsparung durch präoperative Eigenblutspende .....	66
5.2	Propensity Score .....	68
5.3	Analyse des perioperativen Verlaufs .....	71
5.3.1	Klinische Parameter .....	71
5.3.2	Nebeneffekte einer Transfusion .....	73
5.4	Kosteneffektivität der präoperativen EBS .....	75
5.5	Patientenpräferenzen .....	78
5.6	Limitationen .....	79
5.7	Alternativen und Ausblick .....	80

5.8	Fazit.....	82
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>DANKVERMERK.....</b>	<b>94</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>95</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AKE	Aortenklappenersatz
AMG	Arzneimittelgesetz
ANH	Akute Normovolämische Hämodilution
ASA	Assessment of Selfcare Activities
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
BGH	Bundesgerichtshof
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CPDA	Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DHM	Deutsches Herzzentrum München
dl	Deziliter
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EBS	Eigenblutspende
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EPO	Erythropoetin
FFP	Fresh Frozen Plasma
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
Hb	Hämoglobin

HBs	Hepatitis B-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HAES	Hydroxyethylstärke
HIV	Human Immundeficiency Virus
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Kontraindikation
MAT	Maschinelle Autotransfusion
MKP/E	Mitralklappenplastik/-ersatz
NAT	Nucleic Acid Amplification Testing
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
RKI	Robert-Koch-Institut
TFG	Transfusionsgesetz
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
TRIM	Transfusion Related Immunomodulation
U	Einheit
Vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Methode im Flussdiagramm.....	28
Abbildung 2:	Organisationsdiagramm – Ablauf einer präoperativen EBS.....	31
Abbildung 3:	Aufteilung der Eigenblutpatienten nach Anzahl der gespendeten Eigenbluteinheiten.....	39
Abbildung 4:	Hb-Verlauf der Eigenblutspender und Nicht-Spender.....	42
Abbildung 5:	Präoperative Hb-Verläufe der Eigenblutspender während der Spendephase.....	43
Abbildung 6:	Hb-Verlauf der Eigenblutspender nach Tagen präoperativ.....	43
Abbildung 7:	Fremdblutexposition in Abhängigkeit von der gespendeten Eigenblutmenge .....	47
Abbildung 8:	Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Anteil der Patienten ohne Fremdbluttransfusion.....	47
Abbildung 9:	Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Propensity Score als Kovariable.....	54
Abbildung 10:	Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Quintilen .....	55
Abbildung 11:	Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Matched-Pairs .....	56
Abbildung 12:	Graphischer Vergleich der drei Propensity Score Modelle hinsichtlich der Variable „Fremdblut ja/nein“ .....	63
Abbildung 13:	Graphischer Vergleich der drei Propensity Score Modelle hinsichtlich Anzahl allogener Transfusionen .....	64



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	<b>Geschlecht, Alter und Gewicht aller Patienten .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 2:</b>	<b>Diagnose bzw. OP-Art und Geschlecht .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 3:</b>	<b>Jährliche Patientenzahlen und Eigenblutspendefrequenz .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 4:</b>	<b>Verteilung Eigenblutspender und Nichtspender .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 5:</b>	<b>Basisdaten .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 6:</b>	<b>NYHA-Klassifikation von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 7:</b>	<b>Vergleich Diagnose Eigenblutspender und Nicht-Spender .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 8:</b>	<b>Anzahl der EBS, geschlechtsspezifisch.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 9:</b>	<b>Gespendete, erhaltene und verworfene Eigenbluteinheiten.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 10:</b>	<b>Verwurfraten nach Spendeanzahl .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 11:</b>	<b>Klinische Parameter von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 12:</b>	<b>Hb-Verläufe von Eigenblutspendern und Nichtspendern.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 13:</b>	<b>Postoperative Parameter .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 14:</b>	<b>Krankenhausaufenthalt in Tagen, verteilt nach NYHA-Stadium.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 15:</b>	<b>Fremdblutexposition, Transfusionshäufigkeit für allogenes Blut, geschlechtsspezifisch .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 16:</b>	<b>Fremdblutexposition, Transfusionshäufigkeit für allogenes Blut, aufgeteilt in Eigenblutspender und Nicht-Spender.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 17:</b>	<b>Häufigkeit für Fremdbluttransfusion bei Eigenblutspendern und Nicht- Spendern, verteilt nach Art der OP.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 18:</b>	<b>Häufigkeit für Fremdbluttransfusion bei Eigenblutspendern und Nicht- Spendern, verteilt nach NYHA-Stadium .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 19:</b>	<b>Transfusionshäufigkeit von allogenen FFP unter Eigenblutspendern und Nicht-Spendern, geschlechtsspezifisch .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 20:</b>	<b>Transfusionshäufigkeit von Thrombozytenkonzentraten .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 21:</b>	<b>Durchschnittliche Bluttransfusion.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 22:</b>	<b>Logistische Regressionsanalyse zu „Fremdblut (ja/nein)“ .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabelle 23:</b>	<b>Lineare Regressionsanalyse zu „Fremdblut gesamt“ .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabelle 24:</b>	<b>Perioperative Daten von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern vor und nach dem Matching-Prozess.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabelle 25:</b>	<b>Vergleich der drei Methoden .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabelle 26:</b>	<b>Modellgüte.....</b>	<b>65</b>



# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Rotes Gold**

Blut ist einer der wichtigsten medizinischen Rohstoffe der Welt: Dieser „besondere Saft“ und seine Derivate retten Tag für Tag Menschenleben. Die Faszination vor diesem Stoff und dessen mystische, religiöse und patriotische Bedeutung reicht weit zurück in die Vergangenheit. Schon in der Bibel wird Blut mehr als vierhundertmal erwähnt, so heißt es im Leviticus (3. Buch Mose 17, II) „Denn des Leibes Leben ist im Blut.“; dadurch wird Blut mit Leben als solchem gleichgesetzt. Das rote Lebenselixier hatte zu allen Zeiten, in allen Kulturen eine Bedeutung, die weit über die biologische und medizinische hinausgeht. Die Ägypter badeten sich darin, um wieder zu Kräften zu kommen, römische Gladiatoren tranken angeblich das Blut gefallener Gegner, um sich zu stärken. Ab dem Mittelalter schrieben Ärzte dem Blut phantastische Kräfte zu; Blut wurde dem Körper entzogen, um ihn von unreinen Säften zu reinigen und es wurde übertragen, um Geistesgestörtheit zu behandeln. Doch auch in der Neuzeit hatte die Symbolkraft des Blutes Einfluss auf das Verhalten von Ärzten. Von den Nationalsozialisten wurden Transfusionen von nicht-ariischen Spendern abgelehnt, was während des Krieges zu einer permanenten Knappheit an Blutkonserven führte. In den USA wurden während der Rassentrennung gesonderte Blutvorräte von weißen und schwarzen Spendern angelegt. Die verschiedenen Beispiele machen deutlich, dass die Geschichte des Blutes die gesamte Medizin- und Zivilisationsgeschichte durchzieht (Starr, D., 1998).

Der englische Geburtshelfer J. Blundell übertrug bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts einer Wöchnerin, die peripartal einen drastischen Blutverlust erlitten hatte, venovenös das Blut eines anderen Menschen. Hierdurch gelang es ihm seine Patientin vor dem Blutungstod zu retten und ging damit 1825 als „Vater der modernen Transfusion“ in die Medizingeschichte ein.

Natürlich konnte aufgrund der Unkenntnis der serologischen Problematik nur ein Teil der Transfusionen erfolgreich verlaufen. Erst mit Beschreibung des AB0-Blutgruppensystems durch Karl Landsteiner 1901 war eine Erklärung dieser Transfusionszwischenfälle möglich. Basierend

auf dieser Erkenntnis wurden die Grundlagen für eine serologisch verträgliche Bluttransfusion geschaffen.

Die wichtigsten heutzutage verwendeten Blutpräparate sind Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma (FFP), Gerinnungspräparate und Albuminlösungen (Näheres hierzu unter 1.1.2). Das Blutspendesystem konnte über Jahrzehnte ausgebaut werden. Erst ab Mitte der achtziger Jahre stieg das Interesse an der Vermeidung von Fremdbluttransfusionen. Dies zum einen durch wachsende Angst vor Infektionsübertragung im Gefolge der HIV-Problematik und der Posttransfusionshepatitis. Zum anderen aber auch aufgrund des Risikos einer möglichen Immunmodulation und Immunisierung gegen Blutzellantigene. Da jede Blutübertragung eine Übertragung lebender Zellen darstellt, kann es auch bei sorgfältiger Beachtung der Blutgruppenkompatibilität zur Allo-Immunisierung gegen Blutgruppen-, Histokompatibilitäts- oder Proteinantigene kommen, die bei wiederholter Transfusion oder Schwangerschaft zu Problemen führen kann (Hansen E., M. E., Peter, K., 1987). Außerdem ist der Bedarf an Blutkonserven über die Jahre hinweg gestiegen, was auf die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft und der damit verbundenen Zunahme notwendiger Operationen zurückzuführen ist. Blut ist heute zur kostbaren, begrenzten Ressource geworden (Rubin, G. L., 2001). Demzufolge wurde die Transfusionsmedizin vor die Aufgabe gestellt, nach alternativen, sicheren und ergiebigeren Blutquellen zu forschen. Eine Möglichkeit ist die präoperative Eigenblutspende. Dabei wird dem Patienten vor einer geplanten Operation Blut entnommen, das ihm dann intra- oder postoperativ retransfundiert wird. Zu Beginn fand diese Methode wenig Beachtung unter den Blutsubstitutionsverfahren. Sie wurde aber mit dem Bekanntwerden der HIV-Übertragung über Blutkonserven in den achtziger Jahren immer interessanter.

Eine Vielzahl weiterer Methoden und Strategien wurden seitdem entwickelt mit dem Ziel, perioperative Bluttransfusionen auf das Maß des medizinisch Notwendigen zu reduzieren, sowie den Einsatz von Fremdblut durch die Blutkomponententherapie und die autologe Therapie zu minimieren.

## **1.2 Allogene Transfusion**

### **1.2.1 Blutspendewesen in der Bundesrepublik Deutschland**

Das Blut- und Plasmaspendewesen stützt sich in Deutschland im Wesentlichen auf drei Säulen: Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes (DRK), Blut- und Plasmaspendedienste der Länder (z.B. Universitätskliniken) und der Gemeinden, sowie Plasmapheresezentren der pharmazeutischen Industrie. Das DRK trägt einen Anteil von etwa 80% an der Versorgung mit Blutkonserven. Auf diese Weise werden jährlich ca. 4,5 Millionen Blutspenden von etwa zwei Millionen Blutspendern gewonnen. Zusätzlich stehen noch ca. 600.000 l Plasma aus Plasmapheresen zur Verfügung.

Da die Blutspende in Deutschland auf freiwilliger und unentgeltlicher Basis erfolgt, diese zudem saisonalen Schwankungen unterliegt und da außerdem aufgrund unserer demographischen Entwicklung mit einem steigenden Blutbedarf durch eine Zunahme chirurgischer Eingriffe zu rechnen ist, wird versucht durch eine Reihe von Maßnahmen Fremdblut einzusparen. Durch Minimierung der perioperativen Blutverluste besonders durch blutsparendes Operieren, durch strenge Indikationsstellung zur Bluttransfusion, durch Nutzung der Komponententherapie in der Blutersatztherapie und durch Anwendung autologer Verfahren, die unter 1.3 näher erläutert werden.

### **1.2.2 Blutpräparate**

#### **1.2.2.1 Das Erythrozytenkonzentrat**

Standardpräparat der klinischen Transfusionsmedizin ist heute das Erythrozytenkonzentrat (EK). Darunter versteht man eine Blutkonserve, aus der das Plasma bis auf wenige Reste entfernt wurde. Die Gabe von EKs ist bei allen Patienten indiziert, bei denen Sauerstoffträger zu ersetzen sind. Ausgangsstoff für die Herstellung von EKs sind Vollblutkonserven. Nach Zentrifugieren des Vollblutes werden der buffy coat (bräunliche Schicht aus Leukozyten und Thrombozyten, die sich beim Zentrifugieren bildet) und das Plasma durch einfache physikalische Verfahren im geschlossenen System weitgehend von den Erythrozyten getrennt und diese anschließend zur Verbesserung der Konservierung mit 40-70ml des autologen Plasmas oder einer additiven

Lösung (CPDA-Stabilisator, Antikoagulanzen) resuspendiert. Die so erhaltenen EKs können bei ca. 4°C bis zu 42 Tage aufbewahrt werden. Durch Leukozytendepletion werden die Qualität des Präparates verbessert und das Risiko einer Immunisierung gegen Leukozytenantigene (HLA-Antigene), die einen immunologischen Reiz für den Empfängerorganismus darstellen, stark reduziert. Nach Gabe eines EKs ist mit einem Hämoglobinanstieg um 5 g/l zu rechnen. Die mittlere Überlebenszeit der transfundierten Erythrozyten beträgt etwa 60 Tage (Bundesärztekammer, V. u. w. B. d., 2003; Bundesgesundheitsbl, 2000).

#### 1.2.2.2 Das Thrombozytenkonzentrat

Thrombozytenkonzentrate werden entweder aus Multikomponentenspenden mit anschließender Leukozytendepletion oder durch maschinelle Thrombozytapherese von gesunden Spendern gewonnen. Standard sind heute Apheresespenden von einem Spender. Bei der Apherese wird dem Thrombozytenspender aus dem entnommenen Blut ein Teil der Blutplättchen separiert und alle anderen Blutbestandteile sofort in den Blutkreislauf zurückgeführt. Die nach der Zentrifugation erhaltenen Thrombozyten werden entweder in autologem Plasma oder in einem Gemisch von Plasma und Additivlösung für Thrombozyten resuspendiert. Thrombozytenkonzentrate werden in speziellen gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln bei  $+22 \pm 2$  °C unter ständiger Agitation aufbewahrt und sind nur bis zu fünf Tage haltbar. Die Lagerung bei Raumtemperatur fördert jedoch das Risiko bakteriellen Wachstums. Diese Temperatur ist aber notwendig, da gelagerte Thrombozyten unterhalb dieser Temperatur ihre Zirkulationsfähigkeit verlieren. Hartwig et al. zeigten, dass sich der Zytokinspiegel innerhalb einer Konserve im Vergleich zum Gesunden um das 1000-fache erhöhen kann. Somit wirkt eine Infusion eines Thrombozytenkonzentrates proinflammatorisch und prothrombotisch (Hartwig, D., 2002; Spiess, B. D., 2004; Spiess, B. D., 2004). Um ein optimales Transfusionsergebnis zu erzielen, ist eine möglichst kurze Lagerungsdauer anzustreben. Thrombozytenkonzentrate werden zur Behandlung thrombozytopenischer Blutungen und zur Blutungsprophylaxe bei thrombozytären Bildungs- und Umsatzstörungen eingesetzt. Das TK findet nicht nur, aber vor allem in der Leukämiebehandlung breite Anwendung.

### 1.2.2.3 Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma)

FFP ist Plasma, das aus frisch gespendetem Blut im Rahmen der Erythrozytenkonzentratherstellung gewonnen wird und nach raschem Schockgefrieren unter -40°C gelagert wird. Alternativ kann Plasma auch maschinell durch Plasmapherese gewonnen werden. FFP ist unter geeigneten Bedingungen zwei Jahre haltbar und wird in Deutschland derzeit sechs Monate quarantänegelagert und erst dann zur Transfusion freigegeben, wenn der Spender nach dieser Zeit nochmals auf Hepatitis, Lues und HIV getestet worden ist. Es enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, XI, XII, XIII, sowie mit eingeschränkter Aktivierbarkeit Faktor V und VIII, Faktoren der Fibrinolyse, des Komplementsystems, Plasmaproteine und Immunglobuline. Die Gabe von FFP dient vor allem der Substitution von Gerinnungsfaktoren, z.B. bei Verbrauchskoagulopathie oder im Rahmen von Eingriffen mit hohem Blutverlust.

### 1.2.3 Sicherheit und Risiken

In der Transfusionsmedizin hat die Sicherheit von Blutprodukten eine zentrale Bedeutung, vor allem seit Anfang der achtziger Jahre bekannt wurde, dass durch Applikation von Fremdblutprodukten das HI-Virus übertragen werden kann. Über die vergangenen Jahrzehnte konnte die Transfusionssicherheit nachhaltig verbessert werden. Das Risiko von allogenen Transfusionen konnte durch moderne Screening-Verfahren zum Aufspüren und Eliminieren von Viren (Einführung von Nucleic Acid Amplification Testing, NAT) und einer rigorosen Selektion der Spender beträchtlich gesenkt werden (Stainsby, D., 2005). Um die Sicherheit von Blutübertragungen weiter zu erhöhen wird eine Leukozytendepletion und Erregerinaktivierung durchgeführt (Allain, J. P., 2005). Leider wurde Blut durch diese Maßnahmen noch teurer - problematisch in einer Zeit schrumpfender Gesundheitbudgets.

Für die relevantesten übertragenen Krankheiten HIV-1 und 2, HCV und HBV besteht gegenwärtig nach Angaben des Robert-Koch-Institutes folgende Wahrscheinlichkeit viral kontaminiertes Fremdblut zu erhalten: HIV 1:1.000.000, HCV 1:100.000 und HBV 1:200.000. Durch die heute erreichten Standards in der Infektionsserologie konnte das Übertragungsrisiko von HIV, HBV und HCV zwar extrem verringert werden, dennoch bleibt ein potentielles Risiko für eine Übertragung anderer, neu in Erscheinung tretender Infektionserkrankungen (wie Prionen, das SARS-Coronavirus (Rabenau, H. F., 2005) oder das West Nile Virus (Tobler, L. H., 2005))

bestehen, da zuverlässige Screening-Verfahren hierfür noch nicht verfügbar sind (Leiby, D. A., 2005; Kaur, P., 2005).

Trotz umfangreicher Vorkehrungen und strenger Regeln sind mehr als 60% der fatalen Transfusionsreaktionen immer noch durch organisatorische Fehler bedingt, wie Vertauschung von Blutproben, Konserven oder Patienten. Nach Sandler et al. (Sandler, S. G., 2005) wird schätzungsweise 1 von 12.000 Bluttransfusionen durch menschliches Versagen dem falschen Patienten übertragen. Daher schlagen manche Autoren zur sicheren Identifizierung die Einführung von z.B. strich-kodierten Patientenarmbändern und Etiketten an Konserven vor (Ahrens, N., 2005; Sandler, S. G., 2005). Am häufigsten kommt es jedoch zu Probenverwechslungen. Daher hilft nur eine konsequente Durchführung des Bedside-Tests.

AB0-Inkompatibilität bei der Übertragung von EKs tritt mit einer Häufigkeit von 1:27.000 – 1:135.207 auf (Andreu, G., 2002; Ibojie, J., 2000; Linden, J. V., 2000). Etwa 2,11 – 7,06% dieser Fälle enden tödlich (Andreu, G., 2002; Caspari, G., 2002; Linden, J. V., 2000; Williamson, L. M., 1999). Folglich ist das Risiko an einer Fehltransfusion zu sterben höher als das Risiko einer Übertragung von virusinfiziertem Blut.

Eine Alloimmunisierung gegen Blutzellantigene auf Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, die im Empfänger nicht vorhanden sind, kann zur klinisch bedeutsamen Alloantikörperbildung führen.

Immunmodulation durch Blutbestandteile des transfundierten Blutes (wahrscheinlich Leukozyten und/oder Plasmabestandteile), bedingt durch die immunologisch definierte Unterscheidung von „selbst“ und „nicht selbst“, ist möglich. Man spricht von der sog. Transfusion Related Immune Modulation (TRIM), deren klinische Bedeutung aber noch kontrovers diskutiert wird. Die vorherrschende Hypothese ist, dass die Immunsuppression das Risiko einer postoperativen bakteriellen Infektion erhöht.

Febrile, allergische und hämolytische Transfusionsreaktionen können die postoperative Versorgung verkomplizieren und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verlängern. Die Freisetzung von Zellinhaltsstoffen aus Leukozyten während der Herstellung, Lagerung oder Transfusion wird als die wesentliche Ursache febriler Reaktionen angenommen. Die allergische Transfusionsreaktion wird durch Antikörper gegen lösliche Bestandteile des Blutplasmas ausgelöst. In manchen Fällen kann es zu einer anaphylaktischen Reaktion (1:150.000), häufiger



zu einer urtikariellen (1:1.000) kommen. Hämolytische Reaktionen werden verursacht durch gegen Erythrozytenantigene gerichtete Alloantikörper, was intra- aber auch extravasal, in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems in Leber und Milz erfolgen kann.

Schwerwiegendere, potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei der Übertragung von Blutprodukten sind die TRALI (transfusion-related acute lung injury) (Brander, L., 2005; Popovsky, M. A., 1992) und die Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Beides sind seltene, vielleicht aber unterschätzte und mit einer hohen Mortalitätsrate einhergehende Komplikationen. Ursache der GvHD ist die Übertragung von proliferationsfähigen T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immundefizienten oder immunsupprimierten Empfänger. Die TRALI, ein nicht-kardiogenes Lungenödem, wird normalerweise durch Granulozytentransfusionen, aber auch durch im Spenderplasma anderer Konserven enthaltene granulozytenspezifische Antikörper ausgelöst (Symptome erscheinen ein bis sechs Stunden nach Transfusion) und führt zu Lungeninfiltraten, die sich klinisch als respiratorische Insuffizienz bei Lungenödem äußern. Die geschätzte Inzidenz der TRALI liegt bei 1 von 5.000 Transfusionen und endet in 8% tödlich (Williamson, L. M., 1999).

In mehreren Studien konnte der negative Effekt einer allogenen Transfusion hinsichtlich postoperativer Komplikationen und Langzeitmortalität nachgewiesen werden (Engoren, M. C., 2002; Koch, C. G., 2006). (Näheres hierzu unter 5.2.3). Angesichts der auch heute noch bestehenden möglichen Gefahren bei der Übertragung von Fremdblut gilt es, das Ausmaß von Blutungen zu minimieren und die Anzahl transfundierter Blutkonserven so gering wie möglich zu halten.

#### **1.2.4 Rechtslage**

Nach §2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) Abs.1 handelt es sich bei präoperativ entnommenem Eigenblut sowie sämtlichen Blutprodukten um die Herstellung eines Arzneimittels, das nach §13 Abs.1 und 2 der Anzeigepflicht unterliegt.

Blutprodukte unterliegen als Arzneimittel zudem der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (pharmBetrV), dem am 01.07.1998 in Kraft getretenem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (TFG), EU-Richtlinien, sowie den Richtlinien der Bundesärztekammer zur

Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Die Richtlinien der Bundesärztekammer sind als notwendige Handlungsgrundlage für Ärzte gedacht, um Spende und Anwendung von Blutprodukten so gefahrlos und wirksam wie möglich zu gestalten. Sie stellen den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Verabreichung von Blutprodukten fest.

Das Transfusionswesen unterliegt als medizinischer Bereich staatlich-gesetzlichen Bestimmungen, wodurch Herstellung, Lagerung, Vorrassetzung, Durchführung, Verwendung, etc. von Blutprodukten geregelt wird. Hierdurch soll in der Transfusionsmedizin eine erhöhte Sicherheit gewährleistet werden.

Das TFG verbietet zudem die Verwendung von Eigenblutkonserven als Fremdblut, d. h. überschüssige Konserven müssen vernichtet werden. Begründet wird dies mit Berichten über eine erhöhte Prävalenz an Infektionserkrankungsmarkern bei Eigenblutspendern und fraglicher Sicherheit bei der Übertragung unverbrauchter Eigenbluteinheiten auf andere Patienten.

Der Patient ist über das Risiko einer Infektion mit Hepatitis und AIDS aufzuklären, wenn das Erfordernis einer Bluttransfusion ernsthaft in Betracht gezogen werden muss. Außerdem ist der behandelnde Arzt verpflichtet, ab einer Transfusionswahrscheinlichkeit  $> 10\%$  auf die Möglichkeit der EBS als Alternative zur Transfusion von Fremdblut hinzuweisen. Der BGH reagierte mit diesem Urteil vom 17.12.1991 - VI ZR 40/91 auf die AIDS-Skandale der achtziger Jahre und die daraus resultierende Angst der Öffentlichkeit vor transfusionsbedingter Infektionsübertragung durch Blutprodukte.

## **1.3 Autologe Transfusion**

### **1.3.1 Autologe Hämotherapie**

Die vielfältigen Komplikationen, die im Rahmen einer Bluttransfusion auftreten können, haben Ärzte immer wieder zur Erforschung alternativer Möglichkeiten veranlasst. Heute hat die autologe Hämotherapie einen festen Platz in der perioperativen Versorgung der Patienten (Munoz, M., 2002; Politis, C., 2004). Die Herstellung autologer Blutpräparationen kann auf drei

Arten erfolgen: Als präoperative Eigenblutentnahme, als akute normovolämische Hämodilution (ANH) oder durch Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainagenblut mittels maschineller Autotransfusion (MAT). Dabei stellt die MAT die in Deutschland am häufigsten angewandte Methode dar.

### **1.3.2 Peri- und postoperative Hämotherapie**

Die ANH wird bei operativen Eingriffen durchgeführt, bei denen mit einem Blutverlust von 1500 – 2000 ml gerechnet werden muss. Sie wird mit dem Ziel durchgeführt, den intraoperativen Blutverlust möglichst vollständig durch autologes Blut zu decken (Kreimeier, U., 1997). Sie ist dann Mittel der Wahl, wenn ein Blutverlust durch alleinige Gabe von kolloidalen oder kristalloiden Volumenersatzmitteln nicht kompensiert werden kann. Durch unmittelbar präoperativ entnommenes Blut, das durch Plasmaexpander oder physiologische Kochsalzlösung ersetzt wurde, steht frisches Eigenblut für eine intraoperative oder postoperative Transfusion zur Verfügung. Während der OP gehen so weniger Erythrozyten verloren. Singbartl et al. (Singbartl, G., Singbartl, K., Schleinzer, W., 1997) bewerten die ANH als eine eher fraglich effektive Methode Fremdblut einzusparen.

Bei der MAT wird aus dem Wundgebiet steril aspiriertes Blut mit einem sog. „cell saver“ maschinell aufbereitet und steht danach als gewaschene Erythrozytensuspension zur intravenösen Retransfusion zur Verfügung. Hierdurch können bis zu 50% der verlorenen Erythrozyten wiedergewonnen und retransfundiert werden. Da jedoch durch den Waschvorgang und die Filtration Bakterien nicht eliminiert werden können, darf die MAT bei Verdacht auf bakterielle Kontamination des abgesaugten Wundblutes nicht angewandt werden. Alternativ oder ergänzend angewandt führt die Nutzung der MAT zu einer deutlichen Reduktion des Fremdblutbedarfs (Carless, P. A., 2006).

### 1.3.3 Präoperative Eigenblutspende

#### 1.3.3.1 Allgemeines

Eigenblutspende beschreibt die Möglichkeit vor bestimmten Operationen als Patient für sich selbst Blut zu spenden, um später durch eine Eigenbluttransfusion auf Fremdblut verzichten zu können.

Als Grundvoraussetzung für die Durchführung einer EBS gelten:

- Der Patient steht vor einem elektiven Eingriff.
- Es besteht eine hohe Transfusionswahrscheinlichkeit, d.h. > 10%
- Der Patient ist spendefähig.
- Die zeitlichen Rahmenbedingungen sind gegeben.

Haupteinsatzgebiete der EBS sind Herz- und Gefäßchirurgie sowie Orthopädie, also Bereiche, die mit einem hohen intraoperativen Blutverlust einhergehen („high transfusion areas“). Politis et al. (Politis, C., 2004) fanden in einer europaweiten Umfrage für das Jahr 2000, dass die EBS mit 7,8% aller entnommenen Bluteinheiten in Italien und 6,4% in Deutschland am weitesten verbreitet ist (für ganz Europa 3,3%).

Im Rahmen eines frühzeitig festgelegten Eigenblutspendeprogramms werden leukozytendepletierte EKs und/oder autologes gefrorenes Frischplasma gewonnen und bis zum Operationstermin gelagert. Die Beurteilung der Spendefähigkeit obliegt dem für die Entnahme verantwortlichen Arzt. Aufgrund der begrenzten Lagerdauer von Erythrozytenkonzentraten (etwa 42 Tage) kommt die Eigenblutspende nur für planbare Operationen in Betracht, bei denen erwartungsgemäß Blut benötigt wird. Es ist gewiss nicht bei jedem Patienten sinnvoll, präoperativ um jeden Preis Eigenblut zu entnehmen, wenn er dadurch in einen schwer anämischen, kritischen Zustand gelangen würde.

Im Rahmen der Qualitätssicherung findet auch bei Eigenblutspendern bei der ersten Spende eine routinemäßige Untersuchung mindestens auf HBsAg, HCV-Antikörper und HIV 1-Antikörper statt.

Eigenblutkonserven dürfen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer und dem TFG aus Sicherheitsgründen nicht allogenen transfundiert werden oder als Ausgangsmaterial für andere

Blutprodukte verwendet werden. Das heißt, überschüssige, vom Spender nicht benötigte Konserven müssen vernichtet werden.

### 1.3.3.2 Vorteile der EBS

In der medizinischen Wissenschaft wird inzwischen die Eigenblutspende als die sicherste und risikoärmste Form der Blutübertragung bezeichnet, weil sie die Übertragung von Krankheiten wie Hepatitis und AIDS unmöglich macht und gegenüber der Transfusion von Fremdblut weitere mögliche Vorteile bietet.

