

**Auswirkung der Lagerungsdauer von
Erythrozytenkonzentraten auf den Anstieg der
Hämoglobin-Konzentration nach Transfusion**
Eine Subgruppen-Analyse der LIBERAL-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Ben Thewes

aus Luxemburg (Luxemburg)

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Maria Wittmann
2. Gutachter: PD Dr. med. Florian Recker

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2025

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Übersicht	8
1.2 Anämie	8
1.2.1 Definition	8
1.2.2 Ursachen einer präoperativen Anämie	8
1.2.3 Folgen einer präoperativen Anämie	9
1.2.4 Hämoglobin-Bestimmung	9
1.3 Patient-Blood-Management	10
1.4 Therapie der Anämie	10
1.5 Gesellschaftliches Interesse	13
1.6 Wirtschaftliches Interesse	14
1.7 Gewinnung und Herstellung von Erythrozytenkonzentraten	15
1.8 Problematik und Pathophysiologie von „älteren“ Erythrozytenkonzentraten	18
1.9 Vergleich des EK-Alters zum Zeitpunkt der Transfusion	19
1.10 Fragestellung	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign der LIBERAL-Studie	22
2.2 Mess-Methoden	23
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Berechnung des Alters der verwendeten EKs	26
2.5 Planung und Durchführung der Substudie	27
2.6 Statistische Analyse	27

2.7	Ethik	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Deskriptive Statistik	29
3.2	Variablen für alle drei Kollektive	29
3.3	Ergebnisse aus dem Kollektiv „Bonn“	30
3.4	Ergebnisse aus dem Kollektiv „Würzburg“	37
3.5	Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv	44
4.	Diskussion	50
4.1	Übersicht der Ergebnisse	50
4.2	Vergleich mit ähnlichen Studien in anderen Populationen	51
4.3	Vergleich mit ähnlichen Studien mit anderen primären Endpunkten	52
4.4	„FiFo-Prinzip“ oder die „first in – first out“ Strategie	55
4.5	Wie kann der Verwurf vermieden werden?	56
4.6	Wie kann der Bedarf besser gedeckt werden?	57
4.7	Fortsetzung der Studie	58
4.8	Limitationen und Stärken	61
5.	Zusammenfassung	63
6.	Abbildungsverzeichnis	65
7.	Tabellenverzeichnis	66
8.	Literaturverzeichnis	67
9.	Erklärung zum Eigenanteil	72
10.	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

AABB	American Association of Blood Banks
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BC	Buffy Coat: Schicht aus Leukozyten und Thrombozyten
BE	Base Excess: Basenüberschuss
BGA	Blutgas-Analyse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CPD	Citrate-Phosphate-Derivative, Citrat-Puffer
CTV	cell tracking velocimetry
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DPG	Diphosphoglycerat
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EK	Erythrozytenkonzentrat
FDA	Food and Drug Administration
FiFo	First in First out
HB	Hämoglobin
HI	Herzinsuffizienz
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IBLS	International Blood Labeling System
ICU	Intensiv Care Unit: Intensivstation

IMBIE	Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie
IQR	Interquartile range: Interquartilsabstand
LDH	Lactatdehydrogenase
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCV	mean corpuscular volume
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NI	Niereninsuffizienz
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation, operativer Eingriff
PAGGS-M	Phosphat, Adenin, Glucose, Guanosin, Natrium – Mannitol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PBM	Patient-Blood-Management
Postop	postoperativ, nach dem operativen Eingriff
PPM	parts per million: Teile auf eine Million
PPS	Post-Perfusions-Syndrom
POCT	Point-of-Care-Testung
PQR	Product Quality Reviews
SAG-M	Sodium Chlorid, Adenin, Glucose – Mannitol
SD	standard deviation: Standardabweichung
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
TFG	Transfusionsgesetz
VLBW	very low birth weigh: sehr niedriges Geburtsgewicht
WBF	Whole Blood Filtered: Vollblutfiltration

WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZKS	Zentrum für Klinische Studien

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Eine perioperative Anämie beeinträchtigt die Sauerstoffversorgung von lebenswichtigen Organen mit dem Risiko einer Ischämie. Bei älteren Patienten sind die Kompensationsmechanismen aufgrund von Begleiterkrankungen und der reduzierten Funktionsreserven zusätzlich begrenzt. Im Rahmen der laufenden LIBERAL-Studie soll untersucht werden, ob ältere chirurgische Patienten ≥ 70 Jahren von einer liberalen Transfusionsstrategie im Vergleich zu einer restriktiven Transfusionsstrategie profitieren können (Meybohm et al., 2019). Zum Zeitpunkt eines operativen Eingriffs leiden 11 – 48% der chirurgischen Patienten an einer Anämie (Munoz et al., 2015).

1.2 Anämie

1.2.1 Definition

Eine Anämie liegt nach den WHO-Kriterien von 1968 vor, wenn eine Hämoglobinkonzentration von < 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und von < 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen vorliegt. Diese Kriterien gelten für Personen älter als 14 Jahre, die auf Höhe des Meeresspiegels leben und nicht schwanger sind (WorldHealthOrganization, 1968).

1.2.2 Ursachen einer präoperativen Anämie

Grundsätzlich kann eine Anämie nach ihrer zugrundeliegenden Ursache in 3 große Entitäten eingeteilt werden: Blutbildungsstörungen, gesteigerter Abbau von Erythrozyten oder Erythrozytenverlust bzw. Blutung. Eine präoperativ bestehende Anämie ist größtenteils das Ergebnis einer unzureichenden Erythropoese sowie Knochenmarkserkrankungen. Bei älteren Menschen über 65 Jahren machen chronische Entzündungen mit oder ohne chronische Niereninsuffizienz etwa ein Drittel aller Anämie-Ereignisse aus. Ein weiteres Drittel ist durch Nährstoffmangel wie z.B. aufgrund von Eisenmangel, Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure zu erklären (Munoz et al., 2015).

1.2.3 Folgen einer präoperativen Anämie

Eine präoperativ bestehende Anämie ist als eigenständiger und unabhängiger Faktor mit einem erhöhten Risiko von postoperativen Komplikationen und einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit assoziiert. So erhöht sich das 30-Tage-Sterblichkeitsrisiko bei Patienten, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation unterziehen, mit einer leichtgradigen Anämie (Hb-Werte 9 - 12 g/dl) auf 3,5 % und bei schwerer Anämie (Hb-Werte < 9 g/dl) sogar auf 10,2 % im Vergleich zu nicht-anämischen Patienten mit 0,8 % (Musallam et al., 2011). Eine nicht therapierte (aber behandelbare) Anämie sollte somit als eine Kontraindikation für einen elektiven operativen Eingriff angesehen werden (Aapro et al., 2017).

1.2.4 Hämoglobin-Bestimmung

Als Hämoglobin bezeichnet man den eisenhaltigen Proteinkomplex in den Erythrozyten, der Sauerstoff reversibel bindet und somit als Sauerstofftransporter zwischen der äußeren Atmung in der Lunge und der inneren Atmung in den Zellen dient. Die Bestimmung erfolgt photometrisch in einer Flüssigkeit, in der Regel aus EDTA-Blut. Mit Kaliumhexacyanoferrat (III) wird Hämoglobin zu Hämiglobin oxidiert. In einer anschließenden Reaktion reagiert das gebildete Hämiglobin mit Kaliumcyanid zu Hämiglobincyanid. Dieses sehr stabile Hämiglobincyanid hat bei 546 nm ein Absorptionsmaximum und kann so photometrisch bestimmt werden. Die Bestimmung des Hämoglobins wird von allen modernen Blutbildanalysegeräten zusammen mit der Zählung der zellulären Bestandteile parallel durchgeführt. Eine extrem hohe Leukozytose sowie hohe Triglyzeride können zu einer Trübung der Probe und somit zu falsch hohen Messwerten führen. Andere Substanzen wie Bilirubin, die bei der gleichen Wellenlänge wie das Hämiglobincyanid ein Extinktionsmaximum haben, können ebenfalls zu falsch hohen Hb-Werten führen (Stobbe, 1991).

1.3 Patient-Blood-Management

Patient Blood Management (PBM) ist ein interdisziplinäres Therapiekonzept, welches durch ein umfangreiches präoperatives Anämiemanagement, die Minimierung iatrogenen Blutverluste sowie die Ausschöpfung der Anämietoleranz zu einer verbesserten Patientenversorgung beiträgt (Kleineruschkamp et al., 2016). In Deutschland wurde 2013 unter anderem auch am Universitätsklinikum Bonn (sowie am Universitätsklinikum Frankfurt, am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel und am Universitätsklinikum Münster) im Rahmen einer prospektiven epidemiologischen Studie ein strukturiertes PBM-Konzept schrittweise implementiert (Meybohm et al., 2014). Das PBM-Maßnahmenbündel-Konzept beschreibt insgesamt sechs Maßnahmenbündel mit insgesamt 107 verschiedenen Einzelmaßnahmen, die an die lokalen Gegebenheiten an das jeweilige Krankenhaus angepasst bzw. in bereits bestehende Programme integriert werden können mit dem Zweck die Behandlung einer Anämie sowie die Vermeidung unnötiger Blutverluste sowohl bei chirurgischen als auch internistischen Patienten in jedem Krankenhaus zu ermöglichen (Meybohm et al., 2017).

1.4 Therapie der Anämie

Bei elektiven chirurgischen Eingriffen mit einem hohen Risiko für große intraoperative Blutverluste (Blutverlust ≥ 500 ml und/oder Transfusionswahrscheinlichkeit $> 10\%$) wie z.B. in der Herzchirurgie, Tumorchirurgie, Gefäßchirurgie, Revisions-Endoprothetik oder Wirbelsäulenchirurgie) sollte eine vorbestehende Anämie abgeklärt und wenn möglich präoperativ korrigiert werden. Obwohl der Eisenmangel eine der häufigsten Ursachen einer präoperativen Anämie darstellt, ist es sinnvoll, eine ursachengerechte bzw. individualisierte Therapie auf Basis der Diagnostik durchzuführen (Camaschella, 2015).

Zur Differentialdiagnostik bzw. zur Detektion einer manifesten Eisenmangelanämie können routinemäßige Laborparameter herangezogen werden: MCV, MCH, Ferritin, Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR). Eine parenterale Eisensubstitution stellt das Mittel der Wahl dar, da orale Eisenprodukte aufgrund der häufig knappen Vorlaufzeit zum elektiven operativen Eingriff ineffektiv sind, um die leeren

Eisenspeicher rechtzeitig und adäquat zu substituieren. Als optimales Zeitintervall zwischen Substitution und Eingriff werden 2 – 4 Wochen empfohlen (Munoz et al., 2017).

In der aktuellen AWMF-S1-Leitlinie zur Eisenmangelanämie von 2021 wird eine parenterale Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose (z.B. Ferinject® 50 mg Eisen/ml, Vifor Pharma) mit 20 mg/kg KG und maximal 1000 mg bei Verabreichung als intravenöse Infusion empfohlen. Dies erfolgt aktuell am Universitätsklinikum Bonn bei entsprechender Indikation in den Räumlichkeiten der Prämedikationsambulanz der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin unter Kreislaufmonitoring.

Im Gegensatz zur deutschen Leitlinien-Empfehlung konnte in einer aktuellen doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie aus dem Jahre 2020 bei insgesamt 487 Patienten (Placebo-Gruppe n = 243 und Interventions-Gruppe n = 244) im Vereinigten Königreich gezeigt werden, dass eine 10 bis 42 Tage präoperativ durchgeführte intravenöse Eisensubstitution mit 1000 mg Eisencarboxymaltose (Ferinject) dem Placebo bei der Reduzierung von Bluttransfusionen nicht überlegen war. Die Substitution von intravenösem Eisen bei Patienten mit einer präoperativen Anämie vor größeren elektiven offenen abdominalchirurgischen Eingriffen führte zwar zu einer angestiegenen Hämoglobin-Konzentration, konnte jedoch weder die Häufigkeit von Bluttransfusionen noch die Mortalität in der perioperativen Phase im Vergleich mit Placebo verringern. Es gab keine Verringerung des Risikos einer postoperativen Krankenhaus-Komplikation, der Krankenhausverweildauer oder der Lebensqualität, jedoch gab es ein geringeres Risiko für erneute Krankenhaus-Einweisungen in der Patientengruppe, die eine intravenöse Eisensubstitution erhielten (Richards et al., 2020).

Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist nur dann angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige, Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut sowie die Anzahl der transfundierten Patienten

erheblich und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Risiko für Letalität und Komplikationen einher (Bundesärztekammer, 2020).

Ein möglicher Behandlungsalgorithmus zum präoperativen Anämie-Management wird in der folgenden Abbildung gezeigt:

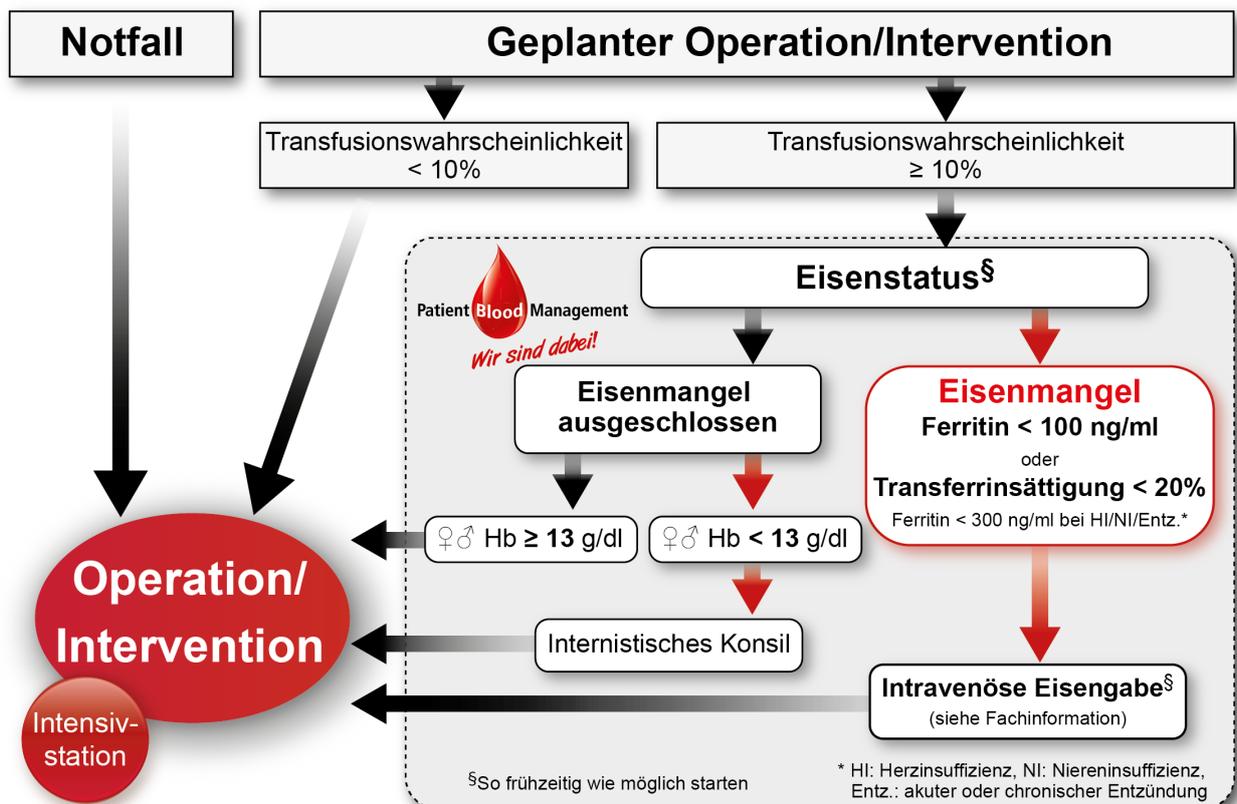


Abb. 1: Algorithmus zum präoperativen Anämie-Management mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Professor Dr. Patrick Meybohm, Universitätsklinikum Würzburg

