

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
(Prof. Dr. med. K. Meissner)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Einfluss von Bluttransfusionen auf das Outcome von Patienten mit Sepsis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Elisabeth Hatzky geb. Grimm

aus

Vechta

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. A. Mansur

Ko-Betreuer: PD Dr. med. J. Riggert

**Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. med. A. Mansur

Korreferent: i.V. Prof. Dr. med. Tobias Legler

Promotor-Vertretung: Prof. Dr. med. Philipp Kauffmann

Datum der mündlichen Prüfung: 29.01.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss von Bluttransfusionen auf das Outcome von Patienten mit Sepsis" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

(Unterschrift)

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden teilweise publiziert:

Kristof K, Büttner B, **Grimm A**, Mewes C, Schmack B, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Hinz J, Bergmann I, Mansur A. (2018): Anaemia requiring red blood cell transfusion is associated with unfavourable 90-day survival in surgical patients with sepsis. *BMC Res. Notes* 11, 879

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Definition der Sepsis .....	1
1.2 Epidemiologie .....	2
1.3 Pathogenese.....	2
1.4 Diagnostik .....	3
1.5 Therapie der Sepsis .....	4
1.6 Relevanz von Erythrozytenkonzentraten bei der Therapie der Sepsis.....	5
1.7 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf .....	6
1.8 Einfluss von Bluttransfusionen auf den Krankheitsverlauf bei Sepsispatienten .....	8
1.9 Bisherige Untersuchungen zum Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf das Outcome bei Sepsispatienten.....	10
1.10 Zielsetzung.....	11
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>12</b>
2.1 Patienten.....	12
2.2 Datenerfassung.....	13
2.3 Datenauswertung.....	14
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
3.1 Patienten und Baseline Charakteristika .....	16
3.2 Mortalität.....	18
3.2 Multivariate Analyse.....	19
3.3 Schwere der Erkrankung.....	20

<b>4 Diskussion .....</b>	<b>23</b>
4.1 Der Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf die Mortalität bei Sepsispatienten .....	23
4.2 Mögliche Ursachen für eine erhöhte Mortalität nach EK Gabe .....	23
4.3 Der Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf die Morbidität bei Sepsispatienten .....	25
4.4 Stärken und Limitationen.....	26
4.5 Fazit und Ausblick .....	27
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>29</b>
<b>6 Anhang .....</b>	<b>30</b>
6.1 Clinical Report Form .....	30
6.2 Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	42
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Baseline Charakteristika chirurgischer Patienten mit Sepsis.....	17
Tabelle 2: Cox Regressionsanalyse .....	19
Tabelle 3: Morbidität chirurgischer Patienten mit Sepsis.....	21
Tabelle 4: Verlauf der SOFA-Scores der Patienten, die mindestens 20 Tage lang auf der ICU waren .....	21
Tabelle 5: Morbidität chirurgischer Patienten mit Sepsis, Gruppierung nach Anzahl der EK...	22
Tabelle 6: Infektionstypen während des Beobachtungszeitraums .....	22
Tabelle A 1: Klinische Symptome die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können .....	42
Tabelle A 2: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE II Score	<i>acute physiology and chronic health evaluation score</i>
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
ATS	American Thoracic Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAMP	<i>damage associated molecular patterns</i>
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EGDT	<i>early goal directed therapy</i>
EK	Erythrozytenkonzentrate
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
GCS	<i>glasgow coma scale</i>
Hb	Hämoglobin
HLA System	<i>human leukocyte antigen system</i>
ICU	<i>intensive care unit</i>
IL	Interleukin
INSEP	Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks (INSEP-Studie)
NYHA	New York Heart Association
PAMP	<i>pathogen associated molecular patterns</i>
PBM	<i>patient blood management</i>
PRR	<i>pattern recognition receptoren</i>
qSOFA	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SIS	Surgical Infection Society
SOFA-Score	<i>sequential organ failure assessment score</i>



SSC	Surviving Sepsis Campaign
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TRALI	Transfusionsbedingtes akutes Lungenversagen
TRISS Trial	Transfusion Requirements In Septic Shock Trial
TRIM	<i>transfusion related immunomodulation</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## 1 Einleitung

Bei der Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche systemische Entzündungsreaktion. Neben der ursächlichen Infektion spielt bei der Pathogenese insbesondere die überschießende Immunreaktion eine wesentliche Rolle (Pschyrembel 2020). Im Zuge der Entzündungsreaktion kann es unter anderem zu einer Vasodilatation kommen, die zur Entwicklung eines septischen Schocks führen kann. Es besteht die Gefahr einer Minderperfusion des peripheren Gewebes und des Organversagens (Angus und van der Poll 2013). Obwohl die meisten Fälle in ärmeren Ländern auftreten (Rudd et al. 2020), spielt die Sepsis längst nicht nur in Ländern mit einer schlechteren medizinischen Versorgung eine Rolle. Auf den modernen Intensivstationen westlicher Länder liegt die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, nach wie vor bei etwa 20 bis 30% (Angus und van der Poll 2013).

### 1.1 Die Definition der Sepsis

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung und -auswertung galt die Definition „Sepsis-2“, die 2001 durch die „International Sepsis Definitions Conference“ (2003) festgelegt wurde. Zugrunde lagen die Erläuterungen von Bone et al. von 1991. Demnach war eine Sepsis definiert durch das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion, des *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) sowie das Vorliegen einer Infektion. Lag zusätzlich eine Organdysfunktion vor, sprach man von einer schweren Sepsis, beim Vorliegen eines Kreislaufschockes von einem septischen Schock (Bone et al. 1992).

Jedoch sind die SIRS Kriterien relativ unspezifisch und können auch in Abwesenheit einer Infektion auftreten. Beispiele sind Verbrennungen oder sterile Entzündungen, wie die Pancreatitis. Im Jahr 2014 sah man daher die Notwendigkeit, die Definition der Sepsis an den aktuellen Stand der Forschung anzupassen. Eine internationale Arbeitsgruppe entwickelte die neue Definition „Sepsis-3“ und publizierten diese 2016 (Singer et al. 2016). Der Wortlaut der Definition ist „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“. Der Schwerpunkt liegt nicht wie bisher auf den SIRS-Kriterien, sondern auf dem Organversagen, das für das Outcome entscheidend ist (Singer et al. 2016).

## 1.2 Epidemiologie

Trotz der Entwicklung moderner antibiotischer Therapien, ist die Sepsis auch heute noch eine lebensbedrohliche Erkrankung. Weltweit kommt es jährlich zu etwa elf Millionen Todesfällen infolge von Sepsis, was einen Anteil von 19,7% ausmacht (Rudd et al. 2020). Eine hohe Inzidenz zeigt sich jedoch nicht nur in Ländern mit einer geringeren Verfügbarkeit von Antibiotika und moderner Medizinischen Therapie. In den USA werden jährlich etwa 750.000 Fälle von Sepsis verzeichnet. Sie verursacht dort jährlich etwa 200.000 Todesfälle. In Europa beläuft sich die Anzahl der Todesfälle auf etwa 150.000 (for the International Sepsis Definitions Conference et al. 2003; Lagu et al. 2012). Um die Inzidenz in Deutschland einschätzen zu können, wurden die Fallpauschalen zwischen 2007 und 2013 betrachtet. Die Fallzahlen stiegen in diesem Zeitraum von 200.535 auf 279.530 an. Daraus ergibt sich ein jährlicher Anstieg von 5,7%. Die Krankenhausmortalität sank in diesem Zeitraum von 27% auf 24,3%. Der Anteil der Patienten mit einer schweren Sepsis stieg von 27% auf 41%. Die Mortalität dieser Patienten betrug 2007 49,5% und 2013 43,6% (Fleischmann et al. 2016). Im Rahmen der INSEP-Studie aus dem Jahr 2013 wurden 11.883 Patienten auf 133 deutschen Intensivstationen einen Monat lang beobachtet. Bei 12,6% wurde eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock diagnostiziert. Die Mortalität dieser Patienten betrug 40,4%. Bei 57,2% der betroffenen Patienten war die Ursache der Sepsis eine nosokomielle Infektion (SepNet Critical Care Trials Group 2016).

## 1.3 Pathogenese

Eine Sepsis wird meistens durch Bakterien verursacht, seltener durch Pilz- und Virusinfektionen (Khamsi 2012). Der Zusammenhang zwischen Mikroorganismen und einer „Blutvergiftung“ ist bereits seit Pasteur und Semmelweis bekannt (Angus und van der Poll 2013). In der Vergangenheit befand sich die ursächliche Infektion meistens im Bereich des Abdomens und es traten überwiegend gram negative Erreger auf (Dellinger et al. 2013). Heute ist die häufigste Ursache der Sepsis die Pneumonie. Der häufigste Infektfokus ist also die Lunge, gefolgt vom Abdomen und dem Urogenitaltrakt. Die Erreger sind meistens gram positiv, wie z. B. *Staphylokokkus aureus*. Die häufigsten gram negativen Erreger sind *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* (Angus und van der Poll 2013).

Das Eindringen von Mikroorganismen setzt verschiedene Pro- und Antiinflammatorische Prozesse in Gang. Das Gleichgewicht zwischen diesen Prozessen wird zum einen durch die Eigenschaften der verursachenden Mikroorganismen und zum anderen durch patientenabhängige Faktoren bestimmt. Ein Überwiegen proinflammatorischer Prozesse kann zu Gewebeschäden führen, ein Überwiegen antiinflammatorischer Prozesse führt zu erhöhter Anfälligkeit für Sekundärinfektionen. Dringen Mikroorganismen in den Körper ein, können Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMP = *pathogen associated molecular patterns*) von *pattern-recognition*-Rezeptoren (PRR) gebunden werden. Dadurch wird eine Immunantwort eingeleitet. PRR erkennen jedoch nicht nur Pathogen-assoziierte Muster, sondern auch defektes Gewebe (DAMP = *damage associated molecular patterns*) (Angus und van der Poll 2013). So kommt es dazu, dass eine systemische Entzündungsreaktion nicht nur durch das Eindringen von Mikroorganismen, sondern auch durch sterile Prozesse, wie einem Trauma oder einer Pankreatitis, ausgelöst werden kann (for the International Sepsis Definitions Conference et al. 2003). Ein Beispiel für PRR sind *toll-like*-Rezeptoren, die unter anderem in Makrophagen und B-Zellen exprimiert werden. Bindet ein *toll-like*-Rezeptor ein PAMP, wird über die Ausschüttung von Proinflammatorischen Zytokinen eine Immunantwort eingeleitet. Proinflammatorische Zytokine sind Signalmoleküle, die die Entzündungsreaktion aufrechterhalten. Im Fall einer Entzündung steigt der Zytokinspiegel im Blut. Zu den Zytokinen, die sich im Blutserum nachweisen lassen, zählen Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10 sowie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) (Fraunberger et al. 1996).

#### 1.4 Diagnostik

Bis 2016 wurden für die Diagnose der Sepsis in erster Linie die SIRS Kriterien herangezogen. Dazu zählen folgende Symptome: Fieber oder Hypothermie, Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 90/\text{Min}$ ), Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20/\text{Min}$ ), maschinelle Beatmung oder Hyperventilation, Leukozytose ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ ). Lagen mindestens zwei der oben genannten Kriterien vor, und konnte außerdem eine Infektion klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesen werden, wurde der Patient als septisch klassifiziert (Bone et al. 1992).

Seit der Aktualisierung der Definition 2016 liegt der Schwerpunkt der Diagnostik auf dem Grad des Organversagens. Dafür bedient man sich des SOFA-Scores (*sequential organ failure assessment score*). Zugrunde liegen für das jeweilige Organ spezifische Parameter, die

auf der Intensivstation in der Regel laufend erfasst werden (Vincent et al. 1998). Bei gesunden Patienten beträgt der Score Null. Eine Sepsis liegt vor, wenn der SOFA-Score sich akut um zwei oder mehr Punkte erhöht, was mit einer Erhöhung der Mortalität um ca. 10% einhergeht (Singer et al. 2016). An der University of Pittsburgh konnte gezeigt werden, dass man die Mortalität von Patienten mithilfe des SOFA-Scores sicherer vorhersagen konnte, als mithilfe der SIRS-Kriterien (Singer et al. 2016). Für den klinischen Alltag in den Notaufnahmen wird das Hilfsmittel „qSOFA“ (*quick sequential organ failure assessment*) empfohlen, um einen Patienten schnell einschätzen zu können. Erfüllt ein Patient mit Verdacht auf eine Infektion zwei der drei Kriterien, ist das Risiko für einen längeren Aufenthalt auf der ICU (*intensive care unit*) erhöht und das Outcome ist in der Regel schlecht. Die Kriterien sind eine Atemfrequenz von 22/Min oder mehr, eine Bewusstseinsveränderung und ein Abfall des Blutdrucks auf 100 mHg oder weniger (Singer et al. 2016).