- Infektionen: Die Übertragung von (viralen) Erregern ist ausgeschlossen (abgesehen von der Gefahr der bakteriellen Kontamination der Konserve).
- Kompatibilität: Das eigene Blut „passt“ garantiert; immunologische Transfusionsreaktionen können verhindert werden.
- Fremdbluteinsparung: Blutkonserven sind, je nach Blutgruppe, teilweise sehr knapp, besonders in den Ferienzeiten. Jede Eigenblutspende entlastet somit die Blutspendedienste.
- Stimulation der Hämatopoese (Priming): Eine präoperative EBS resultiert in einer frühen Retikulozytose und Blutregeneration in der postoperativen Phase.
- Thromboembolierisiko: Eine präoperative Blutentnahme verbessert die Fließeigenschaften des zirkulierenden Blutvolumens und damit die Durchblutung. Das Thromboembolierisiko wird vermindert.
- „Psychologischer Nutzen“: Es erscheint wichtig für Patienten aktiv zu ihrer Genesung beitragen zu können.

### 1.3.3.3 Indikationen

Besteht bei terminierten, operativen Maßnahmen eine Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10%, ist nach dem TFG der Patient über die Möglichkeit einer Eigenblutspende hinzuweisen und über das Risiko allogener Bluttransfusionen aufzuklären. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion ist in der Regel bei 50% aller Herzoperationen mit Hilfe der HLM gegeben.

Ist eine Eigenblutspende indiziert, werden Art und Anzahl der herzustellenden autologen Blutprodukte anhand des zu erwartenden perioperativen Blutverlustes bzw. der durchzuführenden Operation bestimmt. Die Indikation zur Eigenblutspende soll sich am individuellen Patienten und dem für den Eingriff zu erwartenden Blutbedarf orientieren.

#### 1.3.3.4 Kontraindikationen und Komplikationen, Risiken und Probleme

Die Frage der Spendertauglichkeit und des Spenderisikos setzt eine individuelle ärztliche Beurteilung des Patienten voraus und muss im Einzelfall im Zusammenhang mit den örtlich gegebenen Spendebedingungen und Überwachungsmöglichkeiten betrachtet werden.

Nach vorherrschender Meinung gelten als kardiale Kontraindikationen frischer Herzinfarkt ( $\leq 3$  Monate), instabile Angina pectoris, kritische Aortenklappenstenose, kritische Hauptstammstenose, Synkopen unklarer Genese, dekompensierte Herzinsuffizienz und unkontrollierter Hypertonus. Als sonstige Kontraindikationen sind zu nennen: Akute Infektionen mit der Möglichkeit der hämatologischen Streuung, respiratorische Globalinsuffizienz, Gerinnungsstörungen, hämatopoetische Systemerkrankungen, Krampfanfälle, Schwangerschaft, Impfungen mit Lebendimpfstoffen vor  $< 4$  Wochen und Zahnextraktion vor  $< 3$  Tagen. Natürlich kann der Patient die EBS auch verweigern.

Die Bundesärztekammer fordert für die Zulassung zur Blutspende einen Mindest-Hb-Wert von 125 g/l. Die EBS kann aber nach individueller Risikoabwägung durch den Transfusionsarzt auch bei Hb-Werten unter dieser Grenze durchgeführt werden. Als Kontraindikation für die EBS gilt ein Hb-Wert unter 110 g/l.

Auftretende Probleme bei der Entnahme sind vasovagale Kreislaufreaktionen wie Synkopen, Hypotension und Bradykardie. Selten sind auch Schädigungen von Blutgefäßen und Nerven sowie Entzündungen an Punktionsstellen möglich. Das Risiko einer bakteriellen Kontamination der Konserven durch Herstellungsmängel und unsachgemäße Handhabung (Lagerung, Transport, etc.) bleibt natürlich, jedoch besteht im Vergleich zu allogenen Produkten kein Unterschied (Schmidt, M., 2006). Genauso existiert das Problem der Verwechslung der Konserve bzw. des Patienten, allerdings mag das Risiko bei autologen Produkten geringer sein als bei allogenen, da Eigenblutkonserven mit dem Namen des Spenders versehen sind. Als weiterer Aspekt zu nennen ist, dass darauf geachtet werden muss, dass man den Patienten in der Vorbereitungszeit bis zur

Operation nicht anämisch werden lässt. Hierzu werden regelmäßige Kontrollen des Hb-Wertes durchgeführt. Das Problem der Alloimmunisierung und Immunmodulation entfällt bei der autologen Bluttherapie. Auf den organisatorischen Aufwand und die verursachten Kosten wird im Diskussionsteil näher eingegangen.

#### **1.4 Eigenblutspende in der Herzchirurgie**

Der Bedarf an Blutprodukten ist in der Herzchirurgie sehr hoch. Laut Diprose et al. gehen jährlich etwa 10% aller gespendeten Konserven an herzchirurgische Patienten (Diprose, P., 2005). Johnson et al. (Johnson, R. G., 1992) und Stover et al. (Stover, E. P., 1998) gehen für die USA davon aus, dass sogar 20% des gesamten allogenen Blutverbrauchs in der Herzchirurgie verwendet wird und dieser Bereich somit als „high-transfusion area“ gilt. Da es sich bei herzchirurgischen Operationen meist um Eingriffe mit einer gewissen Vorbereitungszeit handelt, sind hier Eigenblutspendeprogramme besonders geeignet, zumal die hohe perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit von etwa 50% eine präoperative EBS rechtfertigt (Dietrich, W., 1999). Hinzukommt, dass bei den hohen Transfusionsmengen und bei der Belastung durch den operativen Eingriff eine Reduktion des Fremdblutbedarfs und den damit verbundenen Risiken medizinisch äußerst relevant ist.

Bei schwer herzkranken Patienten sind die Kontraindikationen der präoperativen EBS als relativ anzusehen. Durch sorgfältige individuelle Einschätzung und Betreuung können Patienten in vielen Fällen nichtsdestotrotz an einem Eigenblutspendeprogramm teilnehmen. Der verantwortliche Transfusionsarzt (oft Anästhesist), der die Grundkrankheit kennt, kann die Spendetauglichkeit eines Patienten sehr viel besser einschätzen, als dies durch den Transfusionsdienst möglich wäre, der ja nur „gesunde“ Spender kennt. Die richtig durchgeführte EBS wird auch von Risikopatienten gut toleriert. In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass herzchirurgische Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen kein erhöhtes perioperatives Risiko durch EBS haben (Adegboyega, P. A., 1994; Hillyer, C. D., 1994; Sandler, S. G., 1992; Spiess, B. D., 1992).

## 2 PROBLEMSTELLUNG

Seit mit Einführung der autologen Bluttherapie nach den AIDS-Skandalen der achtziger Jahre eine brauchbare Alternative zur allogenen Transfusion gefunden zu sein schien, konnten in den vergangenen zwanzig Jahren Erkenntnisse und Erfahrungen zu dieser Methode evaluiert werden. Die präoperative Eigenblutspende als Standardverfahren bei elektiven Eingriffen wird in der Literatur hinsichtlich medizinischem Nutzen, Kosteneffektivität, Fremdbluteinsparung, Sicherheit, etc. seitdem kontrovers diskutiert.

Eine präoperative EBS hat sich einigen Studien zufolge als eine effektive Methode zur Reduzierung von Fremdbluttransfusionen erwiesen (Carless, P. A., 2006; Dietrich, W., 2006; Dietrich, W., 1999; Forgie, M. A., 1998; Goodnough, L. T., 2005; Karkouti, K., 2003; Yoda, M., 2004). Manche Autoren sind anderer Auffassung und kritisieren beispielsweise die Unwirtschaftlichkeit dieses Verfahrens, da im Vorfeld gespendete Konserven bei Nichtgebrauch verworfen werden müssen (AuBuchon, J. P., 1994; Birkmeyer, J. D., 1994; Birkmeyer, J. D., 1993; Etchason, J., 1995; Willburger, R. E., 2005). In der Herzchirurgie findet die EBS nur vereinzelt Anwendung (Karkouti, K., 2003). Diese Methode sei zwar kosteneffektiv (Blumberg, N., 1996; Healy, J. C., 1994; Vanderlinde, E. S., 2002), es fehle aber oft die Zeit zur Durchführung vor einem Eingriff oder es existiere gar kein EBS-Programm. Hat sich früher die Übertragung von viralen Infektionen als der wichtigste kostentreibende Faktor herausgestellt, so ist dieses Risiko heute eine zu vernachlässigende Größe. Einige Studien berücksichtigen das Risiko einer immunmodulationsvermittelten postoperativen Infektion und halten eine EBS für kosteneffektiv, wenn nicht sogar kostensparend (Blumberg, N., 2005; Farrer, A., 1997; Heiss, M. M., 1993; Innerhofer, P., 2005; Karkouti, K., 2003; Mezrow, C. K., 1992; Munoz, M., 2002; Murphy, P. J., 1992; Newman, J. H., 1997). Andere Studien zeigen, dass Eigenblutpatienten zwar mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit Fremdblut erhalten, letztendlich aber höhere Gesamttransfusionsraten aufweisen (Forgie, M. A., 1998). Zudem sind Kritiker der Meinung, dass eine präoperative Eigenblutspende Patienten in eine Anämie bringen könne, ihn damit zusätzlich schwäche und etwa zu mehr Komplikationen führe als bei Nicht-Spendern.



(Avall, A., 2002; Blumberg, N., 1996; Brecher, M. E., 2002; Cushner, F. D., 2005; Feagan, B. G., 2002; Fergusson, D., 1999; 1998; Henry, D. A., 2002; Karger, R., 2005; Kaufmann, J., 2004; Politis, C., 2004; Ponchel, C., 2005; Schved, J. F., 2004)

Da die Wirksamkeit der EBS definiert ist als Reduktion von Fremdbluttransfusionen wurden in vorliegender Arbeit die Auswirkungen der Eigenblutspende auf die Inzidenz und die Anzahl von allogenen Transfusionen untersucht. Es bestand folgendes Problem: Morbidere Patienten, die sich in einem schlechten Zustand befinden, unterziehen sich eher weniger einer präoperativen EBS als „gesunde“, spendetaugliche Patienten. Doch sollten Eigenblutpatienten ja gerade mit den Nicht-Spendern verglichen werden können. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen und diese Differenz unter den Gruppen sozusagen auszugleichen, werden in dieser Arbeit drei Propensity-Score-Modelle getestet. Der Propensity Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Individuum eine Behandlung erhält, basierend auf dessen der Behandlung vorhergehenden, erhobenen Variablen. Der ermittelte Wert soll in unserem Fall jeweils die Wahrscheinlichkeit quantifizieren, mit der ein Patient sich einer EBS unterzieht. Die Einbringung des Konzeptes des Propensity Scores ist ein Versuch, die retrospektive Analyse eines großen Datensatzes mit prospektiven, randomisierten Studien vergleichbar zu machen. Beispiele hierfür sind Studien von Karkouti et al. (Karkouti, K., 2006) und Mangano et al. (Mangano, D. T., 2006), die beide die Anwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie behandeln. Die Methodik dieser Studien diente unter anderem vorliegender Arbeit als Vorlage. Der errechnete Propensity Score wurde auf verschiedene Art und Weise zur Adjustierung eingesetzt. Es wurden drei Anwendungsweisen betrachtet und deren Ergebnisse im Anschluss miteinander verglichen: Propensity Score als Kovariable, Bildung von Quintilen mithilfe des Propensity Scores, Matching anhand des Propensity Scores.

Je höher die Transfusionswahrscheinlichkeit, desto effizienter und kosteneffektiver ist letztendlich auch die EBS. Dazu wurden medizinische Aspekte der Eigenblutspende in der Herzchirurgie am Deutschen Herzzentrum München (DHM) anhand eines 12.061 Patienten umfassenden Datensatzes aus dem Zeitraum 1995 - 2005 analysiert.

## **3 MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Datensatz**

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die retrospektive Analyse eines Datensatzes. Die Daten erwachsener Patienten wurden am Institut für Anästhesiologie des Deutschen Herzzentrums München (DHM) prospektiv erhoben und hinsichtlich transfusionsrelevanter Parameter ausgewertet. Die Patienten unterzogen sich dort im Zeitraum 1995 – 2005 unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine herzchirurgischen Operationen. Der Datensatz umfasst die mit standardisierten Bögen aufgenommenen demographischen und klinischen Daten aller Patienten für den gesamten Krankenhausaufenthalt. Der Datensatz entspricht dem erweiterten Kerndatensatz der DGAI (AK Kardioanästhesie). Die Daten wurden durch eine eigens dafür vorgesehene Mitarbeiterin validiert. Zu Beginn des betrachteten Zeitraumes wurden die Daten von Hand eingegeben. Im Verlauf erfolgte eine maschinelle Einlesung.

Präoperativ wurde zur Einschätzung des Risikos des Patienten der Cleveland Risiko Score erhoben. Dieser Score, der Faktoren wie beispielsweise Geschlecht, instabile Angina pectoris, oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion beinhaltet, wurde entwickelt, um Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zu identifizieren. Patienten, die sich einer EBS unterziehen sind tendenziell „gesünder“ und haben niedrigere präoperative Risikoscores. Um eine Verzerrung diesbezüglich zu vermeiden und zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden für die Auswertung Patienten mit einem präoperativen Risikoscore  $> 8$  aufgrund ihres klinischen Zustands von der Analyse ausgeschlossen. Bei Patienten dieser Risikogruppe besteht ohnehin in der Regel eine dringende Operationsindikation ohne ausreichend Zeit für eine EBS und nur bei wenigen dieser Patienten konnte eine präoperative EBS durchgeführt werden. Die Gesamtzahl des betrachteten Kollektivs verringerte sich somit etwas. Als Flussdiagramm zeigt Abb. 1 die untersuchten Patienten. Zur Analyse wurde der Datensatz in Eigenblutspender und Nicht-Spender aufgeteilt und die beiden Gruppen miteinander verglichen. Desweiteren erfolgten Aufteilungen nach Geschlecht, Operationsart und NYHA-Klassifikation.

Die Narkose erfolgte bei allen Patienten mit Sufentanil (oder Remifentanil), Midazolam und Pancuronium (oder Rocuronium). Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurde in Standardtechnik mit Membranoxygenator durchgeführt. Das System wurde mit 1400-1800 ml kristalloider Lösung vorgefüllt. Allen Patienten wurde Aprotinin verabreicht. Der Cellsaver kam nach Einschätzung des Anästhesisten zum Einsatz. Die Indikation zur Bluttransfusion stellte sich bei einem Hämatokrit von 24% für Männer und bei 21% für Frauen. Während der EKZ wurde bei einem Hämatokrit  $< 18\%$  (autolog oder allogene) transfundiert. Wobei über den betrachteten Zeitraum hinweg immer restriktiver transfundiert wurde.

Im Datensatz sind sämtliche Transfusionsdaten in Form von Anzahl der intra- und postoperativ transfundierten Blutkonserven (EK, FFP und TK) festgehalten. Die Hb-Werte der Patienten wurden präoperativ, fünf Minuten nach Beginn der EKZ, am Operationsende, bei Ankunft auf der Intensivstation, einen Tag nach Ankunft auf der Intensivstation und bei Verlegung auf Station gemessen. Der Blutverlust wurde jeweils 6, 12 und 24 Stunden postoperativ erfasst. Ebenfalls dokumentiert wurde die OP- und EKZ-Dauer, sowie die Beatmungsdauer während und nach der OP. Außerdem wurde der Kreislaufzustand der Patienten vom ersten bis zum dritten postoperativen Tag beurteilt (Skala 1-9) und das Auftreten eines Psychosyndroms bzw. neurologische Auffälligkeiten oder letale Ausgänge festgehalten.

Zusätzlich zu dem oben beschriebenen Datensatz wurden Angaben zum Hb-Wert-Verlauf während der Spendephase aus der EBS-Datenbank verwendet (siehe Abb. 5 und 6). An jedem Spendetermin wurde vor der Blutspende der Hb-Wert erhoben und in jener Datenbank festgehalten.

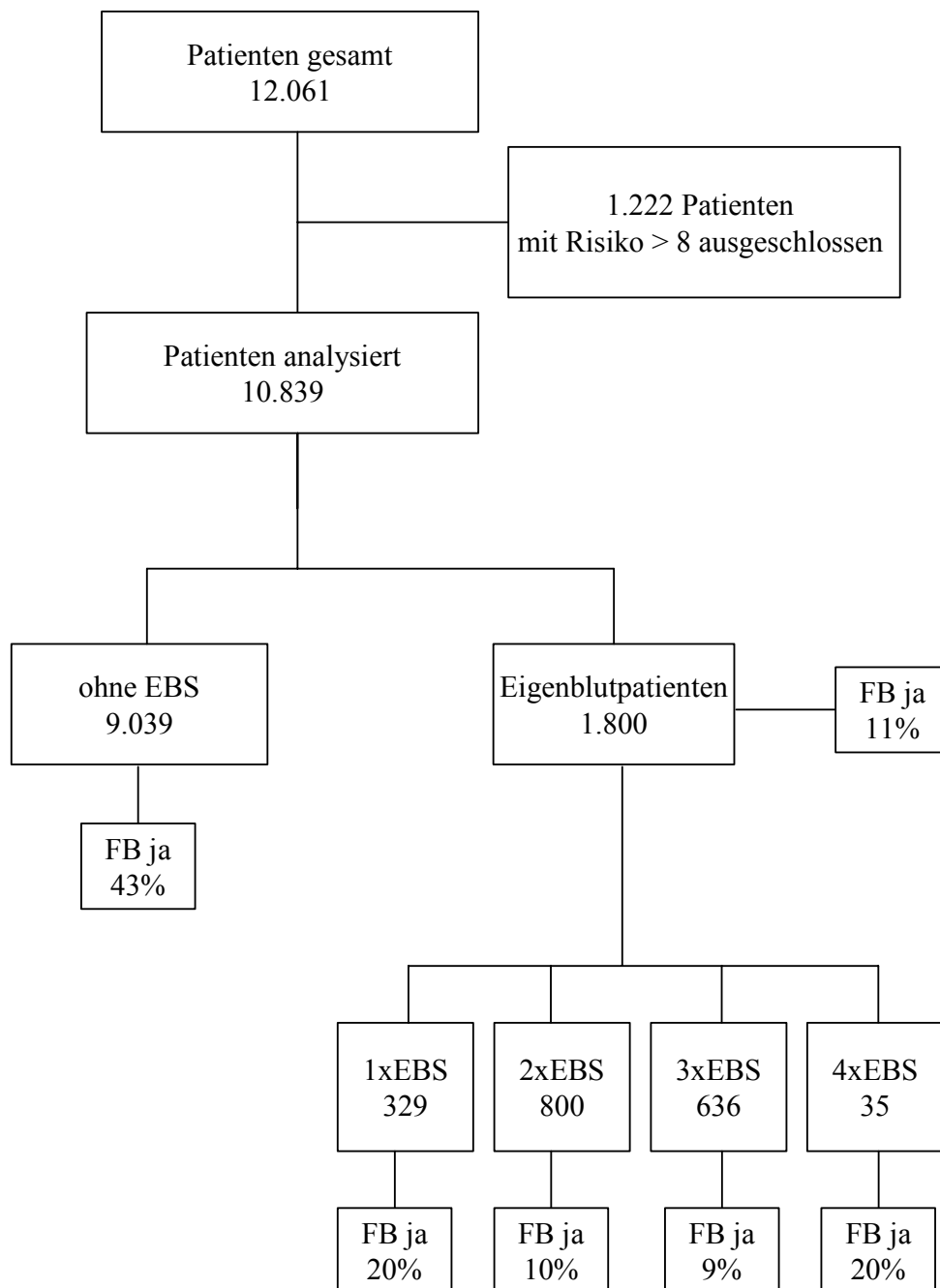


Abbildung 1: Methode im Flussdiagramm, (FB ja = %-Satz der Patienten, die mindestens eine Konserve Fremdblut erhalten haben)

### **3.2 Durchführung der Eigenblutspende**

Die Entscheidung für oder gegen eine EBS ist zum einen abhängig von Wunsch und Gesundheitszustand des Patienten, zum anderen von der Transfusionswahrscheinlichkeit hinsichtlich des geplanten Eingriffs und der präoperativen Wartezeit. Unter Kenntnis der Herzerkrankung und der Operation und individueller Abschätzung müssen Kontraindikationen durch den verantwortlichen Anästhesisten genauestens geprüft werden und die nötigen Voraussetzungen, wie geeignete Räumlichkeiten mit der Möglichkeit des Monitorings, sowie in Abnahme, Aufbereitung und Lagerung der Blutkomponenten erfahrenes Personal vorhanden sein. Am DHM existiert eine Eigenblutspendeambulanz, die dem Bereich der Anästhesiologie angehört. Um die Kapazität des Personals effektiv zu nutzen, spendeten, falls möglich, mindestens vier Patienten gleichzeitig Blut.

Die Patienten werden im DHM anhand eines standardisierten Bogens aufgeklärt. Die Eigenblutspende erfolgt entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer („Richtlinien“ 2005). Je nach Diagnose, körperlicher Verfassung und verfügbarer Zeit werden den Patienten präoperativ bis zu vier, im Normalfall zwei bis drei Konserven Eigenblut entnommen. Das Spendeintervall beträgt in der Regel eine Woche. Am Tag der EBS werden nach Überprüfen des aktuellen Gesundheitszustandes, Kontrolle des Blutbildes und Anschließen an das Monitoring (EKG, automatische Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) je nach Körpergewicht, Hb-Wert und Diagnose zwischen 400 und 480 ml Blut pro Spende gewonnen. Pro Entnahme sollten nicht mehr als 10% des gesamten Blutvolumens (4-6ml/kg KG) entnommen und ein Hb-Wert von 110g/l bzw. ein Hämatokrit von 34% nicht unterschritten werden (Eckstein, R., 2005). Eine Volumensubstitution erfolgt streng isovolämisch mit 6% HAES oder Ringerlactat-Lösung. Die Patienten verbleiben nach Entnahme eine halbe Stunde unter Beobachtung und werden angehalten zu trinken. Da die Entnahme einer Konserve einen Eisenverlust von ca. 250 mg bedingt (Eckstein, R., 2005) und in der Regel mindestens zwei EKs innerhalb kurzer Zeit entnommen werden, erfolgt bei Patienten mit einem Hb-Wert < 125g/l (v.a. weibliche Patienten) im Anschluss an die Volumengabe eine intravenöse Eisensubstitution (200 mg Fe-Saccharat in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung). Allen Eigenblutpatienten wird die Einnahme von oralen Eisenpräparaten empfohlen. In Einzelfällen kann eine Gabe von Erythropoetin zur Schaffung erythrozytärer Reserven notwendig werden.

Es erfolgt einmalig ein Routine-Screening auf HIV 1/2, Hepatitis B/C-Infektionsmarker und eine Bestimmung des Hb-Wertes bei jeder Blutspende. Nach transfusionsmedizinischem Standard wird autologes Vollblut in die Komponenten buffy-coatfreies EK in additiver Lösung sowie tiefgefrorenes Frischplasma („fresh frozen plasma“, FFP) aufgetrennt. Bei einer Zeitspanne < 10 Tage zwischen Blutspende und Aufnahmetermin zur Operation wird das Eigenblut als leukozytenfiltriertes Vollblut gelagert. Die Eigenblutkonserven werden temperaturüberwacht bei +2 bis +6°C, das FFP bei -60°C tiefgefroren, streng getrennt von allogenen Produkten aufbewahrt. Eine eindeutige Etikettierung zur Identifikation ist unabdingbar. Neben der üblichen Beschriftung (Konservenummer, Entnahme- und Verfallsdatum, Bezeichnung der Blutkomponente, etc.) werden Eigenblutprodukte auch mit Namen und Geburtsdatum des Patienten, sowie der Bezeichnung „Eigenblut“ gekennzeichnet. Die beschriftete Konserve wird dem Patienten gezeigt und damit die Identität bestätigt. Hat der Patient einen niedrigen Hb-Wert (< 120 g/l), so sollte möglichst frühzeitig mit der EBS begonnen werden. Da sich die Aufbewahrungszeit für EKs auf 42 Tage beläuft (28 Tage für Vollblut), wird maximal vier Wochen vor dem OP-Termin mit der Eigenblutspende begonnen. Die letzte Eigenblutentnahme sollte nicht später als fünf Tage vor der geplanten OP stattfinden.

Es muss berücksichtigt werden, dass sich über den Zeitraum der Studie (1995 – 2005) Vorgehensweisen bei der präoperativen EBS geändert haben. Es wurden beispielsweise kürzere Spendeintervalle festgelegt, es wurde eine operationsadaptierte Anzahl von Spenden eingeführt, es wurde Vollblut transfundiert, etc

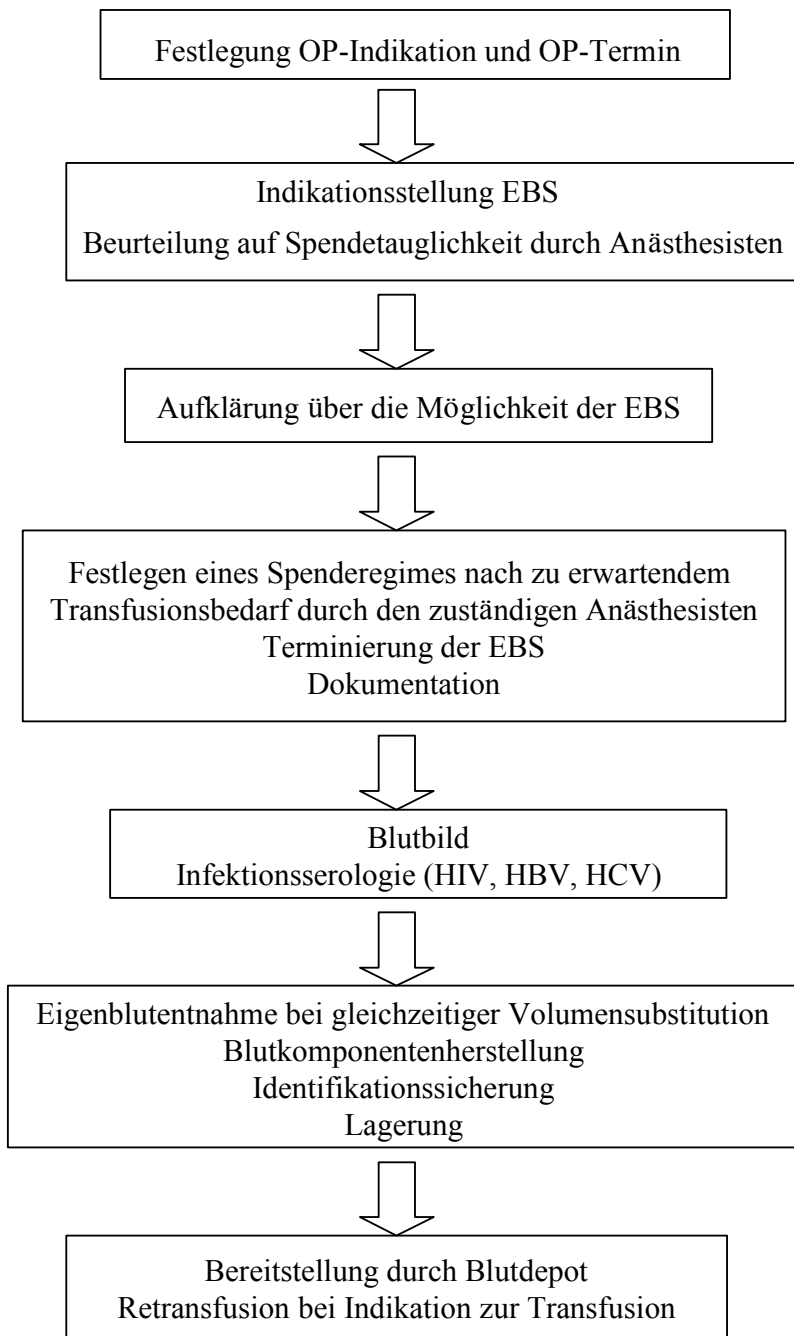


Abbildung 2: Organisationsdiagramm – Ablauf einer präoperativen EBS

### 3.3 Computerprogramme

Die Daten aller am DHM im Zeitraum 1995 – 2005 operierten erwachsenen kardiochirurgischen Patienten wurden prospektiv in einer institutseigenen Datenbank erfasst. Der Datensatz wurde dann teils in Microsoft-Excel übertragen, teils im Statistikprogramm SPSS für WINDOWS – Version 12.0 (SPSS Incorporation, Chicago, IL, USA) bearbeitet und die Auswertung damit durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen verwendet. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests getestet, stetige mit dem Student's t-Test. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen. Zur Online-Recherche (PubMed), Datenimport, Verwaltung gefundener, relevanter Studien und Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde das Programm ENDNOTE Version – 8.0.1 verwendet, die Textverarbeitung erfolgte in Microsoft Word.

### 3.4 Statistische Methoden

Als primärer Endpunkt der Studie wurden Inzidenz und Anzahl perioperativer Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate festgelegt. Die Abhängigkeit der dichotomen Variable „Fremdblut ja/nein“ von erhobenen Kovariablen wurde mithilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse geprüft. Der Einfluss der Kovariablen auf die Variable „Fremdblutverbrauch gesamt“ wurde in einem multivariablen linearen Regressionsmodell berechnet.

Da die Auswahl der Eigenblutpatienten nicht randomisiert erfolgen konnte und die beiden Gruppen (Eigenblutpatienten und Nicht-Spender) somit hinsichtlich wichtiger Kovariablen nicht vergleichbar erschienen, wurden das Konzept des Propensity Scores zur Adjustierung herangezogen. Der Propensity Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Individuum eine Behandlung erhält, basierend auf dessen, der Behandlung vorhergehenden, erhobenen Variablen. Der ermittelte Wert soll in unserem Fall jeweils die Wahrscheinlichkeit quantifizieren, mit der ein Patient sich einer EBS unterzieht (Näheres zum Prinzip des Propensity Scores unter 5.2).