1.5 Gesellschaftliches Interesse

MEDIZIN

Lebensgefahr durch zu alte Blutkonserven



Die Lagerungsdauer von Blutkonserven hat offenbar einen entscheidenden Einfluss darauf, ob kritisch erkrankte Patienten mit den Transfusionen überleben. US-Forscher aus Cleveland haben rückblickend Daten von 6000 Männern und Frauen erhoben, die im Rahmen einer Herzoperation Blut aus Konserven verabreicht bekamen. Während die einen Patienten Blutkonserven erhielten, die vor der Transfusion weniger als zwei Wochen gelagert worden waren, bekamen die anderen ältere Konserven. Das Ergebnis: Bei denjenigen, die mit frischen Konserven versorgt wurden, lag die Sterblichkeit bei 1,7 Prozent, bei den anderen stieg die Rate auf 2,8 Prozent. Doppelt so häufig mussten Patienten, die älteres Blut bekamen, künstlich beatmet werden. Die gleiche Tendenz fanden die Autoren auch für gefürchtete Komplikationen wie Blutvergiftung oder Multiorganversagen. In Deutschland sind Lagerungszeiten von bis zu 49 Tagen erlaubt. Durch die geringe Spenderbereitschaft erreicht jedoch ohnehin kaum ein Krankenhaus das gesetzliche Verfallsdatum: „Unsere Blutspenden werden oft nicht älter als 30 Stunden“, sagt Friedrich-Ernst Düppe vom DRK-Blutspendedienst West.

Blutkonserven

DER SPIEGEL 44/2008 147

Abb. 2: "Lebensgefahr durch zu alte Blutkonserven" mit freundlicher Genehmigung durch den SPIEGEL-Verlag Rudolf Augstein GmbH & Co. KG, aus DER SPIEGEL 44/2008 Seite 147

Die Zeitschrift DER SPIEGEL berichtet in ihrer Ausgabe 44/2008 unter der Überschrift „Lebensgefahr durch zu alte Blutkonserven“ darüber, dass durch die Transfusion von „alten“ Erythrozyten-Konzentrate eine Gefahr für den Empfänger entstehen könnte und zitiert eine Arbeit von Colleen Gorman Koch und Kollegen aus Cleveland, Ohio, USA, welche 2008 im New England Journal of Medicine erschienen ist: „Die Lagerungsdauer von Blutkonserven hat offenbar einen entscheidenden Einfluss darauf, ob kritisch erkrankte Patienten mit den Transfusionen überleben.“ Ein in der gleichen Ausgabe des NEJM erschienenes Editorial trägt den Titel „New Blood, Old Blood, or No Blood?“ (Adamson, 2008).

In der Original-Arbeit wurden zwischen 1998 und 2006 retrospektiv insgesamt 6.000 Patienten mit 19.500 erfolgten EK-Transfusionen untersucht, die sich einem

herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten. 2.872 Patienten wurde „frisches Blut“ mit einem EK-Alter von ≤ 14 Tagen und 3.130 Patienten wurde „altes Blut“ mit einem Alter von > 14 bis 42 Tagen substituiert. Die mediane Lagerungsdauer betrug 11 Tage für das „frische Blut“ und 20 Tage für das „alte Blut“. Die Autoren konnten aufzeigen, dass die Patienten, denen ältere EKs transfundiert wurden, eine höhere Krankenhaus-Sterblichkeit hatten (2,8 % vs. 1,7 %, $p=0,004$), häufiger innerhalb von 72 Stunden reintubiert werden mussten (9,7 % vs. 5,6 %, $p<0,001$), ein höheres Risiko für ein Nierenversagen (2,7 % vs. 1,6 %, $p=0,003$) bzw. für eine Sepsis oder Septikämie aufwiesen (4,0 % vs. 2,8 %, $p=0,01$). Nach einem Jahr war die Mortalität signifikant niedriger bei den Patienten mit dem transfundierten „frischen Blut“ (7,4% vs. 11,0%, $P<0,001$). Beide Gruppen erhielten im Mittel allerdings nur 2 EKs. Die Autoren schlussfolgern, dass bei den Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben und mit Erythrozytenkonzentraten, die älter als 14 Tage waren, behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen besteht (Koch et al., 2008).

1.6 Wirtschaftliches Interesse

In Deutschland wurden im Jahr 2022 rund 3,2 Millionen Erythrozytenkonzentrate transfundiert (Paul-Ehrlich-Institut, 2022). In ganz Europa wurden 2018 rund 24,8 Millionen Vollblutspenden geleistet (WorldHealthOrganization, 2022). Deutschland hat weltweit den höchsten Pro-Kopf-Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten: im Jahr 2017 sind in Deutschland 38,9 EKs pro 1.000 Einwohner verbraucht worden, im Vergleich dazu waren es in den Niederlanden beispielweise nur 23,8 Erythrozytenkonzentrate pro 1.000 Einwohner (Augurzky et al., 2019). Insgesamt ist der Verbrauch allogener Erythrozytenkonzentrate in Deutschland jedoch seit einigen Jahren rückläufig: so waren es 2010 immerhin noch 53,4 Erythrozytenkonzentrate pro 1.000 Einwohner (Schlesinger et al., 2021). Je nach Quelle variieren die reinen Anschaffungskosten zwischen 90 und 120 Euro pro Blutprodukt, dazu kommen noch ca. 75 Euro für die Nebenkosten wie Material und Personal, so dass die Gesamtkosten mit 175 Euro kalkuliert werden müssen (Hönemann et al., 2013). Da die Anzahl der Blutspender seit Jahren rückläufig ist aber gleichzeitig der Bedarf an verfügbaren Blutprodukten, nicht zuletzt aufgrund der demografischen Entwicklung, steigt, kommt es auch an universitären Zentren in

Deutschland regelmäßig zu kritischen Engpässen. Bei abnehmender humaner Ressource Blut sollten Blutprodukte rational und nach strengen Indikationskriterien eingesetzt werden (Janetzko et al., 2013).

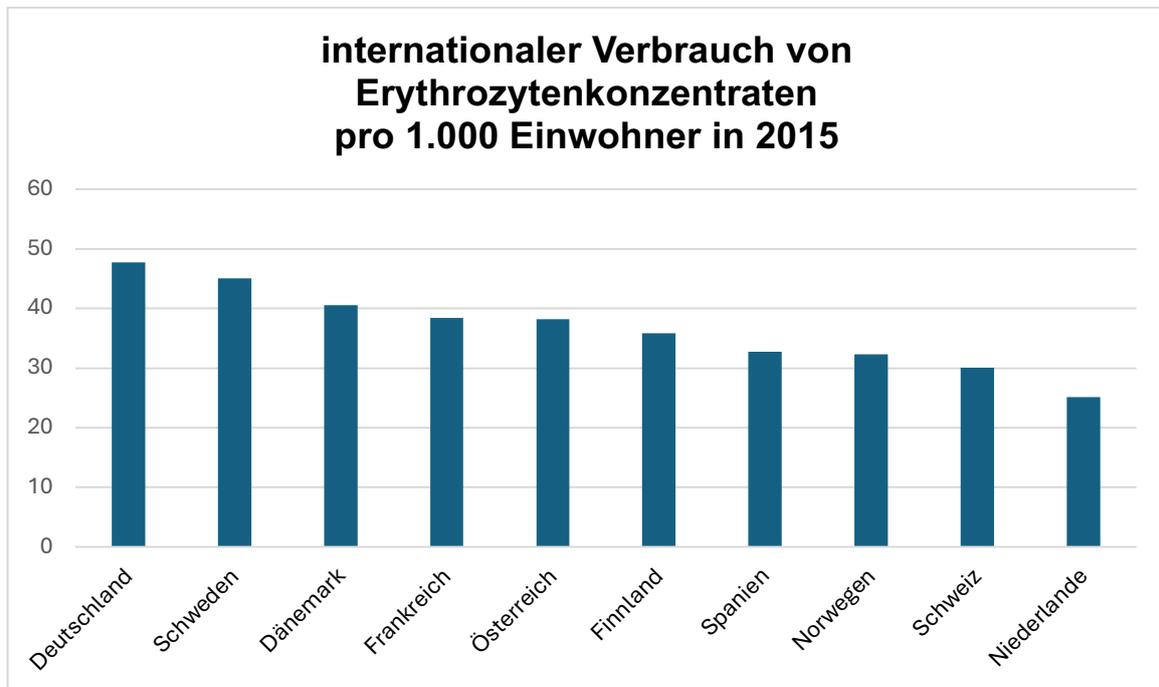


Abb. 3: Verwendung von Erythrozytenkonzentraten pro 1.000 Einwohner in 2015, eigene Darstellung modifiziert und angepasst nach dem Barmer Krankenhausreport 2019 (Augurzky et al., 2019) mit freundlicher Genehmigung durch das Barmer Institut für Gesundheitssystemforschung

1.7 Gewinnung und Herstellung von Erythrozytenkonzentraten

Die Eignung als Spender und die entsprechende Spendetauglichkeit werden in Deutschland gemäß der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ ermittelt. Für eine Vollblutspende werden 450 bis maximal 500 ml Spenderblut zuzüglich der Laboruntersuchungsproben in ein geschlossenes Mehrfachbeutelssystem mit geeignetem Stabilisator und Antikoagulanzen entsprechend der Zulassung entnommen. Der Zeitraum zwischen der Entnahme von zwei Blutspenden soll im Regelfall 12 Wochen, mindestens jedoch 8 Wochen (Tag der Entnahme plus 55 Tage) betragen. Die innerhalb von 12 Monaten entnommene

Blutmenge darf 2 000 ml bei Frauen und 3 000 ml bei Männern nicht überschreiten (Bundesärztekammer, 2023). Laut Transfusionsgesetz (TFG) von 1998 soll die Spende unentgeltlich erfolgen, der spendenden Person kann allerdings eine Aufwandsentschädigung gewährt werden, die sich an dem Aufwand je nach Spendeart orientieren soll (Bundesjustizministerium, 1998).

Ein Erythrozytenkonzentrat aus Vollblut oder Hämapherese ist eine leukozytendepletierte Zellsuspension in einer wässrigen Additivlösung, die u. a. Adenin, Mannitol und Glucose enthält. Die Zusammensetzung der häufig verwendeten Additivlösungen ist in Tabelle 1 detailliert dargestellt. Die Lagerung erfolgt bei $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ in speziell geeigneten Kühlschränken mit fortlaufender Temperaturregistrierung. Zur Aufrechterhaltung der Kühlkette muss die Temperatur auch während des Transports zwischen $+2\text{ °C}$ und $+10\text{ °C}$ liegen. Innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung können Erythrozytenkonzentrate bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur transportiert werden (Bundesärztekammer, 2020). Die Haltbarkeitsdauer beträgt je nach Additivlösung und Verfahren in der Regel 28 bis 42 Tage, in manchen Zusammensetzungen auch bis zu 49 Tage. Seit dem 01.10.2001 dürfen in Deutschland in Einklang mit den in Tabelle 2 zusammengefassten Qualitätskriterien ausschließlich Erythrozytenkonzentrate in den Umlauf gebracht werden, deren Leukozytengehalt weniger als 1×10^6 pro Einheit beträgt (Paul-Ehrlich-Institut, 2000). Alle im Rahmen der Studie transfundierten Erythrozytenkonzentraten waren leukozytendepletiert, stammen aus allogenen Vollblutspenden und enthielten CPD als Antikoagulanzen.

Tab. 1: Zusammensetzung häufig verwendeter Additivlösungen; modifiziert nach Kiefel, Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Springer Verlag, 2010: dargestellt ist die Zusammensetzung der verwendeten Additivlösungen

	SAG-M	PAGGS-M
Natriumchlorid	877 mg	421 mg
Glucosemonohydrat	900 mg	940,4 mg
Adenin	16,9 mg	19,4 mg
Guanosin	–	40,8 mg
Mannitol	525 mg	1 000 mg
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat	–	114 mg
Natriumhydrogenphosphatdihydrat	–	125,5 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml

Tab. 2: Qualitätskriterien für Blutprodukte; modifiziert nach Kiefel, Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Springer Verlag, 2010

Parameter	Erythrozytenkonzentrat
Volumen (nach Herstellung)	ca. 300 ml (gemäß PEI-Zulassung)
Hämatokrit (nach Herstellung)	50 – 70 %
Gesamt-Hämoglobin (nach Herstellung)	≥ 40 g / Produkt
Hämolyse (am Ende der Haltbarkeit)	< 0,8 % der Erythrozytenmasse
Leukozyten	< 1 x 10 ⁶ / Produkt
Visuelle Kontrolle	Beutel unversehrt, keine deutlich sichtbare Hämolyse
Sterilität	Steril
Lagerung	bei 4 °C ± 2 °C unter Einhaltung der Kühlkette
Prüfhäufigkeit	1% der hergestellten Einheiten, mindestens jedoch 4 Einheiten pro Monat

1.8 Problematik und Pathophysiologie von „älteren“ Erythrozytenkonzentraten

Erythrozytenkonzentrate weisen, bedingt durch den Herstellungsprozess mit sehr sauren Stabilisatorlösungen (z. B. CPD mit einem BE von ± 85 mmol/l, SAG-M mit einem BE von ± 25 mmol/l) mit hoher Zitratkonzentration (CPD 105 mmol/l) negative BE-Werte auf, die während der Lagerung infolge Milchsäure-Bildung der Erythrozyten noch weiter abfallen (Lachtermann und Zander, 2001). Das Basendefizit beträgt je nach Lagerungsdauer der EKs von 1 bis 42 Tagen ± 25 bis ± 55 mmol/l (Zander, 2002).