Besteht der Verdacht auf eine Sepsis, kann dieser durch eine mikrobiologische Diagnostik bestätigt werden, die essenziell für eine effiziente Therapie ist. Oft besteht jedoch nur der dringende klinische Verdacht einer Infektion, da bei bis zu einem Drittel der Erkrankten kein Erreger nachgewiesen werden kann (Angus und van der Poll 2013).

## 1.5 Therapie der Sepsis

Richtlinien für die Therapie einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks wurden 2012 im Rahmen der Surviving Sepsis Campaign (SSC) aufgestellt und 2017 zuletzt aktualisiert (Dellinger et al. 2013; Rhodes et al. 2017). Die Behandlung der Patienten erfolgt auf der Intensivstation. Zunächst erfolgt eine gezielte antimikrobielle Therapie auf Basis der mikrobiellen Diagnostik, um eine Behandlung des Infektionsherdes zu ermöglichen. Innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Diagnosestellung liegt der Schwerpunkt der Therapie auf der Stabilisierung des Herz-Lungen-Kreislaufs und somit einer Sicherstellung der Mikrozirkulation und der Organfunktionen (Ince 2005). Um das zu gewährleisten, wird ein Volumenersatz durch Vollelektrolytlösungen empfohlen. Benötigt der Patient jedoch große Infusionsvolumina, ist unter anderem die intravenöse Gabe von Humanalbumin indiziert (Dellinger et al. 2013). Außerdem erfolgt die Gabe von Vasopressoren und Sauerstoff und ggf. eine maschinelle Beatmung. In der nachfolgenden Therapie liegt der Schwerpunkt auf Monitoring und Unterstützung der Organfunktion. Im Fall eines septischen Schocks kann die Gabe von Hydrocortison indiziert und im Fall eines Nierenversagens ein Nierenersatzverfahren notwendig

sein (Rhodes et al. 2017; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) et al. 2018).

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erläutert, steigt im Rahmen einer Entzündungsreaktion der Zytokinspiegel im Blut. Ist ein Patient mit der oben erläuterten Therapie hämodynamisch nicht stabilisierbar, ist der Einsatz eines Cytosorbfilters als Option möglich, um den Zytokinspiegel im Blut zu senken. Dieser wird extrakorporal eingesetzt, beispielsweise im Zusammenhang mit einem Nierenersatzverfahren und einer Herz-Lungen-Maschine, beispielsweise ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) (Kogelmann et al. 2017). Eine holländische Studie konnte zeigen, dass sich die 28-Tages-Mortalität bei Einsatz eines Cytosorbfilters verringert (Brouwer et al. 2019).

## **1.6 Relevanz von Erythrozytenkonzentraten bei der Therapie der Sepsis**

Zur Gewinnung von Erythrozytenkonzentraten (EK) werden Fremd- oder Eigenblutspenden benötigt. Antikoaguliertes Vollblut kann durch Zentrifugation in Erythrozyten, zellfreies Blutplasma und „Buffy Coat“ aufgetrennt werden, einer Schicht aus Leukozyten und Thrombozyten. Nach Entfernung von Buffy Coat und Plasma werden die Leukozyten durch Filtration oder Apherese stark verringert. Dieser Vorgang wird als Leukozytendepletion bezeichnet. Auf diese Weise werden die Übertragung von Viren sowie das Risiko einer Reaktion auf Leukozytenantigene verringert. Eine Additivlösung wird zugefügt. Anschließend besteht die Möglichkeit, das EK mit einer isotonischen Lösung zu waschen, oder es zu bestrahlen. Bei ca. 4°C gelagert kann es je nach Verfahren 28 bis 49 Tage gelagert werden. Bevor ein Blutprodukt verwendet werden kann, werden unter anderem verschiedene Antikörperreaktionen getestet, die Blutgruppe und der Rhesus Faktor bestimmt (Bundesärztekammer 2017).

Nicht selten entwickeln Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, eine Anämie. Mehr als die Hälfte der Patienten, die einen septischen Schock entwickeln, weisen innerhalb der ersten drei Tage einen Hämoglobinwert von weniger als 9 g/dl auf (Holst 2016). Das wird zum einen durch Blutverlust erklärt, der nicht zuletzt bei klinischen Prozeduren auftritt. Zum anderen kann er die Folge einer erhöhten Blutungsneigung durch eine Verbrauchskoagulopathie sein, oder mit einer pathogenassoziierten Hämolyse zusammenhängen (Holst 2016). Weitere Faktoren, die eine Rolle spielen können, sind eine bestehende chronische Anämie infolge von Vorerkrankungen, Nährstoffmangel, ein reduziertes Ansprechen des Knochenmarks auf

Erythropoietin oder eine geringere Erythropoietinproduktion (Fuller et al. 2012). Es liegen also in der Regel ein erhöhter Abbau sowie eine verringerte Produktion von Erythrozyten vor und bedingt durch die Sepsis ein gesteigerter Sauerstoffbedarf (Aquina et al. 2017). Einen wichtigen Bestandteil der Therapie der Anämie stellt die Gabe von EK dar (Holst 2016). EK werden benötigt, um die fehlenden Erythrozyten bzw. das fehlende Hämoglobin zu ersetzen. Das Ziel ist dabei in erster Linie die Verbesserung der Gewebepfusion und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Auf diese Weise soll die Sauerstoffversorgung des Gewebes gesichert und eine Organdysfunktion verhindert werden (Murthy 2014).

In einer groß angelegten amerikanischen Studie von 2001 wurde gezeigt, dass bei ca. 44% der Patienten auf der ICU EK transfundiert wurden (Corwin et al. 2004). Um den Einsatz von Blutprodukten auf ein sinnvolles Maß zu reduzieren, wurde das Konzept des *patient blood management* (PBM) entwickelt. Zum einen stehen operative Techniken zur Verfügung, wie ein minimalinvasives chirurgisches Vorgehen sowie Autotransfusion durch präoperative Eigenblutspende oder intraoperatives Aufbereiten des verlorenen Blutes. Zum anderen spielen eine frühe Diagnostik und Therapie der Anämie eine wichtige Rolle, z. B. durch Substitution von Eisen, Folsäure und Vitamin B12, oder die Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (Desai et al. 2018a; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) et al. 2018). Die Leitlinien zur Sepsistherapie sehen die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb Wert unterhalb von 7,0 g/dl vor (Rhodes et al. 2017; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) et al. 2018).

### **1.7 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf**

Trotz moderner Therapie auf der Intensivstation, ist die Mortalität bei Patienten, die an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock erkranken, nach wie vor sehr hoch (vgl. Kapitel 1.2 Epidemiologie, S. 2). Um zu verstehen, warum es nicht bei allen Patienten zu einer überschießenden Immunreaktion bzw. zu einem ungünstigen Krankheitsverlauf kommt, ist die Kenntnis der wichtigsten Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf wichtig. Nicht jede Bakteriämie führt zu einer Sepsis. Heute ist bekannt, dass neben Erregerlast und Virulenz wesentlich bedeutendere Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf bestehen: unter anderem spielt der Gesundheitszustand, die genetischen Faktoren und die medizinische Versorgung eine wesentliche Rolle (Marshall 2014). Dabei spielen beispielsweise das Alter des Patienten, der Zustand des Immunsystems und Vorerkrankungen bzw. die Vormedikation eine

Rolle. Relevante Vorerkrankungen sind unter anderem Malignome, AIDS, Diabetes und Nierenerkrankungen, das Vorhandensein von Organtransplantaten mit entsprechender Immunsuppression. Weitere Einflussfaktoren sind Alkoholabusus und Rauchen (Pittet et al. 1993; Angus et al. 2001). Etwa die Hälfte der an Sepsis erkrankten Patienten weist chronische Grunderkrankungen auf (Esper et al. 2006). Beispielsweise ist die Sepsis eine bekannte und nicht selten tödliche Komplikation bei Patienten mit einer Krebserkrankung, die im Rahmen ihrer Therapie oft immunsupprimiert sind (Williams et al. 2004). In einer retrospektiven Studie mit 5457 Patienten wurden im Jahr 1993 Faktoren untersucht, die die Mortalität bei Sepsispatienten beeinflussen. Neben dem Alter und dem Apache II Score (*acute physiology and chronic health evaluation score*) scheinen auch die Komorbiditäten des Patienten eine Rolle zu spielen. Darunter sind nicht nur Diabetes, eine Krebserkrankung Alkoholabusus, und Nikotinabusus, sondern auch der Zustand nach einer Splenektomie, einer größeren chirurgischen Operation oder eines schweren kardialen Ereignisses (Knaus et al. 1985). Es scheint eine Vielzahl von Komorbiditäten zu geben, die einen Einfluss darauf haben, wie ein Patient auf eine Infektion reagiert. Auch Patienten mit Nierenerkrankungen weisen ein erhöhtes Risiko auf, an einer Sepsis zu versterben (Sarnak und Jaber 2000; Maizel et al. 2013). Vorangegangene Arbeiten unserer Arbeitsgruppe zeigten einen klaren Zusammenhang zwischen einer bestehenden chronischen Nierenerkrankung und einer erhöhten 90-Tages-Mortalität (Mansur et al. 2015a). Zudem zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der ursächlichen Infektion (Fokus) und der Mortalität. Patienten mit einer primären Bakteriämie wiesen eine signifikant höhere 90-Tages Mortalität auf als Patienten mit dem Fokus Lunge oder Abdomen (Mansur et al. 2015c). Außerdem scheint die Vormedikation einen Einfluss zu haben, besonders die Einnahme von Immunsuppressiva (Angus et al. 2001). Im Rahmen anderer Untersuchungen wurde bereits der Einfluss von Statinen bei sepsisassoziierter ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) betrachtet. ARDS ist ein akutes Atemnotsyndrom, das von einer überschießenden Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist und auf dem Boden einer schweren pneumogenen Sepsis auftreten kann. Statine werden häufig bei Hypercholesterinämie verschrieben. Sie haben jedoch auch eine immunsupprimierende Wirkung, was für die Therapie der sepsisassozierten ARDS interessant sein könnte. Hierbei zeigte sich, dass eine vorbestehende Therapie mit Statinen das Überleben positiv beeinflussen kann (Mansur et al. 2015b).

Faktoren, die die Immunantwort beeinflussen, könnten einen wichtigen Einfluss auf das Outcome von Sepsispatienten haben. Es liegen bereits zahlreiche klinische Studien vor, die unterschiedliche Strategien untersucht haben, um die Immunantwort bei an einer Sepsis er-



kranken Patienten zu beeinflussen (Bernard et al. 1997; Marshall 2014; Hwang et al. 2019; Morrow et al. 2019). Ansatzpunkte sind beispielsweise das unspezifische Hemmen der Entzündungsreaktion mit Ibuprofen (Bernard et al. 1997) oder Kortikosteroiden (Desai et al. 2018b), das Neutralisieren von bakteriellen Endotoxinen oder Entzündungsmediatoren (Deng et al. 2018) und das Beeinflussen von Entzündungsmediatoren mit Immunglobulinen (Philippart und Cavaillon 2007; Marshall 2014). Die Wirtsantwort ist sehr komplex und es liegt nahe, dass es eine Reihe von Möglichkeiten gibt, den Krankheitsverlauf bei Sepsispatienten zu beeinflussen (Marshall 2014). Nicht selten ist bei Patienten mit Sepsis die Transfusion von EK erforderlich (s. Kapitel 1.5 Therapie der Sepsis, S. 4). Diese stehen in Verdacht, das Immunsystem zu beeinflussen (Surinenaite et al. 2009; Leal-Noval et al. 2010; Rohde et al. 2014). Die Gabe von Bluttransfusionen könnte also ebenfalls ein Einflussfaktor auf den Krankheitsverlauf sein.