Zur Konstruktion des Propensity Scores wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse herangezogen mit „EBS ja/nein“ als abhängige Variable. Es wurden alle erhobenen Kovariablen, die nach klinischer Erfahrung Einfluss auf eine EBS nehmen, als Vorhersagevariablen miteinbezogen. Der Propensity Score beinhaltet somit folgende Variablen:

**Alter, Geschlecht, Gewicht, OP-Art, Jahr der OP, Dringlichkeit, NYHA-Stadium, Ausgangs-Hb-Wert, präoperativer Risikoscore, Verabreichung von**



**Thrombozytenaggregationshemmer (einer der folgenden: ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, Tirofiban, Abciximab).**

Der errechnete Propensity Score kann nun auf verschiedene Art und Weise zur Adjustierung eingesetzt werden. In vorliegender Arbeit wurden drei Methoden betrachtet und deren Ergebnisse im Anschluss miteinander verglichen:

- 1. Propensity Score als Kovariable**
- 2. Bildung von Quintilen mithilfe des Propensity Scores**
- 3. Matching anhand des Propensity Scores**

Im ersten Fall floss der rohe, errechnete Propensity Score als Kovariable in die Regressionsanalysen (Zielgrößen „Fremdblut ja/nein“ und „Fremdblutverbrauch gesamt“) mit ein. Die Variablen, die eine EBS beeinflussen, wurden auf eine Größe reduziert – sie stecken alle im Propensity Score. Diese Variablen wurden dann nicht mehr einzeln in das logistische bzw. lineare Regressionsmodell übernommen.

Als zweites wurden über den Wert des Propensity Scores Quintile gebildet (Stratifizierung). Es wurden alle Patienten des Datensatzes einer von fünf Gruppen zugewiesen, je nachdem wie hoch ihre Wahrscheinlichkeit für eine EBS - sprich der Propensity Score - war. Die Wahrscheinlichkeit eine EBS zu erhalten stieg von der niedrigsten zur höchsten Quintile an. Eigenblutpatienten und Nichtspender können so innerhalb derselben Schicht direkt miteinander verglichen werden.

Im dritten Ansatz wurde versucht basierend auf dem Propensity Score jedem Eigenblutspender (Fall) einen zu ihm passenden Nicht-Spender (Kontrolle) zuzuordnen. Ein „greedy matching“-Verfahren wurde für diesen Matchingprozess verwendet, wobei Fälle zuerst mit Kontrollen gematched wurden, deren Propensity Score in der vierten Stelle nach dem Komma um höchstens 1 verschieden war. Diejenigen, die nicht passten wurden dann in der dritten bzw. in einem weiteren Schritt in der zweiten Stelle mit Kontrollen gematched. Auf diese Weise konnten 1.041 Paare gebildet werden.

Es wurde gemäß den drei Modellen dreimal eine logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der dichotomen Variable „Fremdblut ja/nein“ durchgeführt. Entsprechend wurde für die Zielgröße „Fremdblut gesamt“ dreimal ein lineares Regressionsmodell erstellt. Folgende Variablen wurden dabei jeweils miteinbezogen:

**Diabeteserkrankung, EKZ-Dauer, OP-Dauer, Verabreichung von Aprotinin während der OP, Hb-Wert gemessen nach 5 Min. EKZ, Risikoscore bei Verlegung, EBS ja/nein.**

Die Variablen wurden hierbei ebenfalls auf Signifikanz getestet. Bei den Regressionsanalysen wurde in allen Fällen in mehreren Schritten (vorwärts gerechnet) die Variable mit der niedrigsten Signifikanz entfernt, so dass letztendlich die unabhängigen Variablen übrig blieben, die einen signifikanten Einfluss auf Anzahl perioperativer Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate und Inzidenz allogener Transfusionen nahmen. Variablen, die sich hierbei als nicht-signifikant herausstellten, wurden im Anschluss nicht mit in das „Einschluss-Modell“ aufgenommen.

Zum Vergleich wurde zusätzlich zu den drei Propensity Score Modellen noch eine lineare und eine logistische „Rohregression“ mit denselben oben genannten Variablen berechnet, um den Nutzen eben dieser Adjustierung beurteilen zu können. Des Weiteren erfolgte eine Berechnung mit allen Variablen, die eine EBS und eine Fremdbluttransfusion beeinflussen können, d.h. es wurden auch die Variablen mit ins Modell genommen, die zuvor im Propensity Score zusammengefasst waren.

Die Kovariablen wurden bei der logistischen Regressionsanalyse kategorisiert. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass in der Modellgleichung nur erklärende Variablen mit stetigem Messniveau betrachtet werden können. Die kategoriellen Variablen konnten durch Kodierungstechniken berücksichtigt werden. Mit einer sogenannten Dummy-Kodierung wurde eine Kategorie als Referenzkategorie ausgewählt und die anderen im Vergleich hierzu als binäre Variablen dargestellt.

Die Reliabilität und die Vorhersagefähigkeit der logistischen Modelle wurden jeweils mit dem Hosmer-Lemeshow Test und dem c-Index gemessen. Der Hosmer-Lemeshow Test wird verwendet, um zu bewerten, ob ein logistisches Regressionsmodell eine gute Anpassung liefert. Um die c-Statistik zu berechnen, können die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten eines logistischen Regressionsmodells in einer ROC-Analyse der jeweiligen Zielgröße (in unserem Fall FB ja/nein) gegenübergestellt werden.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientendaten

#### 4.1.1 Demographische Daten

Der Datensatz umfasst 12.061 Patienten, von denen 1.222 aufgrund eines Risikoscores  $> 8$  von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Der analysierte Datensatz verringerte sich somit auf 10.839 Patienten, 68% davon männlich und 32% weiblich, die sich im Zeitraum von 1995 – 2005 (bis März) herzchirurgischen Eingriffen unterzogen. Mit 5.584 (52%) Patienten wurde der Großteil des Kollektivs aufgrund einer koronaren Herzerkrankung (KHE) operiert, gefolgt von 1.738 Patienten mit Aortenklappenersatz, 1.142 Patienten mit einer Kombinationsoperation, 995 erhielten einen Mitralklappenersatz und 272 Patienten wurden eine Doppelklappe eingesetzt. Die restlichen Patienten litten unter einer anderen oder mehreren Herzerkrankungen. Es wurden 9.527 Patienten je nach Schweregrad ihrer kardiovaskulären Erkrankung mittels NYHA-Klassifikation beurteilt. Auf die Gruppen II und III entfallen 88,3%, in Stadium I befanden sich nur 3,7% der Patienten und in Stadium IV 8%.

Neben den demographischen Daten wurde der Schwerpunkt auf die Auswertung des perioperativen Verbrauchs von allogenen und autologen EKs, sowie der perioperativen Hämoglobinkonzentrationen gelegt.

Tabelle 1: Geschlecht, Alter und Gewicht aller Patienten

	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	<b>Gesamt</b>
<b>Anzahl (n)</b>	7368 (68%)	3454 (32%)	10822 (100%) <sup>1</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	62,2 ± 12,6	65,4 ± 14,3	63,2 ± 13,3
<b>Gewicht (kg)</b>	80,7 ± 12,8	67,3 ± 12,9	76,4 ± 14,3

<sup>1</sup> aufgrund von fehlenden Angaben erhält man je nach Fragestellung unterschiedliche Gesamtfallzahlen (nicht die ursprüngliche Fallzahl von n=10.839), dies gilt genauso für alle folgenden Tabellen

Tabelle 2: Diagnose bzw. OP-Art und Geschlecht

<i>Art der OP</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	<b>Gesamt</b>
<b>AKE</b>	1043 (14,3%)	695 (20,2%)	1738 (16,2%)
<b>CABG</b>	4334 (59,3%)	1250 (36,4%)	5584 (52,0%)
<b>Doppelklappe</b>	126 (1,7%)	146 (4,2%)	272 (2,5%)
<b>Kombi</b>	731 (10,0%)	411 (12,0%)	1042 (10,6%)
<b>MKP/E</b>	487 (6,7%)	508 (14,8%)	995 (9,3%)
<b>Andere</b>	588 (8,0%)	426 (12,4%)	1014 (9,4%)
<i>Gesamt</i>	7309 (100%)	3436 (100%)	10745 (100%)

Tabelle 3: Jährliche Patientenzahlen und Eigenblutspendefrequenz

	<i>Patienten gesamt</i> <i>(Operationen mit</i> <i>HLM)</i>	<i>Eigenblutspender</i>	<i>gespendete</i> <i>Eigenbluteinheiten</i> <i>(U)</i>
<b>1995</b>	702	249 (35,5%)	676
<b>1996</b>	672	216 (32,1%)	606
<b>1997</b>	985	202 (20,5%)	480
<b>1998</b>	960	222 (23,1%)	498
<b>1999</b>	1153	116 (10,1%)	257
<b>2000</b>	1241	157 (12,7%)	299
<b>2001</b>	1122	166 (14,8%)	318
<b>2002</b>	1200	148 (12,3%)	266
<b>2003</b>	1190	119 (10,0%)	206
<b>2004</b>	1495	178 (11,9%)	332
<b>2005<sup>°</sup></b>	117	27 (23,1%)	52
<i>Gesamt</i>	10837	1800	3990

<sup>°</sup> Das Jahr 2005 umfasst nur den Zeitraum Januar bis Juni.

#### 4.1.2 Die Eigenblutspender

Es befanden sich 1.800 Patienten des Gesamtpatientenguts im Eigenblutspendeprogramm, davon 1.315 Männer und 485 Frauen. Das entspricht 19% aller in diesem Zeitraum elektiv unter Einsatz der HLM operierten Patienten. 81% der Patienten spendeten präoperativ kein Eigenblut. Bei der präoperativen Eigenblutspende traten keine ernsteren Komplikationen auf. Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung befanden sich die Patienten, die Eigenblut spendeten, mit 48% am häufigsten in Stadium II und mit 41% in Stadium III der NYHA-Klassifikation. Es wurden präoperativ meistens zwei (44,5% der Patienten) bis drei (35,4%) Einheiten Blut abgenommen. Die Anzahl der gespendeten EKs war zum einen abhängig von der verfügbaren Zeit bis zum Operationstermin, dem Hämoglobinwert und dem Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten. Zum anderen konnte der Fremdblutbedarf mit zwei bzw. drei präoperativen Eigenblutspenden am stärksten gesenkt werden (auf 10% bzw. 9%). Im Schnitt spendete jeder Eigenblutspender  $2,22 \pm 0,76$  Einheiten Eigenblut. Die 1.800 Patienten spendeten in genanntem Zeitraum insgesamt 3.990 Einheiten Blut. Den Patienten wurden im Mittel  $1,80 \pm 1,03$  Einheiten EK und  $1,61 \pm 1,22$  Einheiten FFP retransfundiert. Es wurden im Mittel  $0,42 \pm 0,84$  Einheiten EK verworfen.

Tabelle 4: Verteilung Eigenblutspender und Nichtspender

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>	<b>Gesamt</b>
<b>Männlich</b>	20%	80%	100%
<b>Weiblich</b>	16%	84%	100%
<i>Gesamt</i>	19%	81%	100%

Tabelle 5: Basisdaten

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>	<b>Gesamt</b>
<b>Alter</b>	57,8 ± 13,7*	64,4 ± 12,9	63,2 ± 13,3
<b>Gewicht</b>	77,9 ± 13,3*	75,7 ± 13,7	76,1 ± 13,7
<b>präoperativer Risikoscore</b>	1,6 ± 1,8*	2,9 ± 2,3	2,6 ± 2,3
<b>Hb-Wert präoperativ</b>	131 ± 13*	137 ± 17	136 ± 16

\* p&lt;0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 6: NYHA-Klassifikation von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nichtspender</i>	<b>Gesamt</b>
<b>NYHA I</b>	144 (9,4%)*	199 (3,0%)	343 (4,2%)
<b>NYHA II</b>	737 (48,0%)*	1762 (26,7%)	2499 (30,7%)
<b>NYHA III</b>	630 (41,0%)*	4004 (60,7%)	4634 (57,0%)
<b>NYHA IV</b>	26 (1,7%)*	631 (9,6%)	657 (8,1%)
<i>Gesamt</i>	1537 (100%)*	6596 (100%)	8133 (100%)

\* p&lt;0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 7: Vergleich Diagnose Eigenblutspender und Nicht-Spender

<i>Art der OP</i>	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>	<b>Gesamt</b>
<b>AKE</b>	421 (23,5%)*	115 (14,6%)	1536 (16,3%)
<b>CABG</b>	760 (42,4%)*	4212 (55,2%)	4972 (52,7%)
<b>Doppelklappe</b>	48 (2,7%)*	163 (2,1%)	211 (2,2%)
<b>Kombi</b>	104 (5,8%)*	798 (10,5%)	902 (9,6%)
<b>MKP/E</b>	211 (11,8%)*	665 (8,7%)	876 (9,3%)
<b>Andere</b>	250 (13,9%)*	680 (8,9%)	930 (9,9%)
<i>Gesamt</i>	1794 (100%)*	7633 (100%)	9427 (100%)

\* p&lt;0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

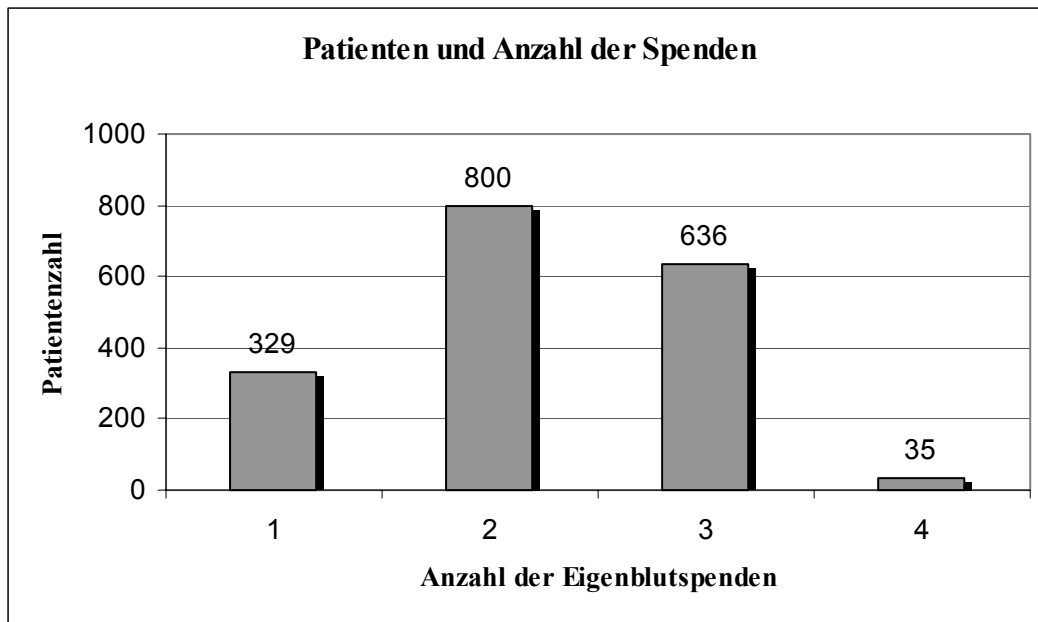


Abbildung 3: Aufteilung der Eigenblutpatienten nach Anzahl der gespendeten Eigenbluteinheiten

Tabelle 8: Anzahl der EBS, geschlechtsspezifisch

<i>Anzahl der EBS</i>	<i>männliche Spender</i>	<i>weibliche Spender</i>
<b>1</b>	210 (16,0%)	118 (24,6%)
<b>2</b>	583 (44,3%)	217 (44,7%)
<b>3</b>	493 (37,5%)	143 (29,5%)
<b>4</b>	29 (2,2%)	6 (1,2%)
<i>Gesamt</i>	1315 (100%)	485 (100%)

Tabelle 9: Gespendete, erhaltene und verworfene Eigenbluteinheiten

<i>(U)</i>	<i>männlich (n=1315)</i>	<i>weiblich (n=485)</i>	<i>Gesamt (n=1800)</i>
<b>gespendeten Einheiten</b>	<b>2,27 ± 0,75</b>	<b>2,08 ± 0,78*</b>	<b>2,22 ± 0,76</b>
<b>transf. Einheiten ges.</b>	<b>1,79 ± 1,05</b>	<b>1,82 ± 0,98</b>	<b>1,80 ± 1,03</b>
EK intraoperativ	1,01 ± 1,01	1,34 ± 0,91*	1,10 ± 0,99
EK postoperativ	0,77 ± 0,90	0,50 ± 0,77*	0,70 ± 0,88
<b>transf. Eigen-FFP ges.</b>	<b>1,61 ± 1,21</b>	<b>1,59 ± 1,26</b>	<b>1,61 ± 1,22</b>
Eigen-FFP intraoperativ	0,53 ± 0,91	0,56 ± 0,93	0,54 ± 0,92
Eigen-FFP postoperativ	1,09 ± 1,16	1,07 ± 1,16	1,09 ± 1,16
<b>verworfenen Eigenbluteinheiten</b>	<b>0,48 ± 0,87</b>	<b>0,25 ± 0,73*</b>	<b>0,42 ± 0,84</b>

\* p<0,05 weiblich vs männlich

Tabelle 10: Verwurfraten nach Spendeanzahl

<i>Anzahl der gespendeten Einheiten</i>	<i>verworfenen Einheiten</i>
<b>1</b>	0,14 ± 0,46
<b>2</b>	0,42 ± 0,80
<b>3</b>	0,53 ± 0,95
<b>4</b>	0,91 ± 1,14



## 4.2 Klinische Aspekte

### 4.2.1 Klinische Parameter und Hämoglobin-Verläufe

Ein Vergleich von Eigenblutpatienten und Nicht-Spendern ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich EKZ-Dauer, OP-Dauer, Beatmungsdauer und Gesamtblutverlust. Es zeigte sich, dass die Eigenblutpatienten präoperativ signifikant niedrigere Hb-Werte aufwiesen, im postoperativen Verlauf aber schneller höhere Hb-Konzentrationen erreichten. Wendepunkt war jeweils die Zeit zwischen Verlegung aus dem Operationssaal und der ersten Hb-Messung auf der Intensivstation. Bei Ankunft auf der Intensivstation waren die Hb-Konzentrationen der 1.800 Eigenblutpatienten mit  $114 \pm 17$  g/l im Mittel höher als bei den 9.039 Nicht-Spendern ( $112 \pm 17$  g/l) ( $p < 0,05$ ).

Während der präoperativen Spendephase wurde zu jedem Spendetermin der Hb-Wert der Eigenblutspender erhoben. Aus diesen Hb-Werten wurden die Mittelwerte berechnet und Diagramme erstellt (Abb. 9 und 10), zum einen in Abhängigkeit von Anzahl der Spendetermine und zum anderen nach verbleibenden präoperativen Tagen. Die Verläufe wurden getrennt für Einmalspender, Zweimalspender, usw. dargestellt.

Tabelle 11: Klinische Parameter von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern

	<i>Eigenblutspender</i> (n=1800)	<i>Nicht-Spender</i> (n=7635)
<b>EKZ-Dauer (Min.)</b>	98,5 ± 39,6*	102 ± 43,2
<b>Operationsdauer (Min.)</b>	234,3 ± 78,6*	239,8 ± 77,5
<b>Beatmungsdauer (Std.)</b>	9,6 ± 7,3*	10,4 ± 5,9
<b>Gesamtblutverlust (ml)</b>	678,1 ± 571,7*	734,6 ± 639,6

\*  $p < 0,05$  Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 12: Hb-Verläufe von Eigenblutspendern und Nichtspendern

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
Hb: präoperativ (g/l)	131 ± 13*	137 ± 17
Hb: 5 Min. EKZ (g/l)	77 ± 12*	80 ± 14
Hb: Verlegung OP (g/l)	106 ± 15	106 ± 16
Hb: Ankunft ICU (g/l)	114 ± 17*	112 ± 17
Hb: 1.Tag postoperativ (g/l)	116 ± 14*	112 ± 14
Hb: Verlegung ICU (g/l)	115 ± 14*	110 ± 14

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

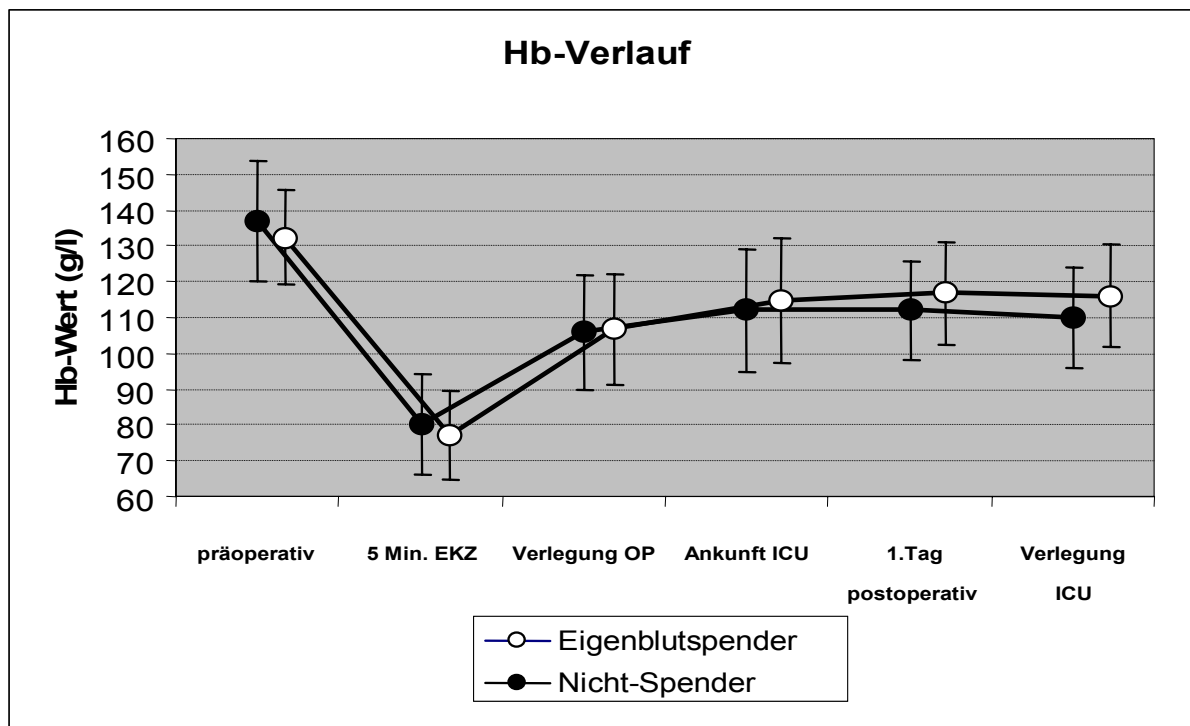


Abbildung 4: Hb-Verlauf der Eigenblutspender und Nicht-Spender (Mittelwerte ± SD)

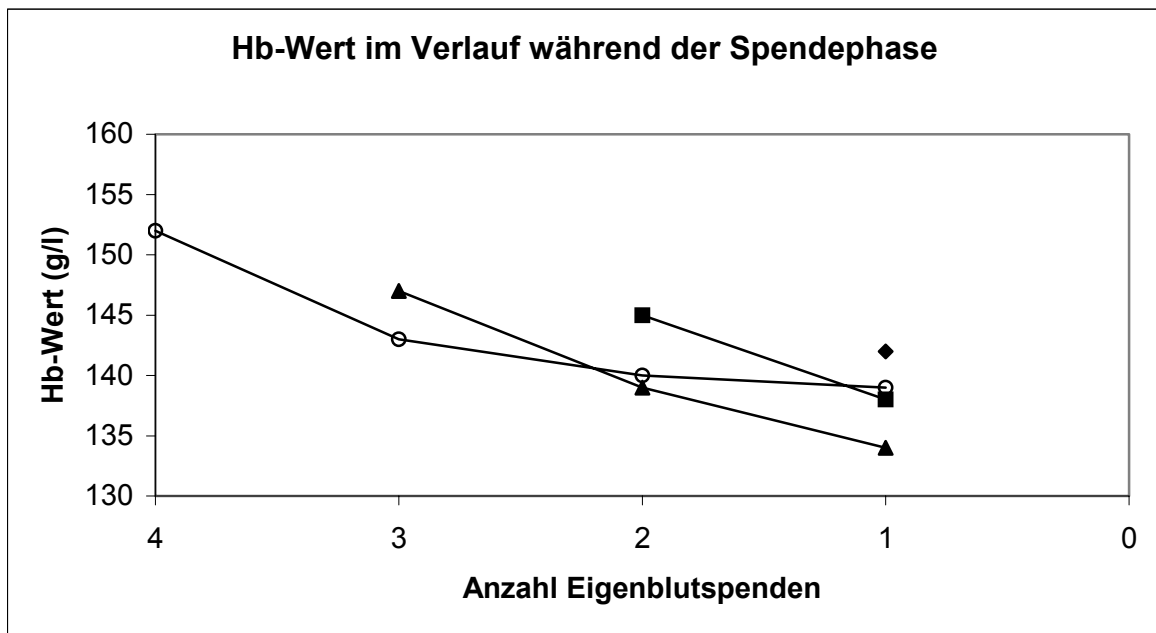


Abbildung 5: Präoperative Hb-Verläufe der Eigenblutspender während der Spendephase, angegeben ist jeweils der Mittelwert am jeweiligen Entnahmetag aufgeteilt nach Spendehäufigkeit (1xEBS, 2xEBS, 3xEBS, 4xEBS).

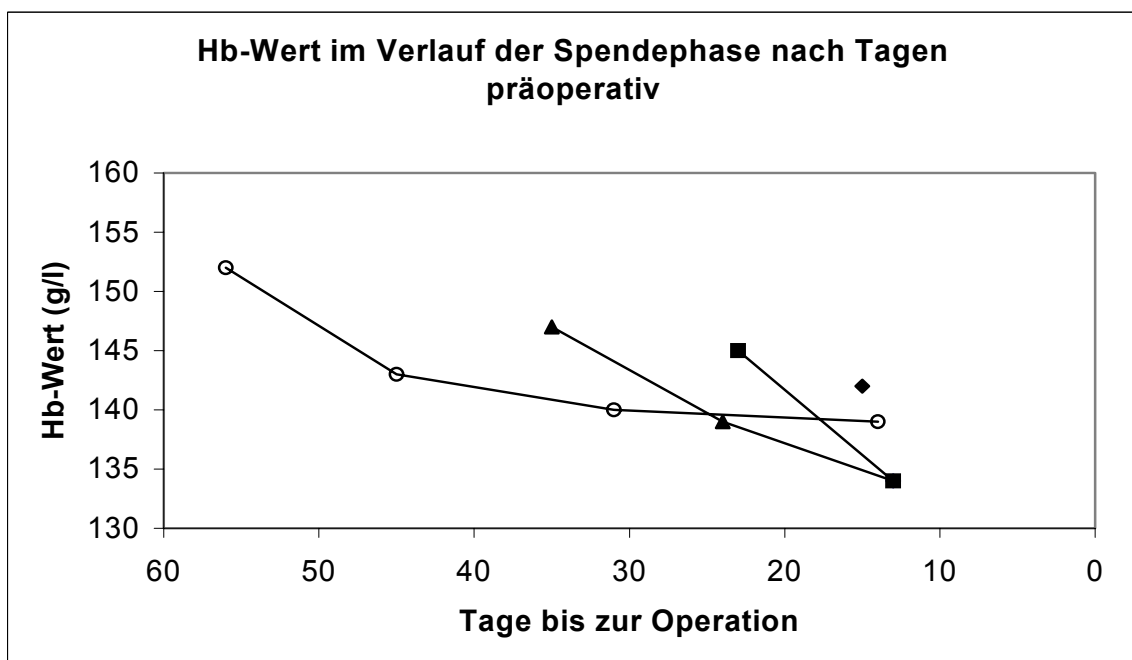


Abbildung 6: Hb-Verlauf der Eigenblutspender nach Tagen präoperativ, Tag 0 stellt OP-Termin dar, Aufteilung nach Spendehäufigkeit(1xEBS, 2xEBS, 3xEBS, 4xEBS). Die Zeit von über 40 Tage kommt sicher dadurch zustande, dass der Operationstermin verschoben wurde und bereits gespendete Einheiten verworfen werden mussten.

#### 4.2.2 Postoperativer Verlauf

Bei den Nicht-Spendern traten signifikant häufiger neurologische Komplikationen auf. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht bezüglich einer Entwicklung eines postoperativen Psychosyndroms. Hinsichtlich des durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltes lassen sich, aufgeteilt nach NYHA-Stadium, signifikant kürzere Liegezeiten auf Seiten der Eigenblutpatienten feststellen (mit Ausnahme der Patienten, die sich im NYHA-Stadium IV befinden).

Unter Beachtung der geringeren Fallzahlen betrug die Mortalität, ohne Adjustierung, während des stationären Aufenthaltes bei den Eigenblutpatienten 1,5% und bei den Nicht-Spendern 4,4%. Mit 339 Patienten verstarben in der Gruppe ohne EBS mehr Patienten als bei den Eigenblutspendern (27 Patienten).

Tabelle 13: Postoperative Parameter

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
Patientenzahl	1792	7590
<b>neurologisch auffällig</b>	22 (1,2%)*	174 (2,3%)
<b>Psychosyndrom</b>	39 (2,2%)	203 (2,7%)

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 14: Krankenhausaufenthalt in Tagen, verteilt nach NYHA-Stadium

	<i>Eigenblutspender(n=1537)</i>	<i>Nicht-Spender(n=6596)</i>	<b>Gesamt (n=8133)</b>
<b>NYHA I</b>	9 ± 2*	12 ± 5	11 ± 4
<b>NYHA II</b>	11 ± 3*	12 ± 7	12 ± 7
<b>NYHA III</b>	12 ± 6*	13 ± 7	13 ± 7
<b>NYHA IV</b>	14 ± 8	16 ± 13	16 ± 13
<i>Gesamt</i>	12 ± 5	13 ± 8	13 ± 8

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

## 4.3 Fremdblutverbrauch

### 4.3.1 Bilanz des Fremdblutverbrauchs

Auf den gesamten Datensatz (n=10.444) bezogen erhielten 4.063 Patienten (39%) mindestens eine Fremdbluttransfusion, 6.381 Patienten (61%) benötigten keine. Die Eigenblutspender benötigten (nicht-adjustiert) signifikant ( $p < 0,05$ ) weniger Fremdblut - nur 11% von ihnen erhielten zusätzlich zu ihrem eigenen Blut Fremdblut - als die Nicht-Spender, von denen 43% einer Fremdbluttransfusion bedurften. Die präoperative EBS von 1, 2 oder 3 Einheiten reduzierte die Fremdbluttransfusionshäufigkeit auf jeweils 20%, 10% und 9% (siehe Abb.8).