Durch die Transfusion von größeren Mengen von Erythrozytenkonzentraten (Massivtransfusion), wird beim Patienten eine metabolische Azidose mit Koagulopathie erzeugt, die die Blutung weiter unterhalten kann. Durch den oben beschriebenen Effekt

ist diese Gefahr bei älteren Erythrozytenkonzentraten durch den Basenüberschuss stärker ausgeprägt.

Bei gelagerten Erythrozyten kommt es in Abhängigkeit der Lagerungsdauer zu Veränderungen im Erythrozyten und im Plasmaüberstand (Bennett-Guerrero et al., 2007):

- Morphologischer Formwandel (Auftreten von Stechapfelformen und Kugelzellen)
- Verminderung der Verformbarkeit
- Abnahme des 2,3-DPG-Gehalts mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve
- Abfall des pH-Wertes
- Zunahme der Laktatkonzentration
- Freisetzung von erythrozytären Inhaltsstoffen wie Kalium, LDH, Histamin, Zytokine

Diese sogenannten Lagerungsschäden sind teilweise nach der Transfusion in vivo innerhalb von 48 bis 72 Stunden reversibel (Yoshida et al., 2019). Lagerungsschäden sind vermutlich für die Gewebeoxygenierung und den Verlauf der Erkrankung transfundierter Patienten von Bedeutung (Janetzko et al., 2013).

1.9 Vergleich des EK-Alters zum Zeitpunkt der Transfusion

Tab. 3: Vergleich der mittleren Lagerungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung) von Erythrozytenkonzentraten zum Zeitpunkt der Transfusion in drei unterschiedlichen Kohorten

Studie	Region	Mittlere Lagerungsdauer	Transfundierte Erythrozytenkonzentrate
(Raat et al., 2005)	Niederlande	19,4 \pm 7,0 Tage	74 084
(Corwin et al., 2004)	USA	21,2 \pm 11,4 Tage	11 391
(Vincent et al., 2002)	West-Europa	16,2 \pm 6,7 Tage	5 392

Summe:			90 867
Gewichteter Mittelwert:		19,4 Tage	

Mit Hilfe von drei internationalen Veröffentlichungen, die in Tabelle 3 zusammengefasst wurden, lässt sich ein mittleres Alter von 19,4 Tagen bei insgesamt 90.867 erfolgten Transfusionen zum Zeitpunkt der Substitution berechnen. Insbesondere bei den Daten aus den USA fällt eine recht große Streubreite auf.

1.10 Fragestellung

Seit vielen Jahren wird in der Literatur immer wieder die Frage aufgeworfen, ob „ältere“ Blutkonserven mit einer längeren Lagerungsdauer das Outcome von Patienten in unterschiedlichen Altersklassen beeinflussen und ob es überhaupt noch medizinisch indiziert ist, diese Blutprodukte in bestimmten vulnerablen Patientengruppen zu verwenden oder ob diese möglicherweise sogar verworfen werden sollen. Dieser Umstand ist in kleineren Außendepots von großen Blutbanken, wie sie z.B. in Krankenhäusern der niedrigeren Versorgungsstufen vorgehalten werden, umso wichtiger, da hier die Lagerungszeiten durch weniger Umsatz deutlich verlängert sein können. Diese emotionale Diskussion wurde auch in den beruflichen Anfangsjahren des Doktoranden an einem Haus der Grund- und Regelversorgung regelmäßig geführt und hat das Interesse am Thema geweckt.

Die Fragestellung dieser Untersuchung wurde vom Doktoranden, der als Prüfarzt an der LIBERAL-Studie beteiligt war, während seiner Mitarbeit an der Studie Ende 2019 aufgeworfen und gemeinsam mit seinem ersten Doktorvater weiterentwickelt. So soll, gestützt durch die Auswertung von erhobenen Patientendaten aus den Universitätskliniken Bonn und Würzburg, die folgende Frage beantwortet werden:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration nach einer Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates und dem Alter des entsprechenden Blutproduktes (Lagerungsdauer) bei Patienten ≥ 70 Jahre, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation unterziehen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign der LIBERAL-Studie

Die LIBERAL-Studie ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte klinische Phase-IV-Studie, an der 2.470 ältere Patienten (≥ 70 Jahre) teilnehmen, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation mit mittlerem oder hohem Risiko unterziehen. Die Patienten werden von einem Prüfarzt über die mögliche Teilnahme an der Studie aufgeklärt und nach Einwilligung in einer Datenbank registriert. Der Patienteneinschluss im Bonner Zentrum wurde von dem Doktoranden und drei weiteren Prüfarzten durchgeführt. Die registrierten Patienten werden nur dann randomisiert, wenn der Hämoglobin-Wert während der Operation oder innerhalb von 3 Tagen nach der Operation auf ≤ 9 g/dl fällt. Die Randomisierung erfolgt entweder in die liberale Gruppe (Transfusion eines einzelnen Erythrozytenkonzentrates, immer wenn der Hb ≤ 9 g/dl ist, mit einem Zielbereich für den Hb-Wert nach der Transfusion von 9-10,5 g/dl) oder die restriktive Gruppe (Transfusion eines einzelnen Erythrozytenkonzentrates, immer wenn der Hb-Wert $\leq 7,5$ g/dl ist, mit einem Zielbereich für den Hb-Wert nach der Transfusion von 7,5 - 9 g/dl). Für die Laborbestimmungen und die Bluttransfusionen nach dem LIBERAL-Studienprotokoll war der Doktorand gemeinsam mit dem weiteren Prüfarztteam des Klinischen Studienzentrums der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Bonn verantwortlich. Die Beobachtung nach der Randomisierung wird bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zu 30 Tage nach der Operation verfolgt, je nachdem, was zuerst eintritt. Der primäre Endpunkt ist definiert als eine Kombination aus Gesamtmortalität, akutem Myokardinfarkt, akutem ischämischen Schlaganfall, akuter Nierenschädigung (Stadium III), akuter mesenterialer Ischämie und akuter peripherer vaskulärer Ischämie innerhalb von 90 Tagen nach dem Eingriff. Wichtige sekundäre Endpunkte sind Anteil der transfundierten Patienten, die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die akute Nierenschädigung im Stadium I-II, Infektionen, die Rehospitalisierung, der Funktionsstatus mittels Barthel-Index (Mahoney und Barthel, 1965), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und zusammengesetzte Komponenten mit 90-Tage und 1 Jahr Follow-up (Meybohm et al., 2019). Die Studie wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unter den Förderungskennzeichen ME 3559/3-1 und ME 6094/3-2 gefördert.

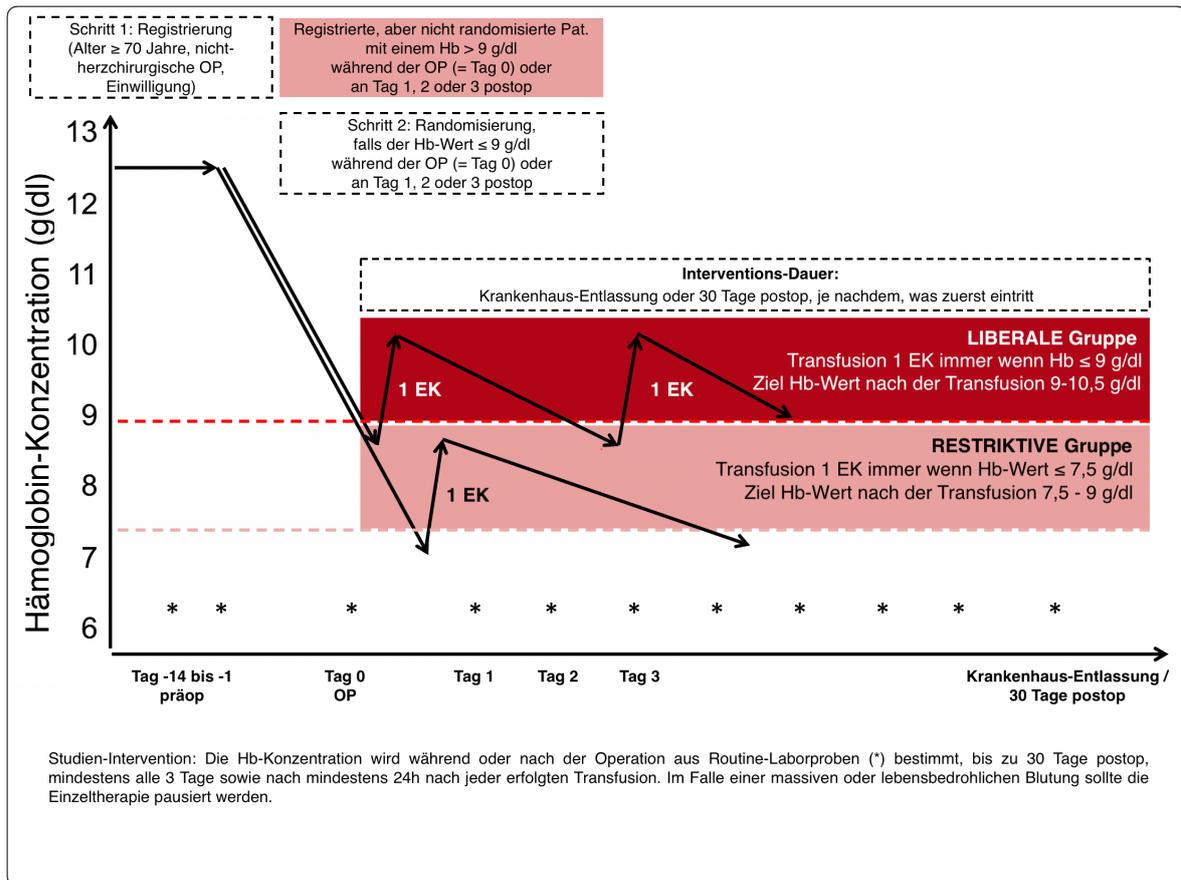


Abb. 4: Studien-Intervention der LIBERAL-Studie, modifiziert und übersetzt nach freundlicher Genehmigung durch Herrn Professor Dr. Patrick Meybohm, Universitätsklinikum Würzburg

2.2 Mess-Methoden

Die Messung der Hämoglobin-Konzentrationen erfolgte zum einen im Blutbild in EDTA-Vollblut anhand von Proben in S-Monovetten[®] der Firma Sarstedt[®] mit einem Füllvolumen von 1,6 ml und Membranschraubkappe. Die Probenanalyse erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikum Bonn sowie im Zentrallabor des Universitätsklinikum Würzburg überwiegend mittels Hämatologie-Analyser der Firma Sysmex Europe SE. Das Untersuchungsverfahren arbeitet auf Basis der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie, der Widerstandsmessmethode und der Photometrie. Zum anderen wurden im operativen und intensivmedizinischen Setting auch Proben mittels Point-of-Care (POCT) Blutgasanalysegeräte insbesondere der

Produktserie RapidPoint® und RapidLab® der Firma Siemens Healthineers AG in heparinisierten 1 ml Spritzen (ca. 23 IE kompensiertes Heparin) vom Typ RapidLyte® der Firma Siemens ausgewertet.

2.3 Datenerhebung

In Abstimmung und nach Genehmigung durch den Principle Investigator der LIBERAL-Studie, Herrn Prof. Dr. Patrick Meybohm vom Universitätsklinikum Würzburg, wurden aus der Datenbank der LIBERAL-Studie mit Hilfe des Zentrums für Klinische Studien (ZKS) Leipzig als zentrale Datenmanagement-Struktur folgende Daten in einer Tabelle zusammengeführt:

- Charge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates
- Datum und Uhrzeit des Startzeitpunktes der Transfusion
- Gemessener Hb-Wert vor Beginn der Transfusion (Hb_{vorher})
- Datum und Uhrzeit zum Messzeitpunkt des Hb-Wertes vor Transfusion
- Erster gemessener Hb-Wert nach Transfusion (Hb_{nachher})
- Datum und Uhrzeit zum Messzeitpunkt des ersten Hb-Wertes nach Transfusion

Zur Datenerfassung wurde die Software Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) in der Version 2019 verwendet. Im Zentrum Bonn wurden insgesamt 2.134 Transfusionen im Zeitraum vom 19.09.2019 bis zum 27.01.2023 und im Zentrum Würzburg insgesamt 812 Transfusionen im Zeitraum vom 26.06.2018 bis zum 30.05.2023 erfasst. Für die Auswertung konnten nur Transfusionen berücksichtigt werden, für die nach jeder erfolgten Einzeltransfusion auch eine entsprechende Hb-Messung und ein exakter Transfusionszeitpunkt zugeordnet werden konnten. Die Überprüfung dieser Vorgabe sowie die Vervollständigung der Rohdaten wurde von Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehrentraut und dem Doktoranden gemeinsam durchgeführt. In der Bonner Kohorte waren insgesamt 867 Beobachtungen zutreffend, wovon 6 wegen fehlender Werte ausgeschlossen werden mussten, so dass insgesamt 861 Transfusionen bei 237

Patienten ausgewertet werden konnten. 1.267 Transfusionen mussten für die Auswertung ausgeschlossen werden aufgrund von lückenhaften Angaben aus der Blutbank oder bei fehlender Hb-Messung zwischen mehreren transfundierten Erythrozytenkonzentraten (z.B. im Rahmen einer Massivtransfusion). In der Würzburger Kohorte waren 787 Beobachtungen zutreffend, wovon 22 wegen fehlender oder unschlüssiger Werte ausgeschlossen werden mussten, so dass hier insgesamt 765 Transfusionen bei 268 Patienten in die Auswertung eingeflossen sind. Eine Exklusion erfolgte hier aufgrund von einem berechneten EK-Alter von über 280 Tagen. Die Hämoglobinkonzentration wurde gemäß LIBERAL-Studienprotokoll während der Operation, in den ersten 3 postoperativen Tage täglich und spätestens alle 72 Stunden bis zum 30. postoperativen Tag oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bestimmt. In dieser Subgruppen-Analyse wurden keine Daten der LIBERAL-Datenbank entblindet.