### **1.8 Einfluss von Bluttransfusionen auf den Krankheitsverlauf bei Sepsispatienten**

Insbesondere für Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, ist die Gabe von EK oft lebenswichtig (vgl. Kapitel 1.6 Relevanz von Erythrozytenkonzentraten bei der Therapie der Sepsis, S. 5). Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen können Hämoglobin (Hb) Werte von 5 g/dl gut kompensieren. Durch ein verstärktes Herzzeitvolumen und eine effizientere Sauerstoffextraktion bleibt das Sauerstoffangebot oberhalb des kritischen Levels. Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock, die neben der Hypovolämie oft auch Komorbiditäten aufweisen, können eine Anämie in der Regel weniger gut kompensieren (Holst 2016). Zudem ist der Sauerstoffbedarf bei diesen Patienten in der Regel erhöht (Vincent 2002). Sie sind oft auf Bluttransfusionen angewiesen, da sonst die Gefahr einer Gewebhypoxie besteht. Bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, steigt deshalb die Gefahr des Hypoxie-bedingten Organversagens (Holst et al. 2014). Gemäß der Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutprodukten wird eine Transfusion von EK ab einem Hb-Wert von 6-8 g/dl empfohlen, wenn die Möglichkeit des Patienten, den niedrigen Hb-Wert zu kompensieren, eingeschränkt ist. Bei Vorliegen einer anämischen Hypoxie wird bereits bei einem Hb-Wert von 8-10 g/dl eine Transfusion empfohlen (s. Anhang 6.2, S. 42) (Querschnitts-Leitlinien (BÄK) 2014).

Mit der Transfusion von EK gehen jedoch auch unerwünschte Effekte einher (Marik und Corwin 2008; Holst 2016). Bei der Indikationsstellung für die Gabe von EK müssen die Risiken einer Anämie durch Unterlassen der Transfusion gegen die Risiken einer Transfusion

abgewogen werden. Die rheologischen Eigenschaften des Blutes werden verändert, was einen direkten Einfluss auf die Durchblutung in der Endstrombahn hat (Lannan et al. 2013). Außerdem sind immunologisch vermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Transfusion von EK möglich, wie z. B. allergische Reaktionen auf Komponenten im Spenderblut. Meistens handelt es sich dabei um eine Reaktion auf ein Allergen im Spenderplasma. Ein weiteres bekanntes Risiko ist die febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktion, eine Reaktion des Immunsystems auf Zellinhalt von Leukozyten. Diese Komplikation ist seit der Einführung der Leukozytendepletion selten geworden. Die hämolytische Transfusionsreaktion bei ABO- Inkompatibilität ist seit dem routinemäßigen Durchführen des Bedside-Tests ebenfalls seltener geworden. Zu den selteneren Komplikationen zählt weiterhin das transfusionsbedingte akute Lungenversagen (TRALI). Es tritt jedoch häufiger bei der Gabe von *fresh frozen plasma* (FFP) auf, als bei EK (Gajic et al. 2004). Unerwünschte Transfusionsreaktionen können auch verzögert auftreten, also mehr als 24 Stunden nach der Transfusion. Ein Beispiel ist die *graft-versus-host*-Erkrankung, bei der Spenderlymphozyten das Gewebe des immunologisch kompromittierten Empfängers angreifen (Rühl et al. 2009). Die TRIM (*transfusion related immunomodulation*) zählt ebenfalls zu den verzögerten immunologisch vermittelten Reaktionen und ist zurzeit Gegenstand der Forschung (Gould et al. 2007; Parsons et al. 2011; Rice et al. 2017). Bei der TRIM handelt es sich um eine Summation verschiedener immunologischer Effekte, die nach der Transfusion eines EK auftreten können (Vamvakas und Blajchman 2007; Muszynski et al. 2017). Beispielsweise stehen im EK verbliebene Mediatoren des Spenders unter Verdacht, Immunzellen des Empfängers zu beeinflussen (Remy et al. 2018).

Durch die vorgeschriebenen Sicherheitsbestimmungen, wie der Herstellung im geschlossenen Beutelsystem, Labortests und der Leukozytendepletion, konnten die Transfusionsrisiken, insbesondere die nosokomialen Infektionen, bereits deutlich reduziert werden (Vincent 2002; Lannan et al. 2013). Der sorgfältige Umgang mit Transfusionen gemäß den Richtlinien und die gewissenhafte Indikationsstellung besitzen einen hohen Stellenwert um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Trotz aller Maßnahmen existieren Studien, die zu dem Schluss kommen, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Marik und Sibbald 1993; Vincent 2002; Corwin et al. 2004; Fuller et al. 2010).

## 1.9 Bisherige Untersuchungen zum Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf das Outcome bei Sepsispatienten

Die Therapie mit EK wird kontrovers diskutiert. Insbesondere bei chirurgischen Patienten ist das Vorliegen einer Anämie mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert (Vincent et al. 2008; Musallam et al. 2011). So existieren Studien, die belegen, dass die Gabe von EK bei Patienten auf der Intensivstation mit einer verringerten Mortalität assoziiert ist (Sakr et al. 2010; Park et al. 2012). Park et al. (2012) veröffentlichten eine Studie über eine Kohorte von 1054 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock und kamen zu dem Ergebnis, dass die Patienten, die mit EK therapiert wurden, eine insgesamt niedrigere Mortalität aufwiesen. Rivers et al. (2001) stellten ihr Behandlungskonzept „*early goal-directed therapy in the treatment of sepsis and septic shock*“ (EGDT) vor, das neben Volumenersatz mit Elektrolyten, Kolloiden und Vasokonstriktoren auch den liberalen Einsatz von EK enthält. Sie kamen zu dem Schluss, dass ihr Therapiekonzept zu einer geringeren Mortalität führt. Dennoch kann nicht sicher gesagt werden, ob die positiven Effekte der EGDT allein auf Bluttransfusionen zurückzuführen sind (Perner et al. 2012). Aktuellere Untersuchungen widerlegen nämlich, dass die EGDT der heutigen Standardtherapie auf der Intensivstation überlegen ist (The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group 2014; The ProCESS Investigators 2014).

Im Rahmen der „Real-World-Studie“ wurden die Krankheitsverläufe von 605.046 Patienten retrospektiv betrachtet. Das Konzept des Patient Blood Management, das einen sinnvollen und sparsamen Umgang mit EK vorsieht (s. Kapitel 1.6 Relevanz von Erythrozytenkonzentraten bei der Therapie der Sepsis, S. 5), war sowohl mit besseren Krankheitsverläufen, als auch mit einer geringeren Mortalität assoziiert (Leahy et al. 2017). Marik und Corwin (2008) veröffentlichten eine Metaanalyse über Studien, die den Einfluss von EK auf das Outcome schwerkranker Patienten untersucht haben. 42 von 45 Studien belegten die Überlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes. Fuller et al. (2010) untersuchten Patienten mit septischem Schock und wiesen ebenfalls ein schlechteres Outcome bei Gabe von EK nach. Rohde et al. (2014) führten eine Metaanalyse über Studien durch, die ein restriktives Transfusionsregime mit einem liberalen Vorgehen verglichen haben. Die Metaanalyse deutet darauf hin, dass ein restriktives Transfusionsregime keine Nachteile hinsichtlich der Mortalität mit sich bringt, jedoch mit einem geringeren Risiko für eine schwere Infektion einhergeht. Für die Gruppe der Sepsispatienten wurde deshalb ein restriktives Transfusionsregime empfohlen (Rohde et al. 2014). Im TRISS Trial (Transfusion Requirements In Septic Shock Trial), einer

prospektiven, randomisierten Multicenterstudie mit 998 eingeschlossenen Patienten mit septischem Schock, wurde ebenfalls ein restriktives Transfusionsregime mit einem liberalen Vorgehen verglichen. Es konnten hinsichtlich des Outcomes keine Nachteile für ein restriktives Vorgehen gefunden werden. Eine Metaanalyse derselben Studiengruppe zeigte, dass ein restriktives Vorgehen nicht mit dem häufigeren Einsatz organunterstützender Maßnahmen oder einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Holst et al. 2014). Außerdem wurden im Rahmen einer Meta-Analyse 1516 Patienten mit Sepsis betrachtet. Ein liberales oder restriktives Transfusionsregime hatte keine Auswirkungen auf das Outcome (Hirano et al. 2019).

### **1.10 Zielsetzung**

Im Anbetracht der Tatsache, dass die Transfusion von EKs die Immunantwort im Rahmen der Sepsis negativ beeinflussen und damit das klinische Outcome von Patienten mit Sepsis mitbestimmen kann, bestand das Ziel dieser Arbeit darin, in einem repräsentativen Kollektiv von Sepsispatienten den Effekt einer Bluttransfusion auf den klinischen Verlauf der Sepsis zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Die untersuchten Patienten stammen aus dem Genosep Projekt. Hierbei handelt es sich um eine observierende, prospektive Kohortenstudie. Das definierte Ziel des Projektes war es, den Einfluss von genetischen Merkmalen der Immunantwort auf das Outcome von Patienten zu erfassen, die an einer Sepsis erkrankt sind. Zu diesem Zweck wurden die chirurgischen Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen zwischen März 2012 und März 2016 täglich auf geeignete Patienten geprüft. Alle Patienten haben selbst oder durch einen gesetzlichen Vertreter eingewilligt, an der Studie teilzunehmen. Die Daten wurden anonym in einer Datenbank gespeichert. Eine Zustimmung des Ethikkomitees Göttingen vom 15.01.2012 liegt vor. Die Studie entspricht den Anforderungen der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Soul, 2008).

Die Einschlusskriterien orientieren sich an den unter Bone et al. (1991) erarbeiteten Definitionen, die 2001 durch Levy et al. auf einer internationalen Konferenz aktualisiert wurden (for the International Sepsis Definitions Conference et al. 2003). Die neue Definition „Sepsis 3“ stand zu Beginn der Studie noch nicht zur Verfügung (Singer et al. 2016) (s. Kapitel 1.1 Die Definition der Sepsis, S.1). Lagen mindestens zwei der oben genannten Kriterien vor, und konnte außerdem eine Infektion klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesen werden, wurde der Patient als septisch klassifiziert und in die Studie eingeschlossen. Berücksichtigt wurden nur Kaukasier, um die genetisch bedingten Unterschiede möglichst gering zu halten. Außerdem handelt es sich Kaukasier um die größte Patientengruppe in der Universitätsmedizin Göttingen.

Patienten, bei denen bedingt durch bestimmte Begleiterkrankungen per se eine erhöhte Inzidenz für Sepsis besteht, sollten gesondert untersucht werden (Angus et al. 2001) und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien zählten: ein Alter unter 18 Jahren, eine bekannte Schwangerschaft, eine Immunsuppression oder Chemotherapie, ein bekannter Myokardinfarkt, eine vorliegende Herzinsuffizienz klassifiziert nach der NYHA (New York Heart Association) Stadium IV, eine HIV-Infektion oder eine eingeschränkte Überlebenschance des Patienten, wie z. B. durch eine unheilbare Krebserkrankung.

Insgesamt konnten zwischen März 2012 und März 2016 599 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Für die Auswertung dieser Arbeit wurden chirurgische Patienten berücksichtigt. Eine Ausnahme bilden kardiochirurgische Patienten, da sie eine besondere Patientengruppe mit einem per se erhöhten Blutungsrisiko darstellen und sich somit eindeutig von den anderen Patienten unterscheiden.

## 2.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung durch verschiedene weitere Doktoranden begann bereits im März 2012. Meine Arbeit in der Studiengruppe begann im Oktober 2015 und endete im April 2017. Gemeinsam mit meinem Kollegen habe ich die Intensivstationen täglich auf mögliche Sepsis-Patienten gescreent. Erfüllte ein Patient die Einschlusskriterien, wurde der Patient umgehend visitiert und in das Projekt eingeschlossen. Es erfolgte eine Blutentnahme.

Die Datenerfassung begann mit dem Tag des Sepsisbeginns, das heißt mit der Erfüllung mindestens zweier SIRS Kriterien bei nachgewiesenem Infektfokus (= Tag eins). Die Patienten wurden über 28 Tage bzw. für die Dauer ihres Aufenthaltes auf der ICU beobachtet. Nach 90 Tagen erfolgte eine erneute Kontrolle des Gesundheitszustandes bzw. des Überlebensstatus. Zunächst wurden neben allgemeinen Informationen wie Alter und Geschlecht, die Grunderkrankungen und die Vormedikation des Patienten dokumentiert, sowie der Grund für die Krankenhausaufnahme, der APACHE II Score (Knaus et al. 1985) und der Infektfokus.