Mit 58% lag die Inzidenz allogener Transfusionen bei weiblichen Patienten signifikant über der Transfusionsrate männlicher Patienten (30%). Selbst Patienten mit nur einer EBS erhielten signifikant seltener allogenes Blut transfundiert (20% vs. 43% bei Patienten ohne EBS,  $p < 0,05$ ). Bei drei präoperativ gespendeten EBS blieben 92% der Männer und 91% der Frauen frei von allogenen Transfusionen (im Gegensatz zu 70% und 42% bei den Nicht-Spendern).

Als Operationen mit dem höchsten Transfusionsbedarf erwiesen sich die Einsetzung von Doppelklappen (22% bei den Eigenblutpatienten vs. 63% bei den Nichtspendern,  $p < 0,05$ ) und Kombinationseingriffe mit Klappe und KHE (18% vs. 63%). Mit einer Transfusionshäufigkeit von 60% bei den Nicht-Spendern und 43% bei den Eigenblutpatienten benötigten Patienten im Stadium IV der NYHA-Klassifikation am häufigsten eine Transfusion.

Der perioperative Fremdblutverbrauch für alle Operationen betrug im Mittel  $1,29 \pm 3,20$  Einheiten (EKs). Patienten ohne präoperative EBS erhielten  $1,48 \pm 3,26$  Fremdbluteinheiten, Eigenblutpatienten mit  $0,42 \pm 2,72$  Einheiten signifikant weniger ( $p < 0,05$ ). Der intraoperative Verbrauch an autologem Blut beläuft sich auf durchschnittlich  $1,10 \pm 0,99$  Einheiten, wobei während des Eingriffs bei 65% der Eigenblutspender von ihrem präoperativ entnommenen Blut Gebrauch gemacht wurde (Tab. 21). Werden dagegen allogene und autologe Transfusionen zusammengezählt, so erhielten die Eigenblutpatienten mit  $2,25 \pm 2,94$  Einheiten EKs (Fremd- und Eigenblut) insgesamt signifikant mehr Konserven transfundiert als Patienten ohne EBS mit insgesamt  $1,52 \pm 3,33$  Einheiten (allogene Transfusionen). Nur bei 10% der Eigenblutpatienten wurde perioperativ nicht transfundiert gegenüber 56% der Nicht-Spender ( $p < 0,05$  Eigenblutspender vs. Nicht-Spender).

Für den Fremd-FFP-Bedarf ergab sich zwischen Eigenblutspendern und Nicht-Spendern ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Insgesamt erhielten 15% aller Patienten Fremd-FFP, der Anteil bei den Eigenblutpatienten lag bei 6%, bei den Nicht-Spendern bei 16%. Im Mittel

wurden den Patienten perioperativ  $0,62 \pm 2,54$  Einheiten transfundiert, den Eigenblutspendern mit  $0,26 \pm 2,17$  Einheiten signifikant weniger als den Nicht-Spendern ( $0,71 \pm 2,62$ ).

Tabelle 15: Fremdblutexposition, Transfusionshäufigkeit für allogenes Blut, geschlechtsspezifisch

	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<b>Gesamt</b>
<b>Fremdbluttransfusion ja</b>	2134 (30%)	1929 (58%)*	4063 (39%)
<b>Fremdbluttransfusion nein</b>	4960 (70%)	1421 (42%)*	6381 (61%)
<i>Gesamt</i>	7094 (100%)	3350 (100%)*	10444 (100%)

\*  $p < 0,05$  Männliche vs. weibliche Patienten

Tabelle 16: Fremdblutexposition, Transfusionshäufigkeit für allogenes Blut, aufgeteilt nach Eigenblutspender und Nicht-Spender

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>	<b>Gesamt</b>
<b>Fremdbluttransfusion ja</b>	194 (11%)*	3240 (43%)	3434 (37%)
<b>Fremdbluttransfusion nein</b>	1517 (89%)*	4319 (57%)	5836 (63%)
<i>Gesamt</i>	1711 (100%)*	7559 (100%)	9270 (100%)

\*  $p < 0,05$  Eigenblutspender vs. Nicht-Spender

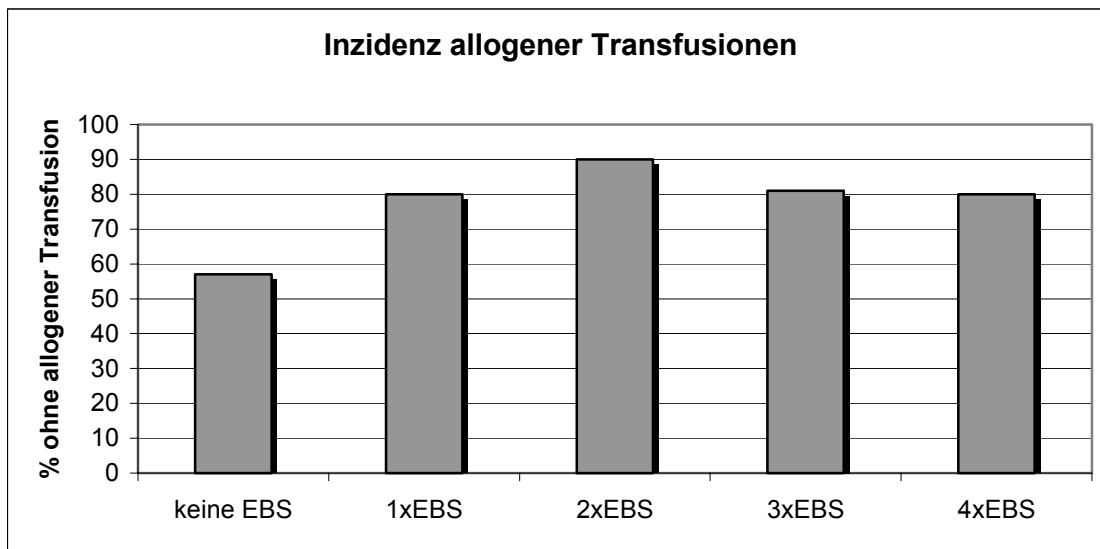


Abbildung 7: Fremdblutexposition in Abhängigkeit von der gespendeten Eigenblutmenge (nur 1,9% der Eigenblutpatienten mit 4xEBS, hierbei mussten im Vorfeld Konserven verworfen werden, z.B. wegen aufgeschobenem Operationstermin.)

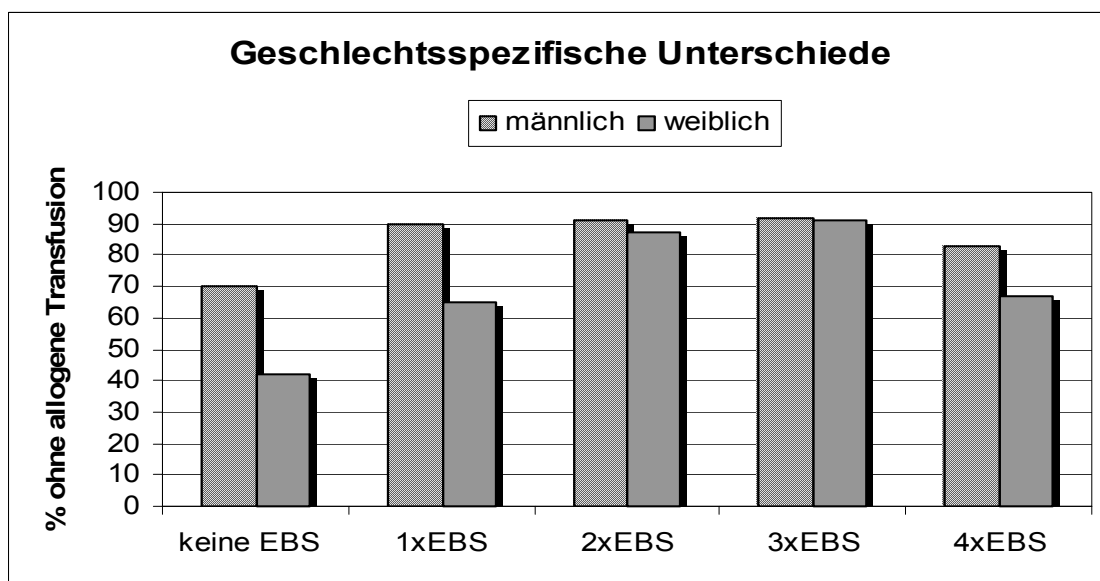


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Anteil der Patienten ohne Fremdbluttransfusion. Bei 3xEBS bleiben 92% der Männer und 91% der Frauen frei von allogenen Transfusionen (im Gegensatz zu 70% und 37% bei den Nicht-Spendern).

Tabelle 17: Häufigkeit für Fremdbluttransfusion bei Eigenblutspendern und Nicht-Spendern, verteilt nach Art der OP

<b>Art der OP</b>	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
<b>AKE</b>	9%*	42%
<b>CABG</b>	13%*	39%
<b>Doppelklappe</b>	22%*	63%
<b>Kombi</b>	18%*	63%
<b>MKP/E</b>	10%*	44%
<b>Andere</b>	7%*	37%

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 18: Häufigkeit für Fremdbluttransfusion bei Eigenblutspendern und Nicht-Spendern, verteilt nach NYHA-Stadium

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
<b>NYHA I</b>	12%*	22%
<b>NYHA II</b>	9%*	33%
<b>NYHA III</b>	14%*	46%
<b>NYHA IV</b>	42%*	60%

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 19: Transfusionshäufigkeit von allogenen FFP unter Eigenblutspendern und Nicht-Spendern, geschlechtsspezifisch

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
<b>männlich</b>	5%*	15%
<b>weiblich</b>	7%*	18%
<b>Gesamt</b>	6%*	16%

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender



Tabelle 20: Transfusionshäufigkeit von Thrombozytenkonzentraten

	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>
<b>männlich</b>	2%*	7%
<b>weiblich</b>	4%*	7%
<b>Gesamt</b>	3%*	7%

\* p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

Tabelle 21: Autologe und allogene Transfusionen in Einheiten (gerechnet auf alle Patienten unabhängig ob Transfusion oder nicht)

<i>(U)</i>	<i>Eigenblutspender</i>	<i>Nicht-Spender</i>	<i>Gesamt</i>
<b>Fremdblutverbrauch gesamt</b>	<b>0,43 ± 2,72*</b>	<b>1,56 ± 3,31</b>	<b>1,37 ± 3,25</b>
Fremdblutverbrauch OP	0,07 ± 0,56*	0,55 ± 1,09	0,47 ± 1,04
Fremdblutverbrauch ICU	0,38 ± 2,58*	1,02 ± 2,84	0,91 ± 2,81
<b>Fremd-FFP-Verbrauch gesamt</b>	<b>0,25 ± 2,16*</b>	<b>0,73 ± 2,64</b>	<b>0,65 ± 2,57</b>
Fremd-FFP-Verbrauch OP	0,04 ± 0,47*	0,27 ± 1,01	0,23 ± 0,94
Fremd-FFP-Verbrauch ICU	0,21 ± 1,92*	0,46 ± 2,24	0,42 ± 2,19
<b>Thrombozytenkonzentratverbrauch gesamt</b>	<b>0,08 ± 0,87*</b>	<b>0,18 ± 0,97</b>	<b>0,17 ± 0,95</b>
Thrombozytenkonzentratverbrauch OP	0,02 ± 0,17*	0,06 ± 0,33	0,05 ± 0,31
Thrombozytenkonzentratverbrauch ICU	0,06 ± 0,82*	0,12 ± 0,86	0,11 ± 0,85
<b>Eigenblut</b>	<b>1,80 ± 1,03</b>		
Eigenblut OP	1,10 ± 0,99		
Eigenblut ICU	0,70 ± 0,88		

\*p<0,05 Eigenblutspender vs Nicht-Spender

### **4.3.2 Fremdbluteinsparung durch Eigenblut**

Von den Eigenblutpatienten erhielten 89% während oder nach der OP keine allogene Transfusion im Vergleich zu 57% bei Patienten ohne Eigenblut (siehe Tab. 16). Bei den weiblichen Patienten ist der Unterschied noch deutlicher zu erkennen. Von den Eigenblutspenderinnen erhielten 83% kein Fremdblut im Gegensatz zu den Nicht-Spenderinnen mit nur 37%.

In betrachtetem Zeitraum wurden insgesamt 3.990 Einheiten Eigenblut präoperativ entnommen, wobei 3.095 Konserven, d.h. 78% auch transfundiert wurden. Somit wurden 22% der Eigenbluteinheiten nicht transfundiert. Dies führte zu einer Vernichtung der überschüssigen 895 Konserven. Zusätzlich zu den eigenen Blutkonserven benötigten die 1.800 Eigenblutpatienten 718 Einheiten Fremdblut. Die Verwurfrate bei Männern lag mit 35% signifikant höher als bei Frauen (23%), was sich durch höhere Transfusionsraten bei weiblichen Patienten erklären lässt.

Zusammengerechnet beläuft sich der totale Blutkonservenverbrauch der 10.839 Patienten in genanntem Zeitraum auf 14.417 allogene Erythrozytenkonzentrate. Insgesamt verbrauchten die 9.039 Patienten, die präoperativ kein Eigenblut spendeten, 13.699 Fremdblutkonserven, d.h. jeder Patient erhielt durchschnittlich 1,5 Konserven Fremdblut. Da die Eigenblutpatienten im Mittel nur 0,4 Konserven Fremdblut benötigten, ergibt sich für die Nicht-Spender ein Mehrbedarf an 1,1 Fremdblutkonserven pro Patient. Führt man diese Rechnung weiter und nimmt an, dass die Eigenblutpatienten im Vorfeld kein Eigenblut gespendet hätten, so kommt man analog dem Blutverbrauch der Nicht-Spender auf einen hypothetischen Fremdblutbedarf der Eigenblutspender von 2.700 Konserven. Rein rechnerisch gesehen konnten durch die EBS somit 1.980 Konserven eingespart werden – vorausgesetzt die Patientengruppen sind vergleichbar.

## **4.4 Regressionsanalyse**

### **4.4.1 Erstellen eines Propensity Scores für die Eigenblutspende**

Es konnten 8.463 Patienten in die Analyse miteinbezogen werden, was 78,2% des Datensatzes entspricht. (Es fanden sich nicht bei allen Patienten Angaben zu den ausgewählten Variablen.) Von den eingegebenen Variablen erwies sich als einzige die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern mit  $p = 0,372$  als nicht-signifikante Einflussgröße bezüglich einer EBS und fiel somit aus dem Modell.

Für jeden Patienten konnte in Form der „vorhergesagten Wahrscheinlichkeit“ (eben dem Propensity Score) ein Wert erstellt werden, der die Wahrscheinlichkeit quantifiziert, mit der er

für ein Eigenblutspendeprogramm in Frage kommt. Der Wert des Propensity Scores für Eigenblutpatienten geht gegen 1, der der Nicht-Spender gegen 0.

Das Modell ergab einen c-Index von 0,842 und im Hosmer-Lemeshow Test ein  $p = 0,391$ .

Da eine Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern bei der Testung auf Signifikanz sich als nicht-signifikante Variable bezüglich der Eigenblutspende erwies, wurde die Variable nicht mit ins Modell genommen. Als Ergebnis lieferte dieses Modell für jeden Patienten den Propensity Score, d.h. die Wahrscheinlichkeit Eigenblut zu spenden.

#### **4.4.2 Multiple lineare und logistische Regressionsanalyse**

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der drei Propensity Score Modelle (Modelle 3 – 5 in Tab. 22 und 23), sowie zum Vergleich zwei herkömmliche Regressionsanalysen wiedergegeben. Es wurde einmal ohne Adjustierung gerechnet (Modell 1 in Tab. 22 und 23), d.h. nur die Variablen, die den Fremdblutverbrauch beeinflussen wurden herangezogen, Störvariablen wurden nicht berücksichtigt. Zum anderen wurde eine adjustierte Regressionsanalyse durchgeführt (Modell 2), die nicht den Propensity Score beinhaltet, jedoch alle in ihm zusammengefassten Variablen als Einzelgrößen.

Zuerst wurde jeweils eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den gemeinsamen Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Zielgröße „Fremdblut ja/nein“ zu quantifizieren. Im zweiten Schritt erfolgte dann eine lineare Regressionsanalyse, um den Einfluss auf die Anzahl perioperativ transfundierter Erythrozytenkonzentrate zu analysieren. Zudem wurden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen (Modelle 3 – 5) in Forest Plots graphisch dargestellt. Für die linearen Regressionsanalysen wurde der Regressionskoeffizient B betrachtet, anhand dessen der Einfluss der interessierenden Variable quantifiziert werden konnte.

Folgende Kovariablen wurden jeweils ins Modell miteingebracht:

**Eigenblutspende, Diabeteserkrankung, Dauer der EKZ, Dauer der OP, der Hb-Wert nach 5 Min. EKZ, Verabreichung von Aprotinin während der OP, der Risikoscore bei Verlegung auf Intensivstation.**

Dabei ist zu beachten, dass mit oben genannten Variablen primär jeweils eine Regressionsanalyse durchgeführt wurde („Schrittweise-Vorwärts-Methode“), um auf Signifikanz zu testen. Nur die signifikanten Variablen ( $p < 0,05$ ) wurden dann mit in das „Einschluss-Modell“ aufgenommen.

Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse zu „Fremdblut (ja/nein)“, 1 = ohne Adjustierung, 2 = adjustiert, 3 = Propensity Score als Kovariable, 4 = Quintile, 5 = Matched Pairs

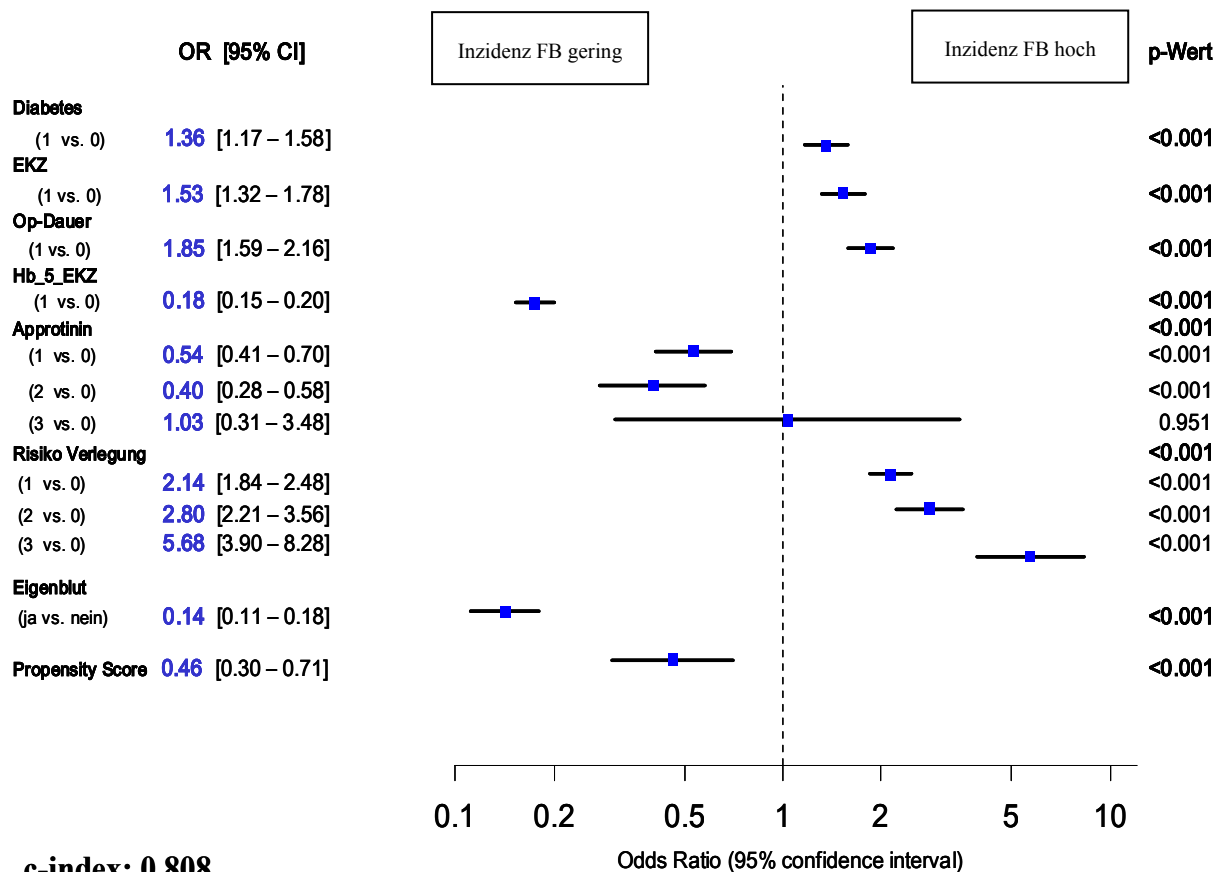
	Regressionskoeffizient B					Odds Ratio = Exp(B)					95% Konfidenzintervall					p-Wert				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
EBS (j/n)	-2,125	-2,23	-1,950	-1,960	-1,778	0,12	0,11	0,14	0,14	0,17	0,09; 0,15	0,08; 0,15	0,11; 0,18	0,11; 0,18	0,13; 0,23	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Diabetes (j/n)	0,354	n.s.	0,306	0,294	n.s.	1,43	n.s.	1,36	1,34	n.s.	1,21; 1,67	n.s.	1,17; 1,58	1,16; 1,56	n.s.	0,000	n.s.	0,000	0,000	n.s.
EKZ-Dauer (≥bzw.< 100Min.)	0,525	0,365	0,427	0,431	n.s.	1,69	1,44	1,53	1,54	n.s.	1,43; 1,99	1,17; 1,78	1,32; 1,78	1,32; 1,79	n.s.	0,000	0,001	0,000	0,000	n.s.
OP-Dauer (≥bzw.< 240Min.)	0,525	0,768	0,617	0,624	0,939	1,69	2,16	1,85	1,87	2,56	1,43; 2,00	1,74; 2,67	1,59; 2,16	1,60; 2,18	1,94; 3,36	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Hb nach 5Min. EKZ (≥bzw.< 80g/l)	-1,771	-0,882	-1,740	-1,762	-1,601	0,17	0,41	0,18	0,17	0,20	0,15; 0,20	0,34; 0,51	0,15; 0,20	0,15; 0,20	0,15; 0,28	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Aprotinin bei OP (1x10 <sup>6</sup> KIU)					n.s.					n.s.					n.s.					n.s.
<b>0-3</b>																0,000	0,062	0,000	0,000	
<b>4-6</b>	-0,607	-0,429	-0,632	-0,652		0,55	0,65	0,53	0,52		0,43; 0,70	0,47; 0,91	0,41; 0,70	0,40; 0,68		0,000	0,012	0,000	0,000	
<b>7-9</b>	-0,806	-0,465	-0,915	-0,950		0,45	0,63	0,40	0,39		0,31; 0,65	0,39; 1,01	0,28; 0,58	0,27; 0,56		0,000	0,055	0,000	0,000	
<b>&gt;9</b>	-0,752	0,190	0,034	-0,020		0,47	1,21	1,03	0,98		0,15; 1,48	0,34; 4,29	0,31; 3,48	0,29; 3,28		0,197	0,769	0,956	0,975	
<b>Risikoscore bei Verlegung</b>																				
<b>0-3</b>																0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>4-6</b>	0,869	0,470	0,759	0,752	0,753	2,39	1,60	2,14	2,12	2,12	2,03; 2,80	1,31; 1,96	1,87; 2,48	1,83; 2,46	1,55; 2,91	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>7-9</b>	1,053	0,473	1,031	1,010	1,407	2,87	1,60	2,80	2,75	4,09	2,19; 3,74	1,16; 2,23	2,21; 3,56	2,16; 3,49	2,42; 6,90	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000
<b>&gt;9</b>	1,879	1,210	1,737	1,697	2,338	6,55	3,35	5,68	5,46	10,37	4,31; 9,93	2,09; 5,38	3,90; 8,28	3,74; 7,96	4,08; 26,30	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>Propensity Score</b>			-0,774					0,46					0,30; 0,71					0,005		
<b>Quintile 1</b>																			0,000	
<b>Quintile 2</b>				-0,290				0,75						0,62; 0,91					0,003	
<b>Quintile 3</b>				-0,395				0,67						0,65; 0,82					0,000	
<b>Quintile 4</b>				-0,565				0,57						0,47; 0,07					0,000	
<b>Quintile 5</b>				-0,531				0,59						0,47; 0,74					0,000	
<b>Alter (Jahre)</b>		0,029						1,03					1,02; 1,04					0,000		
<b>Geschlecht</b>		0,474						1,61					1,32; 1,96					0,000		
<b>Gewicht (kg)</b>		-0,031						0,97					0,96; 0,98					0,000		
<b>OP-Art</b>																				
<b>(Referenz) AKE</b>																		0,000		
<b>andere</b>		0,105						1,11					0,73; 1,68					0,621		
<b>CABG</b>		0,332						1,39					1,09; 1,78					0,008		
<b>Doppelklappe</b>		0,119						1,13					0,60; 2,13					0,716		
<b>Kombi</b>		0,702						2,02					1,43; 2,86					0,000		
<b>MKP/E</b>		-0,206						0,81					0,58; 1,15					0,243		
<b>Jahr der OP</b>																				
<b>1995</b>																		0,000		
<b>1996</b>		-0,487						0,61					0,38; 0,99					0,046		
<b>1997</b>		-0,928						0,40					0,26; 0,61					0,000		
<b>1998</b>		-0,606						0,56					0,33; 0,90					0,017		
<b>1999</b>		-1,076						0,34					0,22; 0,53					0,000		
<b>2000</b>		-1,207						0,31					0,19; 0,46					0,000		
<b>2001</b>		-1,218						0,30					0,19; 0,46					0,000		
<b>2002</b>		-0,977						0,38					0,24; 0,58					0,000		
<b>2003</b>		-1,102						0,34					0,22; 0,52					0,000		
<b>Dringlichkeit</b>																				
<b>(Referenz) elektiv</b>																		0,030		
<b>dringlich</b>		0,169						1,18					0,96; 1,45					0,110		
<b>Notfall 48 Std.</b>		-0,239						0,79					0,39; 1,58					0,500		
<b>Notfall sofort</b>		0,665						1,95					1,15; 3,30					0,014		
<b>NYHA I</b>																		0,014		
<b>NYHA II</b>		-0,276						0,76					0,47; 1,23					0,260		
<b>NYHA III</b>		-0,085						0,92					0,57; 1,49					0,729		
<b>NYHA IV</b>		0,274						1,32					0,76; 2,28					0,330		
<b>Ausgangs-Hb (g/l)</b>		-0,041						0,96					0,95; 0,97					0,000		
<b>Risikoscore präoperativ</b>																				
<b>(Referenz) 0</b>																		0,000		
<b>1-2</b>		0,085						1,09					0,81; 1,45					0,567		
<b>3-4</b>		0,447						1,56					1,15; 2,13					0,004		
<b>5-6</b>		0,513						1,67					1,18; 2,37					0,004		
<b>7-8</b>		0,923						2,52					1,65; 3,85					0,000		
<b>Konstante</b>	0,206	6,05	0,357	0,615	0,029	1,23	424,23	1,43	1,85	1,03						0,104	0,000	0,140	0,000	0,916

Anmerkung: Alle Variablen, die sich unterhalb der Trennlinie befinden, sind im Propensity Score zusammengefasst.