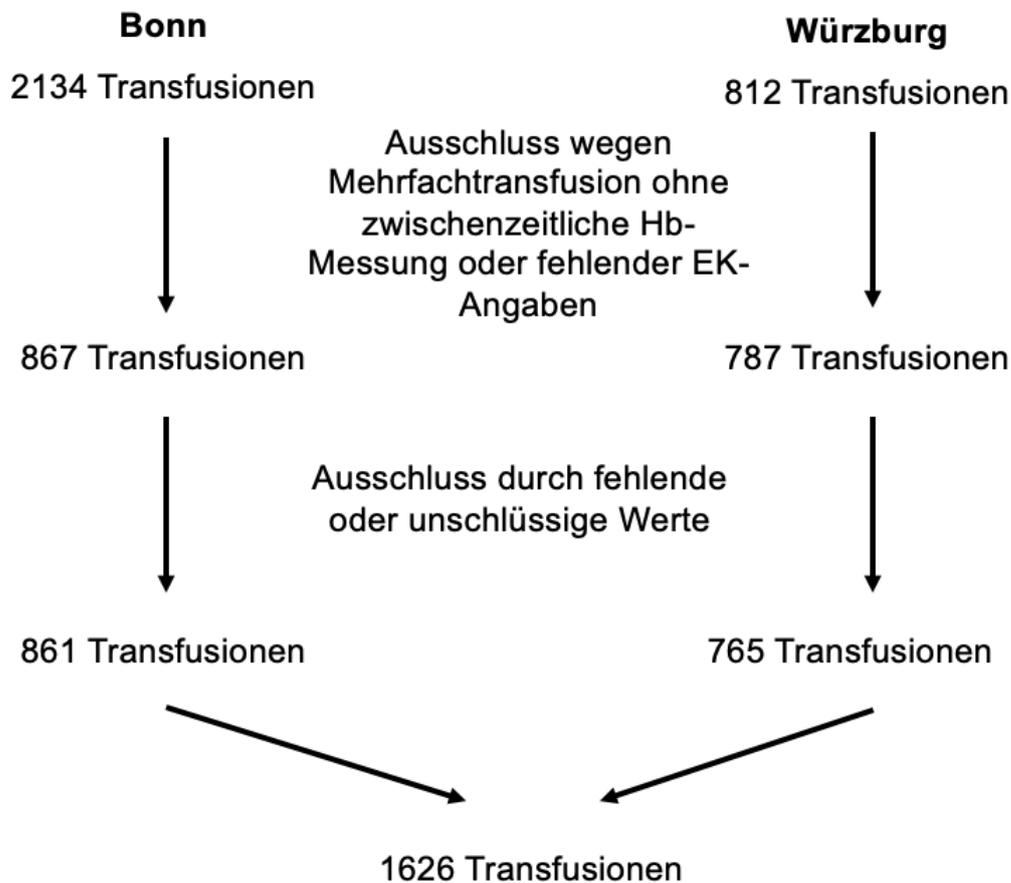


Abb. 5: Darstellung der erfolgten Transfusionen

Abbildung 5 zeigt die in die Auswertung eingeschlossene Transfusionen nach Ausschluss durch Mehrfachtransfusion ohne zwischenzeitliche Hb-Messung und nach Ausschluss durch fehlende oder unschlüssige Werte wie z.B. der exakte Transfusionszeitpunkt oder das Spendedatum.

2.4 Berechnung des Alters der verwendeten EKs

Aus den Transfusions- und Spenderdaten vom Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn und vom Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie des Universitätsklinikums Würzburg wurden den zugeordneten Chargen der verwendeten Erythrozytenkonzentrate die folgenden Daten entnommen und ebenfalls in einer Excel-Datei gesammelt:

- Charge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates
- das Spendedatum des Erythrozytenkonzentrates
- das Verfallsdatum des Erythrozytenkonzentrates

Im gematchten Datensatz wurden folgende Variablen berechnet:

- das Zeitintervall zwischen dem Messzeitpunkt der Hb-Werte in Minuten bzw. in Stunden (Hb Messintervall)
- das Alter des EKs zum Zeitpunkt der Transfusion in Tagen (Lagerungsdauer)
- die Differenz des Hb-Wertes vor und nach Transfusion (ΔHb)

2.5 Planung und Durchführung der Substudie

Der Doktorand hat nach statistischer Beratung die Daten in einer Tabelle zusammengeführt, mit Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehrentraut im Vier-Augen Prinzip die Qualitätskontrollen durchgeführt und manuell fehlende Daten ergänzt. Hierfür wurden die exportierten Rohdaten auf Vollständigkeit überprüft und fehlende Werte wie z.B. unvollständige Chargennummern der verwendeten Blutprodukte oder unplausible Transfusionszeitpunkte aus den archivierten Studienakten herausgesucht und eingepflegt. Die Daten wurden im weiteren Verlauf auf mögliche Inkonsistenzen überprüft und denkbare Plausibilitätsfehler identifiziert. Im Anschluss wurden die Variablen benannt, die modulierenden Faktoren identifiziert und letztlich die federführend durch den Doktoranden geplanten Analysen nach entsprechender statistischer Beratung ausgeführt und die Ergebnisse durch ihn interpretiert.

2.6 Statistische Analyse

Die Vorgehensweise wurde in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn festgelegt. Die exploratorische statistische Analyse wurde mit der statistischen Programmiersprache R Version 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Hierfür hat sich der Doktorand in die Programmiersprache R eingearbeitet und die Variablen der

grundlegenden Auswertungen geplant und benannt. In der deskriptiven Statistik werden die stetigen Variablen durch Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabstand (IQR) beschrieben. Um die Hypothese zu testen, wurde eine Regressionsanalyse mit der stetigen Zielgrößenvariable ΔHb ($\text{Hb}_{\text{nachher}} - \text{Hb}_{\text{vorher}}$) und dem Alter der Erythrozytenkonzentrate in Tagen als erklärende Variable durchgeführt. Um potenzielle Störfaktoren und wiederholte Messungen auszugleichen, wurden mehrere lineare gemischte Modelle mit einer zufälligen Konstante für jeden Patienten geschätzt. Potenzielle Störvariablen waren das Hb Messintervall in Stunden und die Hämoglobinkonzentration vor der Transfusion ($\text{Hb}_{\text{vorher}}$). Des Weiteren wurde eine stratifizierte Regressionsanalyse nach Zentrum durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse wurden auch Verallgemeinerte additive Modelle mit nichtlinearen Prädiktoreffekten auf die Zielgrößenvariable geschätzt, es konnten jedoch keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden, die die Wahl nichtlinearer zugunsten linearer Effekte unterstützt hätten. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

2.7 Ethik

Da es sich um eine Subgruppen-Analyse der LIBERAL-Studie handelt, war keine zusätzliche Genehmigung einer Ethikkommission notwendig. Die LIBERAL-Studie wurde am 30. Oktober 2017 von der federführenden Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe Universität Frankfurt unter der Geschäftsnummer 139/17F genehmigt. Sie wurde nach dem Arzneimittelgesetz bei der verantwortlichen Bundesoberbehörde angezeigt und wird mit der Eudra-CT Nummer 2016-004446-29 geführt. Einem Amendment über eine Verlängerung der Rekrutierungsdauer wurde am 13. März 2023 zugestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

In dieser Arbeit wurden insgesamt 1.626 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei 505 Patienten im Zeitraum vom 2018 bis 2023 am Universitätsklinikum Bonn und am Universitätsklinikum Würzburg systematisch untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren gemäß dem Protokoll der LIBERAL-Studie ≥ 70 Jahre alt, haben sich einer nicht-herzchirurgischen Operation mit mittlerem oder hohem Risiko unterzogen und sind - wie in Kapitel 2.1 beschrieben - bei einem Hb-Wert von ≤ 9 g/dl in die restriktive oder liberale Gruppe randomisiert worden. In Tabelle 4 ist die Verteilung der ausgewerteten Transfusionen und Patienten pro Zentrum dargestellt.

Tab. 4: Verteilung der Transfusionen und Patienten pro Zentrum

	Transfusionen	Patienten	Mittelwert der Transfusionen pro Patient
Bonn	861 (52,95 %)	237 (46,93 %)	3,63
Würzburg	765 (47,05 %)	268 (53,07 %)	2,85
Gesamtkollektiv	1 626	505	3,22

3.2 Variablen für alle drei Kollektive

Als Zielvariable wurde die Differenz aus den Hb-Werten vor und nach der Transfusion bestimmt (Δ Hb). Als konfundierende Einflussgrößen konnten der Messabstand der Hb-Bestimmungen in Stunden (Hb Messintervall) sowie der Hb-Wert vor der Transfusion (Hb_{vorher}) und das Alter des transfundierten Erythrozytenkonzentrates in Tagen (EK Alter) identifiziert werden.

3.3 Ergebnisse aus dem Kollektiv „Bonn“

Tab. 5: Deskriptive Analyse Bonn modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

	LIB-05 (N=861)
Hb_{vorher}	
Mittelwert (SD)	8.06 (1.00)
Median [IQR]	8.10 [1.20]
Hb_{nachher}	
Mittelwert (SD)	9.13 (1.21)
Median [IQR]	9.20 [1.40]
Hb Messintervall (h)	
Mittelwert (SD)	7.76 (11.4)
Median [IQR]	2.32 [8.45]
EK Alter	
Mittelwert (SD)	21.9 (9.09)
Median [IQR]	21.0 [14.0]
ΔHb	
Mittelwert (SD)	1.07 (1.11)
Median [IQR]	1.00 [1.20]

Tabelle 5 fasst die deskriptive Analyse für die Kohorte Bonn zusammen: Der Hb-Wert vor Transfusion lag im Durchschnitt bei $8,06 \pm 1,00$ g/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung) und die Hb-Konzentration nach einer Transfusion im Durchschnitt bei $9,13 \pm 1,21$ g/dl. Das Messintervall zwischen den beiden Hb-Bestimmungen (Hb_{vorher} und Hb_{nachher}) zeigt eine rechtsschiefe Verteilung und lag im Median bei 2:20 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 8:27 Stunden, bedingt durch häufigere intraoperative

Transfusionen und weniger postoperative Transfusionen im zeitlich verzögerten Verlauf. Die transfundierten Erythrozytenkonzentrate waren zum Transfusionszeitpunkt durchschnittlich $21,9 \pm 9,09$ Tage alt (Lagerungsdauer). Die Veränderung des Hb-Wertes nach einer erfolgten Transfusion betrug im Mittel $1,07 \text{ g/dl} \pm 1,11 \text{ g/dl}$.

Tab. 6: Linear Mixed Model Bonn modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

LIB-05			
ΔHb			
Prädiktoren	Koeffizient	95%-Konfidenzintervall	p
EK Alter	-0.001	-0.009 – 0.007	0.841
Hb Messintervall (h)	0.008	0.002 – 0.014	0.011
Hb _{vorher}	-0.392	-0.464 – -0.320	<0.001
Random Effects			
σ^2	0.91		
$\tau_{00 \text{ PATIENT_ID}}$	0.17		
ICC	0.16		
$N_{\text{PATIENT_ID}}$	237		
Observations	861		
Marginal R^2 / Conditional R^2	0.128 / 0.268		

In Tabelle 6 ist die Berechnung des gemischten linearen Modells für den Effekt vom EK Alter auf den Anstieg des Hb-Wertes in der Kohorte Bonn, kontrollierend für die Störvariablen Hb Messintervall und Hb_{vorher} sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (Patient_ID) dargestellt.

Der p-Wert des Koeffizienten für das EK Alter beträgt 0,841, damit liegt für die Kohorte der Bonner Daten ($n = 861$) keine ausreichende Evidenz vor, dass das Alter der

Erythrozytenkonzentrate einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung in ΔHb (95 % Konfidenzintervall: -0,009 – 0,007) auf Basis eines 5 % Signifikanzniveaus besitzt.

In Bezug auf die Störvariablen führt jede zusätzliche Stunde im Hb Messintervall zu einem Anstieg in ΔHb von 0,008 g/dl (95 % Konfidenzintervall: 0,002 – 0,014) und die Reduzierung von $\text{Hb}_{\text{vorher}}$ um 1 g/dl erhöht das ΔHb um 0,392 g/dl (95 % Konfidenzintervall: -0,464 – -0,320).

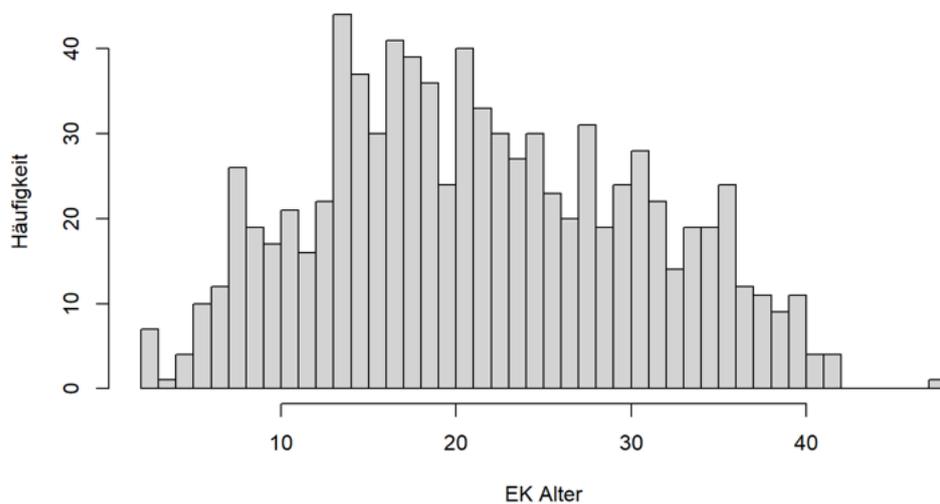


Abb. 6: Histogramm über die Altersverteilung der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Bonn

Dargestellt ist das EK Alter in Tagen zum Zeitpunkt der Transfusion in Bonn: das häufigste Alter beträgt 14 Tage, nur vereinzelte Erythrozytenkonzentrate waren 3 Tage alt oder älter als 42 Tage. Das „jüngste“ Blutprodukt war 2 Tage alt, das „älteste“ hingegen 48 Tage alt. Kein EK war nur 1 Tag alt oder zwischen 43 und 47 Tage alt.

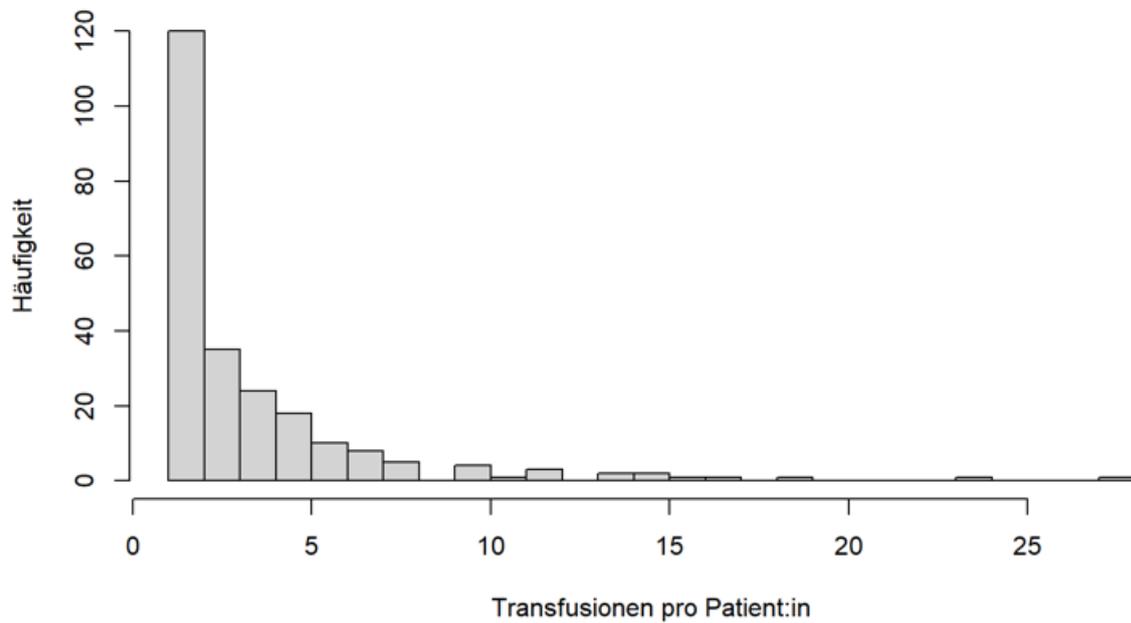


Abb. 7: Histogramm über die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient in Bonn

Den meisten Patienten wurde lediglich ein EK transfundiert. Die Transfusion von mehr als 15 EKs pro Patient findet sich nur in Einzelfällen.