Zu den dabei erfassten Daten zählen die Vitalzeichen, der *glasgow coma scale* (GCS), Informationen aus der Blutgasanalyse, sowie eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Blutprodukten. Außerdem wurden umfangreiche, bereits vorhandene Laborparameter dokumentiert. Dazu zählen Leberwerte, Nierenwerte, Entzündungswerte, sowie der Hämoglobinwert, Hämatokritwert, die Erythrozytenzahl, die Thrombozytenzahl und die Leukozytenzahl (vgl. Anhang 6.1 Clinical Report Form, S. 30). So konnte täglich der SOFA-Score ermittelt werden, um den Grad der Organdysfunktion zu ermitteln (Vincent et al. 1998). Zur weiteren Beurteilung der Organdysfunktion wurden die Behandlung mit Nierenersatzverfahren, die maschinelle Beatmung und die Gabe von Vasokonstriktoren herangezogen. Außerdem wurden die verabreichten Antibiotika und die nachgewiesenen Keime dokumentiert.

Die Daten haben wir zunächst handschriftlich auf einem Dokumentationsbogen protokolliert (vgl. Anhang 6.1 Clinical Report Form, S. 30) und anschließend in die Genosep-Datenbank übertragen. Die Informationen über die Gabe von EK wurden mir von der Abteilung für Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen bereitgestellt. Ich habe sie nachträglich für alle Patienten in die Datenbank eingepflegt. So konnten die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt werden: In die Gruppe, die während ihres Aufenthalts keine EK erhalten hatte und diejenigen Patienten, die EK erhalten hatte. Berücksichtigt wurden dabei Transfusionen, die im Zeitraum von 28 Tagen vor Sepsisbeginn bis 28 Tagen nach Sepsisbeginn verabreicht wurden. Die Art der Therapie wurde dabei nicht durch uns beeinflusst. Es handelt sich um eine rein observierende Studie. Die Entscheidung, ob eine Transfusion von EK notwendig war, oblag dem behandelnden Arzt der jeweiligen Intensivstation.

Insgesamt wurde eine Vielzahl von Informationen in die Datenbank übertragen, mithilfe derer bereits mehrere Arbeiten veröffentlicht werden konnten (vgl. Kapitel 1.7 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf, S.6). Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Großteil der bereits erhobenen Datensätze aus der Datenbank verwendet. Mit Ausnahme der Statine wurde die Prämedikation der Patienten nicht betrachtet. Die Laborparameter wurden nur indirekt verwendet wenn sie zur Ermittlung des SOFA Scores und des APACHE II Scores erforderlich waren. Angaben zur Antibiotikatherapie wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt (s. Kapitel 3 Ergebnisse).

### **2.3 Datenauswertung**

Die Datenauswertung habe ich, nach Einweisung durch die Abteilung für medizinische Statistik, mit der Software Statistica durchgeführt (Version 13, StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Die Signifikanz wurde bei kategorischen Variablen mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests ermittelt, und bei kontinuierlichen Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests erfasst. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

Um ermitteln zu können, ob die Gabe von EK einen Einfluss auf die Mortalität und den Krankheitsverlauf hat, wurden zunächst die Baseline Charakteristika verglichen. Dabei handelt es sich um Werte, die herangezogen werden können, um den Gesundheitszustand des Patienten am Tag des Sepsisbeginns einzuschätzen, wie das Alter, das Geschlecht, der BMI

und bestehende Vorerkrankungen, aber auch die Lage der Primärinfektion (Infektfokus), das Vorliegen eines septischen Schocks und die Notwendigkeit von organunterstützenden Verfahren an Tag eins. Die Mortalität wurde nach 28 bzw. nach 90 Tagen betrachtet, außerdem wurde die Sterblichkeit durch Kaplan-Meier-Kurven im Verlauf verglichen. Um die Überlebensraten zu vergleichen, wurde der log-Rank-Test angewendet. Um den Einfluss der wichtigsten Faktoren auf das Outcome einschätzen zu können, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Mögliche Unterschiede des Krankheitsverlaufs wurden zum einen durch den Vergleich der SOFA-Scores ermittelt. Dafür wurden die SOFA-Scores täglich bestimmt und aus diesen Werten der Mittelwert gebildet. Zum anderen wurden die Tage verglichen, an denen organunterstützende Verfahren notwendig waren, wie Nierenersatzverfahren, maschinelle Beatmung und der Einsatz von Vasopressoren.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten und Baseline Charakteristika

Die Gesamtanzahl der Patienten betrug 435. Aus dieser Gruppe wurden 302 Patienten mit EK Transfusionen therapiert, 133 Patienten erhielten keine EK. Hinsichtlich Alter und Geschlecht wurden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden. Die Baseline Charakteristika sind in Tabelle 1 zu finden.

Patienten, die mit EK therapiert wurden, wiesen an Tag eins einen signifikant höheren SOFA-Score ( $9,5 \pm 3,8$  bzw.  $7,5 \pm 3,0$ ;  $p < 0,001$ ) und APACHE II Score ( $21,6 \pm 6,6$  bzw.  $19,0 \pm 6,1$ ;  $p = 0,002$ ) auf. Außerdem hatten sie an Tag eins signifikant häufiger bereits einen septischen Schock (69% bzw. 51%;  $p = 0,0004$ ), und benötigten häufiger Nierenersatzverfahren (mit EK: 9%, ohne EK: 2%;  $p = 0,0042$ ), sowie Vasopressoren (mit EK: 69%, ohne EK: 51%;  $p = 0,0004$ ). Zudem hatten diese Patienten häufiger eine Krebserkrankung überstanden (23% bzw. 12%;  $p = 0,0072$ ) und weniger häufig einen Schlaganfall in der Vorgeschichte (4% bzw. 10%;  $p = 0,0266$ ). Hinsichtlich der Komorbiditäten konnten keine weiteren Unterschiede festgestellt werden.

Patienten, die EK bekamen hatten signifikant häufiger den Infektfokus Abdomen als die Patienten die keine EK erhielten (mit EK: 32%, ohne EK: 16%;  $p = 0,0457$ ). In beiden Gruppen war der häufigste Infektfokus jedoch die Lunge (mit EK: 52%, ohne EK: 66%;  $p = 0,1377$ ).

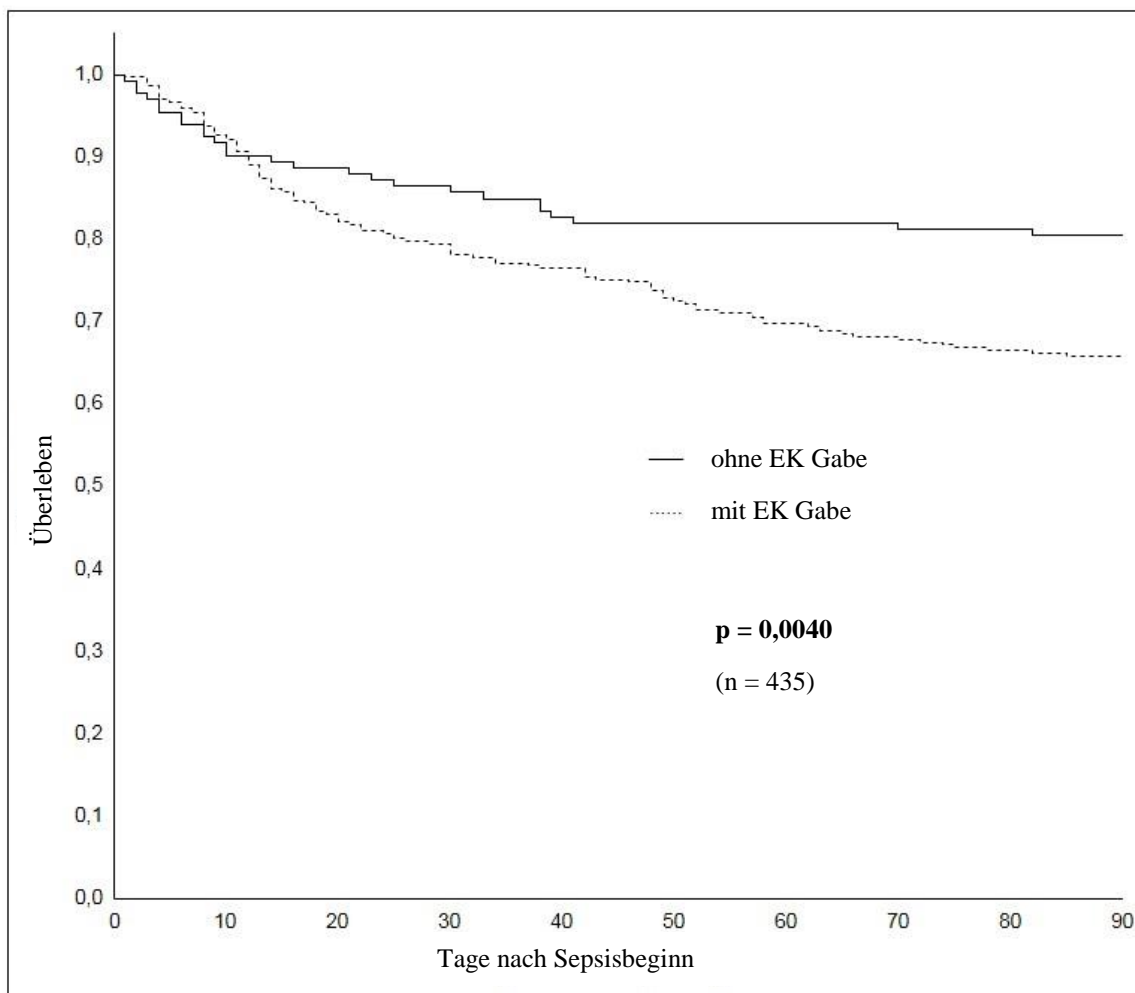
**Tabelle 1:** Baseline Charakteristika chirurgischer Patienten mit Sepsis

	Alle (n = 435)	Mit EK (n = 302)	Ohne EK (n = 133)	p-Wert
Alter	62 ± 15	63 ± 15	61 ± 15	0,25
Geschlecht: Männlich [%]	64	63	65	0,66
BMI	27 ± 6	27 ± 5	28 ± 7	0,93
Schwere der Sepsis				
Sepsis/ schwere Sepsis [%]	37	31	49	<b>0,0004</b>
Septischer Schock <sup>1</sup> [%]	63	69	51	<b>0,0004</b>
SOFA-Score Tag 1	8,9 ± 3,7	9,5 ± 3,8	7,5 ± 3,0	<b>&lt; 0,0001</b>
APACHE II Score <sup>2</sup>	20,8 ± 6,5 (n = 430)	21,6 ± 6,6 (n = 300)	19,0 ± 6,1 (n = 130)	<b>0,0002</b>
Komorbiditäten [%]				
Arterielle Hypertonie	52	50	56	0,22
Vorausgegangener Myokardinfarkt	5	6	2	0,12
COPD	12	14	8	0,12
Niereninsuffizienz	9	10	6	0,22
Diabetes mellitus (insulinabh.)	9	10	9	0,85
Diabetes mellitus (nicht insulinabh.)	8	7	10	0,31
Chronische Lebererkrankung	6	7	4	0,24
Vorausgegangene Krebserkrankung	20	23	12	<b>0,0072</b>
Vorausgegangener Apoplex	6	4	10	<b>0,0266</b>
Fokus [%]				
Lunge	56	52	66	0,14
Abdomen	28	32	16	<b>0,0457</b>
Knochen oder Weichgewebe	4	5	2	0,45
Chirurgische Wunde	2	2	2	0,54
Urogenital	2	2	3	0,73
Primäre Bakteriämie	4	5	2	0,58
Andere	4	2	7	<b>0,0130</b>
Organunterstützende Verfahren (Tag 1) [%]:				
Maschinelle Beatmung	85	86	83	0,53
Einsatz von Vasopressoren (NA)	63	69	51	<b>0,0004</b>
Nierenersatzverfahren	7	9	2	<b>0,0042</b>
Einnahme von Statinen [%]	20	22	16	0,13

<sup>1</sup> definiert über die Gabe von Noradrenalin<sup>2</sup> APACHE II Score

### 3.2 Mortalität

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt nach 28 Tagen bereits eine tendenziell höhere Mortalität derjenigen Patienten die EK erhalten haben. Diese erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (20,2% bzw. 13,5%;  $p = 0,1$ ). Nach 90 Tagen ist bei Patienten, die mit EK therapiert wurden, eine signifikant höhere Mortalität erkennbar (34,1% bzw. 19,6%;  $p = 0,0040$ ; Diagramm 1).