Tabelle 23: Lineare Regressionsanalyse zu „Fremdblut gesamt“, 1 = ohne Adjustierung, 2 = adjustiert, 3 = Propensity Score als Kovariable, 4 = Quintile, 5 = Matched Pairs

	Regressionskoeffizient B					95% Konfidenzintervall					p-Wert				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
EBS (j/n)	-0,991	-0,814	-0,848	-0,842	-0,982	-1,16; -0,82	-1,03; -0,60	-1,08; -0,62	-1,10; -0,62	-1,28; -0,69	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Diabetes (j/n)	0,213	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,06; 0,37	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,007	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EKZ-Dauer (Min.)	0,013	0,013	0,013	0,013	0,020	0,010; 0,015	0,010; 0,016	0,010; 0,016	0,011; 0,016	0,017; 0,024	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
OP-Dauer (Min.)	0,007	0,008	0,008	0,008	n.s.	0,006; 0,008	0,007; 0,010	0,006; 0,009	0,006; 0,009	n.s.	0,000	0,000	0,000	0,000	n.s.
Hb nach 5Min. EKZ (g/l)	-0,038	-0,018	-0,041	-0,041	-0,040	-0,042; -0,033	-0,025; -0,010	-0,046; -0,035	-0,047; -0,035	-0,05; -0,03	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Aprotinin (1x10 <sup>6</sup> KIU)	-0,130	-0,090	-0,122	-0,128	n.s.	-0,18; -0,08	-0,15; -0,03	-0,18; -0,06	-0,19; -0,07	n.s.	0,004	0,002	0,000	0,000	n.s.
Risikoscore bei Verlegung															
(Referenz) 0-3															
4-6	0,537	0,276	0,544	0,528	0,364	0,38; 0,70	0,09; 0,47	0,36; 0,73	0,34; 0,71	-0,03; 0,76	0,000	0,004	0,000	0,000	0,070
7-9	0,819	0,402	0,869	0,839	1,041	0,56; 1,07	0,10; 0,70	0,58; 1,16	0,55; 1,13	0,35; 1,74	0,000	0,009	0,000	0,000	0,003
>9	2,144	1,566	2,147	2,081	3,503	1,78; 2,51	1,17; 1,98	1,74; 2,55	1,68; 2,49	2,42; 4,59	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Propensity Score			-0,617					-1,10; -0,14					0,011		
Quintile 1 (Referenz)															
Quintile 2				-0,433					-0,66; -0,20						0,000
Quintile 3				-0,505					-0,74; -0,27						0,000
Quintile 4				-0,574					-0,81; -0,34						0,000
Quintile 5				-0,569					-0,83; -0,31						0,000
Alter (Jahre)		0,017						-0,009; 0,024					0,000		
Geschlecht		0,025						-0,16; 0,23					0,799		
Gewicht (kg)		-0,007						-0,01; 0					0,029		
OP-Art															
(Referenz) AKE															
andere		0,371						0,02; 0,73					0,040		
CABG		-0,027						-0,25; 0,20					0,815		
Doppelklappe		-0,818						-1,34; -0,30					0,002		
Kombi		-0,202						-0,51; 0,11					0,200		
MKP/E		0,122						-0,18; 0,43					0,432		
Jahr der OP															
(Referenz) 1995															
1996		-0,159						-0,55; 0,24					0,428		
1997		-0,416						-0,77; -0,06					0,022		
1998		-0,044						-0,46; 0,37					0,837		
1999		0,065						-0,29; 0,42					0,722		
2000		-0,020						-0,37; 0,34					0,914		
2001		-0,057						-0,42; 0,30					0,757		
2002		-0,184						-0,54; 0,17					0,309		
2003		-0,032						-0,39; 0,33					0,860		
Dringlichkeit															
(Referenz) elektiv															
dringlich		0,149						-0,04; 0,34					0,127		
Notfall 48 Std.		-0,409						-1,02; 0,21					0,192		
Notfall sofort		-0,032						-0,55; 0,49					0,904		
NYHA I (Referenz)															
NYHA II		-0,178						-0,57; 0,21					0,366		
NYHA III		-0,043						-0,44; 0,35					0,831		
NYHA IV		0,543						0,08; 1,01					0,023		
Ausgangs-Hb (g/l)		-0,024						-0,03; -0,02					0,000		
Risikoscore präoperativ															
(Referenz) 0															
1-2		-0,118						-0,34; 0,11					0,304		
3-4		0,114						-0,14; 0,36					0,374		
5-6		0,380						0,83; 0,68					0,012		
7-8		0,889						0,52; 1,26					0,000		
(Konstante)	1,929	2,542	2,011	2,358	2,344	1,46; 2,40	1,35; 3,73	1,44; 2,58	1,77; 2,94	1,34; 3,35	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Anmerkung: Alle Variablen, die sich unterhalb der Trennlinie befinden, sind im Propensity Score zusammengefasst.



**c-index: 0.808**

**p-Hosmer-Lemeshow Test: 0.119**

Abbildung 9: Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Propensity Score als Kovariable (Modell 3 in Tab. 23)

**Erklärung der Variablen:**

Diabetes (1) vs. kein Diabetes (0)

EKZ > 100Min. (1) vs. EKZ < 100Min. (0)

OP Dauer > 240Min. (1) vs. OP Dauer < 240Min. (0)

Hb nach 5Min. EKZ > 80g/l (1) vs. Hb nach 5Min. EKZ < 80g/l (0)

Aprotiniegabe bei OP (1x10<sup>6</sup> KIU):

4-6 vs. 0-3

7-9 vs. 0-3

>9 vs. 0-3

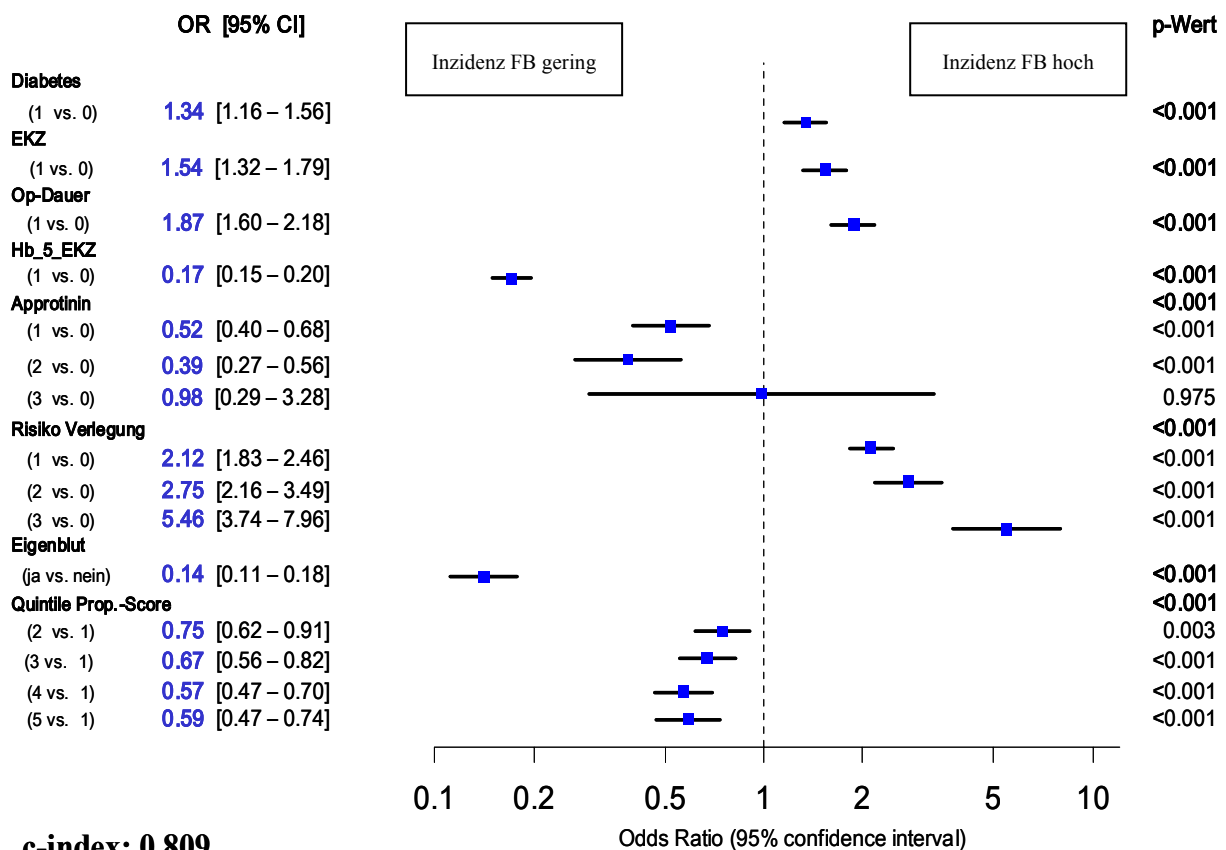
Risikoscore bei Verlegung:

4-6 vs. 0-3

7-9 vs. 0-3

>9 vs. 0-3

Eigenblutspende ja vs. Eigenblutspende nein



**c-index: 0.809**

**p-Hosmer-Lemeshow Test: 0.122**

Abbildung 10: Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Quintilen (Modell 4 in Regressionstabelle)

**Erklärung der Variablen:**

Diabetes (1) vs. kein Diabetes (0)

EKZ > 100Min. (1) vs. EKZ < 100Min. (0)

OP Dauer > 240Min. (1) vs. OP Dauer < 240Min. (0)

Hb nach 5Min. EKZ > 80g/l (1) vs. Hb nach 5Min. EKZ < 80g/l (0)

Aprotiningabe bei OP (1x10<sup>6</sup> KIU):

4-6 vs. 0-3

7-9 vs. 0-3

>9 vs. 0-3

Risikoscore bei Verlegung:

4-6 vs. 0-3

7-9 vs. 0-3

>9 vs. 0-3

Eigenblutspende ja vs. Eigenblutspende nein

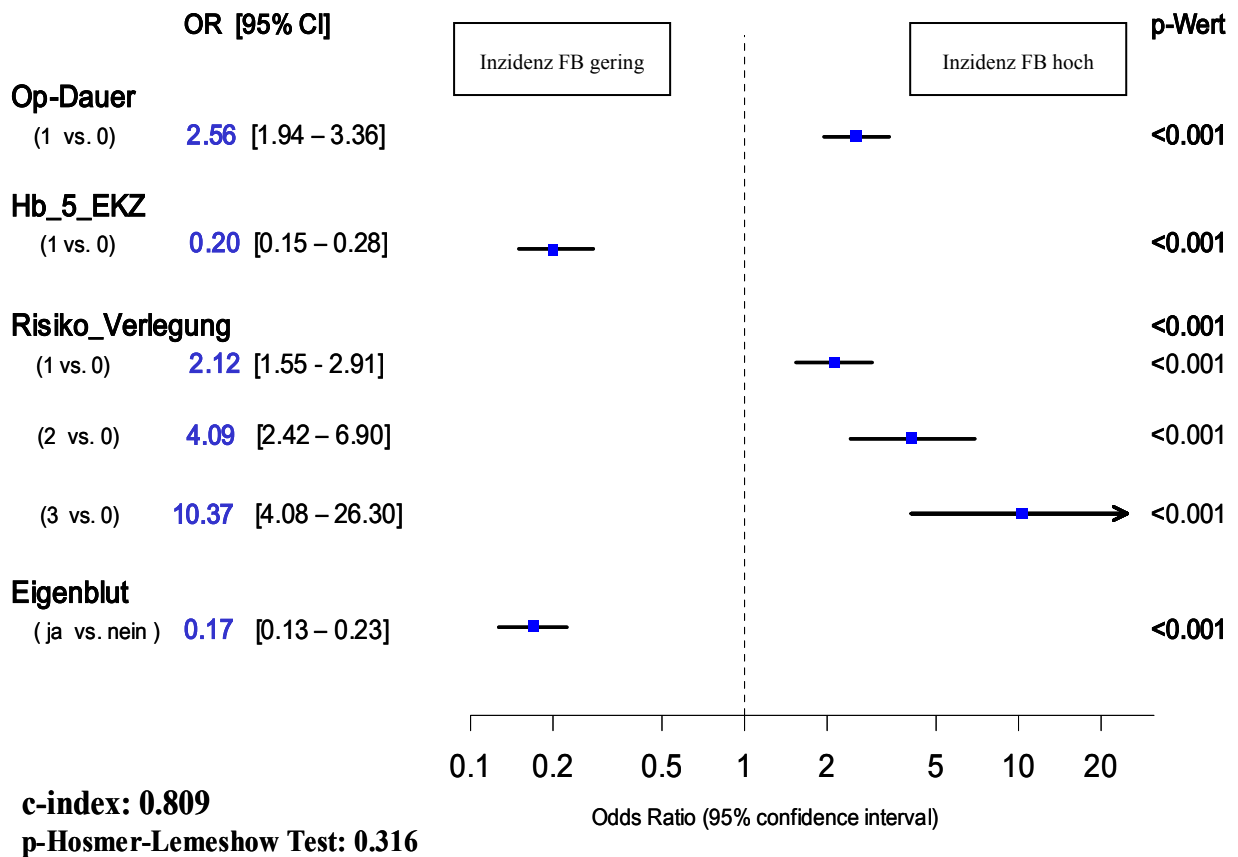


Abbildung 11: Forest plot zur Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regression (FB ja/nein) mit Matched-Pairs (Modell 5 in Regressionstabelle)

**Erklärung der Variablen:**

OP Dauer > 240Min. (1) vs. OP Dauer < 240Min. (0)

Hb nach 5Min. EKZ > 80g/l (1) vs. Hb nach 5Min. EKZ < 80g/l (0)

Risikoscore bei Verlegung:

4-6 vs. 0-3

7-9 vs. 0-3

>9 vs. 0-3

Eigenblutspende ja vs. Eigenblutspende nein



#### 4.4.2.1 Nicht-adjustierte Regressionsanalyse (Modell 1)

In diesem Modell wurden nur die Variablen mit in die Berechnungen einbezogen, die einen Einfluss auf den Fremdblutverbrauch nehmen. Störvariablen wurden außer Acht gelassen. Folgende Variablen wurden ins Modell mitaufgenommen (alle Größen signifikant):

EBS (j/n), Diabetes (j/n), EKZ-Dauer (Min.), OP-Dauer (Min.), Hb nach 5 Min. EKZ, Aprotinin ( $1 \times 10^6$  KIU), Risikoscore bei Verlegung.

Die logistische Regressionsanalyse (siehe Tab. 22) zeigt, dass Eigenblutpatienten gegenüber den Nicht-Spendern eine 8-fach höhere Chance haben eine Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate zu vermeiden. Das Risiko für Diabetiker eine Fremdbluttransfusion zu erhalten ist um 1,4 höher als bei Nicht-Erkrankten. Dauert eine EKZ länger als 100 Min., erhöht sich das Risiko auf Fremdblut um 1,7. Dauert die OP länger als 240 Min., erhöht sich das Risiko ebenfalls um 1,7. Patienten mit einem Hb-Wert größer 80 g/l (nach 5 Min. EKZ) haben eine 5,9-fach höhere Chance ohne Fremdblut auszukommen als Patienten mit einem Hb-Wert kleiner als 80g/l. Zum Risiko bei Verlegung ist jeweils der Vergleich zur Referenzkategorie bestimmend, z.B. wächst das Risiko auf eine allogene Transfusion in der Risikogruppe 4-6 im Vergleich zur Gruppe mit einem Risiko von 0-3 um den Faktor 2,4. Patienten, denen während der OP 4-6  $10^6$  KIU Aprotinin verabreicht wurde, haben gegenüber der Referenzkategorie mit Aprotinin 0-3  $10^6$  KIU eine 1,8-fach höhere Chance Fremdblut zu vermeiden.

Die lineare Regressionsanalyse zeigt, dass eine präoperative EBS mit einem verminderten Fremdblutverbrauch einhergeht. Eigenblutpatienten haben einen um 0,99 (um 247,75 ml, falls man annimmt: 1 Konserve entspricht 250 ml) geringeren Verbrauch an allogenen Transfusionen als Nicht-Spender. Diabetiker erhalten im Mittel um 0,21 (53,25 ml) weniger Fremdblut als Patienten, die nicht an Diabetes erkrankt sind. Eine um eine Minute längere EKZ-Dauer führt zu einem um 0,013 (3,25 ml) höheren Fremdblutverbrauch, eine um eine Minute längere OP-Dauer zu einem um den Faktor 0,007 (1,75 ml) höheren Verbrauch. Eine Zunahme des Hb-Werts nach 5 Min. EKZ um 1 g/l ergibt einen um 0,038 (9,5 ml) geringeren Fremdblutverbrauch. Mit jeder verabreichten Einheit ( $1 \times 10^6$  KIU) Aprotinin sinkt der Verbrauch an allogenen Transfusionen um 0,13, d.h. um 32,5 ml. Patienten, die sich bei Verlegung von der Intensivstation in der Risikoscoregruppe 7-9 befinden, haben einen um 0,82 (um 204,75 ml) höheren Fremdblutverbrauch als Patienten in der Risikogruppe 0-3.

#### 4.4.2.2 Adjustierte Regressionsanalyse (Modell 2)

Hierbei wurde als Adjustierung nicht der Propensity Score herangezogen, sondern alle in ihm zusammengefassten Variablen als einzelne Größen mit ins Regressionsmodell gebracht. In Tab. 22 und 23 sind also auch alle Variablen, die für die Erstellung des Propensity Scores verwendet wurden, aufgeführt.

In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich für einen Diabetes ein nicht-signifikanter Wert ( $p=0,090$ ). Die Variable wurde deshalb nicht berücksichtigt. Eigenblutspender haben eine 9-fach höhere Chance ohne Fremdbluttransfusion auszukommen als Nicht-Spender. Mit einer länger als 100 Min. dauernden EKZ steigt das Risiko eine allogene Transfusion zu erhalten um 1,4, mit einer länger als 240 Min. dauernden OP um 2,2. Ein Patient der nach 5 Min. EKZ einen Hb-Wert größer 80 g/l aufweist, hat eine 2,4-fach höhere Chance eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden als ein Patient, dessen Hb-Wert unter 80 g/l liegt. Eine Verabreichung von  $4-6 \times 10^6$  KIU Aprotinin führt (im Vergleich zur Referenzkategorie mit Aprotinin  $0-3 \times 10^6$  KIU) zu einer 1,5-fach höheren Chance Fremdblut zu umgehen. Wird dagegen mehr als  $9 \times 10^6$  KIU Aprotinin verabreicht, steigt wiederum das Risiko auf eine allogene Transfusion um 1,2.

Im linearen Modell erwies sich eine Diabeteserkrankung als nicht-signifikante Größe ( $p=0,275$ ) und wurde damit von weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Eine präoperative EBS bewirkt in diesem Modell einen um den Faktor 0,8 (203,5 ml) geringeren Verbrauch an allogenen Transfusionen. Für EKZ-Dauer und OP-Dauer ergeben sich gleiche Werte wie in Modell 3 und 4 (siehe dort). Ein um 1 g/l höherer Hb-Wert nach 5 Min. EKZ führt zu einem um 0,02 (4,5 ml) niedrigeren Fremdblutverbrauch. Der Effekt hier fällt in den anderen Modellen deutlich höher aus. Patienten in Risikogruppe 3-6 haben einen um 0,28 (69 ml) höheren Verbrauch an allogenen Transfusionen als Patienten in der Referenzgruppe mit Risikoscore 0-3.

#### 4.4.2.3 Propensity Score als Kovariable (Modell 3)

Es erwiesen sich alle eingebrachten Variablen als signifikant bezüglich des Endpunktes Fremdblut ja/nein. Laut den Berechnungen (siehe Tab. 22) haben Eigenblutpatienten gegenüber Nicht-Spendern eine 7-fach höhere Chance Fremdblut zu vermeiden. Das Risiko eine allogene Transfusion zu erhalten ist für Patienten mit Diabeteserkrankung um 1,4 höher als bei Nicht-Erkrankten. Eine über 100 Min. dauernde EKZ erhöht das Risiko auf Fremdblut um 1,5 eine länger als 240 Min. dauernde OP um den Faktor 1,9. Patienten mit einem Hb-Wert größer 80g/l (nach 5 Min. EKZ) haben eine 5,6-fach höhere Chance Fremdblut zu vermeiden als Patienten mit einem Hb-Wert kleiner als 80g/l. Das Risiko auf eine allogene Transfusion in der

Risikoscoregruppe 7-9 (bei Verlegung) wächst im Vergleich zur Gruppe mit einem Risiko von 0-3 (Referenzgruppe) um den Faktor 2,8. Patienten, denen während der OP  $4-6 \times 10^6$  KIU Aprotinin verabreicht wurde, haben eine 1,9-fach höhere Chance Fremdblut zu vermeiden gegenüber der Referenzkategorie mit Aprotinin  $0-3 \times 10^6$  KIU.

In vorliegendem Datensatz nimmt eine Diabeteserkrankung ( $p=0,086$ ) der linearen Regressionsanalyse zufolge keinen Einfluss auf die Höhe des Fremdblutverbrauchs. Eine präoperative Eigenblutspende ist assoziiert mit einem verminderten Fremdblutverbrauch. Bei Eigenblutpatienten verringert sich der Verbrauch an allogenen Erythrozytenkonzentraten um 0,85 Einheiten, also um 212 ml (angenommen 1 Konserve entspricht genau 250ml). Mit jeder Minute zusätzlicher EKZ-Dauer steigt der Fremdblutverbrauch im Mittel um 0,013 (3,25 ml) an, mit jeder Minute zusätzlicher OP-Dauer um 0,008 (2 ml). Mit jedem g/l mehr Hämoglobin nach 5 Min. EKZ sinkt der Verbrauch an allogenen Transfusionen um 0,04 (10,25 ml). Ein Anstieg der Aprotininverabreichung um eine Einheit ( $1 \times 10^6$  KIU) verringert den Fremdblutverbrauch im Mittel um den Faktor 0,12, also um 30,5 ml.

#### 4.4.2.4 Quintilenbildung (Stratifizierung) (Modell 4)

Der Datensatz wurde über den Propensity Score in fünf gleich große Gruppen aufgeteilt. Die Wahrscheinlichkeit eine EBS zu erhalten nahm von der ersten zur fünften Quintile zu. Bei der logistischen Regressionsanalyse erwiesen sich ebenfalls alle eingebrachten Variablen als signifikante Größen. Es ergibt sich für Eigenblutpatienten verglichen mit Nicht-Spendern eine 7-fach höhere Chance eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden (denselben Wert liefert das oben aufgeführte Modell mit dem Propensity Score als Kovariable). Man beachte, dass die Quintile 2 bis 5 jeweils in Referenz zur ersten gesetzt wurden. So haben beispielsweise Patienten in Quintile 2 eine 1,3-fach höhere Chance auf Fremdblut im Vergleich zu Quintile 1. Für die anderen Variablen liefert das Quintilen-Modell dem obigen (Modell 3) nahezu identische Werte (siehe Tab. 22).

Mit einem p-Wert von 0,12 hat eine Diabeteserkrankung in der linearen Regressionsanalyse keinen Einfluss auf die Höhe des Fremdblutverbrauchs und wurde somit ausgeschlossen. Bei Eigenblutpatienten reduziert sich im Vergleich zu Nicht-Spendern der Fremdblutverbrauch um 0,84 Konserven, also um 210,5 ml. Eine Erhöhung des Hb-Werts um 1g/l führt zu einem im Mittel um den Faktor 0,041 (um 10,25 ml) verringerten Fremdblutverbrauch. Eine Zunahme der EKZ-Dauer um eine Minute steigert den Verbrauch an allogenen Transfusionen um 0,013 (3,25 ml), eine Zunahme der OP-Dauer um 0,008 (2ml). Jede Einheit mehr verabreichtes Aprotinin (1

x 10<sup>6</sup> KIU) während der OP verringert den Fremdblutverbrauch um den Faktor 0,13, also um 32 ml. Patienten in Quintile 2 haben im Mittel einen um 0,43 (108,25 ml) geringeren Fremdblutverbrauch als Patienten in Quintile 1 (Referenzkategorie).

#### 4.4.2.5 Matching (Matched Pairs) (Modell 5)

Es wurden über den Propensity Score für 1.041 Eigenblutspender passende Nicht-Spender gefunden, d.h. 58% der Eigenblutpatienten konnten erfolgreich über das „greedy-matching“-Verfahren gematched werden. Tab. 24 zeigt anhand einiger perioperativer Daten wie durch das Matching Unterschiede zwischen Eigenblutpatienten und Nicht-Spendern justiert wurden und die beiden Gruppen so hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit Eigenblut zu spenden vergleichbar wurden.

Tabelle 24: Perioperative Daten von Eigenblutspendern und Nicht-Spendern vor und nach dem Matching-Prozess

	VOR Matching (gesamtes Kollektiv)		NACH Matching	
	<i>EBS</i>	<i>keine EBS</i>	<i>EBS</i>	<i>keine EBS</i>
<b>Alter (Jahre)</b>	58 ± 13	65 ± 13	61 ± 11	60 ± 14
<b>Geschlecht (% weibl.)</b>	27%	33%	28%	28%
<b>Gewicht (kg)</b>	78 ± 13	76 ± 14	78 ± 13	78 ± 15
<b>Diabetes</b>	15%	23%	18%	18%
<b>präoperativer Risikoscore</b>	2 ± 2	3 ± 2	2 ± 2	2 ± 2
<b>Hb-Wert präop. (g/l)</b>	131 ± 13	137 ± 14	132 ± 13	131 ± 17
<b>Hb-Wert nach 5 Min. EKZ (g/l)</b>	77 ± 13	81 ± 14	77 ± 12	79 ± 13
<b>OP-Dauer (Min.)</b>	234 ± 79	240 ± 77	238 ± 76	239 ± 82
<b>EKZ-Dauer (Min.)</b>	99±40	102 ± 43	101 ± 40	102 ± 44
<b>Patienten mit FB</b>	12%	44%	13%	41%
<b>Anzahl allogener EKs</b>	0,42 ± 2,72	1,48 ± 3,26	0,40 ± 3,0	1,13 ± 2,86

In diesem Modell (Matching anhand des Propensity Scores) erwiesen sich in der logistischen Regressionsanalyse eine Diabeteserkrankung mit  $p=0,076$ , die EKZ-Dauer mit  $p=0,169$  und eine Verabreichung von Aprotinin mit  $p=0,066$  als nicht-signifikante Parameter bezüglich der Zielgröße Fremdblut (j/n). Eigenblutpatienten haben verglichen mit Nicht-Spendern eine 6-fach höhere Chance eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden. Mit einer länger als 240 Min. dauernden OP steigt das Risiko Fremdblut zu bekommen, diesem Modell zufolge, sogar um den Faktor 2,6. Patienten mit einem Hb-Wert größer 80 g/l nach 5 Min. EKZ haben eine 5-fach höhere Chance die Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate zu umgehen. Das Risiko eine Fremdbluttransfusion zu erhalten wächst in der Risikoscoregruppe 7-9 (bei Verlegung) im Vergleich zur Gruppe mit einem Risiko von 0-3 um den Faktor 4,1.

Die lineare Regression ergab nicht-signifikante Werte für eine Diabeteserkrankung ( $p=0,529$ ), die OP-Dauer ( $p=0,224$ ) und für eine Verabreichung von Aprotinin während der OP ( $p=0,445$ ), so dass nur der gemeinsame Einfluss der übrig gebliebenen Variablen ins multivariate lineare Modell aufgenommen wurden. Bei Eigenblutspendern reduziert sich im Vergleich zu Nicht-Spendern die Anzahl allogener Transfusionen sogar um 0,98 Konserven, d.h. sie erhalten 245,5 ml weniger Fremdblut. Mit jeder zusätzlichen Minute EKZ erhöht sich der Verbrauch von Fremdblut um 0,02, also um 5 ml. Jedes g/l mehr an Hämoglobin senkt den Verbrauch an allogenen Erythrozytenkonzentrat um 0,04 Konserven, d.h. um 10 ml.

#### **4.4.3 Vergleich der statistischen Auswertungen**

Alle drei Propensity-Score-Modelle, sowie die herkömmlichen Regressionsanalysen (Modelle 1 und 2 in Tab. 22 und 23) belegen, dass eine präoperative EBS mit einem verminderten Fremdblutverbrauch assoziiert ist. Ein Vergleich der Odds Ratio für eine EBS zeigt, dass Eigenblutspender im Vergleich zu Nicht-Spendern in allen Modellen eine höhere Chance haben eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden (7-fach für Propensity Score als Kovariable und für Quintile bzw. 6-fach für Matching). Nicht-adjustiert bzw. adjustiert (aber ohne Propensity Score) ergibt sich ein noch höherer Wert mit einer 8-fach bzw. 9-fach höheren Chance für Eigenblutpatienten ohne Fremdblut auszukommen.

Stellt man die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen hinsichtlich des Fremdblutverbrauchs gegenüber, so erkennt man, dass Eigenblutpatienten im Mittel einen um 0,85 bzw. 0,84 bzw. 0,98 Einheiten geringeren Verbrauch an allogenen Transfusionen aufweisen. Bei der nicht-adjustierten bzw. adjustierten Berechnung (Modell 1 und 2) liegt der Fremdblutverbrauch bei

Eigenblutspendern um 0,99 bzw. 0,81 Einheiten unter dem der Nicht-Spender. Die Eigenblutpatienten erhalten also je nach Modell zwischen 204 – 248 ml weniger Fremdblut als Nicht-Spender (falls man annimmt: 1 Konserve entspricht 250 ml).

Insgesamt gesehen schätzen die unterschiedlichen Modelle den Einfluss der jeweiligen Größe sehr ähnlich ein. Modell 3 und 4 liefern nahezu identische Werte. In der linearen Regressionsanalyse fällt auf, dass im adjustierten Modell (Modell 2) jedes g/l mehr Hb nach 5 Min. EKZ nur zu einer Verringerung des Fremdblutverbrauchs um 0,018, d.h. um 4,5 ml führt. Im Gegensatz dazu liefern die anderen Modellen 9,5 – 10,25 ml. Die logistische Regressionsanalyse ergibt für einen Hb-Wert über 80 g/l (nach 5 Min. EKZ) in Modell 2 nur eine 2,4-fach höhere Chance Fremdblut zu vermeiden, im Gegensatz zu den anderen Modellen mit 5- bis 5,9-fach höherer Chance. Die Ergebnisse variieren auch für die OP-Dauer (> bzw. < 240 Min.) von einem 1,7- bis 2,6-fach höheren Risiko auf Fremdblut.

Im dritten und vierten Modell lässt sich für eine Diabeteserkrankung zwar ein signifikanter Einfluss auf die Inzidenz einer allogenen Transfusion finden, jedoch spielt diese Variable keine Rolle hinsichtlich der Anzahl an Fremdbluttransfusionen. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis erwies sich im Modell der Matched-pairs ein Diabetes mellitus weder im Hinblick auf die Inzidenz, noch hinsichtlich der Höhe des Fremdblutverbrauchs als signifikanter Parameter. Genauso wenig hat nach dieser Berechnung die EKZ-Dauer oder eine Verabreichung von Aprotinin einen Einfluss auf die Inzidenz einer allogenen Transfusion. Diesem Verfahren zufolge spielt die OP-Dauer und eine Aprotininverabreichung keine Rolle im Hinblick auf die Anzahl von Fremdbluttransfusionen.

Ein Vergleich der Vorhersagefähigkeit (c-Index, liegt normalerweise zwischen 0,5 und 1) der drei Propensity Score Modelle zeigt keine nennenswerte Unterschiede. Bei der Reliabilität ergibt sich jeweils ein p-Wert über dem kritischen Wert von 0,05; die Matched-Pairs-Methode spricht mit einem hohen p-Wert für eine gute Modellgüte, d.h. sie liefert die beste Anpassung.