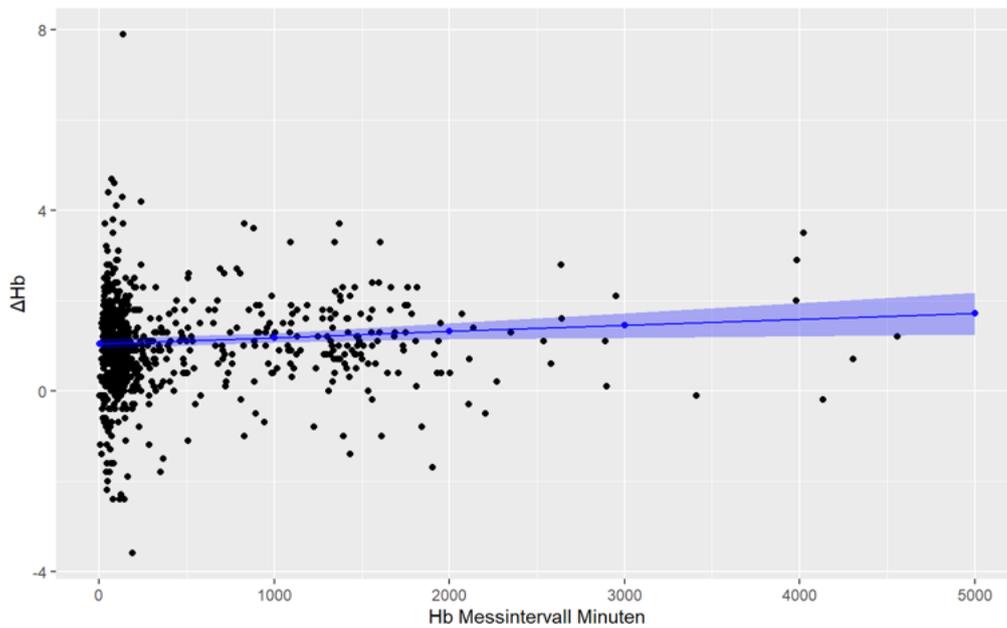


Abb. 8: Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem ΔHb in Bonn modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

In Abbildung 8 ist der Effekt vom Messintervall der Hb-Werte in Minuten auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Bonn dargestellt, kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (in blau abgebildet ist das 95%-Konfidenzband).

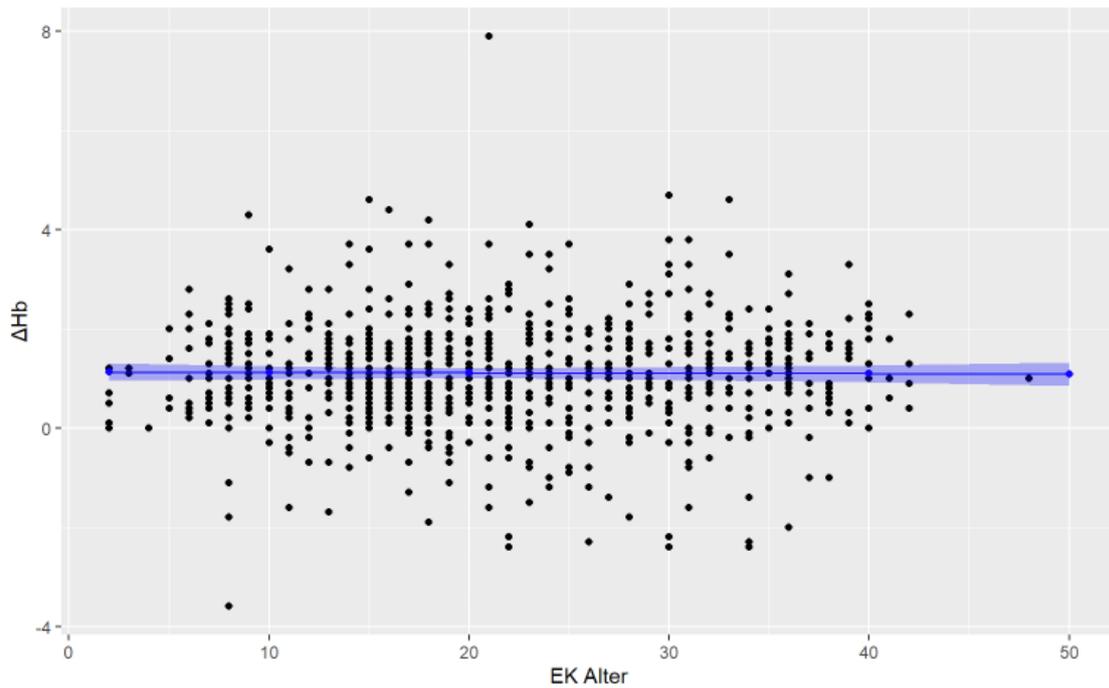


Abb. 9: Effekt zwischen dem EK Alter und dem ΔHb in Bonn modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

Dargestellt ist hier der Effekt vom EK Alter in Tagen auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Bonn, kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das Messintervall der Hb-Werte sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

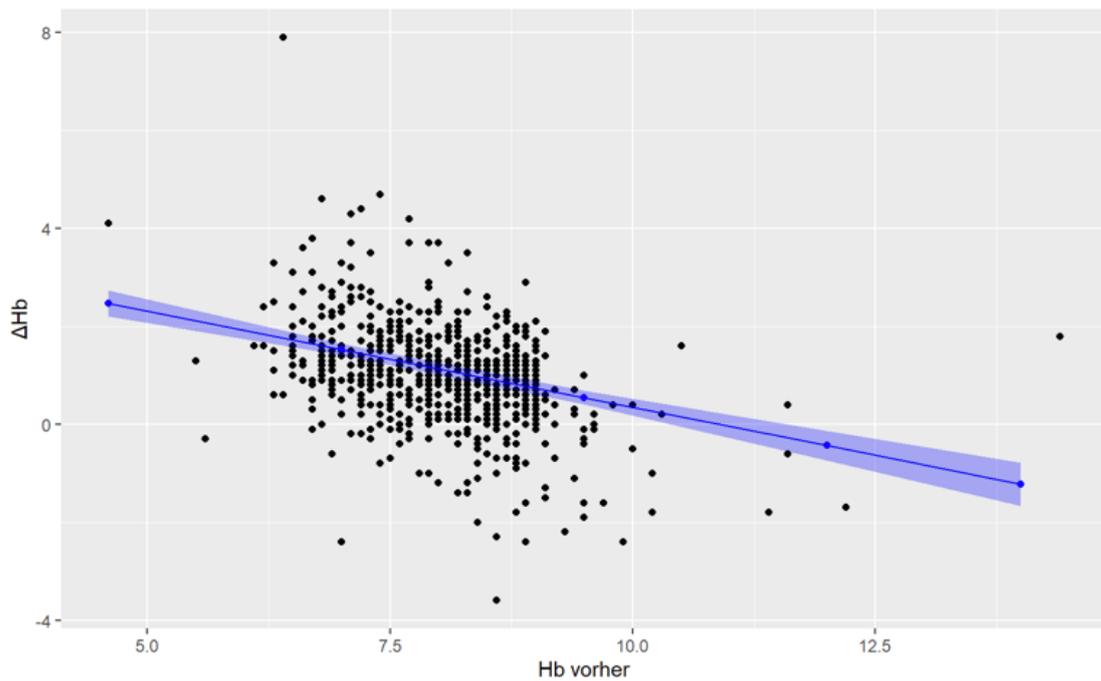


Abb. 10: Effekt zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in Bonn modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

Dargestellt ist hier der Effekt vom Hb_{vorher} in g/dl auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Bonn, kontrollierend für das Messintervall der Hb-Werte und das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

3.4 Ergebnisse aus dem Kollektiv „Würzburg“

Tab. 7: Deskriptive Analyse Würzburg modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

LIB-26 (N=765)	
Hb_{vorher}	
Mittelwert (SD)	7.93 (1.02)
Median [IQR]	8.10 [1.30]
Hb_{nachher}	
Mittelwert (SD)	9.22 (1.19)
Median [IQR]	9.20 [1.50]
Hb Messintervall (h)	
Mittelwert (SD)	6.94 (8.66)
Median [IQR]	3.47 [6.48]
EK Alter	
Mittelwert (SD)	22.9 (9.52)
Median [IQR]	22.0 [14.0]
ΔHb	
Mittelwert (SD)	1.29 (1.15)
Median [IQR]	1.30 [1.20]

In Tabelle 7 ist die deskriptive Analyse für die Kohorte Würzburg dargestellt: der Hb-Wert vor Transfusion lag im Durchschnitt bei $7,93 \pm 1,02$ g/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung) und die Hb-Konzentration nach einer Transfusion im Durchschnitt bei $9,22 \pm 1,19$ g/dl. Das Messintervall zwischen den beiden Hb-Bestimmungen (Hb_{vorher} und Hb_{nachher}) zeigt eine rechtsschiefe Verteilung und lag im Median bei 3:29 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 6:29 Stunden, bedingt durch häufigere intraoperative Transfusionen und weniger postoperative Transfusionen im Verlauf. Die transfundierten

Erythrozytenkonzentrate waren zum Transfusionszeitpunkt durchschnittlich $22,9 \pm 9,52$ Tage alt (Lagerungsdauer). Die Veränderung des Hb-Wertes nach einer erfolgten Transfusion betrug im Mittel $1,29 \text{ g/dl} \pm 1,15 \text{ g/dl}$.

Tab. 8: Linear Mixed Model Würzburg modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

LIB-26			
ΔHb			
Prädiktoren	Koeffizient	95%-Konfidenzintervall	<i>p</i>
EK Alter	-0.001	-0.009 – 0.007	0.830
Hb Messintervall (h)	0.009	0.000 – 0.018	0.047
Hb _{vorher}	-0.516	-0.591 – -0.440	<0.001
Random Effects			
σ^2	0.91		
$\tau_{00 \text{ PATIENT_ID}}$	0.17		
ICC	0.16		
$N_{\text{PATIENT_ID}}$	268		
Observations	765		
Marginal R^2 / Conditional R^2	0.203 / 0.329		

Tabelle 8 zeigt die Berechnung des gemischten linearen Modells für den Effekt vom EK Alter auf den Anstieg des Hb-Wertes in der Kohorte Bonn, kontrollierend für die Störvariablen Hb Messintervall und Hb_{vorher} sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (Patient_ID).

Der p-Wert des Koeffizienten für das EK Alter beträgt 0,830, damit liegt für die Kohorte der Würzburger Daten ($n = 765$) keine ausreichende Evidenz vor, dass das Alter der

Erythrozytenkonzentrate einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung in ΔHb (95 % Konfidenzintervall: -0,009 – 0,007) auf Basis eines 5 % Signifikanzniveaus besitzt.

In Bezug auf die Störvariablen führt jede zusätzliche Stunde im Hb Messintervall zu einem Anstieg in ΔHb von 0,009 g/dl (95 % Konfidenzintervall: 0,000 – 0,018) und die Reduzierung von $\text{Hb}_{\text{vorher}}$ um 1 g/dl erhöht das ΔHb um 0,516 g/dl (95 % Konfidenzintervall: -0,591 – -0,440).

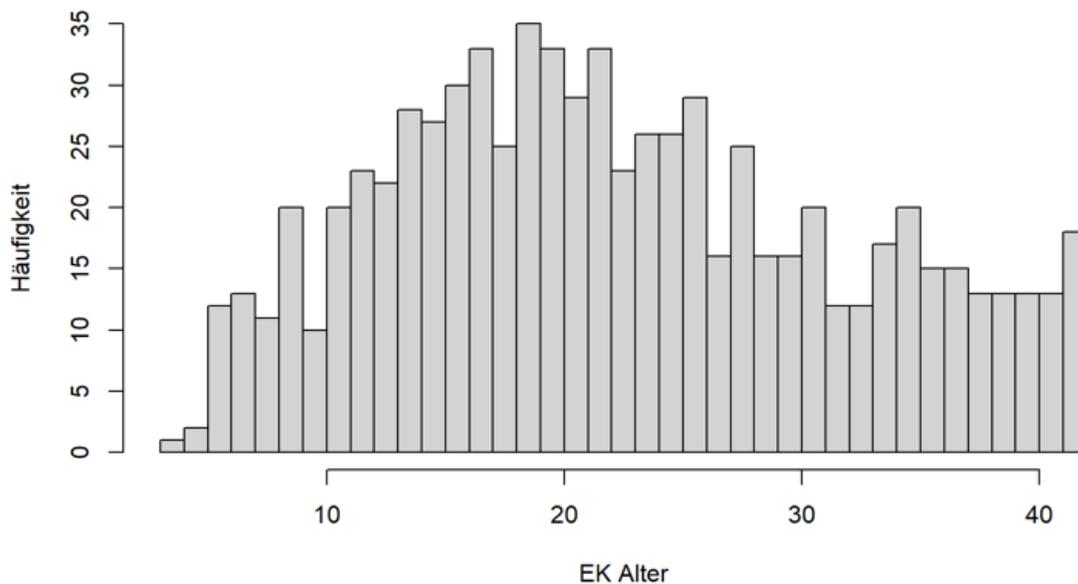


Abb. 11: Histogramm über die Altersverteilung der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Würzburg

Dargestellt ist das EK Alter in Tagen zum Zeitpunkt der Transfusion in Würzburg: das häufigste Alter beträgt 19 Tage, die wenigsten Erythrozytenkonzentrate waren 3 Tage alt und kein EK war jünger als 3 Tage oder älter als 42 Tage.