**Diagramm 1:** Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der 90-Tages-Überlebensraten

### 3.2 Multivariate Analyse

Um den Einfluss der EK mit anderen möglichen Einflüssen vergleichen zu können, wurde eine COX-Regressionsanalyse durchgeführt. Relevante Einflussfaktoren sind hier Alter, Geschlecht, SOFA-Score, APACHE II Score, sowie Baseline-Charakteristika, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand (s. Tabelle 1, S. 17: Nierenerersatzverfahren an Tag eins, Vasopressoren an Tag eins, Infektfokus, vorangegangene Krebserkrankung oder Apoplex, Therapie mit Statinen).

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 2 zu finden. Sie zeigen, dass die Gabe von EK einen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität hat (HR = 1,68, 95%KG: 1,03-2,73,  $p = 0,035$ ). Außerdem hat ein Alter über 65 Jahren einen unabhängigen Einfluss (HR = 1,59, 95%KG: 1,08-2,36,  $p = 0,020$ ), sowie ein höherer APACHE II Score am Tag eins (HR = 1,04, 95%KG: 1,00-1,08;  $p = 0,043$ ). Lag der Fokus im Bereich des Abdomens, hatten die Patienten eine bessere Überlebensrate (HR = 0,23, 95%KG: 0,06-0,85,  $p = 0,007$ ).

**Tabelle 2:** Cox Regressionsanalyse

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter über 65 Ja/Nein	1,59	1,08-2,36	<b>0,0195</b>
Geschlecht (männlich)	0,96	0,66-1,40	0,83
SOFA-Score (Tag 1)	1,09	1,00-1,19	0,0522
APACHE II Score (Tag 1)	1,04	1,00-1,08	<b>0,0433</b>
Organunterstützende Verfahren [%]			
Nierenersatzverfahren (Tag 1)	0,68	0,35-1,34	0,27
Vasopressoren (Tag1)	1,02	0,48-1,81	0,94
Fokus [%]			
Abdomen	0,23	0,06-0,85	<b>0,0070</b>
Andere	2,64	0,35-20,10	0,10
Vorausgegangene Krebserkrankung (Ja/Nein)	1,63	1,07-2,47	0,0221
Vorausgegangener Apoplex (Ja/Nein)	1,47	0,70-3,07	0,31
Statine (Ja/Nein)	1,13	0,73-1,74	0,58
<b>EK (Ja/ Nein)</b>	<b>1,68</b>	<b>1,03-2,73</b>	<b>0,0354</b>

### 3.3 Schwere der Erkrankung

Der Mittelwert der SOFA-Scores aller Tage auf der ICU war bei Patienten, die mit EK therapiert wurden, signifikant höher ( $7,1 \pm 3,4$  bzw.  $5,2 \pm 2,1$ ;  $p < 0,001$ ). Im Einzelnen bestanden signifikante Unterschiede bei den SOFA-Scores für Lunge, Niere, Herz, Leber und Blut. Patienten mit EK verbrachten insgesamt mehr Tage auf der Intensivstation ( $20 \pm 15$  bzw.  $12 \pm 7$ ;  $p > 0,001$ ). Die auf der ICU verbrachten Tage ohne organunterstützende Verfahren unterschieden sich nicht signifikant (s. Tabelle 3, S. 21).

Um die durch die Multivariate Analyse ermittelten Ergebnisse zu veranschaulichen, wurde eine zusätzliche explorative Analyse durchgeführt. Dafür wurden nur die Patienten betrachtet, die mindestens 20 Tage lang auf der ICU geblieben sind (s. Tabelle 4, S. 21). Das Verhältnis der SOFA Scores von Tag 1 zu Tag 20 ist vergleichbar, es hat keine unterschiedliche Entwicklung stattgefunden.

In dieser Arbeit wurde bisher nicht betrachtet, welchen Einfluss die Anzahl der verabreichten EK hat. Es wurde ermittelt, ob der Patient in einem Zeitraum von vier Wochen vor Sepsisbeginn bis 28 Tage nach Sepsisbeginn EK erhalten hat oder nicht. In einer kurzen Subgruppenanalyse, wurden die Patienten nach der Anzahl der verabreichten EK gruppiert (s. Tabelle 5, S. 22). 219 Patienten wurden zwischen einem und zehn EK verabreicht, 83 Patienten erhielten mehr als zehn EK. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der SOFA Scores signifikant. Patienten, denen viele EK verabreicht wurden, hatten auch schwerere Krankheitsverläufe.

Hinsichtlich der Infektionstypen ist ein Unterschied bei den Pilzinfektionen aufgefallen. Patienten mit EK litten häufiger an einer Pilzinfektion (62% bzw. 35%;  $p < 0,0001$ , Tabelle 6, S. 22).

**Tabelle 3:** Morbidität chirurgischer Patienten mit Sepsis

	Alle (n = 435)	Mit EK (n = 302)	Ohne EK (n = 133)	p-Wert
SOFA-Score	6,5 ± 3,2	7,1 ± 3,4	5,2 ± 2,1	<b>&lt; 0,001</b>
SOFA Lunge	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,6 ± 0,7	<b>0,0005</b>
SOFA Niere	0,6 ± 1,0	0,8 ± 1,1	0,2 ± 0,6	<b>&lt; 0,001</b>
SOFA Herz	1,4 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,1 ± 0,9	<b>&lt; 0,001</b>
SOFA Leber	0,3 ± 0,7	0,4 ± 0,7	0,1 ± 0,4	<b>&lt; 0,001</b>
SOFA Blut	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,1 ± 0,2	<b>&lt; 0,001</b>
SOFA ZNS	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1	0,86
Mortalität [%]				
Bis Tag 28 verstorben	18	20,2	13,5	0,10
Tage auf der ICU	17 ± 13	20 ± 15	12 ± 7	<b>&lt; 0,001</b>
Tage ohne organ- unterstützende Verfahren				
Tage ohne Beatmung	5 ± 5	5 ± 6	4 ± 4	0,59
Tage ohne Vasopressoren (NA)	13 ± 8	13 ± 8	12 ± 7	0,19
Tage ohne Nierenersatzverfahren	15 ± 8	15 ± 8	13 ± 7	0,70

Die SOFA-Scores wurden als Mittelwert der SOFA-Scores aller Tage für jeden Patienten berechnet. Angabe der SOFA-Werte als Median (IQR).

**Tabelle 4:** Verlauf der SOFA-Scores der Patienten, die mindestens 20 Tage lang auf der ICU waren

	Alle (n = 139)	Mit EK (n = 115)	Ohne EK (n = 23)
Mittelwert SOFA (Tag 1)	9,9	10,25	8,13
Mittelwert SOFA (Tag 20)	5,7	5,95	4,47
Verhältnis (Tag 1/Tag 20)	1,7	1,7	1,8

**Tabelle 5:** Morbidität chirurgischer Patienten mit Sepsis, Gruppierung nach Anzahl der EK

	Mit EK = Alle (n = 302)	Mehr als 10 EK (n = 83)	1-10 EK (n = 219)	p-Wert
SOFA Score	7,1 ± 3,4	8,7 ± 4,2	6,4 ± 2,9	<b>&lt; 0,0001</b>
SOFA Lunge	1,9 ± 0,8	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,8	0,08
SOFA Niere	0,8 ± 1,1	1,4 ± 1,4	0,5 ± 0,9	<b>&lt; 0,0001</b>
SOFA Herz	1,6 ± 0,9	1,8 ± 1,1	1,5 ± 0,88	<b>0,0227</b>
SOFA Leber	0,4 ± 0,7	0,7 ± 0,9	0,3 ± 0,6	<b>&lt; 0,0001</b>
SOFA Blut	0,3 ± 0,6	0,6 ± 0,7	0,2 ± 0,4	<b>&lt; 0,0001</b>
SOFA ZNS	2,0 ± 1,1	2,1 ± 1,0	1,9 ± 1,1	0,38
Mortalität [%]				
Bis Tag 28 verstorben	20,2	24,1	18,7	0,40
Tage auf der ICU (Sepsisbeginn-Entlassung)	20 ± 15	25 ± 18	18 ± 13	<b>0,0011</b>

Der SOFA-Score wurde als Mittelwert der SOFA-Scores aller Tage für jeden Patienten berechnet.  
Angabe der SOFA-Werte als Median mit Quartil Range.

**Tabelle 6:** Infektionstypen während des Beobachtungszeitraums

Infektionstyp [%]	Alle (n = 435)	Mit EK (n = 302)	Ohne EK (n = 133)	p-Wert
Gram positiv	83 (n = 362)	8 (n = 255)	80 (n = 107)	0,31
Gram negativ	69 (n = 301)	69 (n = 207)	71 (n = 94)	0,66
Pilzinfektion	54 (n = 233)	62 (n = 187)	35 (n = 46)	<b>&lt; 0,001</b>
Virale Infektion	11 (n = 48)	12 (n = 35)	10 (n = 13)	0,58

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Der Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf die Mortalität bei Sepsispatienten

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, inwieweit das Outcome von Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, von der Gabe von Erythrozytenkonzentraten abhängig ist. In der untersuchten Kohorte wiesen Patienten, die in einem Zeitraum von 28 Tagen vor und nach Sepsisbeginn EK erhalten haben, eine signifikant erhöhte Mortalität auf (s. Diagramm 1, S. 18). Durch die Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass ein unabhängiger Einfluss der Gabe von EK auf die 90-Tages-Mortalität besteht. Ebenfalls einen unabhängigen Einfluss haben ein Alter von mehr als 65 Jahren, der APACHE II Score an Tag eins und das Abdomen als Fokus (s. Tabelle 2, S. 19). Es liegen bereits Arbeiten vor, die zu vergleichbaren Ergebnissen kommen (Fuller et al. 2010; Rosland et al. 2014). Allerdings existieren auch Untersuchungen, die zu dem Schluss kommen, dass das Outcome von Sepsispatienten mit oder ohne die Gabe von EK vergleichbar ist (Parsons et al. 2011; Perner et al. 2012; Holst 2016). Ebenso liegen Untersuchungen vor, die darauf hindeuten, dass das Überleben durch die Therapie mit EK verbessert wird (Rivers et al. 2001). Es scheint also noch Aufklärungsbedarf zu bestehen. Ein Grund für die teils widersprüchlichen Ergebnisse könnte die Heterogenität der Patienten sein (Angus und van der Poll 2013). Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch den langen Beobachtungszeitraum von 90 Tagen aus, durch den signifikante Entwicklungen der Mortalität gezeigt werden konnten, die nach nur 28 Tagen noch nicht in dieser Form nachweisbar waren (s. Diagramm 1, S. 18).

### 4.2 Mögliche Ursachen für eine erhöhte Mortalität nach EK Gabe

Ein EK kann das Immunsystem des Empfängers in verschiedener Weise beeinflussen. Zum einen bestehen langfristige Effekte wie die Immunmodulation, zum anderen können lagerungsbedingte Effekte beobachtet werden, die kurzfristig auftreten (Sut et al. 2018). Mit dem transfundierten Fremdblut gelangt eine Vielzahl fremder Antigene und Mediatoren in das Blut des Empfängers (Remy et al. 2018). Die Reaktion des Empfängers auf Antigene gegen das verabreichte EK bezeichnet man als Alloimmunisierung. Ein direkter Einfluss auf das Immunsystem ist durch in den EK verbliebene aktive Substanzen wie Leukozyten oder Mediatoren möglich (Lannan et al. 2013; Aquina et al. 2017). Die Beeinflussung des Immunsys-



tems begünstigt das Auftreten von Infektionen und das Wiederauftreten von Krebserkrankungen und führt vermutlich so dazu, dass die Gabe von EK mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Aquino et al. 2017). In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte gezeigt werden, dass die Gabe von EK einen unabhängigen Einfluss auf das Wiederauftreten einer Kolorektalen Krebserkrankung hat (Amato und Pescatori 2006). In der untersuchten Kohorte traten bei Patienten, die EK erhalten haben, häufiger Pilzinfektionen auf (s. Tabelle 6, S. 22). Diese Beobachtung könnte eine Folge der Immunmodulation sein (TRIM, vgl. Kapitel 1.6., S. 8). Allerdings ist die Beeinflussung des Immunsystems ein hoch komplexes Thema und wird nicht ausschließlich durch die Gabe von EK beeinflusst. Die Mechanismen und der Umfang des Einflusses, den TRIM auf die Morbidität und Mortalität hat, ist zurzeit Gegenstand der Forschung (Muszynski et al. 2017; Rice et al. 2017). Durch Leukozytendepletion konnte man viele unerwünschte Effekte von Bluttransfusionen bereits deutlich reduzieren. Dazu zählen das postoperative Infektionsrisiko, das Risiko für Organversagen, das Risiko der Übertragung des Zytomegalievirus und die Bildung von Antikörpern gegen das HLA-System (*human leukocyte antigen system*) (Lannan et al. 2013).