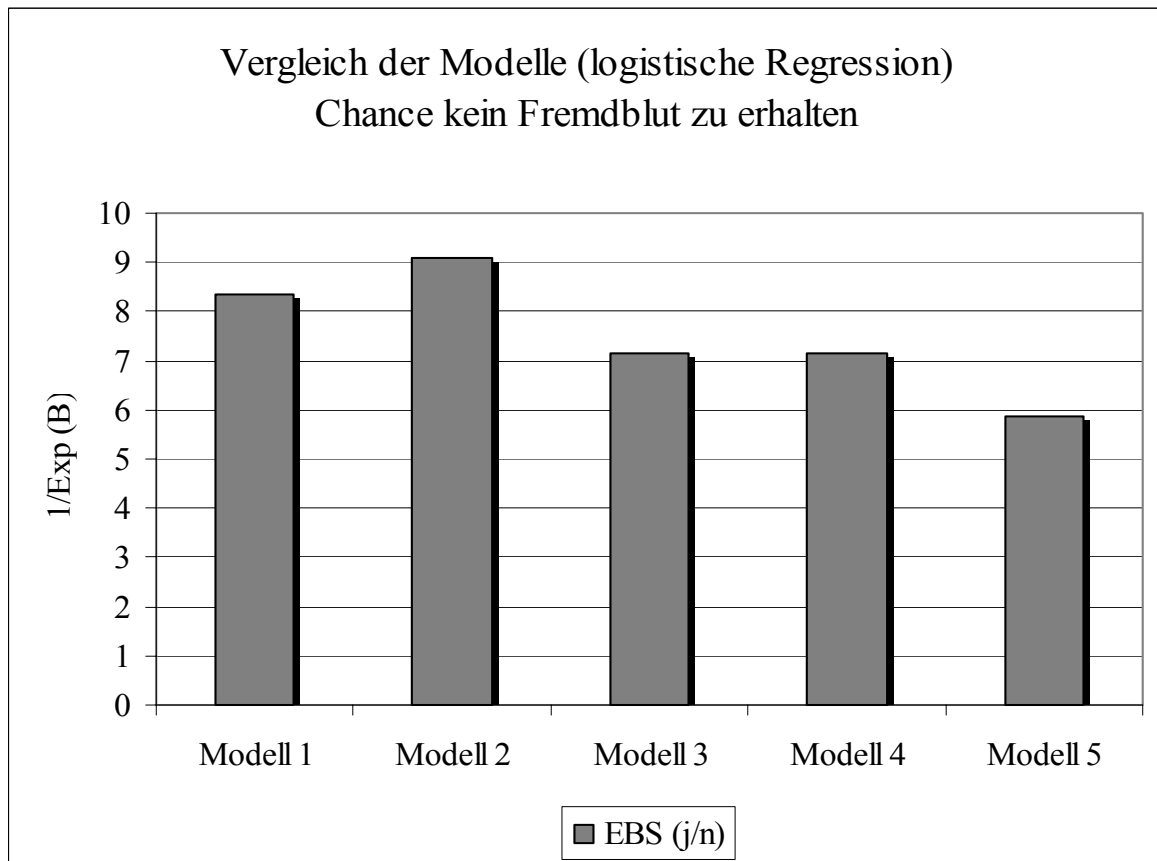


Abbildung 12: Graphischer Vergleich der drei Propensity Score Modelle hinsichtlich der Variable „Fremdblut ja/nein“. Dargestellt ist mit  $1/\text{Exp}(B)$  die Chance kein Fremdblut zu bekommen. Eigenblutpatienten haben gegenüber Nicht-Spendern eine 6- bis 9-fach höhere Chance eine allogene Transfusion zu vermeiden.

Modell 1 = ohne Adjustierung, Modell 2 = adjustiert, Modell 3 = Propensity Score als Kovariable, Modell 4 = Quintile, Modell 5 = Matched Pairs

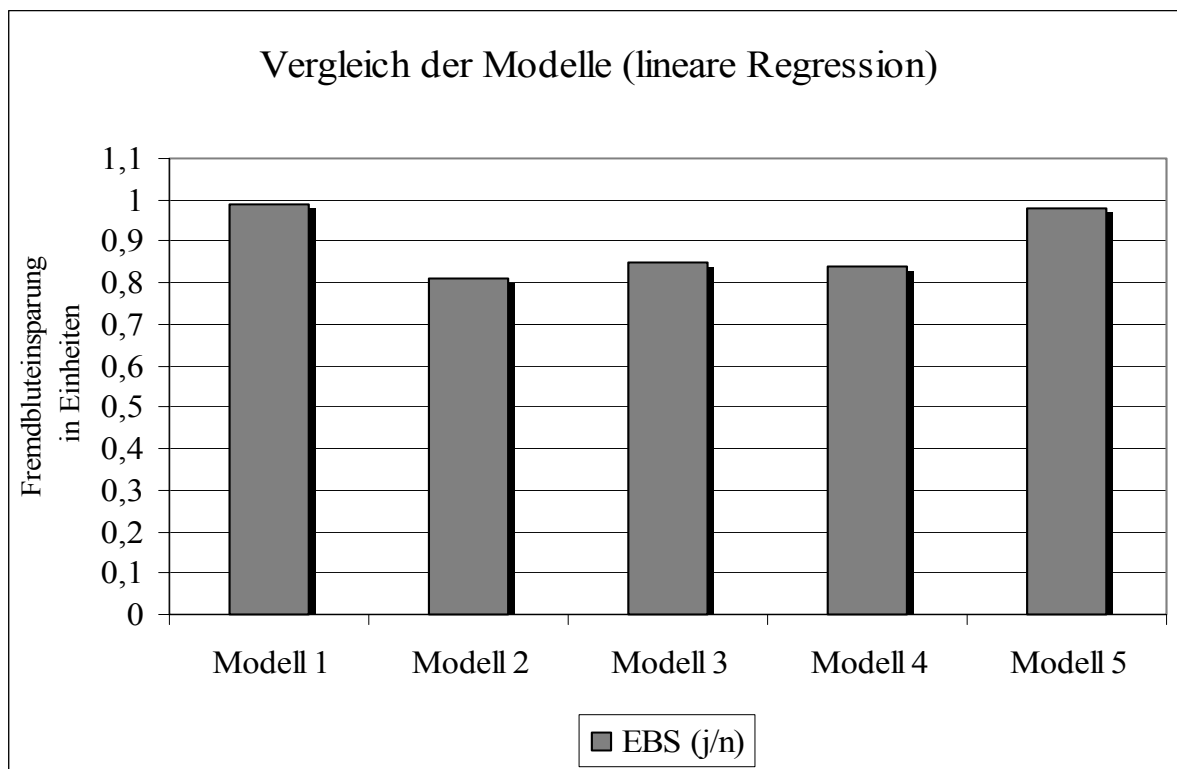


Abbildung 13: Graphischer Vergleich der drei Propensity Score Modelle hinsichtlich Anzahl allogener Transfusionen. Dargestellt ist für jedes Modell die errechnete Fremdbluteinsparung in Einheiten (unter der Annahme: 1 Konserve entspricht 250 ml). Bei Eigenblutspendern reduziert sich der Fremdblutverbrauch je nach Modell um 0,81 bis 0,99 Einheiten gegenüber den Nicht-Spendern.

Modell 1 = ohne Adjustierung, Modell 2 = adjustiert, Modell 3 = Propensity Score als Kovariable, Modell 4 = Quintile, Modell 5 = Matched Pair



Tabelle 25: Vergleich der drei Methoden, aufgelistet sind die nicht-signifikanten Parameter, 1 = ohne Adjustierung, 2 = adjustiert, 3 = Propensity Score als Kovariable, 4 = Quintile, 5 = Matched Pairs

<i>Modell</i>	<i>logistische Regression (FB j/n)</i> <i>Inzidenz allogener Transfusionen</i>	<i>lineare Regression (FB ges.)</i> <i>Anzahl allogener Transfusionen</i>
<b>1</b>	-	-
<b>2</b>	Diabetes	Diabetes
<b>3</b>	-	Diabetes
<b>4</b>	-	Diabetes
<b>5</b>	Diabetes, EKZ-Dauer, Aprotinin	Diabetes, OP-Dauer, Aprotinin

Tabelle 26: Modellgüte, Vergleich der drei Propensity Score Modelle hinsichtlich der c-Statistik und des Hosmer-Lemeshow Test

	<i>c-Index</i>	<i>Hosmer-Lemeshow</i> <i>Test (p-Wert)</i>
<b>Propensity Score</b>	0,808	0,119
<b>Quintile</b>	0,809	0,122
<b>Matched-pairs</b>	0,809	0,316

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Fremdbluteinsparung durch präoperative Eigenblutspende

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine präoperative EBS den Verbrauch an allogenen Transfusionen reduzieren kann und damit eine effektive Methode ist, Fremdblut bei herzchirurgischen Patienten einzusparen. Damit werden frühere Ergebnisse bestätigt (Dietrich, W., 2006; Dietrich, W., 1999; Forgie, M. A., 1998; Goodnough, L. T., 2005; Karkouti, K., 2003; Yoda, M., 2004). Es ließen sich in untersuchtem Zeitraum 1,1 Einheiten Fremdblut pro Patient durch insgesamt 3.990 Einheiten Eigenblut (durchschnittlich wurden  $2,22 \pm 0,76$  Einheiten gespendet) einsparen. Den Regressionsanalysen zufolge wiesen Eigenblutspender einen im Mittel um 0,84 bis 0,98 Einheiten (je nach Modell) geringeren Verbrauch an Fremdbluttransfusionen auf als Nicht-Spender. Außerdem bestand für Eigenblutspender eine signifikant niedrigere Inzidenz überhaupt allogene Transfusionen zu erhalten. Sie haben im Vergleich zu Nicht-Spendern eine um 6- bis 9-fach (je nach Modell) höhere Chance Fremdblut zu vermeiden. Die präoperative EBS führte auch nach Risikoadjustierung zu einer signifikanten Fremdbluteinsparung. Da alle drei Propensity Score-Modelle, wie auch die herkömmlichen Regressionsanalysen ohne Adjustierung und adjustiert sehr ähnliche Werte (und auch gleiche Vorzeichen) für die verschiedenen Variablen liefern, zeugen die Ergebnisse von hoher Konsistenz.

Obwohl Blut zur begrenzten Ressource geworden ist, wird einigen Studien zufolge weiterhin unangemessen und verschwenderisch damit umgegangen (Baele, P., 1994; Rubin, G. L., 2001). Dennoch ist es ein erklärtes Ziel in der Medizin (Weiskopf, R. B., 1996), den perioperativen Fremdblutverbrauch zu senken. Die präoperative EBS kann einen wesentlichen Beitrag zur Reduzierung des Fremdblutverbrauchs leisten (Kasper, S. M., 1995). Die Wirksamkeit der präoperativen EBS, definiert als die Reduktion von Fremdbluttransfusionen, konnte anhand kontrollierter Studien beispielsweise für die kolorektale Karzinomchirurgie, die orthopädische Knie- und Hüft-Endoprothetik und die Leberresektion bereits nachgewiesen werden (Karger, R., 2000). Forgie et al. (Forgie, M. A., 1998) führten eine Metaanalyse durch, worin sechs randomisierte und neun Kohortenstudien aus verschiedenen chirurgischen Bereichen untersucht und verglichen wurden. Alle Studien fanden eine statistisch signifikante Senkung der Fremdblutexposition bei Patienten, die präoperativ Eigenblut spendeten, verglichen mit Nicht-Spendern. Die Kritik war jedoch, dass Eigenblutpatienten generell häufiger transfundiert werden

(mit autologem und/oder allogenen Blut), was teils auf den niedrigeren mittleren Hämatokrit der Eigenblutspender, teils auf eine liberalere Transfusionspraxis zurückgeführt werden kann. Obwohl Patienten also, die sich für eine EBS entscheiden, erwiesenermaßen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit Fremdblut erhalten, weisen sie letztendlich höhere Gesamttransfusionsraten auf als Patienten, die kein Eigenblut spenden (Forgie, M. A., 1998; Henry, D. A., 2002). Dies gilt auch für vorliegende Studie. Eigenblutpatienten erhielten mit insgesamt (Eigenblut- und Fremdblutkonserven zusammengerechnet)  $2,25 \pm 2,94$  Einheiten EK signifikant ( $p < 0,05$ ) mehr Blutkonserven als Nicht-Spender ( $1,52 \pm 3,33$  EK). 90% der Eigenblutspender wurden autolog und allogenen transfundiert gegenüber nur 44% der Nicht-Spender. Die EBS bewirkt so laut Willburger et al. (Willburger, R. E., 2005) neben der Fremdbluteinsparung vor allem einen Anstieg der Transfusionswahrscheinlichkeit. Die Indikation zur intraoperativen Transfusion von Eigenblut scheint großzügiger gestellt zu werden, als dies für Fremdblut der Fall ist. Ein Grund für das liberalere Transfusionsverhalten bei Eigenblutspendern mag die Ansicht sein, dem Patienten werde nur die ihm durch die EBS fehlende Blutmenge zurückgegeben. Dabei wird außer Acht gelassen, dass die Erythropoese der Eigenblutpatienten schon während der Spendephase stärker stimuliert wird. Es gilt, dass die Indikation zur Eigenbluttransfusion genauso streng zu stellen ist wie die für Fremdblut. Die Eigenblutpatienten vorliegender Studie wiesen postoperativ im Vergleich zu den Nicht-Spendern ebenfalls signifikant höhere Hb-Werte auf. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch hier zuviel transfundiert wurde.

Dazu ist aber auch anzumerken, dass in der klinischen Praxis im Vergleich verschiedener Herzzentren kein einheitlicher Hämoglobinschwellenwert zur Transfusion auszumachen ist. Die Transfusionspraxis zwischen einzelnen Institutionen weist deutliche Unterschiede auf. Goodnough et al. (Goodnough, L. T., 1991) und Stover et al. (Stover, E. P., 1998) konnten in ihren jeweiligen Studien zeigen, dass für denselben Eingriff bei vergleichbarem Patientengut an verschiedenen Zentren die perioperative Transfusionsfrequenz und -menge erheblich variierte. Stover et al. untersuchten 2417 zufällig ausgewählte Patienten aus 24 Institutionen in den USA, mit dem Ergebnis, dass zwischen 27 – 92% der Patienten, je nach Institution allogenen transfundiert wurden. Daraus ist zu schließen, dass die Wahrscheinlichkeit eine Bluttransfusion zu erhalten weniger von der Art der Operation als vielmehr vom behandelnden Arzt (Baele, P., 1994) bzw. von der an der jeweiligen Klinik üblichen Handhabung abhängt. Dies gilt auch für die Transfusionspraxis in Deutschland (Dietrich, W., 1999).

Das Hauptziel der EBS ist die Vermeidung einer Fremdblutexposition bzw. eine Reduktion des Fremdblutbedarfs. Allerdings hängt die Effektivität der EBS aber auch entscheidend davon ab, wie hoch die Verwurfraten sind. Eigenblutpatienten spenden mehr Konserven, als letztendlich für

den bevorstehenden Eingriff benötigt werden, was häufig als Argument für die Unwirtschaftlichkeit der Methode verwendet wird. Teilweise kommt es bei der EBS zu Verwurfraten von bis zu 50%, da die entnommene Menge an Blut das Mittel der routinemäßig benötigten übersteigen soll, um eine zusätzliche Fremdbluttransfusion zu vermeiden (Vanderlinde, E. S., 2002). Einer Mitteilung des „Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung“ zufolge „betrug in den Jahren 1999-2001 der Anteil präoperativ entnommener autologer Erythrozytenpräparate an der Gesamtherstellung in Deutschland konstant um 4% (ca. 180.000/Jahr); der Gesamtverfall (Verfall bei Herstellung plus Verfall infolge nicht erforderlicher Transfusion) lag zwischen 29 und 36% (zum Vergleich: Gesamtverfall allogener EK 6%) - d.h. rund 60.000 oder ein Drittel aller entnommenen autologen Erythrozytenpräparate wurden nicht transfundiert.“ (Hämotherapie, A. E. z. a., Sitzung vom 17.03.05). Wenn aber wie gefordert, bei einer 10%-igen Transfusionswahrscheinlichkeit präoperativ Blut gespendet werden soll, müssten 90% der Konserven verworfen werden. Demzufolge ist eine Verwurfrate von 29 bis 36%, wie sie oben genannt ist, eigentlich als sehr gut anzusehen.

Die Verwurfraten lassen sich minimieren durch eine möglichst genaue präoperative Einschätzung des Transfusionsbedarfs und eine optimale Organisation der EBS-Abteilung. Außerdem sollte das EBS-Programm auf das jeweilige Krankenhaus, die Patientenpopulation bzw. die OP-Art zugeschnitten sein (Dietrich, W., 2005). Eine Optimierung der Gegebenheiten ist über die Jahre auch am DHM erfolgt.

## **5.2 Propensity Score**

Die Anzahl an Veröffentlichungen aus einer Medline-Suche, in denen der Begriff „Propensity Score“ auftaucht ist über die letzten Jahre stark gestiegen. Das Modell des Propensity Scores ist ungefähr 20 Jahre alt, doch wird es noch nicht all zu lange in medizinischen Studien verwendet. Der Propensity Score wurde von Rosenbaum und Rubin (1983) als eine alternative Methode eingeführt, Behandlungseffekte zu bestimmen, wenn die Gruppenzugehörigkeit eines Patienten bzw. die Entscheidung für eine Behandlung nicht randomisiert erfolgen kann, aber möglichst frei von Störgrößen sein soll. In vorliegender Studie bestand die Problematik darin, dass Eigenblutpatienten in der Regel gesünder sind und ein geringeres Transfusionsrisiko mit sich bringen als Nicht-Spender. Morbidere Patienten, die sich in einem schlechten Zustand befinden, unterziehen sich natürlich eher weniger einer präoperativen EBS als „spendetaugliche“ Patienten. Genau dies ist die Kritik an der EBS, dass nur „Gesunde“ zur Spende herangezogen werden,

„Kranke“ aber eben nicht. Es wurden deshalb zur Adjustierung drei Propensity Score Modelle herangezogen.

Der Propensity Score ist eine Möglichkeit unweigerlich auftretende Verzerrungen einer Beobachtungsstudie zu reduzieren. Das heißt, mögliche systematische Fehler (Bias) sollen so minimiert werden. Die Idee dahinter ist, dass man die vielen Störgrößen einer Studie zu einer nach Rosenbaum und Rubin definierten „Funktion dieser Kovariaten“ (genannt „Propensity Score“) zusammenfasst. Die beiden Patientengruppen (also die Behandelten und die Nicht-Behandelten) weisen möglicherweise bezüglich ihrer beobachteten Kovariaten unter sich große Unterschiede auf. Eben diese Differenzen können zu einer verzerrten Schätzung des Behandlungseffektes führen. Selbst klassische Adjustierungen bei Kovarianzanalysen sind ungeeignet diesen Bias auszuschalten. Der Propensity Score, definiert als die angenommene Wahrscheinlichkeit eine Behandlung zu erhalten - in unserem Fall die Eigenblutspende (siehe 3.4 Statistische Methoden) - ist ein Versuch die Kovariaten in den zwei betrachteten Gruppen auszugleichen und somit Verzerrungen zu minimieren. Letztendlich ist der Propensity Score das Ergebnis eines multivariablen Risikomodells für das Ereignis „Behandlung“. Er wird gebildet, indem man eine Vorhersage macht, ob ein Patient für die eine oder andere Behandlung in Frage kommt. In vorliegender Studie wäre dies die EBS. Das heißt, unterzieht ein Patient sich einer EBS oder nicht und welche Faktoren bestimmen dieses Ereignis. So erhält jeder Patient im Datensatz einen errechneten Propensity Score, welcher für ihn die vorhergesagte, auf seinen individuellen Kovariaten basierende Wahrscheinlichkeit wiedergibt, präoperativ Eigenblut zu spenden. Durch die Anwendung eines Propensity Scores wird die Nicht-Randomisierung der präoperativen EBS überhaupt erst berücksichtigt. Dadurch wird der Versuch unternommen, den Zusammenhang verschiedener Parameter mit einer EBS möglichst unverzerrt zu schätzen, wobei jedoch nur bekannte Variablen eingeschlossen werden können. (Blackstone, E. H., 2002; Braitman, L. E., Rosenbaum, P.R., 2002; Bybee, K. A., 2005; D'Agostino, R. B., Jr., 1998; Drake, C., 1995; Grunkemeier, G. L., 2002; Karthik, S., 2003; Marti, H., 2005; Rubin, D. B., 1997)

Propensity Scores können auf verschiedene Art und Weise bei einer Analyse eingesetzt werden. Die gebräuchlichsten Methoden sind Matching, Stratifizierung (auch Subklassifizierung genannt) und Regressionsadjustierung. Jedes dieser Verfahren ist eine mögliche Art eine Adjustierung durchzuführen. Dies erfolgt entweder vor (Matching und Stratifizierung) oder während (Stratifizierung und Regressionsadjustierung) man den Behandlungseffekt berechnet. Bei jeder dieser Methoden wird der Propensity Score auf demselben Weg berechnet, dann aber auf unterschiedliche Weise angewandt. Bei der Stratifizierung werden Probanden entsprechend ihrer

Merkmale in Gruppen zusammengefasst. Nachdem man die Gruppen definiert hat, können Fälle und Kontrollen, die sich in derselben Schicht befinden, direkt miteinander verglichen werden. Das Matching ist eine verbreitete Methode basierend auf Kovariablen, die man zwecks Bias kontrollieren möchte, zu jedem Fall eine Kontrolle zu finden (D'Agostino, R. B., Jr., 1998).

In vorliegender Studie wurde der Propensity Score einmal als Kovariate - neben den den Fremdblutverbrauch bestimmenden Variablen - hinzugezogen, als zweites zur Quintilenbildung (fünf Gruppen) und zuletzt als Matchingschlüssel verwendet.

Der Propensity Score wurde anhand ausgewählter, eine EBS beeinflussender Variablen in einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Eben diese Variablen wurden im zweiten Schritt der Analyse, bei der Einflussnahme auf den Fremdblutverbrauch nicht noch einmal berücksichtigt, obwohl die Variable „Geschlecht“ beispielsweise, zweifelsohne sowohl einen Einfluss auf die EBS, wie auch auf den Fremdblutverbrauch nimmt. Es wurde angenommen, dass die EBS-Variablen sozusagen versteckt im Propensity Score in die Analyse des Fremdblutverbrauchs mit einfließen.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang folgendes: Falls Schlüsselkovariaten zu Beginn nicht mit in das Propensity Score Modell einfließen, ergibt sich im Ergebnisteil möglicherweise eine ganz erhebliche Verzerrung. Andererseits erhält man eine sehr ungenaue, vielleicht sogar verzerrte Schätzung des Behandlungseffektes, wenn alle eruierten Kovariablen miteinbezogen werden. Genau hier liegt das Problem des Propensity Score-Modells. In vorliegender Studie wurden die Einflussgrößen basierend auf klinischer Erfahrung festgelegt, was von vorn herein eine Verzerrung verursachen mag (siehe 5.6 Limitationen). Ein weiteres Problem besteht darin, dass beim Errechnen des Propensity Scores durch fehlende Angaben zu bestimmten Variablen, die zur Erstellung verwendet werden, sehr viele Fälle nicht berücksichtigt werden können. In vorliegender Studie konnte immerhin für 8.463 Patienten (78%) ein Propensity Score errechnet werden.

Nachdem das Konzept des Propensity Scores sich in der Literatur zu einer sehr beliebten Methode für die Analyse retrospektiver Studien entwickelt hat, hier einige Beispiele: Karkouti et al. (Karkouti, K., 2005) untersuchten beispielsweise anhand einer über den Propensity Score gematchten Fall-Kontroll Studie den Einsatz von Recombinant factor VIIa (rF-VIIa) bei schwer zu bewältigendem Blutverlust nach einem herzchirurgischen Eingriff. Die Methode des Matchings wird dabei sehr genau erläutert. Die hier beschriebene Methodik des Matchings diente vorliegender Arbeit als Vorlage. Derselbe Autor verglich ebenfalls in einer Propensity Score Fall-Kontroll Studie die Verwendung von Aprotinin und Tranexamsäure bei herzchirurgischen Patienten mit „high-transfusion-risk“ (Karkouti, K., 2006).

Mangano et al. (Mangano, D. T., 2006) veröffentlichten eine Studie zum Risiko bei der Anwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie. Auch hier wurde eine „Propensity Score Adjustierung“ vorgenommen. Aus der Methodik dieser Studie ist leider nicht klar ersichtlich, weder wie der Propensity Score angewandt wurde noch anhand welcher Variablen der Propensity Score überhaupt errechnet wurde.

Fraglich bleibt, welche Anwendungsweise des Propensity Scores am ehesten geeignet ist einen Bias zu minimieren. Die Methode des Matchings liefert im Hosmer-Lemeshow Test mit  $p=0,316$  die beste Modellgüte. In dem Prozess des Matching konnten aber nur 58% der Eigenblutspender berücksichtigt werden. Da in vorliegender Studie alle drei angewandten Modelle (siehe Tab. 22 und 23 Modelle 3-5) annähernd identische Ergebnisse liefern, scheinen die Vorgehensweisen gleichwertig zu sein. Hinzu kommt, dass nur minimale Unterschiede zu den herkömmlichen, multivariaten Regressionsanalysen - sei es mit oder ohne Adjustierung (Modelle 1 und 2) - zu erkennen sind, so dass der Nutzen eines errechneten Propensity Score Modells also dahingestellt sei. Das wesentliche Argument für den Propensity Score ist, dass man Störvariablen berücksichtigen will, um die Effekte der interessierenden Einflussgrößen richtig zu schätzen. Ob die Confounder aber nun einzeln wie im herkömmlichen Modell (Modell 2) oder eben zusammengefasst in Form des Propensity Scores berücksichtigt werden, scheint in vorliegender Arbeit gleichgültig zu sein. Wenn sich die Ergebnisse also nicht unterscheiden, besteht der einzige Vorteil des Propensity Scores wohl in der Datenreduktion. Letztendlich lässt sich eine Randomisierung in Studien ohnehin nicht ersetzen. Für vorliegende Fragestellung zeigt sich durch die fünf Modelle eine hohe Konsistenz der Ergebnisse.

## **5.3 Analyse des perioperativen Verlaufs**

### **5.3.1 Klinische Parameter**

Die präoperativen Hb-Werte lagen bei den Eigenblutpatienten in unserer Studie mit im Mittel  $131 \pm 13$  g/l zwar unter denen der Nicht-Spender ( $137 \pm 17$  g/l), jedoch nicht außerhalb des physiologischen Bereichs. Interessanterweise wiesen die Eigenblutspender postoperativ tendenziell höhere Hb-Werte auf als Patienten in der Kontrollgruppe. Zum einen kann eine gewisse Stimulation der Erythropoese durch die präoperative Spendeperiode und ein erhöhter Anteil juveniler Erythrozyten, die nicht so schnell der Mauserung zum Opfer fallen, angenommen werden. Zum anderen legt die Tatsache, dass die untersuchten Eigenblutpatienten bei Ankunft auf der Intensivstation höhere Hb-Werte als Nicht-Spender aufwiesen, nahe, dass die

Eigenblutspender „übertransfundiert“ wurden bzw. dass sie freizügiger eine Transfusion erhielten. Das Problem liegt hierbei darin, dass zwar allgemeingültigen Richtlinien zur Transfusionspraxis existieren (z.B. ASA, BÄK-Leitlinie), diese jedoch in der Praxis nicht eingehalten werden. Eine bereitgestellte Eigenblutkonserve etwa, mag freizügiger transfundiert werden als dies für Fremdblut der Fall wäre. Fakt ist, dass Transfusionsschwellen stark variieren, in Abhängigkeit von Land, Zentrum, behandelndem Arzt, etc., was die Möglichkeit einer unterschiedlichen Transfusionspraxis zwischen Eigenblutspendern und Nicht-Spendern mit sich bringt. Cushner et al. (Cushner, F. D., 2005) sind der Meinung, eine präoperative EBS erhöhe das Risiko einer Anämie vor einem Eingriff, was dann eine größere Transfusionswahrscheinlichkeit zur Folge hat, mit all ihren Risiken. Wie bereits oben erwähnt befanden sich die präoperativen Hb-Werte unserer Eigenblutpatienten nie im anämischen Bereich. Eine bereits präoperativ erfolgte Stimulation der Hämatopoese resultiert in einer frühen Retikulozytose und Blutregeneration in der postoperativen Phase, wobei die Rate der Erythropoese hauptsächlich vom Hämatokrit nach der Spende und der Verfügbarkeit von Eisen abhängt (Lorentz, A., 2001). Beide Werte unserer Patienten waren nie außerhalb des physiologischen Bereichs. Über die Jahre hinweg wurde die Eisensubstitution während der Spendephase am DHM konsequenter durchgeführt. Interessanterweise zeigen Patienten mit 4 x EBS ca. zwei Wochen präoperativ höhere Hb-Werte als Patienten mit 2 x oder 3 x EBS (siehe Abb. 6). Dies mag auf mehr Eisen und eine gesteigerte Stimulation der Hämatopoese zurückzuführen sein.

Eigenblutpatienten sind im Mittel etwas jünger, häufiger männlichen Geschlechts und öfter in einem niedrigeren NYHA-Stadium als die Nicht-Spender. Auch weisen sie einen deutlich niedrigeren präoperativen Risikoscore auf. Im Vergleich zu den Nicht-Spendern befanden sich bei den Eigenblutpatienten mehr Patienten in Stadium II der NYHA-Klassifikation, wogegen der Großteil der Nicht-Spender in Stadium III vertreten war. Dies ist verständlich, denn je morbider ein Patient ist, desto weniger wahrscheinlich kommt er für eine EBS in Betracht.