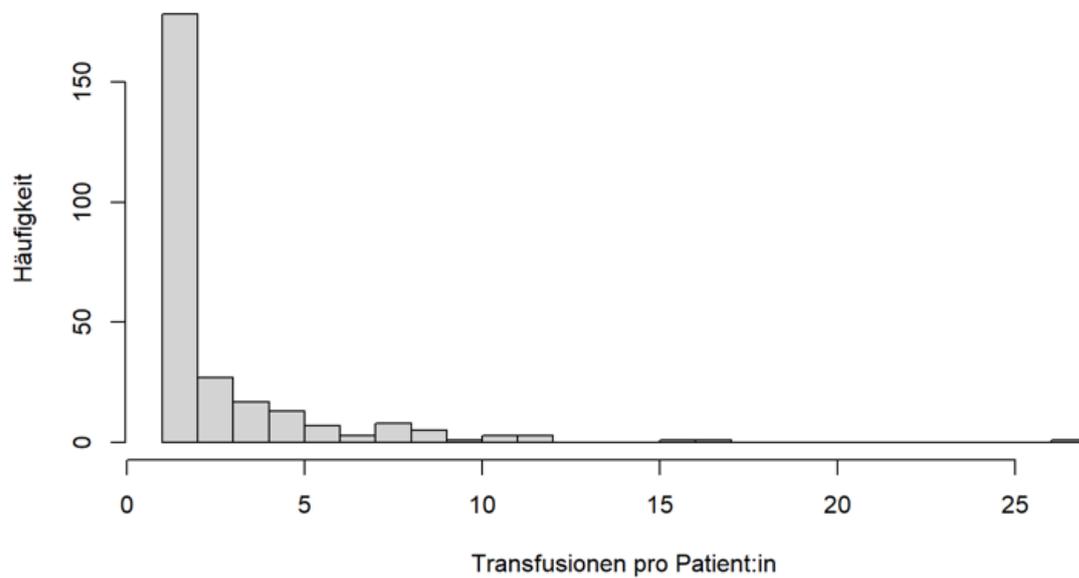


Abb. 12: Histogramm über die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient in Würzburg

Die meisten Patienten haben nur ein EK erhalten. Nur in Einzelfällen erfolgte eine Transfusion von mehr als 12 EKs.

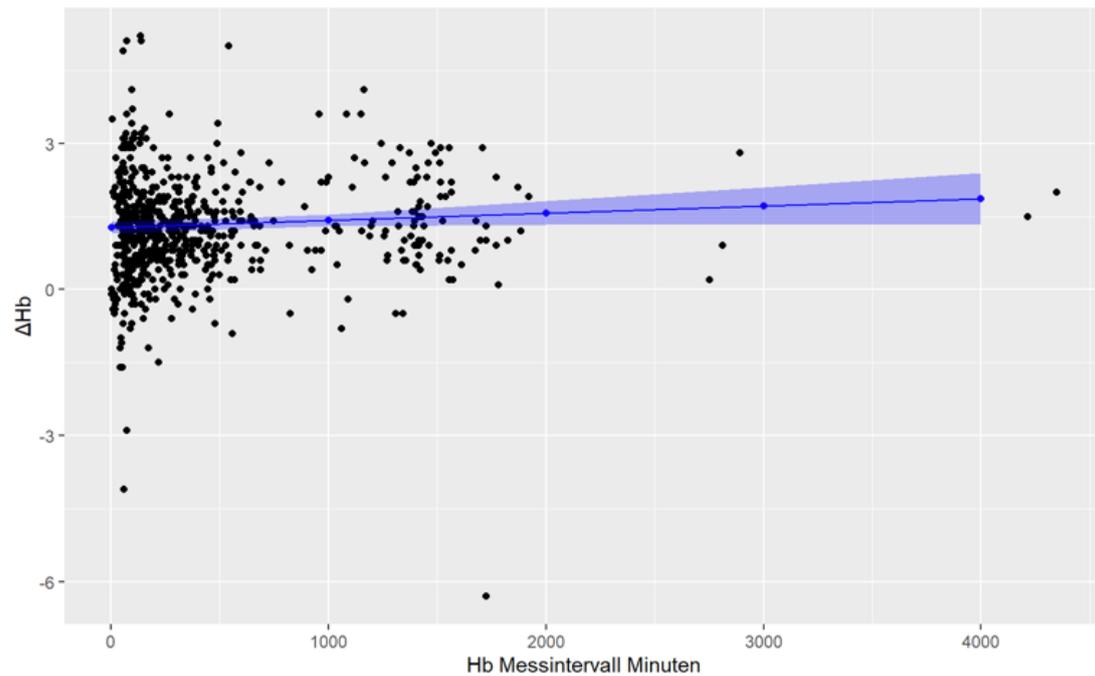


Abb. 13: Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem ΔHb in Würzburg

In Abbildung 13 ist der Effekt vom Messintervall der Hb-Werte in Minuten auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Würzburg dargestellt, kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (in blau abgebildet ist das 95%-Konfidenzband).

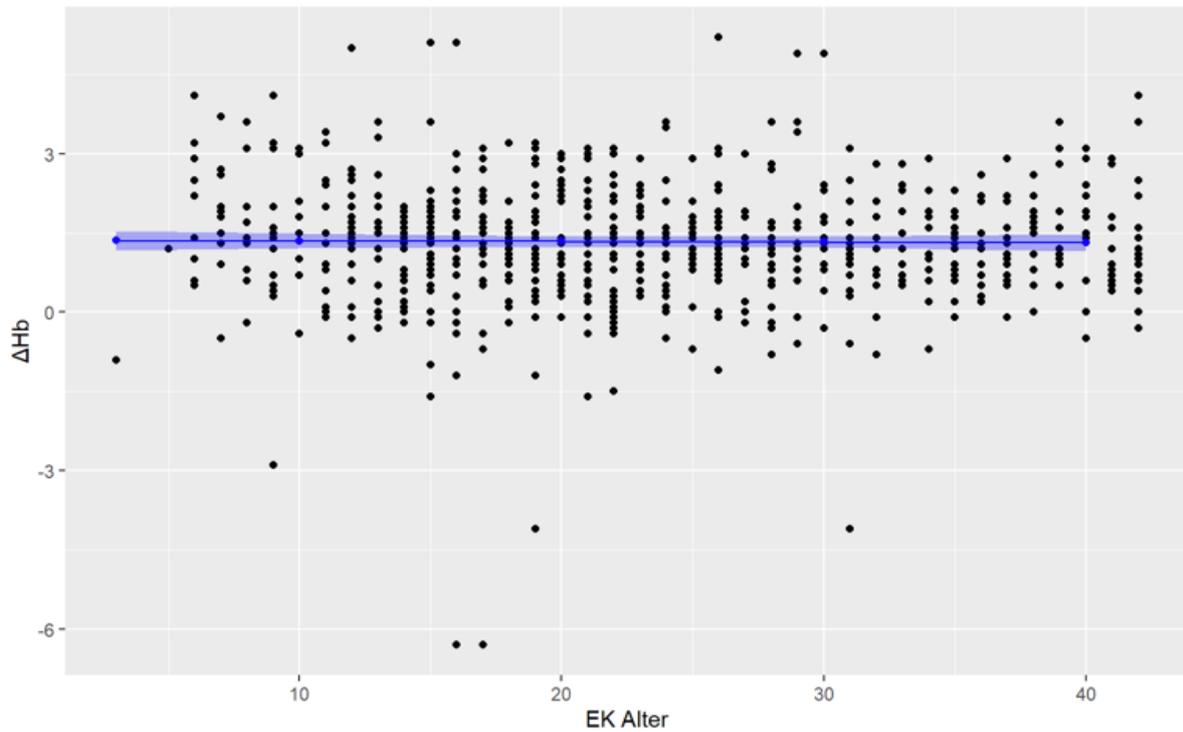


Abb. 14: Effekt zwischen dem EK Alter und dem ΔHb in Würzburg

Dargestellt ist hier der Effekt vom EK Alter in Tagen auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Würzburg, kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das Messintervall der Hb-Werte sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

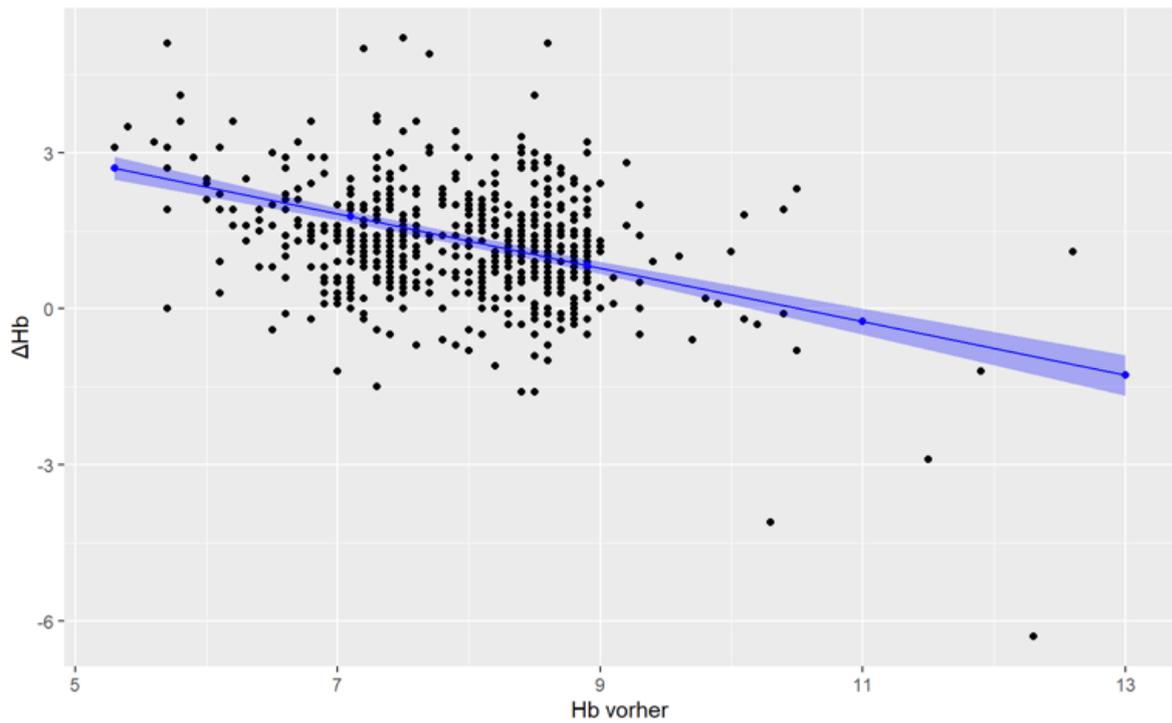


Abb. 15: Effekt zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in Würzburg

Dargestellt ist hier der Effekt vom Hb_{vorher} in g/dl auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Kohorte Würzburg, kontrollierend für das Messintervall der Hb-Werte und das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

3.5 Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv

Tab. 9: Deskriptive Analyse gesamt modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

	Gesamt (N=1626)
Hb_{vorher}	
Mittelwert (SD)	8.00 (1.01)
Median [IQR]	8.10 [1.30]
Hb_{nachher}	
Mittelwert (SD)	9.17 (1.20)
Median [IQR]	9.20 [1.40]
Hb Messintervall (h)	
Mittelwert (SD)	7.37 (10.2)
Median [IQR]	2.70 [7.11]
EK Alter	
Mittelwert (SD)	22.3 (9.30)
Median [IQR]	21.0 [14.0]
ΔHb	
Mittelwert (SD)	1.17 (1.14)
Median [IQR]	1.20 [1.20]

In Tabelle 9 ist die deskriptive Analyse der Gesamtkohorte dargestellt: im Gesamtkollektiv lag der Hb-Wert vor Transfusion im Durchschnitt bei $8,00 \pm 1,01$ g/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung) und die Hb-Konzentration nach einer Transfusion im Durchschnitt bei $9,17 \pm 1,20$ g/dl. Das Messintervall zwischen den beiden Hb-Bestimmungen (Hb_{vorher} und Hb_{nachher}) zeigt eine rechtsschiefe Verteilung und lag im Median bei 2:42 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 7:07 Stunden, bedingt durch häufigere intraoperative Transfusionen und weniger postoperative Transfusionen im zeitlich verzögerten Verlauf. Die transfundierten Erythrozytenkonzentrate waren zum Transfusionszeitpunkt

durchschnittlich $22,3 \pm 9,30$ Tage alt (Lagerungsdauer). Die Veränderung des Hb-Wertes nach einer erfolgten Transfusion betrug im Mittel $1,17 \text{ g/dl} \pm 1,14 \text{ g/dl}$.

Tab. 10: Deskriptive Analyse der 3 Kohorten im Vergleich modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

	LIB-05 (N=861)	LIB-26 (N=765)	Gesamt (N=1626)
Hb_{vorher}			
Mittelwert (SD)	8.06 (1.00)	7.93 (1.02)	8.00 (1.01)
Median [IQR]	8.10 [1.20]	8.10 [1.30]	8.10 [1.30]
Hb_{nachher}			
Mittelwert (SD)	9.13 (1.21)	9.22 (1.19)	9.17 (1.20)
Median [IQR]	9.20 [1.40]	9.20 [1.50]	9.20 [1.40]
Hb Messintervall (h)			
Mittelwert (SD)	7.76 (11.4)	6.94 (8.66)	7.37 (10.2)
Median [IQR]	2.32 [8.45]	3.47 [6.48]	2.70 [7.11]
EK Alter			
Mittelwert (SD)	21.9 (9.09)	22.9 (9.52)	22.3 (9.30)
Median [IQR]	21.0 [14.0]	22.0 [14.0]	21.0 [14.0]
ΔHb			
Mittelwert (SD)	1.07 (1.11)	1.29 (1.15)	1.17 (1.14)
Median [IQR]	1.00 [1.20]	1.30 [1.20]	1.20 [1.20]

In Tabelle 10 ist der Vergleich der deskriptiven Analyse zwischen den beiden Einzelkohorten Bonn (LIB-05) und Würzburg (LIB-26) sowie der Gesamtkohorte dargestellt. Das EK-Alter zum Zeitpunkt der Transfusion (Lagerungsdauer) unterscheidet sich nur minimal: $21,9 \pm 9,09$ Tage in Bonn (Mittelwert \pm Standardabweichung), $22,9 \pm 9,52$ Tage in Würzburg und $22,3 \pm 9,30$ Tage in beiden Zentren zusammen.

Tab. 11: Linear Mixed Model mit beiden Zentren modifiziert und übersetzt nach Ehrentraut et al., 2025

ΔHb			
<i>Prädiktoren</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	<i>p</i>
EK Alter	-0.001	-0.006 – 0.005	0.799
Hb Messintervall (h)	0.008	0.003 – 0.013	0.002
Hb _{vorher}	-0.453	-0.505 – -0.401	<0.001
Random Effects			
σ^2	0.92		
τ_{00} PATIENT_ID	0.17		
ICC	0.16		
N _{PATIENT_ID}	505		
Observations	1626		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.163 / 0.293		

Für die Gesamtkohorte (beide Zentren Bonn und Würzburg) wurde im Rahmen der stratifizierten Analyse ebenfalls ein gemischtes lineares Modell für den Effekt vom EK Alter auf den Anstieg des Hb-Wertes berechnet, kontrollierend für die Störvariablen Hb Messintervall und Hb_{vorher} sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (Patient_ID).