Ein weiterer Aspekt bei der Arbeit mit EK ist die Lagerung. Es ist bekannt, dass EK sich während der Lagerung verändern. Zum einen setzen Leukozyten während der Lagerung proinflammatorische und prothrombotische Mediatoren frei (Lannan et al. 2013). Zum anderen steigt die Sauerstoffaffinität von EK während der ersten drei Wochen der Lagerung, die EK geben Sauerstoff also weniger gut ab (Fuller et al. 2012). Außerdem werden Veränderung im Medium beobachtet, wie der Abfall des pH Wertes, der Anstieg der Kaliumkonzentration, die Freisetzung von Hämoglobin und Eisen (Holst 2016), sowie die Freisetzung von Mikropartikeln, die sich auf Hämostase, Thrombose und die Entzündungsreaktion auswirken (Lannan et al. 2013). Diese Mechanismen führen zu einer weiteren Verringerung der Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Des Weiteren kommt es während der Lagerung zu einer Schädigung der Zellwand. Die Zellwand ist dadurch weniger verformbar, was die Fähigkeit der Erythrozyten, in enge Kapillaren zu gelangen, einschränkt (Frank et al. 2013; Holst 2016). Die Versorgung der peripheren Gewebe ist also schlechter, wenn die EK zu lange gelagert wurden. Aus diesem Grund bestehen Richtlinien zur Lagerung und Anwendung von Blutprodukten. In dieser Studie wurde das Alter der verwendeten EK nicht betrachtet. Die Lagerung der verwendeten EK erfolgte jedoch richtliniengemäß bei 4°C für einen Zeitraum von maximal 28 bis 49 Tagen, je nach Herstellungsverfahren (Bundesärztekammer 2017).

Auch wenn die Prozesse, die während der Lagerung stattfinden, bekannt sind, liegen Studien vor, die den Einfluss der Lagerungsdauer auf die Überlebensrate bzw. die Gewebeoxygenierung kritisch kranker Patienten nicht bestätigen konnten (Vincent 2002; Mirouse et al. 2017). Eine Studie von 2016, bei der Kinder mit Sichelzellanämie mit unterschiedlich lange gelagerten EK behandelt wurden, deutet darauf hin, dass auch eine Lagerungsdauer von 25-35 Tagen die Gewebeoxygenierung nicht negativ beeinflusst (Dhabangi et al. 2015). Die Ergebnisse dieser Studie deuten jedoch darauf hin, dass ein immunologischer oder lagerungsbedingter Einfluss der EK auf das Outcome bestehen könnte.

### **4.3 Der Einfluss von Erythrozytenkonzentraten auf die Morbidität bei Sepsispatienten**

In der untersuchten Kohorte konnten neben den signifikanten Unterschieden der Mortalität auch Unterschiede hinsichtlich der Morbidität beobachtet werden. Am Tag des Sepsisbeginns unterschieden die Patienten, die EK erhalten hatten, sich nicht hinsichtlich relevanter Baseline Charakteristika wie Alter und Geschlecht von den Patienten, die keine EK erhalten hatten. Sie wiesen jedoch bereits an Tag eins höhere SOFA- und APACHE II Scores auf und benötigten häufiger Vasopressoren oder Nierenersatzverfahren (vgl. Tabelle 1, S. 17). Außerdem wiesen sie in ihrer Vorgeschichte signifikant häufiger eine Tumorerkrankung auf, was vermutlich damit zusammenhängt, dass diese Patienten häufig an einer Anämie leiden (van Eeden und Rapoport 2016).

Der Krankheitsverlauf unterschied sich in den beiden Gruppen. Patienten, die mit EK therapiert wurden, verbrachten insgesamt mehr Zeit auf der ICU. Außerdem war der Mittelwert der SOFA-Scores über den Zeitraum des ICU-Aufenthalts bei diesen Patienten signifikant höher. Das gilt auch für die SOFA-Subscores, bis auf den SOFA-Score des zentralen Nervensystems (s. Tabelle 3, S. 21). Patienten, die während des beobachteten Zeitraums EK erhalten hatten, waren also sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Sepsis schwerer erkrankt. Durch die Multivariate Analyse konnte jedoch festgestellt werden, dass die Gabe von EK die Mortalität unabhängig beeinflusst. Ebenfalls interessant wäre an dieser Stelle eine Übersicht über den Verlauf der SOFA Scores über 28 Tage. Jedoch bleiben nur wenige Patienten 28 Tage lang auf der ICU, daher lässt sich die Analyse so nicht anstellen. Stattdessen wurden im Rahmen einer Subgruppenanalyse die SOFA Scores derjenigen Patienten betrachtet, die mindestens 20 Tage auf der ICU verbracht haben (s. Tabelle 4, S. 21). Das Verhältnis von Tag 1

zu Tag 20 ist gleich, es hat keine unterschiedliche Entwicklung stattgefunden. Allerdings ist die Gruppe der Patienten, die EK erhalten haben, in diesem Beispiel sehr klein ( $n = 23$ ). Aus diesem Grund wurden keine weiteren Analysen angestellt. Eine zweite explorative Analyse befasst sich mit der Anzahl der verabreichten EK (s. Tabelle 5: Morbidität chirurgischer Patienten mit Sepsis, Gruppierung nach Anzahl der EK, S. 22). Patienten die mehr als zehn EK erhalten hatten, wiesen signifikant schlechtere SOFA Scores auf als diejenigen, die weniger als zehn EK erhalten hatten. Außerdem verbrachten sie mehr Tage auf der ICU. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten EK und der Mortalität konnte ebenfalls bestätigt werden (Rice et al. 2017).

#### **4.4 Stärken und Limitationen**

Da es sich um eine observierende Studie handelt, die den klinischen Alltag widerspiegelt, ist keine Randomisierung möglich. Außerdem wurden ausschließlich Patienten auf chirurgischen ICUs berücksichtigt. So können nur eingeschränkt Rückschlüsse auf andere ICUs gezogen werden. In den ersten 24 Stunden wurde der APACHE II Score ermittelt. Der niedrigste Hämatokritwert hat ebenfalls einen Einfluss auf den Score. Dieser kann jedoch verändert werden, wenn innerhalb dieses Zeitraums EK verabreicht werden (Rosland et al. 2014). Dennoch erschien der APACHE II Score neben dem SOFA Score als geeignete Möglichkeit, den Ausgangszustand der Patienten zu beschreiben.

Die Höhe des Hämoglobinwerts vor der Transfusion wurde nicht betrachtet. So hätte ermittelt werden können, welche Patienten nach einem restriktiven und welche nach einem liberalen Transfusionsregime behandelt wurden. Allerdings sehen die Arbeitsanweisungen und die klinische Praxis der Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen in der Regel nicht vor, eine Transfusion von EK bei einem Hämoglobinwert von mehr als 8 g/dl durchzuführen. Außerdem wurde in dieser Studie lediglich der Einfluss von Erythrozytenkonzentraten untersucht. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden jedoch nicht nur bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten beobachtet, sondern auch bei der Gabe anderer Blutprodukte. Es wäre sicher interessant, den Einfluss dieser Blutprodukte ebenfalls zu betrachten. Für diese Studie haben wir uns für die Betrachtung von EK entschieden, da diese häufig eingesetzt werden. 2019 wurden in Deutschland 4,5mal so viele EK transfundiert wie gefrorenes Frischplasma (Henseler 2020).

Die anhand der Multivariaten Analyse erzielten Ergebnisse sollen zeigen, inwiefern die gängigsten relevanten Risikofaktoren einen unabhängigen Einfluss auf das Outcomeergebnis haben. Deshalb lässt sich an dieser Stelle nicht sicher ausschließen, dass es andere, unberücksichtigte Faktoren gibt, die ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome ausüben. Somit könnte es sein, dass die Patienten die EK erhalten haben nicht aufgrund des EK ein schlechteres Outcome aufweisen, sondern durch Faktoren die an dieser Stelle nicht berücksichtigt wurden.

Eine besondere Stärke, durch die sich diese Studie hervorhebt, ist der lange Untersuchungszeitraum. Bei der Gabe von EK wurde ein Zeitraum von 28 Tagen vor Sepsisbeginn bis 28 Tagen nach Sepsisbeginn betrachtet. So konnten auch Auswirkungen einbezogen werden, die sich erst nach einem längeren Zeitraum zeigten, wie beispielsweise immunmodulierende Effekte (Kristof et al. 2018). Im Gegensatz zu anderen Studien (Rivers et al. 2001; Fuller et al. 2010; Park et al. 2012) wurden die Patienten bis zum 90. Tag nach Sepsisbeginn beobachtet. Die Beobachtung über 90 Tage wurde bereits von J.C.Marshall für Studien zum Thema Sepsispatienten empfohlen, um die Aussagekraft zu steigern (Marshall 2014). Die Beobachtung über diesen langen Zeitraum hat sich als besonders wertvoll erwiesen, da nach 28 Tagen noch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität bestand, nach 90 Tagen bestand hingegen ein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 2: Cox Regressionsanalyse, S. 19).

#### **4.5 Fazit und Ausblick**

Diese Studie unterstreicht den negativen Einfluss der EK Gabe auf das Outcome von Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird ein restriktiver Umgang mit EK im Sinne des *patient blood managements* befürwortet. Das PBM wird bereits in zahlreichen deutschen Kliniken praktiziert (Desai et al. 2018a; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) et al. 2018; PBM Network 2020). Außerdem erscheint es sinnvoll, die EK richtliniengemäß zu lagern und die Lagerungsdauer zu minimieren, um die Qualität der EK zu erhalten und lagerungsbedingte Folgen zu vermeiden (Bundesärztekammer 2017).

Aufgrund des vermuteten Patomechanismus, Einfluss der EK-Gabe auf den Immunstatus und daraus resultierender Outcome-Verschlechterung, ist es dringend indiziert, Untersuchungen zum Ausmaß immunologischer Auswirkungen der EK-Gabe bei Patienten mit Sepsis durch-

zuführen. Ein mögliches Ziel ist die Identifikation von Markern, die auf den veränderten Immunstatus bedingt durch EK-Gabe hindeuten. Darüber hinaus, wäre es sehr zu empfehlen, die Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Immunkompetenz bzw. Aufhebung der durch EK-Gabe gestörten Immunität näher näher zu untersuchen, um betroffenen Patienten Behandlungsoptionen anbieten zu können.

## 5 Zusammenfassung

Trotz moderner medizinischer Versorgung ist die Sepsis auch heute noch ein aktuelles Thema, insbesondere für die alternde Gesellschaft mit einer zunehmenden Anzahl multimorbider Patienten. Die Gruppe der Sepsispatienten weist eine große Heterogenität auf und es gibt zahlreiche Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

Ziel dieser Arbeit war es, zu ermitteln, ob Bluttransfusionen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität bei Sepsispatienten haben, um Klarheit in die widersprüchliche Studienlage zu bringen. Es liegen bereits Arbeiten vor, in denen die Gabe von EK mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Auf der anderen Seite liegen Arbeiten vor, die zu dem Schluss kommen, dass die Gabe von EK mit einem besseren Outcome assoziiert ist. In der für diese Arbeit untersuchten Patientengruppe war die Gabe von Bluttransfusionen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Der Krankheitsverlauf der Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten, war schwerer, sie wiesen höhere SOFA-Scores (*sequential organ failure assessment score*) auf und verbrachten mehr Tage auf der Intensive Care Unit. Durch die Cox-Regressionsanalyse konnte jedoch ein unabhängiger Einfluss der EK-Gabe auf die Mortalität nachgewiesen werden. In der untersuchten Kohorte bestehen also deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dieses Ergebnis wirft natürlich die Frage nach der Ursache auf. Die vorliegende Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit weitergehender Untersuchungen, die beispielsweise die Immunmodulation durch EK betrachten oder die Mechanismen, die dazu führen, dass es zu einer überschießenden Immunreaktion kommt. Um in der Sepsistherapie weitere Fortschritte machen zu können, sind außerdem Multicenterstudien mit großen Patientenzahlen sinnvoll, die sich an der neuen Definition „Sepsis 3“ orientieren. Mithilfe größerer Kohorten und Subgruppenanalysen von Patienten mit ähnlichen Vorerkrankungen können die Einflussfaktoren auf diese multifaktoriell bedingte Erkrankung noch gezielter beurteilt werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Clinical Report Form