Eigenblutpatienten boten eine kürzere OP-, EKZ- und Beatmungsdauer und hatten zudem einen geringeren Gesamtblutverlust als Patienten in der Kontrollgruppe. Auch diese Ergebnisse sind wahrscheinlich im Rahmen der etwas geringeren Morbidität der Eigenblutspender zu sehen (Innerhofer, P., 2005) (siehe hierzu 5.3.2). Von den Eigenblutpatienten verstarben signifikant weniger als von den Nicht-Spendern. Dieses mag jedoch auch darauf zurückzuführen sein, dass morbidere Patienten bzw. schwerwiegendere (Not-)Fälle von vorn herein nicht für eine EBS in Frage kommen. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass Patienten mit einem Risikoscore > 8 im Vorfeld von den Auswertungen ausgeschlossen wurden.



### 5.3.2 Nebeneffekte einer Transfusion

In zahlreichen Studien wurden negative Effekte einer allogenen Transfusion nach herzchirurgischen Operationen beschrieben. Transfusionen erhöhen das Risiko für eine nosokomiale Pneumonie (Leal-Noval, S. R., 2000), sternale Wundinfektionen (Zacharias, A., 1996), schwerwiegende Sepsis (Michalopoulos, A., 1998) und Nierenfunktionseinschränkungen (Ranucci, M., 1994). Viele Studien bestätigen, dass bei einer autologen Transfusion postoperativ weniger Komplikationen auftreten als bei Fremdbluttransfusionen. Dies ist derzeit mitunter eines der stärksten Argumente für eine autologe Transfusion. Schon eine geringe Verbesserung des postoperativen Outcomes hätte einen großen Einfluss auf die Kosteneffektivität der EBS (Karkouti, K., 2003). Ein besseres Outcome beinhaltet auch eine Reduktion an postoperativen Infektionen (Farrer, A., 1997; Murphy, P. J., 1991; Murphy, P. J., 1992; Newman, J. H., 1997; Triulzi, D. J., 1990; Triulzi, D. J., 1992). Heiss et al. (Heiss, M. M., 1993) und Mezrow et al. (Mezrow, C. K., 1992) konnten zeigen, dass Patienten nach einer autologen Transfusion niedrigere Infektionsraten aufweisen als nach einer allogenen. Eine Fremdbluttransfusion wird mit einer Immunsuppression assoziiert (die im Falle einer Vollbluttransfusion noch größer ausfällt (Jensen, L. S., 1996) ) und einem dadurch erhöhten postoperativen Infektionsrisiko oder einer früheren und höheren Rückfallquote in der Onkologie (Blumberg, N., 1990).

Innerhofer et al. (Innerhofer, P., 2005) testeten in einer prospektiven Beobachtungsstudie die Hypothese, ob die Verwendung leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate bei Fremdblutempfängern in der Orthopädie zu ähnlichen postoperativen Infektionsraten führt wie bei Patienten mit präoperativer EBS und Retransfusion dieses autologen Blutes. Sie kamen zu dem erstaunlichen Ergebnis, dass Eigenblutpatienten nicht nur hochsignifikant geringere Infektionsraten aufwiesen als Patienten, die Fremdblut erhielten, sondern dass sich sogar ein Trend zu einem im Vergleich zu Eigenblutpatienten erhöhten Infektionsrisiko bei nicht-transfunden Patienten abzeichnete. Eine autologe Transfusion zu erhalten ist demzufolge noch vorteilhafter als überhaupt keine Transfusion. Dies würde für einen positiven Effekt einer EBS sprechen. Letzteres muss sicherlich erst näher untersucht werden. Zahlreiche klinische und experimentelle Studien beschäftigen sich mit dem Effekt einer Fremdbluttransfusion auf das Immunsystem, wohingegen zu den intrinsischen Effekten einer autologen Transfusion derzeit noch wenig bekannt ist. Zu diesem Zusammenhang sind laut der Forschergruppe um Innhofer zwei Erklärungen denkbar. Zum einen kann sich ein iatrogen verändertes Eisengleichgewicht bei autologen Spendern vorteilhaft auf die Aktivierung der zellulären Immunantwort auswirken. Zu wenig frei verfügbares Eisen - was nach einem Eigenblutspendeprogramm der Fall sein kann - verstärkt den Einfluss von Interferon- $\gamma$  auf Makrophagen. Der zweite Grund mag eine

Immunantwort sein, die von einer Interaktion zwischen T-Zellen und autologen Erythrozyten herrührt. Rote Blutkörperchen modulieren sehr wahrscheinlich das T-Zell-Wachstum und deren Überlebensraten.

Die Forderung von Blumberg et al. nach einer weiterführenden Untersuchung der Immunomodulationstheorie basiert ebenfalls auf Erkenntnissen, wonach eine Fremdbluttransfusion das Risiko erhöht, postoperativ eine bakterielle Infektion oder ein Multiorganversagen zu entwickeln (Blumberg, N., 2005; Blumberg, N., 1996). Sie sind zudem der Meinung, dass dies entscheidende Auswirkungen auf die Transfusionsmedizin und das öffentliche Gesundheitswesen haben könnte. Die immunmodulatorische Wirkung einer allogenen Transfusion ist bereits länger bekannt (Roth, J. A., 1976). Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit Organtransplantationen erwähnenswert, wobei hier die Transplantatüberlebenszeit signifikant mit der Anzahl erfolgter Blutübertragungen korreliert (Opelz, G., 1981).

Wallis et al. (Wallis, J. P., 2002) hingegen untersuchten Patienten in der Herzchirurgie und fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Infektionsraten bei Patienten, die leukozytenfiltrierte oder buffy-coat-arme Erythrozytenkonzentrate erhielten. Ebenso berichten Baron et al. (Baron, J. F., 2002) in einer retrospektiven Vorher-Nachher-Studie über keinerlei Unterschiede bei Hochrisikopatienten, die sich einem Eingriff an der abdominalen Aorta unterzogen und Erythrozytenkonzentrate oder leukozytendepletierte EK transfundiert bekamen.

Um bei diesem Aspekt weitere Rückschlüsse ziehen zu können, bedarf es einer ausführlicheren Klärung des Pathomechanismus der transfusionsvermittelten Immunmodulation. Die postoperative Infektionsrate war nicht Gegenstand vorliegender Arbeit.

Engoren et al. (Engoren, M. C., 2002) untersuchten den Effekt einer Bluttransfusion auf die Langzeitüberlebensrate bei herzchirurgischen Patienten. Es wurden 649 transfundierte mit 1.266 nicht-transfundierte Patienten verglichen. Die Untersucher kamen zu dem Schluss, dass die Verabreichung allogener Transfusionen während oder nach CABG-Operationen mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert ist. Selbst nach Risikoadjustierung hinsichtlich Komorbidität und anderer Faktoren war eine Transfusion immer noch mit einer 70% höheren Mortalität vergesellschaftet. Zu ähnlichem Ergebnis kommen Koch et al. (Koch, C. G., 2006), die ebenfalls perioperativ transfundierte Patienten bei CABG-Operationen untersuchten. Sie fanden signifikant reduzierte Überlebensraten bei Patienten, die Fremdblut erhalten hatten. Dies galt sowohl für die Frühphase direkt postoperativ bis 6 Monate (Frührisiko) als auch bis 10 Jahre danach (Spätisiko). Die Forschergruppe berichtet, dass eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei herzchirurgischen Patienten (CABG) nach Risikoadjustierung mit

einer reduzierten Überlebensrate einhergeht. Deshalb fordern sie einen Ausbau von Bluteinsparungsmethoden und eine vernünftigeren und restriktiveren Transfusionspraxis.

#### **5.4 Kosteneffektivität der präoperativen EBS**

Kosteneffektivitätsanalysen schätzen das Verhältnis von Kosten zu Benefit für den Patienten. Ein medizinischer Eingriff gilt als kosteneffektiv, falls er (1) weniger kostet und mindestens so effektiv ist wie die Alternative; (2) effektiver und teurer ist, wobei der zusätzliche Nutzen die zusätzlichen Kosten rechtfertigt; oder (3) weniger effektiv, aber weniger kostenintensiv ist, wobei der zusätzliche Benefit der Alternative die zusätzlichen Kosten nicht rechtfertigt. Ein Eingriff gilt als „dominant“, falls er sowohl weniger kostet, als auch effektiver als die Alternative ist (Karkouti, K., 2003).

Analysen zur Wirtschaftlichkeit einer Behandlung sind jedoch anfällig für Verzerrungen. Es ist daher von außerordentlicher Wichtigkeit, die Methodik und den Inhalt der Auswertung zur Kosteneffektivität der EBS sorgfältig festzulegen. Neben der Stichhaltigkeit der Methodik ist aber auch wichtig, dass die Ergebnisse der Auswertung reproduzierbar sind, denn Reproduzierbarkeit ist letztendlich die Grundlage für jedes wissenschaftliche Modell (Karkouti, K., 2003). In Kosten-Effektivitäts-Studien (v.a. in US-amerikanischen Studien), in denen nicht die Blutmenge als Zielgröße gilt, sondern neben Bereitstellungskosten auch Komplikationen und deren Folgekosten analysiert werden, ist das QALY - quality adjusted life year saved - ein gängiges Maß für die Kosteneffektivität. QALY ist das arithmetische Produkt der Lebenserwartung und ein Maß für die Qualität der verbleibenden Lebensjahre. Ein Jahr in gutem Gesundheitszustand entspricht einem Wert von 1, das Ereignis Tod einem Wert von 0.

Die wichtigsten Einflussgrößen auf die Kosteneffektivität der EBS sind laut Sonnenberg et al. (Sonnenberg, F. A., 1999) das transfusionsbedingte Risiko einer Virusinfektion, Transfusionsreaktionen, Bereitstellungskosten von autologem gegenüber allogenen Blut und die Menge an nicht gebrauchten, verworfenen Blutkonserven. Da ein Großteil der Konserven verworfen wird, ist die Eigenblutspende nicht kosteneinsparend, so Willburger et al. (Willburger, R. E., 2005). Auch Etchason et al. (Etchason, J., 1995) sind der Auffassung, die Methode der EBS wäre nicht kosteneffektiv. In ihren ökonomischen Auswertungen fanden sie, dass die Kosten einer EBS „per quality adjusted life year“ (QALY) sich auf ungefähr US\$ 500.000 belaufen. Birkmeyer et al. (Birkmeyer, J. D., 1994) gehen sogar von US\$ 100.000 – 1.000.000 aus. Basierend auf diesen Schätzungen ist die EBS gegenüber anderen medizinischen Eingriffen

nicht kosteneffektiv. Die Autoren sind der Ansicht, dass eine verbesserte Transfusionsicherheit von Fremdblut die hohen Kosten einer autologen Transfusion nicht mehr rechtfertigen. Birkmeyer und AuBuchon befinden die EBS für Hüft- und Kniegelenkersatz, sowie für CABG für nicht kosteneffektiv und sind deshalb der Meinung, diese Methode wäre angesichts begrenzter Gesundheitsbudgets gesellschaftlich nicht vertretbar und stelle zudem nicht einmal die beste medizinische Behandlung für den Patienten dar (AuBuchon, J. P., 1994; Birkmeyer, J. D., 1994; Birkmeyer, J. D., 1993). Dass die EBS die üblichen Kriterien für Kosteneffektivität nicht erfüllt, liegt laut Forgie et al. (Forgie, M. A., 1998) hauptsächlich an der gegenwärtig niedrigen Inzidenz viraler Infektionen durch Fremdblut, an den höheren Kosten für die Eigenblutentnahme und an der Tatsache, dass Eigenblut, welches vom Spender nicht benötigt wird, verworfen wird.

Einige Studien aus dem Bereich der Orthopädie berücksichtigen dagegen das erhöhte Risiko einer immunmodulationsvermittelten, postoperativen Infektion bei der Transfusion von Fremdblut und befinden die autologe Transfusion für kosteneffektiv, wenn nicht sogar kostensparend (Blumberg, N., 1996; Healy, J. C., 1994)). Sonnenberg et al. (Sonnenberg, F. A., 1999) zufolge kann die autologe Transfusion als kosteneffektiv bezeichnet werden, falls tatsächlich ein - wenn auch nur geringfügig - erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko gegenüber der allogenen Therapie besteht. Wenn die EBS das postoperative Infektionsrisiko um nur 10% senken kann, ist die Methode schon als kosteneffektiv zu bezeichnen, so die Autoren. Falls jedoch kein erhöhtes Risiko besteht, so wäre die autologe Transfusion ein sehr kostspieliges Verfahren.

Karkouti und McCluksey (Karkouti, K., 2003) untersuchten die Ergebnisse einer Reihe von Kosteneffektivitätsanalysen zur EBS verglichen mit einer Fremdbluttransfusion und fanden, dass diese nicht nur nicht reproduzierbar waren, sondern dass ihre Schlussfolgerungen auch widersprüchlich waren. Den Grund sehen die Autoren darin, dass die Gesundheitseffekte und Kosten der EBS nicht exakt wiedergegeben wurden. Sie folgern, dass die diversen Auswertungen die Diskussion um die Kosteneffektivität der EBS nicht lösen können.

Frietsch und Lorentz (Frietsch, T., 2001) kritisieren die von deutschen Behörden erlassenen Richtlinien, die eine Leukozytenreduktion oder -depletion von autologem Blut verlangen. Autologe Konserven sollen demzufolge als leukozytendepletierte Vollblutkonserven oder als vom buffy-coat befreite EK und FFP aufbewahrt werden. Es existieren fundierte Hinweise, dass eine Leukozytendepletion bei Fremdblut für den Patienten von Nutzen ist (Baron, J. F., 2002). Dies trifft jedoch auf autologes Blut nicht zu, so die Autoren, was sicher noch unklar ist und einer weiteren Prüfung bedarf. Jedenfalls befürchten die Autoren, dass hierdurch die

Kosteneffektivität und die Existenz von Eigenblutspendeprogrammen bedroht sind. In den USA beispielsweise sind Eigenblutspendeprogramme sehr viel teurer als in Deutschland, wo durch effiziente Organisation eine kostengünstige Herstellung möglich ist.

Für die Kostenminimierung ist es wesentlich, Parameter zu finden, mit denen sich der wahrscheinliche Blutbedarf präoperativ individuell abschätzen lässt. Dietrich et al. (Dietrich, W., 2006; Dietrich, W., 1999) konnten zeigen, dass die EBS bei guter Organisation, wie es am DHM der Fall ist, sehr wohl kostengünstig durchgeführt werden kann. Eine effiziente Organisation der EBS innerhalb der Abteilung der Anästhesie konnte die Kosten in besagter Studie sehr gering halten. Entscheidungsbaumanalysen machten deutlich, dass durch eine präoperative Spende von zwei Konserven Eigenblut der Fremdblutbedarf bei verhältnismäßig geringer Kostensteigerung am meisten gesenkt werden konnte. Für männliche Patienten lagen die zusätzlichen Kosten für zwei Eigenblutkonserven bei 33 USD, wohingegen die präoperative EBS bei Frauen mit keiner Kostenerhöhung im Vergleich zu Nicht-Spendern verbunden war. Am DHM kann die EBS mit bewährtem Vorgehen aus Sicht des Krankenträgers fast kostenneutral durchgeführt werden, viel kostengünstiger als es Blutspendedienste könnten.

Die Kosteneffizienz einer präoperativen EBS wird entscheidend beeinflusst von den organisatorischen Voraussetzungen und der Logistik, sowie von den hohen Verfallsraten und der nötigen intensiveren Betreuung des Eigenblutspenders. Erst bei einer genügend hohen Anzahl von Eigenblutentnahmen lässt sich das Verfahren sicher und kosteneffizient gestalten. Einen großen Teil der Kosten machen die Verwurfraten und Personalkosten aus. An großen Häusern können Personalkosten gesenkt werden, indem z.B. die Blutentnahme bei mehreren Patienten gleichzeitig erfolgt, wie es am DHM praktiziert wird. Die Verwurfrate von Eigenblutkonserven kann durch sorgfältige Patientenselektion reduziert werden, so dass nur Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Transfusion benötigen, an einem EBS-Programm teilnehmen (Karkouti, K., 2003).

Vorliegende Arbeit enthält keine genaue Kostenanalyse der präoperativen EBS, da es nicht Gegenstand der Studie war die Wirtschaftlichkeit der EBS zu untersuchen.

Über die letzten zwanzig Jahre hat sich einiges geändert. Der wichtigste kostentreibende Faktor war die Übertragung von viralen Infektionen. Allein dieses Risiko verringern zu können, hatte die EBS zu einem kosteneffektiven Verfahren gemacht. Heute dagegen ist eben dieses Risiko eine zu vernachlässigende Größe. Die präoperative EBS hängt primär maßgeblich von zwei anderen Faktoren ab: Dem Effekt auf das postoperative Outcome und den Herstellungskosten (Karkouti, K., 2003). Der Pathomechanismus der transfusions-assoziierten Immunmodulation (TRIM) ist bis dato noch nicht vollständig geklärt (Frietsch, T., 2001), weswegen auch die Diskussion um die Kosteneffektivität der autologen Transfusion noch nicht beendet werden

sollte, da eine Studie (Sonnenberg, F. A., 1999) zeigen konnte, dass eine perioperative bakterielle Infektion den bei weitem signifikantesten Einfluss auf die Kosten nehmen würde.

Zu prüfen ist also letztendlich, ob unter der Berücksichtigung des reduzierten Infektionsübertragungsrisikos und des postoperativen Infektionsrisikos einer autologen Therapie, durch verringerte Folgekosten - gesamtwirtschaftlich betrachtet - eine Kostenreduktion erreicht werden kann.

## **5.5 Patientenpräferenzen**

Umfragen haben gezeigt, dass der Einsatz von autologen Transfusionsmaßnahmen zwischen klinischen Fachrichtungen, Krankenhäusern und Ländern stark variiert (Fergusson, D., 1999; Hill, J., 2003; Politis, C., 2004). Die Indikation für Eigenblut- und Fremdbluttransfusion wird in der klinischen Praxis unterschiedlich gestellt, so dass letztendlich das behandelnde Zentrum entscheidend für die Transfusionsfrequenz ist (Dietrich, W., 1999).

Laupacis et al. (Laupacis, A., 2005) schlagen die Einführung von Entscheidungshilfen in Form von Audioband und Broschüre vor, um Patienten besser über die EBS aufzuklären und zu informieren und somit in den Entscheidungsprozess miteinzubeziehen, was von vielen Patienten begrüßt wird (Moxey, A. J., 2005). Jedoch besagen andere Studien, dass Patienten am häufigsten auf Empfehlung ihres behandelnden Arztes hin einer EBS zustimmen (Domen, R. E., 1995; Ferguson, K. J., 1994). Obwohl die Risiken bei der Übertragung einer Fremdbluttransfusion heute extrem gering sind, bevorzugen viele Patienten eine präoperative EBS, da sie der Auffassung sind, somit alle mit einer Bluttransfusion verbundenen Risiken vermeiden zu können (Moxey, A. J., 2005). Für den einzelnen Patienten scheint die EBS ein Vorgehen zu sein, bei dem er nur gewinnen kann.

Slovic (Slovic, P., 1987) zeigte, dass Patienten „unbekannte Risiken“ häufig überbewerten und dadurch Ängste entwickeln. Es gibt dem Patienten ein ruhigeres Gefühl, zu wissen, dass er mit einer EBS die Kontrolle über ein Infektionsrisiko oder andere potenziell schadende Effekte einer Fremdbluttransfusion behält. Fakt ist, dass Patienten großes Interesse an einer EBS zeigen und bereit sind im Vorfeld Eigenblut zu spenden, um aktiv an ihrem Heilungsverlauf teilnehmen zu können. Dieser Aspekt ist zwar ein nicht messbarer Benefit der EBS, aber wichtig für den Patienten, der sich einem Eingriff unterzieht und ein nicht zu unterschätzendes Argument für die EBS. Untersuchungen haben ergeben, dass autologe Spender sogar bereit sind bis zu US\$ 1.900 zu bezahlen, um eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden (Lee, S. J., 1998). Dadurch dass die

Medien vor allem der HIV-Erkrankung und der Sicherheit von Transfusionen sehr viel Aufmerksamkeit schenken, übersteigt bei vielen Patienten die wahrgenommene Gefahr einer Transfusion bei weitem die tatsächlichen Risiken. Als Beispiel aus der Praxis sei der Patient mit einem ASD genannt. Diese „gesunden“ Patienten haben sehr viel mehr Angst als multimorbide Patienten und wollen häufiger unbedingt präoperativ Eigenblut spenden. Obwohl hier keine Indikation besteht, ist der Wunsch des Patienten Ernst zu nehmen und zu respektieren.

## 5.6 Limitationen

In Deutschland wurde die Entwicklung der EBS beträchtlich von einer gerichtlichen Entscheidung des BGH (siehe 1.2.4) beeinflusst. Dieser Gerichtsbeschluss erschwert der Forschung und Gesundheitsökonomie die Durchführung randomisierter, kontrollierter, wissenschaftlicher Studien bezüglich des Nutzens einer autologen Transfusion. Durch die Verpflichtung des Arztes den Patienten bei einer Transfusionswahrscheinlichkeit  $> 10\%$  über die Möglichkeit einer EBS aufzuklären, ist die Chance zur Durchführung einer randomisierten Studie nicht mehr gegeben (Karger, R., Kretschmer V., 2000).

Davon abgesehen erfolgt die Heranziehung der Patienten zur EBS ohnehin nicht randomisiert, sondern aufgrund medizinischer (z.B. Blutwerte, Allgemeinzustand, usw.) und logistischer (z.B. ausreichende Zeitspanne bis zur OP) Parameter. Patienten mit einem geringeren Operationsrisiko und damit verbundener geringerer Transfusionswahrscheinlichkeit erhalten erwartungsgemäß eher die Möglichkeit zur EBS als Patienten in höheren Risikoklassen. Patienten mit einem Risikoscore  $> 8$  wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden aber beispielsweise auch Patienten vor einer Herztransplantation für eine EBS herangezogen, was überraschend gut toleriert wurde. Eine Randomisierung der EBS wäre grundsätzlich möglich gewesen, jedoch aus ethischer Sicht unserer Meinung nach nicht zu vertreten.

Es ergibt sich das Problem einer jeden Beobachtungsstudie. Da es nicht möglich ist, absolute Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit zu gewährleisten, vorliegende Studie zudem retrospektiv angelegt war und die präoperative EBS nicht randomisiert erfolgte, mag das Ergebnis mit systematischen Fehlern behaftet sein (Behandlungsbias). Es wurde jedoch anhand dreier Propensity-Score-Modelle der Versuch einer statistischen Adjustierung unternommen, um der Nicht-Randomisierung der EBS Rechnung zu tragen. Hinsichtlich des erstellten statistischen Modells ist anzumerken, dass es, wie jedes Modell, die Realität nur unvollkommen beschreiben kann. Die Berechnung adjustierter Effekte kann kein Ersatz für eine Randomisierung sein, stellt

aber eine wesentlich adäquatere Auswertungsstrategie dar, als die Schätzung der rohen, nicht adjustierten Effekte.

Die präoperative Zeitspanne als limitierender Faktor stellt einen großen Schwachpunkt bei der Erstellung des Propensity Scores dar. So bleibt bei manchen Patienten überhaupt keine Zeit für die Entscheidung, ob er für eine präoperative EBS in Frage kommt oder nicht, weil die Operation schon innerhalb kürzester Zeit durchgeführt werden kann oder muss. Diese Tatsache konnte im Propensity Score nicht berücksichtigt werden.

Der in vorliegender Arbeit zur Analyse verwendete Datensatz reicht über zehn Jahre. Während dieser Periode haben sich diverse Parameter wie Patientenpopulation, Operationstechniken, Risikoscores, Wartezeit vor der OP, sowie die Transfusionsmedizin im Allgemeinen (z.B. empfohlene Transfusionsschwelle) geändert, was die erhaltenen Ergebnisse sicher beeinflusst haben mag. Da sich also von Jahr zu Jahr Unterschiede ergeben haben mögen (z.B. war die Zahl der Eigenblutpatienten pro Jahr zu Beginn der Studie höher), wurde das Jahr der Operation als Covariate jeweils in die Regressionsmodelle mit aufgenommen.

Eine große Stärke dieser Studie besteht jedoch in der relativ großen Anzahl an Patienten, die an einem Zentrum nach standardisierten klinischen Richtlinien über den geraumen Zeitraum von zehn Jahren behandelt wurden. Es konnten somit klinische Erfahrungen im Bereich der präoperativen EBS gesammelt und in dieser Arbeit ausgewertet werden.

## **5.7 Alternativen und Ausblick**

Bedenken wegen der Risiken einer allogenen Transfusion und ernstzunehmende Versorgungsengpässe haben dazu geführt, dass das Interesse an Methoden zur Vermeidung einer Transfusion gestiegen ist. Eine Möglichkeit den Fremdblutbedarf weiter zu senken wäre ein Ausbau der präoperativen EBS, jedoch sind eine Erhöhung der Spendeanzahl oder eine Verlängerung der Zeitspanne bis zur OP nicht immer praktikabel (Lorentz, A., 2001).

Nachdem im Gefolge der AIDS-Vorfälle autologes Blut eine große Rolle gespielt hat, scheint neuerdings das Interesse daran wieder zu schwinden. So ist in den USA der Anteil autologen Blutes am Transfusionsaufkommen heute aus organisatorischen und besonders aus ökonomischen Aspekten wieder eher rückläufig (Dietrich, W., 1999). Auch in anderen Ländern wird die EBS in der Herzchirurgie immer weniger eingesetzt. Die präoperative EBS würde jedoch laut Karger et al. (Karger, R., 2000) sehr schnell mehr Beachtung finden, falls fundierte Beweise für neue Risiken einer allogenen Transfusion ermittelt werden können. Durch das



Erscheinen neuer Erkrankungen bzw. Erreger, wie beispielsweise das West Nile Virus (Busch, M. P., 2006; Montgomery, S. P., 2006; Tapper, M. L., 2006), würden mit der Einführung neuer Test- oder Inaktivierungsmethoden zusätzliche Kosten zu einer Fremdbluttransfusion hinzukommen. Beispielsweise eine transfusionsbedingte Übertragung einer neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oder andere momentan noch nicht identifizierbare Infektionserreger. Blutspendeeinrichtungen würden in solch einem Fall der großen Nachfrage sehr wahrscheinlich nicht nachkommen können.

Oft ist die Entfernung des Wohnortes von der jeweiligen Klinik für Patienten der limitierende Faktor, nicht an einem Eigenblutspendeprogramm teilzunehmen. Die Verwurfrate von Eigenblut konnte reduziert werden, jedoch könnte diese durch effizientere Organisation und bessere Einschätzung des Transfusionsbedarfs noch weiter reduziert werden. Als sehr wichtig hat sich auch die konsequente Durchführung einer Eisensubstitution während der Spendephase herausgestellt.

Die Forschung bemüht sich seit langem darum Alternativen zu finden, die eine Bluttransfusion ersetzen oder zumindest die Anzahl von Transfusionen verringern können. Im Folgenden werden pharmakologische Alternativen kurz dargestellt. Als „oxygen carrier“ werden derzeit zwei Substanzgruppen im Tierexperiment und in klinischen Studien untersucht. Zum einen Infusionslösungen auf der Basis von isoliertem humanem oder bovinem Hämoglobin, zum anderen rein synthetisch hergestellte Perfluorokarbon-Emulsionen, die die Löslichkeit von Sauerstoff im Plasma erhöhen. Trotz noch nicht geklärter vasokonstriktorischer Potenz erhielt die Rinderhämoglobinlösung Hemopure® im April 2001 die Zulassung. Obwohl mit beiden Substanzen die Reduktion perioperativer Fremdbluttransfusionen bereits in einzelnen klinischen Studien nachgewiesen werden konnte, ist mit deren Einführung in die breite Praxis derzeit nicht zu rechnen (Habler, O., 2005).

Eine andere Methode zur Reduzierung der Blutmenge ist mit dem Einsatz von Antifibrinolytika gegeben. Diese Pharmaka werden eingesetzt, um postoperative Blutverluste zu minimieren. Antifibrinolytika hemmen die Fibrinolyse-Wirkung und -entstehung. Exogene Stoffe sind Aprotinin, Tranexamsäure und  $\epsilon$ -Aminocapronsäure. Aprotinin ist ein unspezifischer Proteaseninhibitor, die anderen beiden Substanzen blockieren die Plasminbildung durch Hemmung der proteolytischen Aktivität der Plasminogenaktivatoren.

Anfang der neunziger Jahre nahm die Kardiochirurgie bezüglich des Aprotinins eine Vorreiterstellung ein. In einer Vielzahl von Studien konnte der positive Effekt des Aprotinins hinsichtlich eines verringerten Blutverlustes, vor allem bei Bypass-Operationen am Herzen, deutlich gemacht werden. Blauhut et al. (Blauhut, B., 1991) berichten über eine um 50%

gesenkte postoperative Blutverlustmenge bei mit Aprotinin behandelten Patienten, gegenüber Patienten, die kein Aprotinin erhalten hatten. Gleichzeitig konnte der Bedarf an Fremdblut um fast 80% verringert werden. Diprose et al. (Diprose, P., 2005) zufolge ist Aprotinin (Protease-Inhibitor) in Kombination mit intraoperativer MAT die effektivste pharmakologische Substanz, um während einer herzchirurgischen Erst-OP perioperativ Fremdbluttransfusionen zu reduzieren. Casati et al. (Casati, V., 2000) konnten zeigen, dass Tranexamsäure und Aprotinin bei Patienten, die sich einem elektiven Eingriff am Herzen unterzogen, ähnliche klinische Effekte hat. Die Autoren schlagen aber die Anwendung von Tranexamsäure vor, da dieses 10 mal billiger ist als Aprotinin.

Aprotinin ist auf jeden Fall in der Lage, den intra- und postoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf in einem klinisch relevanten Ausmaß zu reduzieren. Die Verabreichung einer antifibrinolytischen Substanz bedeutet aber einen Eingriff in den fibrinolytischen Prozess und ist somit, wie die Verwendung eines jeden Pharmakons, mit Risiken behaftet. So wird im Falle von Aprotinin neuesten Studien zufolge neben Thromboseneigung, Hypersensitivitätsreaktionen und AK-Bildung, vor allem ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen, Herzinfarkt, Herzversagen und zerebrovaskulären Insult diskutiert (Mangano, D. T., 2006). Nutzen, Einsatzbereich und Sicherheit sind aber noch nicht ausreichend erforscht, um eine endgültige Aussage machen zu können.