Wie in Tabelle 11 dargestellt, beträgt der p-Wert des Koeffizienten für das EK Alter 0,799, damit liegt für auch für die Gesamtkohorte (n = 1.626) keine ausreichende Evidenz vor, dass das Alter der Erythrozytenkonzentration einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung in ΔHb (95 % Konfidenzintervall: -0,006 – 0,005) auf Basis eines 5 % Signifikanzniveaus besitzt.

In Bezug auf die Störvariablen führt jede zusätzliche Stunde im Hb Messintervall zu einem Anstieg in ΔHb von 0,008 g/dl (95 % Konfidenzintervall: 0,003 – 0,013) und die Reduzierung von $\text{Hb}_{\text{vorher}}$ um 1 g/dl erhöht das ΔHb um 0,453 g/dl (95 % Konfidenzintervall: -0,505 – -0,401).

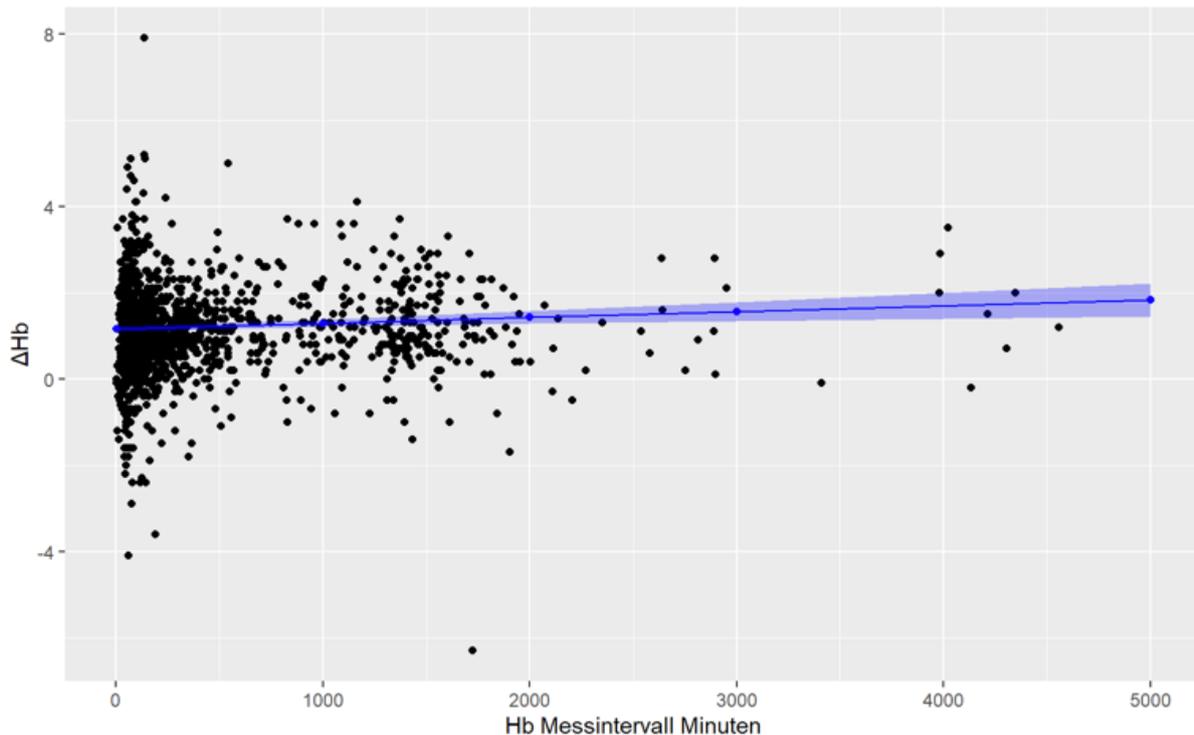


Abb. 16: Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem ΔHb in beiden Zentren

Dargestellt ist hier der Effekt vom Messintervall der Hb-Werte in Minuten auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Gesamtkohorte (Bonn und Würzburg), kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (in blau abgebildet ist das 95%-Konfidenzband).

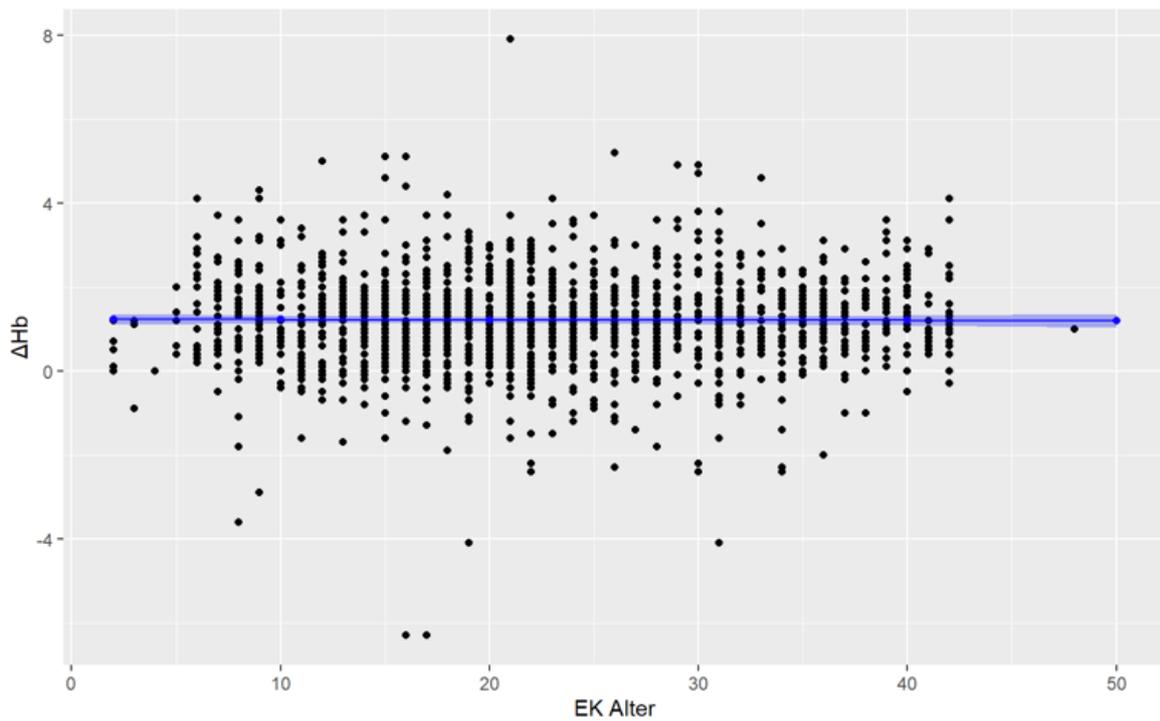


Abb. 17: Effekt zwischen dem EK Alter und dem ΔHb in beiden Zentren

Dargestellt ist hier der Effekt vom EK Alter in Tagen auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Gesamtkohorte (Bonn und Würzburg), kontrollierend für $\text{Hb}_{\text{vorher}}$, das Messintervall der Hb-Werte sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

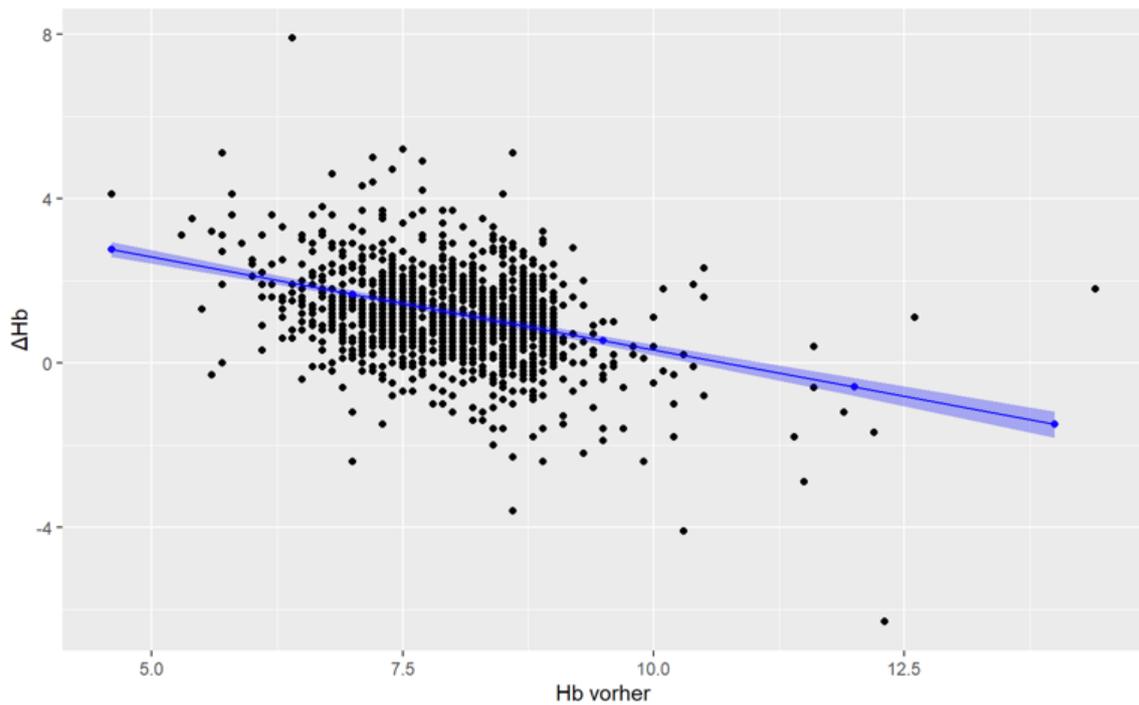


Abb. 18: Korrelation zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in beiden Zentren

Dargestellt ist hier der Effekt vom Hb_{vorher} in g/dl auf den Anstieg des Hb-Wertes in g/dl in der Gesamtkohorte (Bonn und Würzburg), kontrollierend für das Messintervall der Hb-Werte und das EK Alter sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (das blaue Band beschreibt das 95 % Konfidenzintervall).

4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Subgruppenanalyse einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie, bei der untersucht wurde, ob ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration nach der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates und dem Alter des entsprechenden Blutproduktes besteht.

4.1 Übersicht der Ergebnisse

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer stratifizierten Analyse mittels linearer gemischter Modelle analysiert. Es liegt weder in den Einzelkohorten (Bonn bzw. Würzburg) noch in der Gesamtkohorte eine ausreichende Evidenz vor, dass das Alter des transfundierten Erythrozytenkonzentrates einen statistisch signifikanten Effekt auf den Anstieg der Hämoglobin-Konzentration hat. Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick überraschend, da in einer US-amerikanischen Arbeit mittels „cell tracking velocimetry“ (CTV) festgestellt werden konnte, dass ex vivo gelagerte Erythrozytenkonzentrate, im Mittel 17 % ihres Hb-Gehaltes nach einer Lagerungsdauer von 42 Tagen verloren haben (Chalmers et al., 2017).

In der Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten wird der zu erwartende Anstieg der Hämoglobinkonzentration bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz und ohne aktive Blutung unmittelbar nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates mit ca. 1,0 g/dl angegeben (Wiesen et al., 1994) (Huber et al., 1964). Diesen Wert konnten wir im analysierten Datensatz mit einem Anstieg des Hb-Wertes nach einer Transfusion von im Mittel 1,17 (\pm 1,14) g/dl bestätigen.

Im Vergleich zu den in Tabelle 3 beschriebenen 90.867 ausgewerteten Transfusionen aus den Jahren 2002 bis 2005 mit einer durchschnittlichen Lagerungsdauer von 19,4 Tagen war die Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate in dieser Untersuchung mit 22,3 \pm

9,30 Tagen bei 1.626 Transfusionen etwas länger. Diese Beobachtung lässt sich durch die Verlängerung der zugelassenen Lagerungsdauer von 35 auf 42 Tagen bei 4° C in den frühen 2000er Jahre begründen, unter anderem durch die Einführung von weiterentwickelten Additivlösungen. Je nach Zusammensetzung sind aktuell Lagerungszeiten von bis zu 49 Tagen möglich. In der eigenen Erhebung wurde das „älteste“ EK nach 48 Tagen transfundiert (siehe Abb. 6). Da die EK-Herstellung dem Arzneimittelgesetz unterliegt, sind die entsprechenden Hinweise zur Verwendbarkeitsdauer in den Fachinformationen des Herstellers und auf den Etiketten der Präparate zu beachten.

4.2 Vergleich mit ähnlichen Studien in anderen Populationen

In einer aktuellen Arbeit aus Schweden wurden insgesamt 6.437 transfundierte Einheiten bei 225 Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) in Bezug auf den Hb-Anstieg posttransfusionem untersucht. Das Alter des Erythrozytenkonzentrates wurde zuvor in 5 Gruppe aufgeteilt: < 5 Tage, 5-9 Tage, 10-19 Tage, 20-29 Tage und \geq 30 Tage. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine prolongierte Lagerungsdauer (> 5 Tage) des Erythrozytenkonzentrates mit einem signifikant niedrigerem Hb-Anstieg einherging, verglichen mit einem kurz gelagertem EK mit einer Lagerungszeit < 5 Tage. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Erythrozytenkonzentrate mit einer Lagerungsdauer \geq 5 Tage zu einem bis zu 15 % niedrigeren Hb-Anstieg als erwartet führen (Ryden et al., 2019). Der Effekt kann auf der einen Seite durch das allgemeine Fortschreiten der vorbestehenden Anämie der Patienten, die alle an einer chronischen Knochenmarkserkrankung leiden, sowie durch klinische Ereignisse wie Blutungen oder durch andere Behandlungen, die nur unvollständig erfasst wurden, begründet werden. Auf der anderen Seite ist es aber sehr wahrscheinlich, dass die Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate Auswirkungen auf die Wirksamkeit hat, da der Zusammenhang in allen Analysen nachweisbar war. Einschränkend muss man sagen, dass diese Untersuchung unter nicht standardisierten Bedingungen erfolgte. Diese Daten lassen sich aufgrund der komplett verschiedenen Populationen (MDS als Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks vs. nicht-herzchirurgische operative Hämorrhagien) nur schwer mit den Daten aus der eigenen Arbeit vergleichen, da

Knochenmarkserkrankungen häufig mit dem Vorliegen einer Splenomegalie oder Fieber vergesellschaftet sind und es dadurch zu einem gesteigerten Abbau und Verbrauch von Hämoglobin kommt.