Auszug aus dem Dokumentationsprotokoll, das für jeden Patienten geführt wurde

Patientennummer: 1

UNIVERSITÄTSMEDIZIN  
GÖTTINGEN : **UMG**

Datenbank

durch: \_\_\_\_\_

## Clinical Report Form

### Bedeutung genetischer Polymorphismen der angeborenen Immunabwehr bei Sepsis und Organversagen

**Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (ZARI)**

Robert-Koch-Str. 40, 37099 Göttingen

**Projektleiter:** Prof. Dr. med. José Hinz

Dr. med. Ashham Mansur

Tel.: +49-551-39 22995 (Sekretariat)

**Studienärzte:** Prof. Dr. med. José Hinz, Tel +49-551-39 22995, Pieper 919-4006

Dr. med. Ashham Mansur, Tel +49-551-39 22995, Pieper 919-4049

Patientennummer: 1

## Richtlinien

### Einschlusskriterien

#### I. Nachweis der Infektion

- Mikrobiologischer Nachweis oder klinische Kriterien

#### II. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ )
- Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 90$  /min)
- Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20$  /min), maschinelle Beatmung oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 \leq 33$  mmHg)
- Leukozytose ( $\geq 12000$  /  $\text{mm}^3$ )  
oder Leukopenie ( $\leq 4000$  /  $\text{mm}^3$ )  
oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

### Ausschlusskriterien

- Alter unter 18 Jahre  Nein
- Bekannte Schwangerschaft  Nein
- Behandlung mit Immunsuppressiva bzw. Chemotherapie  Nein
- Bekannter Myokardinfarkt  
oder Verdacht auf Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen  Nein
- Herzinsuffizienz mit NYHA-Klassifikation IV  Nein
- HIV-Infektion  Nein
- Bei nichterwartetem Überleben der nächsten 28 Tage  
aufgrund einer vorbestehenden unheilbaren Erkrankung inklusive:  Nein
- a. Unheilbarem Krebs
- b. Lungenerkrankung im Endstadium
- c. Sauerstoffbedarf in der Häuslichkeit
- d. Nierenerkrankung im Endstadium
- Eine fehlende Bereitschaft des Patienten  
oder des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie  Nein



Patientennummer: 1

**Infektfokus:**

	Verdacht	bestätigt durch MiBi
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knochen und Weichteile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgische Wunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urogenitaltrakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prim. Bakteriämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige [                    ]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Einwilligungserklärung**

- Einwilligung durch
- Patient
  - Gesetzlichen Betreuer
  - Wiedereinwilligungsfähigen Patienten

Einwilligung erfolgte am

**Kontakt**

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Wer ? (Betreuer, Verwandte, Ehegatte/in): \_\_\_\_\_

Patientennummer: 1

**Blutentnahme**30 ml Patientenblut      Abnahmeort:  Arterie       VeneTag der Blutentnahme                

				Datum
Anti-CMV IgG	neg. <input type="checkbox"/>	pos. <input type="checkbox"/>	___ AU/ml	_____
Anti-CMV IgM	neg. <input type="checkbox"/>	pos. <input type="checkbox"/>	___ AU/ml	_____

**Genetische Abstammung** Weiß/Kaukasisch       Andere**Krankenhausaufnahme**Datum der Krankenhausaufnahme:          :  Uhr intern       extern

Grund der Krankenhausaufnahme: \_\_\_\_\_

Datum der Aufnahme auf ICU:          :  UhrDatum Beginn Sepsis:   Alter des Patienten in Jahren:  Körpergewicht (kg)   Körpergröße (cm)   **Operativer Status**Postoperativ nach Notfall-OP      Ja       Nein Postoperativ nach elektiver OP      Ja       Nein

Patientennummer: 1

**Vorerkrankungen****Kardiovaskulär**

- Angina Pectoris
- Arrhythmie
- Vitium
- Myokardinfarkt
- Angeborener Herzfehler
- PAVK
- Arterielle Hypertonie
- Andere (.....)

**Atmung**

- COPD
- Asthma Bronchiale
- Cystische Fibrose
- Heimbeatmung
- Andere (.....)

**Neurologie**

- Apoplex
- Demenz
- Andere (.....)

**Gastrointestinal**

- Lebererkrankung
- Gastrointestinale Blutung
- Andere (.....)

**Niere**

- Chronisches Nierenversagen
- Andere (.....)

**Diabetes mellitus**

- Diabetes (insulinabhängig)
- Diabetes (nicht insulinabhängig)
- Diabetes mit Organschäden

**Immunsystem**

- Tumor
- Lymphom
- Leukämie
- Metastasen
- Rheumatoide Arthritis
- SLE
- Andere (.....)

**Andere**

- Andere (.....)
- Andere (.....)
- Andere (.....)
- Andere (.....)

Patientennummer: 1

**Vormedikation****Lipidsenker** Tagesdosis:   mg

- Atorvastatin (Sortis)
- Simvastatin (Gerosim; Zocor)
- Pravastatin (Mevalotin; Pravasin)
- Fluvastatin (Cranoc; Lescol; Locol)
- Lovastatin (Mevinacor)
- Rosuvastatin (Crestor)

**Weitere:**

- Beta-Blocker (-ol)
- ACE Hemmer (-pril)
- Coronartherapeutika (Molsidomin; Nitrate)
- Antidiabetika (Metformin; Glibenclamid; Glimepirid; ...)
- Diuretika (Furosemid; Spironolacton; HCT; ...)
- Bronchodilatoren (Salbutamol; Ipratropiumbromid; Theophyllin; ...)
- Antihypertensiva andere
- Antiarrhythmika (Na-Kanal-, K-Kanal- oder Ca-Kanal-Blocker)
- Antikoagulantien (Cumarine, Heparin, ...)
- Andere: (.....)

**Hausarzt**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geschlecht:  weiblich  männlichStraße: \_\_\_\_\_ Hausnummer:   PLZ:      Ort: \_\_\_\_\_Telefonnummer:      -

Patientennummer: 1

## Tag 1 ICU – Beginn Sepsis

durch: \_\_\_\_\_

Datum:  = Beginn Sepsis  
Von  :  Uhr bis 23:59 UhrSOFA   
APACHE II Temperatur (°C)      Höchste  ,       Niedrigste  , Hämoglobin (g/dl)  ,   
Hämatokrit (%)  ,   
Erythrozytenzahl ( $10^6/\mu\text{l}$ )  , Thrombozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ )   
Leukozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ )  , **Herz-Kreislaufsystem**Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )      Höchste       Niedrigste   
Systolischer Blutdruck (mmHg)      Höchster       Niedrigster   
Mittlerer Blutdruck (mmHg)      Höchster       Niedrigster   
Dobutamin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )      Höchste Dosis  ,   
Adrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )      Höchste Dosis  ,   
Noradrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )      Höchste Dosis  , **Atmung / Säure-Basen Haushalt**Atemfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )      Höchste       Niedrigste   
PaO<sub>2</sub> (mmHg)      Niedrigste   
Entsprechender PaCO<sub>2</sub> (mmHg)   
Entsprechende FIO<sub>2</sub> (O<sub>2</sub>-Flow  l)   
Beatmung\*      Ja       Nein 

\* Beatmung beinhaltet auch alle unterstützenden Beatmungsvarianten, wie CPAP, NIV, etc.

**BGA**Arterieller pH      Höchster  ,  7 ,       Niedrigster  ,  7 ,   
Kalium (mmol/l)      Höchster  ,       Niedrigster  ,   
Natrium (mmol/l)      Höchster       Niedrigster   
Base Excess      Höchster  ,       Niedrigster  ,   
Laktat (mmol/l)      Höchster  ,       Niedrigster  ,   
Glucose (mg/dl)      Mittelwert **Leber**Bilirubin (mg/dl)  ,   
AST / ALT (IU/l)       ,        ALT  
Quick (%) / aPTT (sec)       Quick       aPTT  
Systemische Antikoagulation      Ja       Nein **Niere**Kreatinin (mg/dl)  ,   
Urinausscheidung (ml) / 24 h   
Dialyse\*      Ja       Nein 

\*CVVHF, Hämodialyse, Peritonealdialyse

**Entzündungswerte**CRP (mg/l)  ,   
Procalcitonin ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )  , **ZNS** Glasgow Coma ScaleHöchster Visite kontrolliert   
Eingabe kontrolliert

Patientennummer: 1

Tag 28 ICU – Beginn Sepsis

durch: \_\_\_\_\_

Datum:    SOFA  

Von 00:00 Uhr bis 23:59 Uhr

Temperatur (°C)

Höchste   , Niedrigste   , 

Hämoglobin (g/dl)

  , 

Hämatokrit (%)

  , Erythrozytenzahl ( $10^6/\mu\text{l}$ )  , Thrombozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ ) Leukozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ )  , **Herz-Kreislaufsystem**Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )Höchste   Niedrigste  

Systolischer Blutdruck (mmHg)

Höchster   Niedrigster  

Mittlerer Blutdruck (mmHg)

Höchster   Niedrigster  Dobutamin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )Höchste Dosis   , Adrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )Höchste Dosis   , Noradrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )Höchste Dosis   , **Atmung / Säure-Basen Haushalt**Atemfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )Höchste  Niedrigste  PaO<sub>2</sub> (mmHg)Niedrigste  Entsprechender PaCO<sub>2</sub> (mmHg)Niedrigste  Entsprechende FiO<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>-Flow  l)  

Beatmung\*

Ja Nein 

\* Beatmung beinhaltet auch alle unterstützenden Beatmungsvarianten, wie CPAP, NIV, etc.

**BGA**

Arterieller pH

Höchster   7, Niedrigster   7, 

OKalium (mmol/l)

Höchster   , Niedrigster   , 

Natrium (mmol/l)

Höchster   Niedrigster   

Base Excess

Höchster   , Niedrigster   , 

Laktat (mmol/l)

Höchster   , 

Glucose (mg/dl)

Mittelwert  **Leber**

Bilirubin (mg/dl)

  , 

AST / ALT (IU/l)

AST  ALT  

Quick (%) / aPTT (sec)

Quick  aPTT  

Systemische Antikoagulation

Ja Nein **Niere**

Kreatinin (mg/dl)

  , 

Urinausscheidung (ml) / 24 h

Dialyse\*

Ja Nein 

\*CVVHF, Hämodialyse, Peritonealdialyse

**Entzündungswerte**CRP (mg/l)  Procalcitonin ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )  **ZNS** Glasgow Coma ScaleHöchster  Visite kontrolliert Eingabe kontrolliert

Patientennummer: 1

### Übersicht Röntgen Thorax

Datum	Infiltrate			Lungenödem
	lokal	lobär	diffus bilateral	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patientennummer: 1

**Mikrobiologie**

Erreger	Nachweis über						Nachweisdaten
	TS	BK	Serum	Urin	Abdomen	Andere	
Anti-CMV Ig___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Candida albicans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Candida_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Chlamydia pneumoniae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Enterococcus faecalis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Enterococcus faecium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Enterococcus species	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Enterococcus_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Escherichia coli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Haemophilus influenzae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Klebsiella pneumoniae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Koag.-neg. Staphylokokken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Legionella spp.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Morganella morganii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Mycoplasma pneumoniae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Proteus mirabilis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Pseudomonas aeruginosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Serratia marcescens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Staphylococcus aureus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Staphylococcus epidermidis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Staphylococcus pneumonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____



Patientennummer: 1

**Antibiotikatherapie**

	Datum Start			Datum Ende		
Amoxicillin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Amphotericin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ampicillin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ampicillin/Sulbactam	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cefotaxim	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ceftazidim	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cefuroxim	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ciprofloxacin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Clarithromycin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flucloxacillin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fluconazol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gentamicin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Imipenem	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Linezolid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Meropenem	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Metronidazol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Netilmicin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Penicillin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Piperacillin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Piperacillin /Tazobactam	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Teicoplanin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vancomycin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Patientennummer: 1

**Substitutionen von:**

Ery.-Konzentr.	ml/gesamt	<input type="text"/>
Frischplasmen	ml/gesamt	<input type="text"/>
PPSB	Einheiten/gesamt	<input type="text"/>
Fibrinogen	g/gesamt	<input type="text"/>
Tranexamsäure	g/gesamt	<input type="text"/>
Albumin	g/gesamt	<input type="text"/>
Thrombokonz.	ml/gesamt	<input type="text"/>