Letztendlich sind bis dato perioperative Bluttransfusionen in der Herzchirurgie unumgänglich. Deshalb kann und muss die präoperative EBS unserer Meinung nach als Teil eines umfassenden Transfusionsmanagements gesehen werden. Gleichzeitig ist es wichtig, dass Transfusionstrigger, als wichtigste Voraussetzung für die Einsparung von Blut, eingehalten werden, um eine Übertransfusion zu vermeiden.

## **5.8 Fazit**

Wie in vorliegender Studie gezeigt werden konnte, erwies sich die präoperative Eigenblutspende als eine geeignete Maßnahme den Fremdblutverbrauch in der Herzchirurgie zu reduzieren. Sollte es in der heutigen Medizin ein erstrebenswertes Ziel sein die Transfusionsinzidenz zu reduzieren, so gebührt der präoperativen EBS mehr Beachtung. Sie sollte in der Herzchirurgie verstärkt eingesetzt werden als sinnvolle Alternative und/oder Ergänzung zu allogenen Transfusionen. Letztendlich muss die EBS anders eingeschätzt werden, wenn man die mit einer

Fremdbluttransfusion verbundenen, potenziellen Risiken wie Posttransfusionsinfektionen oder Langzeitmortalität mit einbezieht.

Präoperative Eigenblutspenden werden vom „Arbeitskreis Blut des Robert-Koch-Institutes“ ausdrücklich befürwortet, wenn eine Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10% bei dem entsprechend geplanten operativen Eingriff besteht. Dies ist in „high transfusion areas“ wie der Herzchirurgie der Fall. Essenziell ist hierbei eine präoperative Risikoeinschätzung. Denn je höher die Transfusionswahrscheinlichkeit, desto effizienter und kosteneffektiver ist die EBS. Wichtig ist es in diesem Zusammenhang auch einen optimalen Spendeabstand zu finden, der definiert ist als Zeitraum zwischen den Spenden, welcher lang genug ist, die Patienten nicht anämisch werden zu lassen und kurz genug eine aufwändige Lagerungstechnik möglichst zu vermeiden.

Neben der Unterschätzung der erzielbaren Fremdbluteinsparung und zu weit gefassten Kontraindikationen bezüglich Alter oder Erkrankung der Patienten, sowie einer Überbewertung der mit einer EBS assoziierten Nachteile und Gefahren, ist es sicher auch die mangelnde Bereitschaft zur Neuorganisation der Transfusionspraxis und die Angst vor finanziellem Aufwand, weswegen die EBS generell zu wenig Beachtung findet. Blutspendedienste in Deutschland zeigen keinerlei Interesse an der Durchführung der EBS.

Die präoperative EBS wurde im Bereich der Anästhesie entwickelt und ausgebaut als Reaktion auf medizinische und rechtliche Zwänge eine Fremdblutexposition zu vermeiden. Die Rolle der EBS entfaltet sich weiter, basierend auf verbesserter Transfusionsicherheit, höher gewordener Blutkosten und neu in Erscheinung tretender pharmakologischer Alternativen einer Bluttransfusion.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurden die Daten von 12.061 herzchirurgischen Patienten am Deutschen Herzzentrum München im Zeitraum 1995 – 2005 analysiert. Die Auswertung erfolgte stratifiziert nach dem präoperativen Risikoscore (ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Risikoscore > 8). Von diesen Patienten spendeten 1.800 (16,6%) präoperativ 3.990 Einheiten Eigenblut. Als Zielgrößen der Studie wurden Anzahl und Inzidenz perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten festgelegt. Mit logistischer bzw. linearer Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Variable Fremdblut ja/nein bzw. Gesamtmenge Fremdblut getestet. Um der Nicht-Randomisierung der EBS Rechnung zu tragen, wurde ein ebenfalls anhand einer logistischen Regression erstellter Propensity Score zur Adjustierung angewandt. Hierbei wurden drei verschiedene Modelle des Propensity Scores miteinander verglichen.

Eine präoperative EBS konnte den Fremdblutverbrauch signifikant reduzieren. Die Inzidenz allogener Transfusionen lag bei Patienten ohne EBS bei 43%. Durch die EBS konnte diese auf 11% reduziert werden. Im Mittel spendete jeder Eigenblutspender  $2,22 \pm 0,76$  Einheiten Eigenblut. Die Gesamtmenge an allogenen Transfusionen pro Patient belief sich bei den Nicht-Spendern auf 1,5 Konserven, bei den Eigenblutspendern nur auf 0,4 Einheiten Fremdblut. Es konnten so 1,1 Konserven Fremdblut pro Eigenblutpatient d.h. 1.980 Konserven insgesamt eingespart werden. Die Regressionsanalysen liefern als Ergebnis für Eigenblutspender einen im Mittel um 0,81 bis 0,99 Einheiten (je nach Modell) geringeren Verbrauch an Fremdbluttransfusionen als Nicht-Spender. Außerdem ergab sich für Eigenblutspender eine signifikant niedrigere Inzidenz allogene Transfusionen zu erhalten. Sie haben im Vergleich zu Nicht-Spendern eine um 6- bis 9-fach (je Modell) höhere Chance eine Fremdbluttransfusion zu vermeiden.

Die präoperative EBS führte auch nach Risikoadjustierung zu einer signifikanten Fremdbluteinsparung. Dieses Ergebnis ließ sich in den drei unterschiedlichen Propensity Score-Methoden bestätigen.

Die EBS wurde von den Patienten gut toleriert. Ernste Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. Präoperativ wiesen Eigenblutpatienten niedrigere Hb-Werte auf als Nicht-Spender. Postoperativ jedoch lagen die Hb-Werte signifikant höher, was zum einen eine bereits präoperativ erfolgte Stimulation des hämatopoetischen Systems vermuten lässt, zum anderen

aber durch eine freizügigere Indikationsstellung zur Transfusion bei Eigenblutpatienten bedingt sein mag.

Die EBS hat sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber anderen Methoden eine Fremblutexposition zu vermeiden. Es können die meisten Risiken einer Bluttransfusion, so alle immunologischen Transfusionsreaktionen, die transfusionsinduzierte Immunmodulation eingeschlossen, und die virale Infektionsübertragung, von der Gefahr einer bakteriellen Kontamination einmal abgesehen, praktisch auf Null geführt werden. Das Risiko der Verwechslung von Konserve oder Patient bleibt hingegen bestehen, ist aber geringer als bei Fremdblutkonserven.

Die EBS hat sich in der Herzchirurgie an vielen Zentren als Standardmethode etabliert. Ihr medizinischer Nutzen und ihre ökonomische Effektivität werden jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. Die Wirksamkeit der EBS ist definiert als Reduktion von Fremdbluttransfusionen. Dies konnte in vorliegender Studie eindeutig nachgewiesen werden. Die präoperative EBS ist ein wirksames und sicheres Verfahren Fremdbluttransfusionen zu vermeiden bzw. zu reduzieren.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adegboyega, P. A., Patten, E. D.: A review of presurgical autologous blood donation by high-risk patients. *Transfus Med Rev* 8 (1994) 200-9
- Ahrens, N., Pruss, A., Kieseewetter, H., Salama, A.: Failure of bedside ABO testing is still the most common cause of incorrect blood transfusion in the Barcode era. *Transfus Apheresis Sci* 33 (2005) 25-9
- Allain, J. P., Bianco, C., Blajchman, M. A., Brecher, M. E., Busch, M., Leiby, D., Lin, L., Stramer, S.: Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation. *Transfus Med Rev* 19 (2005) 110-26
- Andreu, G., Morel, P., Forestier, F., Debeir, J., Rebibo, D., Janvier, G., Herve, P.: Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 42 (2002) 1356-64
- AuBuchon, J. P., Birkmeyer, J. D.: Controversies in transfusion medicine. Is autologous blood transfusion worth the cost? *Con. Transfusion* 34 (1994) 79-83
- Avall, A., Hyllner, M., Swolin, B., Bengtson, J., Carlsson, L., Bengtsson, A.: Increased serum erythropoietin concentration after allogeneic compared with autologous blood transfusion. *Transfus Apheresis Sci* 27 (2002) 203-10
- Baele, P.: Transfusion depends on the doctor, not on the patient: the SANGUIS Study of Transfusion in Elective Surgery in Europe. *Acta Anaesthesiol Belg* 45 (1994) 3-4
- Baron, J. F., Gourdin, M., Bertrand, M., Mercadier, A., Delort, J., Kieffer, E., Coriat, P.: The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 94 (2002) 529-37; table of contents
- Birkmeyer, J. D., AuBuchon, J. P., Littenberg, B., O'Connor, G. T., Nease, R. F., Jr., Nugent, W. C., Goodnough, L. T.: Cost-effectiveness of preoperative autologous donation in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 57 (1994) 161-8; discussion 168-9
- Birkmeyer, J. D., Goodnough, L. T., AuBuchon, J. P., Noordsij, P. G., Littenberg, B.: The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. *Transfusion* 33 (1993) 544-51
- Blackstone, E. H.: Comparing apples and oranges. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 123 (2002) 8-15
- Blauhut, B., Gross, C., Necek, S., Doran, J. E., Spath, P., Lundsgaard-Hansen, P.: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (1991) 958-67
- Blumberg, N.: Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion* 45 Suppl 2 (2005) 33S-40S
- Blumberg, N., Heal, J. M.: Transfusion-induced immunomodulation and its possible role in cancer recurrence and perioperative bacterial infection. *Yale J Biol Med* 63 (1990) 429-33

- Blumberg, N., Heal, J. M.: Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 101 (1996) 299-308
- Blumberg, N., Kirkley, S. A., Heal, J. M.: A cost analysis of autologous and allogeneic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg* 171 (1996) 324-30
- Braitman, L. E., Rosenbaum, P.R.: Rare Outcomes, Common Treatments: Analytic Strategies Using Propensity Scores. *Annals of Internal Medicine* 137 (2002) 693-695
- Brander, L., Reil, A., Bux, J., Taleghani, B. M., Regli, B., Takala, J.: Severe transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 101 (2005) 499-501
- Brecher, M. E., Goodnough, L. T.: The rise and fall of preoperative autologous blood donation (editorial). *Transfusion*. 2001;41:1459-62. *Transfusion* 42 (2002) 1618-22
- Busch, M. P., Wright, D. J., Custer, B., Tobler, L. H., Stramer, S. L., Kleinman, S. H., Prince, H. E., Bianco, C., Foster, G., Petersen, L. R., Nemo, G., Glynn, S. A.: West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 12 (2006) 395-402
- Bybee, K. A.: Preoperative Aspirin Therapy Is Associated With Improved Postoperative Outcomes In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 112 (suppl. I) (2005) 286-292
- Carless, P. A., Henry, D. A., Moxey, A. J., O'Connell D, L., Brown, T., Fergusson, D. A.: Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) CD001888
- Casati, V., Guzzon, D., Oppizzi, M., Bellotti, F., Franco, A., Gerli, C., Cossolini, M., Torri, G., Calori, G., Benussi, S., Alfieri, O.: Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 (2000) 520-7
- Caspari, G., Alpen, U., Greinacher, A.: The risk of transfusion to the wrong patient in Germany. *Transfusion* 42 (2002) 1238-9
- Cushner, F. D., Hawes, T., Kessler, D., Hill, K., Scuderi, G. R.: Orthopaedic-induced anemia: the fallacy of autologous donation programs. *Clin Orthop Relat Res* (2005) 145-9
- D'Agostino, R. B., Jr.: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17 (1998) 2265-81
- Dietrich, W., Busley, R., Kriner, M.: Preoperative autologous blood donation in cardiac surgery: Reduction of allogeneic blood requirements. *Anaesthesist* 55 (2006) 753-9
- Dietrich, W., Luth, J. U., Kormann, J., Wick, S., Kaiser, W., Eberle, B., Karliczek, F., Junger, A., Gille, A., Schwerdt, M., Eleftheriadis, S., Jaschik, M.: Intraoperative blood requirements and allogeneic blood transfusion in cardioanesthesia. Data analysis of 7729 patients in 12 cardiac surgical clinics. *Anaesthesist* 48 (1999) 876-83
- Dietrich, W., Thuermel, K., Heyde, S., Busley, R., Berger, K.: Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19 (2005) 589-96
- Diprose, P., Herbertson, M. J., O'Shaughnessy, D., Deakin, C. D., Gill, R. S.: Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 94 (2005) 271-8
- Domen, R. E., Ribicki, L. A., Hoeltge, G. A.: An analysis of autologous blood donor motivational factors. *Vox Sang* 69 (1995) 110-3

- Drake, C., Fisher, L.: Prognostic models and the propensity score. *Int J Epidemiol* 24 (1995) 183-7
- Eckstein, R., "Immunhämatologie und Transfusionsmedizin", Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2004, 5.Auflage
- Engoren, M. C., Habib, R. H., Zacharias, A., Schwann, T. A., Riordan, C. J., Durham, S. J.: Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 1180-6
- Etchason, J., Petz, L., Keeler, E., Calhoun, L., Kleinman, S., Snider, C., Fink, A., Brook, R.: The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 332 (1995) 719-24
- Farrer, A., Spark, J. I., Scott, D. J.: Autologous blood transfusion: the benefits to the patient undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Nurs* 15 (1997) 111-5
- Feagan, B. G.: The efficacy, safety and acceptance of autologous blood donation as a blood conservation strategy. *Vox Sang* 83 Suppl 1 (2002) 11-2
- Ferguson, K. J., Strauss, R. G., Toy, P. T.: Physician recommendation as the key factor in patients' decisions to participate in preoperative autologous blood donation programs: Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Am J Surg* 168 (1994) 2-5
- Fergusson, D., Blair, A., Henry, D., Hisashige, A., Huet, C., Koopman-van Gemert, A., Katz, E., McClelland, B., Sigmund, H., Laupacis, A.: Technologies to minimize blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. Results of a practice variation survey in nine countries. International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Int J Technol Assess Health Care* 15 (1999) 717-28
- Fergusson, D., van Walraven, C., Coyle, D., Laupacis, A.: Economic evaluations of technologies to minimize perioperative transfusion: a systematic review of published studies. International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) investigators. *Transfus Med Rev* 13 (1999) 106-17
- Forgie, M. A., Wells, P. S., Laupacis, A., Fergusson, D.: Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med* 158 (1998) 610-6
- Frietsch, T., Fessler, H., Kirschfink, M., Nebe, T., Waschke, K. F., Lorentz, A.: Immune response to autologous transfusion in healthy volunteers: WB versus packed RBCs and FFP. *Transfusion* 41 (2001) 470-6
- Frietsch, T., Lorentz, A.: Predonation of autologous blood is jeopardized by new regulations. *Eur J Anaesthesiol* 18 (2001) 629-31
- Goodnough, L. T.: Autologous blood donation. *Anesthesiol Clin North America* 23 (2005) 263-70
- Goodnough, L. T., Johnston, M. F., Toy, P. T.: The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *Jama* 265 (1991) 86-90
- Grunkemeier, G. L.: Propensity Score Analysis of Stroke After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 301-5
- Habler, O., Pape, A., Meier, J., Zwissler, B.: Artificial oxygen carriers as an alternative to red blood cell transfusion. *Anaesthesist* 54 (2005) 741-54



- Hansen E., M. E., Peter, K.: Vermeidung von Transfusionsrisiken durch Autotransfusion. Fortschr.Anästh. 32 (1987)
- Hartwig, D., Hartel, C., Hennig, H., Muller-Steinhardt, M., Schlenke, P., Kluter, H.: Evidence for de novo synthesis of cytokines and chemokines in platelet concentrates. Vox Sang 82 (2002) 182-90
- Healy, J. C., Frankforter, S. A., Graves, B. K., Reddy, R. L., Beck, J. R.: Preoperative autologous blood donation in total-hip arthroplasty. A cost-effectiveness analysis. Arch Pathol Lab Med 118 (1994) 465-70
- Heiss, M. M., Mempel, W., Jauch, K. W., Delanoff, C., Mayer, G., Mempel, M., Eissner, H. J., Schildberg, F. W.: Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. Lancet 342 (1993) 1328-33
- Henry, D. A., Carless, P. A., Moxey, A. J., O'Connell, D., Forgie, M. A., Wells, P. S., Fergusson, D.: Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev (2002) CD003602
- Hill, J., James, V.: Survey of autologous blood transfusion activity in England (2001). Transfus Med 13 (2003) 9-15
- Hillyer, C. D., Hart, K. K., Lackey, D. A., 3rd, Lin, L. S., Bryan, J. A.: Comparable safety of blood collection in "high-risk" autologous donors versus non-high-risk autologous and directed donors in a hospital setting. Am J Clin Pathol 102 (1994) 275-7
- Ibojie, J., Urbaniak, S. J.: Comparing near misses with actual mistransfusion events: a more accurate reflection of transfusion errors. Br J Haematol 108 (2000) 458-60
- Innerhofer, P.: Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. Transfusion 45 (2005) 103-110
- Jensen, L. S., Hokland, M., Nielsen, H. J.: A randomized controlled study of the effect of bedside leucocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg 83 (1996) 973-7
- Johnson, R. G., Thurer, R. L., Kruskall, M. S., Sirois, C., Gervino, E. V., Critchlow, J., Weintraub, R. M.: Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 104 (1992) 307-14
- Karger, R., Kretschmer, V.: Modern concepts of autologous haemotherapy. Transfus Apheresis Sci 32 (2005) 185-96
- Karger, R., Kretschmer V.: Preoperative Autologous Blood Donation - Efficacy, Effectiveness, Efficiency. Infus Ther Transfus Med 27 (2000) 16-22
- Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Hamdy, A., Wijesundera, D. N., Fedorko, L., Yau, T. M.: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 46 (2006) 327-38
- Karkouti, K., Beattie, W. S., Wijesundera, D. N., Yau, T. M., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Sutton, D., van Rensburg, A., Karski, J.: Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. Transfusion 45 (2005) 26-34
- Karkouti, K., McCluskey, S.: Pro: Preoperative autologous blood donation has a role in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 17 (2003) 121-5

- Karthik, S., Musleh, G., Grayson, A. D., Keenan, D. J., Hasan, R., Pullan, D. M., Dihmis, W. C., Fabri, B. M.: Effect of avoiding cardiopulmonary bypass in non-elective coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 24 (2003) 66-71
- Kasper, S. M., Kiencke, P., Lynch, J., Beiten, D.: The role of autologous blood transfusion in the the Federal Republic of Germany. Results of a 1993 questionnaire. 1. The reunited Germany. *Anaesthesist* 44 (1995) 230-41
- Kaufmann, J., Klimek, M., Kampe, S., Paul, M., Kasper, S. M.: A survey of autologous blood transfusion practices in Germany. *Transfus Med* 14 (2004) 335-41
- Kaur, P., Basu, S.: Transfusion-transmitted infections: Existing and emerging pathogens. *J Postgrad Med* 51 (2005) 146-51
- Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Loop, F. D., Starr, N. J., Blackstone, E. H.: Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 81 (2006) 1650-7
- Kreimeier, U.: Die akute normovolämische Hämodilution zur Einsparung von Fremdbluttransfusionen. Effektivität und Sicherheit, Hämatologie. *Sympomed* 6 (1997) 1-19
- Laupacis, A., O'Connor A, M., Drake, E. R., Rubens, F. D., Robblee, J. A., Grant, F. C., Wells, P. S.: A decision aid for autologous pre-donation in cardiac surgery-a randomized trial. *Patient Educ Couns* (2005)
- Leal-Noval, S. R., Marquez-Vacaro, J. A., Garcia-Curiel, A., Camacho-Larana, P., Rincon-Ferrari, M. D., Ordonez-Fernandez, A., Flores-Cordero, J. M., Loscertales-Abril, J.: Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 28 (2000) 935-40
- Lee, S. J., Liljas, B., Neumann, P. J., Weinstein, M. C., Johannesson, M.: The impact of risk information on patients' willingness to pay for autologous blood donation. *Med Care* 36 (1998) 1162-73
- Leiby, D. A.: Emerging infectious agents. *Dev Biol (Basel)* 120 (2005) 11-5
- Linden, J. V., Wagner, K., Voytovich, A. E., Sheehan, J.: Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 40 (2000) 1207-13
- Lorentz, A., Frietsch, T.: Preoperative autologous deposit must be employed properly to utilize its potential. *J Clin Anesth* 13 (2001) 470-2
- Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel, C.: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354 (2006) 353-65
- Marti, H., Perez-Barcena, J., Fiol, M., Marrugat, J., Navarro, C., Aldasoro, E., Cabades, A., Segura, A., Masia, R., Turumbay, J., Cirera, L., Arteagoitia, J. M., Tomas, C. A., Vega, G., Sala, J., de Los Arcos, E., Tormo, M. J., Hurtado-de-Saracho, I., Frances-Sempere, M., Elosua, R.: Analysis with the propensity score of the association between likelihood of treatment and event of interest in observational studies. An example with myocardial reperfusion. *Rev Esp Cardiol* 58 (2005) 126-36
- Mezrow, C. K., Bergstein, I., Tartter, P. I.: Postoperative infections following autologous and homologous blood transfusions. *Transfusion* 32 (1992) 27-30
- Michalopoulos, A., Stavridis, G., Geroulanos, S.: Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg* 164 (1998) 217-22

- Montgomery, S. P., Brown, J. A., Kuehnert, M., Smith, T. L., Crall, N., Lanciotti, R. S., Macedo de Oliveira, A., Boo, T., Marfin, A. A.: Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion* 46 (2006) 2038-46
- Moxey, A. J., O'Connell, D. L., Treloar, C. J., Han, P. Y., Henry, D. A.: Blood transfusion and autologous donation: a survey of post-surgical patients, interest group members and the public. *Transfus Med* 15 (2005) 19-32
- Munoz, M., Garcia-Erce, J. A.: Preoperative autologous blood donation in Europe. *Transfusion* 42 (2002) 1614-5; author reply 1615
- Murphy, P., Heal, J. M., Blumberg, N.: Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 31 (1991) 212-7
- Murphy, P. J., Connery, C., Hicks, G. L., Jr., Blumberg, N.: Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104 (1992) 1092-9
- Newman, J. H., Bowers, M., Murphy, J.: The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 79 (1997) 630-2
- Opelz, G., Graver, B.: Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusions. *Lancet* 317 (1981) 1223-5
- Politis, C., Richardson, S. C.: An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox Sang* 87 (2004) 105-8
- Ponchel, C., Saby, R. C., Gil, C., Petrognani, R., Carpentier, J. P.: [Assessment of transfusion requirements: a way to improve perioperative management of blood products?]. *Med Trop (Mars)* 65 (2005) 189-94
- Popovsky, M. A., Chaplin, H. C., Jr., Moore, S. B.: Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 32 (1992) 589-92
- Rabenau, H. F., Biesert, L., Schmidt, T., Bauer, G., Cinatl, J., Doerr, H. W.: SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals* 33 (2005) 95-9
- Ranucci, M., Pavesi, M., Mazza, E., Bertucci, C., Frigiola, A., Menicanti, L., Ditta, A., Boncilli, A., Conti, D.: Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion* 9 (1994) 319-26
- Roth, J. A., Golub, E.A.: Effects of operation on immune response in cancer patients. Sequential elevation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 79 (1976)
- Rubin, D. B.: Estimating Causal Effects from Large Data Sets Using Propensity Scores. *Ann Intern Med* 127 (1997) 757-763
- Rubin, G. L., Schofield, W. N., Dean, M. G., Shakeshaft, A. P.: Appropriateness of red blood cell transfusions in major urban hospitals and effectiveness of an intervention. *Med J Aust* 175 (2001) 354-8
- Sandler, S. G., Langeberg, A., Dohnalek, L.: Bar code technology improves positive patient identification and transfusion safety. *Dev Biol (Basel)* 120 (2005) 19-24
- Sandler, S. G., Sacher, R. A.: Preoperative autologous blood donations by high-risk patients. *Transfusion* 32 (1992) 1-2
- Schmidt, M., Hourfar, M. K., Nicol, S. B., Wahl, A., Heck, J., Weis, C., Tonn, T., Spengler, H. P., Montag, T., Seifried, E., Roth, W. K.: A comparison of three rapid bacterial detection methods under simulated real-life conditions. *Transfusion* 46 (2006) 1367-73

- Schved, J. F.: Do we need autologous blood donation?. *Ann Fr Anesth Reanim* 23 (2004) 468-73
- Singbartl, G., Singbartl, K., Schleinzer, W.: Mathematische Modellanalyse zur Bewertung der Effektivität der akuten präoperativen Haemodilution (ANH) als fremdblutsparende Maßnahme. *Sympomed* 6 (1997) 20-37
- Slovic, P.: Perception of risk. *Science* 236 (1987) 280-5
- Sonnenberg, F. A., Gregory, P., Yomtovian, R., Russell, L. B., Tierney, W., Kosmin, M., Carson, J. L.: The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion* 39 (1999) 808-17
- Spiess, B. D.: Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8 (2004) 267-81
- Spiess, B. D., Royston, D., Levy, J. H., Fitch, J., Dietrich, W., Body, S., Murkin, J., Nadel, A.: Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 44 (2004) 1143-8
- Spiess, B. D., Sasseti, R., McCarthy, R. J., Narbone, R. F., Tuman, K. J., Ivankovich, A. D.: Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion* 32 (1992) 17-22
- Stainsby, D.: Errors in transfusion medicine. *Anesthesiol Clin North America* 23 (2005) 253-61
- Starr, D., "Blut - Stoff für Leben und Kommerz", Gerling Akademie Verlag, München, 1999, 1. Auflage
- Stover, E. P., Siegel, L. C., Parks, R., Levin, J., Body, S. C., Maddi, R., D'Ambra, M. N., Mangano, D. T., Spiess, B. D.: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 88 (1998) 327-33
- Tapper, M. L.: Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 12 Suppl 1 (2006) 3-7; discussion 26-8
- Tobler, L. H., Bianco, C., Glynn, S. A., Schreiber, G. B., Dille, B. J., Prince, H. E., Lanciotti, R. S., Linnen, J. M., Gallarda, J., Shyamala, V., Smith, D., Kleinman, S. H., Busch, M. P.: Detection of West Nile virus RNA and antibody in frozen plasma components from a voluntary market withdrawal during the 2002 peak epidemic. *Transfusion* 45 (2005) 480-6
- Triulzi, D. J., Blumberg, N., Heal, J. M.: Association of transfusion with postoperative bacterial infection. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28 (1990) 95-107
- Triulzi, D. J., Vanek, K., Ryan, D. H., Blumberg, N.: A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 32 (1992) 517-24
- Vanderlinde, E. S., Heal, J. M., Blumberg, N.: Autologous transfusion. *Bmj* 324 (2002) 772-5
- Wallis, J. P., Chapman, C. E., Orr, K. E., Clark, S. C., Forty, J. R.: Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. *Transfusion* 42 (2002) 1127-34
- Weiskopf, R. B.: More on the changing indications for transfusion of blood and blood components during anesthesia. *Anesthesiology* 84 (1996) 498-501

- Willburger, R. E., Ruberg, K., Knorth, H., Casagrande, O., Laubenthal, H., Wiese, M.: Medical Benefit and Cost-Effectiveness of Autologous Blood Donation in Total Hip or Knee Replacement. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 143 (2005) 360-364
- Williamson, L. M., Lowe, S., Love, E. M., Cohen, H., Soldan, K., McClelland, D. B., Skacel, P., Barbara, J. A.: Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *Bmj* 319 (1999) 16-9
- Yoda, M., Nonoyama, M., Shimakura, T.: Safety and efficacy of autologous blood donation before elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka* 57 (2004) 367-9
- Zacharias, A., Habib, R. H.: Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest* 110 (1996) 1173-8

## **8 DANKVERMERK**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wulf Dietrich bedanken, der mir die Möglichkeit zur Bearbeitung dieser Dissertation gegeben hat und mich beim Anfertigen dieser Arbeit stets hilfsbereit, kritisch-anregend und sehr geduldig unterstützt und betreut hat.

Mein großer Dank gilt auch Frau Regina Hollweck und Herrn Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und sich mit großem Engagement für das gute Gelingen meiner Dissertation eingesetzt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit mental unterstützten.

## 9 LEBENS LAUF

### Angaben zur Person:

Name: Sabine F r ö h l i c h  
Adresse: Herzogstr. 130  
80796 München  
Telefon: 089 / 54847347  
Geburtstag und -ort: 15.08.1980, Ozark, Alabama, USA  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

09/1987 – 07/1991 Grundschule Steinheim, Memmingen  
09/1991 – 07/1994 Bernhard-Strigel-Gymnasium, Memmingen  
09/1994 – 07/1996 St. Gerard´s School, Bangor, Wales, GB  
09/1996 – 07/2000 Berhard-Strigel-Gymnasium, Memmingen  
06/2000 Abitur

### Studium:

10/2000 Studienbeginn Humanmedizin, LMU München  
08/2002 Ärztliche Vorprüfung  
08/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/2006 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2007 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen:

02/2003 – 03/2003 Kinderchirurgie  
Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebron, Barcelona, Spanien  
02/2004 – 03/2004 Pneumologie/Kardiologie  
Hospital Universitario Sant Joan, Alicante, Spanien  
08/2004 – 09/2004 Innere Medizin/Allgemeinmedizin  
General Hospital, Surat, Gujarat, Indien  
02/2005 – 03/2005 Pädiatrie  
Praxis Dr. Martin Hirte, München

### Praktisches Jahr:

04/2006 – 08/2006 Innere Medizin: Krankenhaus München Schwabing  
08/2006 – 11/2006 Pädiatrie: Kinderklinik Dritter Orden  
11/2006 – 03/2007 Chirurgie: Krankenhaus München Schwabing