**ICU Entlassung**

ICU Entlassung  lebend  
 verstorben

Datum der ICU Entlassung:    :   Uhr

**Falls lebend, Entlassung nach:**

intern  extern  
 ICU  IMC  Normalstation  Pflege/Reha

Datum der KH Entlassung:    :   Uhr

**Falls verstorben, Todesursache:**

- Herzkreislaufversagen durch Sepsis bedingt  
 Herzkreislaufversagen anderer Ursache  
 Multiorganversagen durch Sepsis bedingt  
 Persistierende oder rezidivierende Sepsis  
 Therapieversagen  
 andere Ursache: \_\_\_\_\_

## 6.2 Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Adaptiert nach der Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten

**Tabelle A 1:** Klinische Symptome die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Physiolog. Transfusionstrigger)

<b>Kardio-pulmonale Systeme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tachykardie</li> <li>- Hypotension</li> <li>- Blutdruckabfall</li> <li>- Dyspnoe</li> </ul>
<b>Ischämische EKG-Veränderungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neu auftretende ST-Senkungen oder –Hebungen</li> <li>- neu auftretende Rhythmusstörungen</li> </ul>
<b>Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm</b>
<b>Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anstieg der globalen O<sub>2</sub> &gt; 50%</li> <li>- Abfall der O<sub>2</sub>-Aufnahme &gt; 10% vom Ausgangswert</li> <li>- Abfall der gemischtvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung &lt; 50%</li> <li>- Abfall des gemischtvenösen PO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg</li> <li>- Abfall der zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung &lt; 60%</li> <li>- Laktatazidose (Laktat &gt; 2 mmol/l + Azidose)</li> </ul>

**Tabelle A 2:** Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hb –Konzentration, der physiologischen Fähigkeit, den verminderten O<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes zu kompensieren (Kompensationsfähigkeit) sowie des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren (Risikofaktoren) und klinische Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger)

Zur Indikationsstellung einer Erythrozytenkonzentratransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen:			
Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/ Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
≤ 6 g/dl (≤ 3,7 mmol/l)	-	ja*	1 C+
> 6-8 g/d (3,7-5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z. B. KHK, Herzinsuffizienz, verobrovaskuläre Insuffizienz)	JA	1 C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger <sup>1</sup> : z. B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)	ja	1 C+
8-10 g/dl (5,0-6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger <sup>1</sup> : z. B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)	ja	2 C
> 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)	-	nein **	1 A

<sup>1</sup> siehe Tabelle X

\* Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.

\*\* Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte > 10 g/dl indiziert sein.

## 7 Literaturverzeichnis

- Amato A, Pescatori M (2006): Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD005033
- Angus DC, van der Poll T (2013): Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369, 840–851
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001): Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29, 1303–1310
- Aquina CT, Blumberg N, Becerra AZ, Boscoe FP, Schymura MJ, Noyes K, Monson JRT, Fleming FJ (2017): Association Among Blood Transfusion, Sepsis, and Decreased Long-term Survival After Colon Cancer Resection. *Ann Surg* 266, 311–317
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, et al. (1997): The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336, 912–918
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644–1655
- Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C (2019): Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care* 23
- Bundesärztekammer (2017): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie).
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh M-S, Shapiro MJ (2004): The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32, 39–52
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. (2013): Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39, 165–228
- Deng M, Tang Y, Li W, Wang X, Zhang R, Zhang X, Zhao X, Liu J, Tang C, Liu Z, et al. (2018): The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity* 49, 740–753.e7
- Desai N, Schofield N, Richards T (2018a): Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg* 127, 1211–1220

- Desai N, Schofield N, Richards T (2018b): Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg* 127, 1211–1220
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie.
- Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, Ddungu H, Kyeyune D, Musisi E, Opoka R, Stowell CP, Dzik WH (2015): Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 2514–2523
- Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS (2006): The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 34, 2576–2582
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016): Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arzteblatt Int* 113, 159–166
- for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29, 530–538
- Frank SM, Abazyan B, Ono M, Hogue CW, Cohen DB, Berkowitz DE, Ness PM, Barodka VM (2013): Decreased erythrocyte deformability after transfusion and the effects of erythrocyte storage duration. *Anesth Analg* 116, 975–981
- Fraunberger P, Walli AK, Seidel D (1996): Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik. *Transfus Med Hemotherapy* 23, 109–116
- Fuller B, Gajera M, Schorr C, Gerber D, Dellinger P, Parrillo J, Zanotti S (2010): The impact of packed red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with septic shock treated with early goal directed therapy. *Indian J Crit Care Med* 14, 165
- Fuller BM, Gajera M, Schorr C, Gerber D, Dellinger RP, Parrillo J, Zanotti S (2012): Transfusion of packed red blood cells is not associated with improved central venous oxygen saturation or organ function in patients with septic shock. *J Emerg Med* 43, 593–598
- Gajic O, Rana R, Mendez J, Rickman O, Lymp J, Hubmayr R, Moore S. (2004): Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 10, 1468-74
- Gould S, Cimino MJ, Gerber DR (2007): Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses* 16, 39–48; quiz 49
- Henseler O (2020): Verbrauch von Blutprodukten durch Transfusionen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <https://www.gbe-bund.de>; abgerufen am 08.01.2021

- 
- Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, Okamoto K, Tanaka H (2019): Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Lond Engl* 23, 262
- Holst LB (2016): Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J* 63
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, et al. (2014): Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371, 1381–1391
- Hwang J-S, Kim K-H, Park J, Kim S-M, Cho H, Lee Y, Han I-O (2019): Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation. *J Biol Chem* 294, 608–622
- Ince C (2005): The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9, S13–S19
- Khamsi R (2012): Execution of sepsis trials needs an overhaul, experts say. *Nat Med* 18, 998–999
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–829
- Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M (2017): Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care Lond Engl* 21, 74
- Kristof K, Büttner B, Grimm A, Mewes C, Schmack B, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Hinz J, Bergmann I, Mansur A (2018): Anaemia requiring red blood cell transfusion is associated with unfavourable 90-day survival in surgical patients with sepsis. *BMC Res Notes* 11, 879
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK (2012): Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 40, 754–761
- Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N (2013): Transfusion immunomodulation — the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis* 50, 61–68
- Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, Hamdorf J, Gallagher T, Koay A, Geelhoed GC, Farmer SL (2017): Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion (Paris)* 57, 1347–1358
- Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano V, Adsuar A, Jiménez-Sánchez M, Corcia Y, Leal M (2010): Influence of red blood cell transfusion on CD4+ T-helper cells immune response in patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res* 164, 43–49
- Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Secq E, Zogheib E, Lewandowski E, Tribouilloy C, Massy ZA, Choukroun G, Slama M (2013): Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. *BMC Nephrol* 14, 77

- Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015a): Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. *Sci Rep* 5, 10539
- Mansur A, Steinau M, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015b): Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study. *BMC Med* 13, 128
- Mansur A, Klee Y, Popov AF, Erlenwein J, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015c): Primary bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis: a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 5
- Marik PE, Sibbald WJ (1993): Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269, 3024–3029
- Marik PE, Corwin HL (2008): Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 36, 2667–2674
- Marshall JC (2014): Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med* 20, 195–203
- Mirouse A, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mokart D, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Rabbat A, et al. (2017): Red blood cell transfusion in the resuscitation of septic patients with hematological malignancies. *Ann Intensive Care* 7, 62
- Morrow KN, Coopersmith CM, Ford ML (2019): IL-17, IL-27, and IL-33: A Novel Axis Linked to Immunological Dysfunction During Sepsis. *Front Immunol* 10, 1982
- Murthy T (2014): Blood transfusion practices in sepsis. *Indian J Anaesth* 58, 643
- Musallam K, Tamim H, Richards T, Spahn D, Rosendaal F, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh F, Khavandi K, Sfeir P, et al. (2011): Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 378:1396-407
- Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, Kelly DP, Blumberg N, Nicol K, Liedel J, et al. (2017): Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion (Paris)* 57, 195–206
- Park DW, Chun B-C, Kwon S-S, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, Choi JY, et al. (2012): Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A propensity-matched analysis\*. *Crit Care Med* 40, 3140–3145
- Parsons EC, Hough CL, Seymour CW, Cooke CR, Rubenfeld GD, Watkins TR, the NHLBI ARDS Network (2011): Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Crit Care* 15, R221
- PBM Network. <https://www.patientbloodmanagement.de/zertifizierte-pbm-kliniken/>; abgerufen am 11.10.2020

- 
- Perner A, Smith SH, Carlsen S, Holst LB (2012): Red blood cell transfusion during septic shock in the ICU: Blood transfusion in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 56, 718–723
- Philippart F, Cavaillon J-M (2007): Sepsis mediators. *Curr Infect Dis Rep* 9, 358–365
- Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM (1993): Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 19, 265–272
- Pschyrembel W, Bach M (2020): Pschyrembel - klinisches Wörterbuch Online | Sepsis. <https://www.pschyrembel.de/Sepsis>; abgerufen am 30.01.2020
- Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2014)
- Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, Blumberg N, Spinella PC, Norris PJ, Dahmer MK, Muszynski JA (2018): Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion (Paris)* 58, 804–815
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. (2017): Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 45, 486–552
- Rice TC, Pugh AM, Caldwell CC, Schneider BSP (2017): Balance Between the Proinflammatory and Anti-Inflammatory Immune Responses with Blood Transfusion in Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 29, 331–340
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345, 1368–1377
- Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MAM (2014): Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 311, 1317–1326
- Rosland RG, Hagen MU, Haase N, Holst LB, Plambech M, Madsen KR, Søre-Jensen P, Poulsen LM, Bestle M, Perner A (2014): Red blood cell transfusion in septic shock - clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 22, 14
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, et al. (2020): Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl* 395, 200–211
- Rühl H, Bein G, Sachs UJH (2009): Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 23, 62–71



- 
- Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, Barz D, Reinhart K (2010): Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 14, R92
- Sarnak MJ, Jaber BL (2000): Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 58, 1758–1764
- SepNet Critical Care Trials Group (2016): Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 42, 1980–1989
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, et al. (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801
- Surinenaite B, Prasmickiene G, Milasiene V, Stratilatovas E, Didziapetriene J (2009): The influence of surgical treatment and red blood cell transfusion on changes in antioxidative and immune system parameters in colorectal cancer patients. *Med Kaunas Lith* 45, 785–791
- Sut C, Tariket S, Aubron C, Aloui C, Hamzeh-Cognasse H, Berthelot P, Laradi S, Greinacher A, Garraud O, Cognasse F (2018): The Non-Hemostatic Aspects of Transfused Platelets. *Front Med* 5
- The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group (2014): Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 371, 1496–1506
- The ProCESS Investigators (2014): A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 370, 1683–1693
- Vamvakas EC, Blajchman MA (2007): Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 21, 327–348
- van Eeden R, Rapoport BL (2016): Current trends in the management of anaemia in solid tumours and haematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care* 10, 189–194
- Vincent JL (2002): Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 288, 1499
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998): Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26, 1793–1800
- Vincent J-L, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P (2008): Are Blood Transfusions Associated with Greater Mortality Rates?: Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Study. *Anesthesiology* 108, 31–39
- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W (2004): Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care Lond Engl* 8, R291-298

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei der Abteilung für Anästhesiologie, zunächst unter Direktor Prof. med. M. Quintel und später unter Direktor Prof. Dr. med. K. Meissner, und natürlich bei unserem Studienleiter Prof. Dr. med. J. Hinz für die Ermöglichung der Genosep-Studie bedanken. Aus der Genosep-Studie sind nicht nur meine Doktorarbeit, sondern noch einige weitere Analysen hervorgegangen, die sehr zum Verständnis der Sepsis beigetragen haben.

Mein Dank gilt außerdem allen, ohne deren Mithilfe ich meine Doktorarbeit nicht hätte schreiben können. Während der Patientenaquise konnte ich mich stets auf die eine gute Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der Studiengruppe verlassen. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Fabian Kriesel und Kristin Ivan nennen. Die Auswertung der erhobenen Daten wäre nicht ohne die Einweisung durch das Institut für medizinische Statistik möglich gewesen. Einen besonderen Dank möchte ich außerdem an die Abteilung für Transfusionsmedizin unter Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. Riggert richten. Nur durch den Zugang zu den Daten zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und die hilfreichen Anregungen zu den Analysen konnte ich die Auswertungen in dieser Form durchführen.

Zuguterletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. Mansur für die bedanken. Er hatte immer ein Offenes Ohr wenn es Unsicherheiten gab, sei es bei Patientenaquise, Auswertung oder Verschriftlichung der Ergebnisse. Er hat die Studie über einen langen Zeitraum engagiert vorangetrieben, sodass wir auf ein großes Patientenkollektiv zurückgreifen konnten.