In der aktuellen Publikation von DeSimone et al. aus dem Jahre 2023 wurden Bluttransfusionen bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW, mittleres Geburtsgewicht 860 g, IQR 750-1110) im Zeitraum von 2013 bis 2016 in den USA retrospektiv ausgewertet: die Lagerungsdauer stand in keinem Zusammenhang mit dem Anstieg der Hämoglobin-Konzentration nach der Transfusion. Fast alle verwendeten Blutprodukte waren leukozytendepletiert (97,9 %). Diese Ergebnisse lassen sich auch nur schwer mit den eigenen Erhebungen vergleichen, da die verwendeten Erythrozytenkonzentrate im Gegensatz zur eigenen Analyse, in der sie im Median 21 Tage (IQR 14) alt waren, in dieser pädiatrischen Studie im Median nur 11 Tage (IQR 8-16) alt waren, was aufgrund der gängigen internationalen Transfusionspraxis zur Verwendung von „frischeren“ Erythrozytenkonzentrate im neonatologischen Bereich nicht überraschend erscheint (DeSimone et al., 2023). Auf diese Praxis wird im Abschnitt 4.4 weiter eingegangen.

4.3 Vergleich mit ähnlichen Studien mit anderen primären Endpunkten

Bisherige klinische Studien zu den Auswirkungen der Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen, vor allem die älteren Publikationen bis 2013 konnten einen Nachteil für „ältere“ Erythrozytenkonzentrate aufzeigen:

Wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, kommt die Veröffentlichung von Koch et al. zur Schlussfolgerung, dass kardiochirurgische Patienten, welche ausschließlich mit > 14 Tagen alten Erythrozytenkonzentraten transfundiert wurden, mit einem signifikant erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen als auch mit einem reduzierten Kurzzeit- und Langzeit-Überleben vergesellschaftet sind (Koch et al., 2008). Ein möglicher Erklärungsansatz für das negative Outcome durch „ältere“ Blutprodukte ist die hoch selektierte Patientengruppe von erwachsenen Patienten, welche sich alle einem

kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (HLM) unterzogen haben (koronare Bypasschirurgie, Klappenchirurgie oder die Kombination aus beidem) und postoperativ mit einer Inzidenz von fast 25 % ein sogenanntes „Post-Perfusions-Syndrom“ erleiden. In 2 bis 10 % aller Fälle endet das PPS sogar im Vollbild eines „systemischen inflammatorischen Response-Syndroms“ (SIRS) (Boeken und Feindt, 2008). In den USA gibt es keine gesetzliche Verpflichtung zur Verwendung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten, vielmehr gibt es seit den 1990er Jahren nur entsprechende Empfehlungen, u.a von der Food and Drug Administration (FDA) und der American Association of Blood Banks (AABB), die den Einsatz indikationsbezogen für besondere Patientengruppe empfehlen (FDA, 1999). Insofern muss man davon ausgehen, dass im Erhebungszeitraum von 1998 bis 2006 deutlich mehr Leukozyten bei der EK-Transfusion übertragen worden sind. Hieraus resultiert eine stärkere Immunantwort durch mit Leukozyten übertragene Antigene, eine transfusionsassoziierte Immunmodulation oder die Bildung von Antikörpern gegen menschliche Leukozytenantigene (HLA).

Eine Meta-Analyse aus 21 Studien im Zeitraum 2001 – 2011 bestätigt den Zusammenhang zwischen der Transfusion von länger gelagertem Blut und erhöhter Sterblichkeit (Wang et al., 2012). Die in dieser Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zeichnen sich überwiegend durch Populationen im kardiochirurgischen und traumatologischen aus, so dass auch diese Kohorte eine hohe Inzidenz an SIRS und korrespondierende Immunantworten aufzeigt. In einigen Studien wurde nicht berichtet, ob leukozytenreduzierte Erythrozytenkonzentrate zur Anwendung kamen, in anderen wurden diese nur zum Teil genutzt. Diese Situation wird heutzutage in weniger entwickelten Regionen immer noch der Fall sein.

Die Ergebnisse der Veröffentlichungen der vergangenen 10 Jahren bestärken, dass es keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Lagerungsdauer von Blutprodukten und den klinischen Komplikationen gibt:

Eine retrospektive Arbeit bei 6.994 Patienten konnte 2013 keine Evidenz zwischen dem Lagerungsalter der transfundierten EKs und dem postoperativen Mortalitätsrisiko, in einer mit unserer Untersuchung vergleichbaren Patientenkohorte von operativen nicht-herzchirurgischen Eingriffen, feststellen. Das Patientenalter lag hier im Median bei 66

Jahren (Saager et al., 2013). Das Fehlen eines statistisch signifikanten Einflusses der Lagerungsdauer auf den Hb-Anstieg in der hier vorgestellten Arbeit sowie auf das postoperative Mortalitätsrisiko in der Arbeit von Saager et al. ist besonders beruhigend, da diese Bevölkerungsgruppe häufig viele Komorbiditäten aufweist und sich besonders vulnerabel für peri- oder postoperative Komplikationen zeigt.

Auch eine aktuelle Studie aus 2023 kann nicht belegen, dass Erythrozytenkonzentrate mit einem Alter von ≤ 14 Tagen im Vergleich mit Erythrozytenkonzentraten mit einem Alter von > 14 Tagen einen positiven Effekt auf die 30-Tages-Mortalität bei kritisch kranken Patienten haben und dass weder die ICU-Verweildauer noch die Infektionsrate sowie die kardiopulmonalen Unterstützungsverfahren durch die EK-Lagerungsdauer beeinflusst wurden (Badhan et al., 2024).

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt auch eine große multizentrische, internationale, randomisierte, doppel-blinde Arbeit aus dem NEJM von 2017: Cooper et al. beschreiben keinen signifikanten Unterschied in der 90-Tages-Mortalität bei 4.994 kritisch kranken Erwachsenen in Bezug auf die Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten. Die eingeschlossenen Patienten charakterisieren sich durch ein etwas jüngeres Alter von im Mittel $62,0 \pm 17,1$ Jahren im Vergleich mit der eigenen Studie und haben jeweils immer entweder das „frischste“ oder das „älteste“ verfügbare und kompatible leukozytenreduzierte Blutprodukt erhalten. In einigen teilnehmenden Ländern durften die Erythrozytenkonzentrate nur 35 Tage gelagert werden (Neuseeland, Finnland und Irland) (Cooper et al., 2017).

Auch eine große Meta-Analyse von 18.283 erwachsenen Intensivpatienten konnte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss der Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten auf die Mortalität zeigen (Rygaard et al., 2018).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit knapp 25.000 Patienten, welche in 6 Zentren und 4 Ländern durchgeführt wurde, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit zwischen 2 Gruppen nachgewiesen werden: einer Gruppe wurde das „frischeste“ (im Mittel $13,0 \pm 7,6$ Tage) verfügbare Erythrozytenkonzentrat transfundiert, der anderen Gruppe das „älteste“ (im Mittel $23,6 \pm 8,9$ Tage) verfügbare Blutprodukt gemäß der Standard-Therapie. Der primäre Endpunkt war die Krankenhausmortalität, die mittels einer logistischen Regression geschätzt wurde.

Dadurch lassen sich die Ergebnisse der INFORM-Studie nur schwer mit der eigenen Untersuchung vergleichen (Heddle et al., 2016).

Keine der veröffentlichten Studien am Menschen hat bisher die Frage aufgenommen, ob die Transfusion der „ganz alten“ Erythrozytenkonzentrate am Ende ihrer Haltbarkeit (35, 42 oder 49 Tage) das Patienten-Outcome beeinflusst.

4.4 „FiFo-Prinzip“ oder die „first in – first out“ Strategie

FiFo steht für „first in – first out“ und beschreibt ein Verfahren, mit dem die Lagerung von unterschiedlichen Produkten geregelt werden kann, insbesondere im Bereich von verderblicher Ware und somit auch im medizinischen Kontext bei Blutprodukten in Blutbanken. Beim FiFo-Verfahren wird eine chronologische Reihenfolge gewahrt, so dass Produkte, welche am längsten im Bestand sind und somit als erstes hinzugefügt wurden („first in“) auch zuerst entnommen werden („first out“). Diese Methode ist ein wichtiges Werkzeug, um Verschleiß und Bruch zu vermeiden (Ionos-Redaktion, 2022). In Deutschland werden knapp 9.000 Erythrozytenkonzentrate pro Tag benötigt (Paul-Ehrlich-Institut, 2022) und etwa 800 Blutprodukte müssen täglich entsorgt werden, weil sie nicht rechtzeitig verbraucht werden (Reichel, 2020). Rein wirtschaftlich betrachtet entsteht dadurch ein finanzieller Verlust in Höhe von ca. 80.000 EUR pro Tag und knapp 30 Millionen Euro im Jahr in Deutschland.

Laut den aktuellen Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten in Deutschland soll als Grad 1 A Empfehlung die Lagerungsdauer nicht als Auswahlkriterium für Erythrozytenkonzentrate herangezogen werden (Bundesärztekammer, 2020). Das „FiFo-Prinzip“ wird als Standard-Therapie im internationalen Kontext gesehen: das älteste verfügbare AB0-kompatible Blutprodukt wird aus der Blutbank entnommen (Flegel, 2012). Eine Ausnahme dazu bildet die Gruppe der Früh- und Neugeborenen: hier sollten als Grad I C Empfehlung unter bestimmten Umständen, wie z.B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte EKs zur Anwendung kommen (Bundesärztekammer, 2020). Die Datenlage für kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate

insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sowie für intrauterine Transfusionen basiert aktuell auf älteren Empfehlungen mit langer Tradition (Flegel, 2012) und wenig Evidenz.

4.5 Wie kann der Verwurf vermieden werden?

Das BMG-geförderte Projekt „AutoPiLot“ (Automatisierte leitlinienkonforme Patientenindividuelle Blutproduktzuordnung und smartes Logistikmanagement in der Transfusionsmedizin) in Zusammenarbeit der Fachhochschule Dortmund mit dem Institut für Transfusionsmedizin und dem Institut für Künstliche Intelligenz der Universitätsmedizin Essen beschäftigt sich seit 2020 mit dem Thema Effizienzsteigerung in der Bereitstellung von Blutkonserven. Das System visualisiert die Lagerung und Verwaltung von Blutprodukten für die Universitätsmedizin Essen und erstellt mithilfe Künstlicher Intelligenz eine Prognose des Verbrauchs, so dass ein stetiger Überblick über die Versorgungssituation gewährleistet ist. Das Netzwerk unterstützt bei der Prüfung und Entscheidungsfindung einer leitliniengerechten Blutprodukte-Anforderung und trägt zur Erhöhung der Patientensicherheit bei, optimiert die Lagerhaltung und steigert die Wirtschaftlichkeit durch eine Senkung des Verfalls von Blutprodukten. Zusätzlich soll eine Blutspende-App, welche Informationen über die Spender enthält und die Möglichkeit digitaler Terminvereinbarungen bietet, mit dem „AutoPiLot“-System gekoppelt werden (Fachhochschule-Dortmund, 2024).

Ein weiterer Ansatz stellt die Forschung und Entwicklung von neuen Technologien zur Verlängerung der Haltbarkeit dar, mit der sich auch die Arbeit von Münster et al. aus dem Jahre 2016 beschäftigt hat: es wurden zwei neuartige Methoden zur Behandlung gelagerter Erythrozytenkonzentrate von Schafen evaluiert mit dem Ziel das Überleben gelagerter Erythrozytenkonzentrate zu erhöhen: die gelagerten Erythrozytenkonzentrate wurden ex vivo mit Stickstoffmonoxid behandelt, entweder indem die Erythrozyten mithilfe eines Membrangasaustauschers 300 ppm NO ausgesetzt wurden oder durch eine kurze Inkubation mit dem kurzlebigen Stickstoffmonoxid-donor MAHMA NONOate. Beide Stickstoffmonoxid-Behandlungen konnten sowohl die 1-Stunden- als auch die 24-Stunden-Überlebensrate der transfundierten gelagerten Erythrozytenkonzentrate erhöhen. Eine pulmonale Vasokonstriktion und Hypertonie während und nach der

Transfusion konnte mit beiden Methoden verhindert werden (Muenster et al., 2016). Bisher konnte sich dieser Ansatz in der klinischen humanen Anwendung noch nicht durchsetzen.

4.6 Wie kann der Bedarf besser gedeckt werden?

Neben der effizienten Lagerhaltung und Methoden zur Verlängerung der Konservierungsdauer, spielen auch sogenannte weiche Faktoren eine entscheidende Rolle: durch Aufklärung und Bewusstseinsstärkung von medizinischem Fachpersonal über die Ressource Fremdblut als „seltenes Gut“ soll die Indikation zur Transfusion rational und nach strengen Kriterien gestellt sowie an alternative Behandlungsoptionen gedacht werden. Mittels groß angelegter Kampagnen und Aktionen kann die Öffentlichkeit sensibilisiert werden und die Spendebereitschaft, insbesondere der seltenen Blutgruppen, gesteigert werden. Wenn einheitliche Systeme wie das „AutoPiLot“-Projekt auf überregionaler oder nationaler Ebene zur breiten Anwendung kommen, kann die Zusammenarbeit in den Schnittstellen zwischen den Blutspendeorganisationen und den Krankenhäusern optimiert werden: Anpassung von gezielten Blutspenden an den „realen“ Verbrauch und effizienter Austausch von gelagerten Einheiten an Orte mit einem höheren Bedarf.

Eine aktuelle Veröffentlichung von Kollegen aus Boston (USA) aus 2024 beschäftigt sich mit einem neuen und vielversprechenden Ansatz zur längerfristigen Lagerung von menschlichen Erythrozyten bei Temperaturen um -5°C für bis zu 23 Wochen bzw. 161 Tagen. Unter Verwendung der kommerziellen Additiv-Lösung der nächsten Generation „Erythro-Sol 5“ mit den exogenen Antioxidantien Resveratrol, Serotonin, Melatonin und Trolox könnte diese Studie eine Grundlage für weitere Untersuchungen zur klinischen Umsetzung des Langzeit-Konservierung-Potenzials von Erythrozytenkonzentraten darstellen (Isiksacan et al., 2024).

Bei seltenen Blutgruppenmerkmalen werden in Deutschland bereits seit den späten 1980er Jahre kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate verwendet: Das EK wird in der

Regel innerhalb von 7 Tagen nach der Spende unter Zugabe eines geeigneten Kryokonservierungsmittels tiefgefroren und danach bei Temperaturen ≤ -60 °C gelagert. Diese Erythrozytenkonzentrate können unter validierten Bedingungen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken länger als 10 Jahre, maximal 30 Jahre, gelagert werden (Bundesärztekammer, 2020).

Regelmäßige Blutspenden leisten aktuell nur ca. 3-4 % der erwachsenen Bevölkerung (Janetzko et al., 2013). Aufgrund des demographischen Wandels nimmt die Altersgruppe, die am häufigsten medizinische Leistungen erhält, nämlich die der über 60-Jährigen, stetig zu und im Gegensatz dazu die Spendenbereitschaft der Bevölkerung weiter ab, obwohl die Höchstaltersgrenze der Blutspender mit Änderung der Richtlinie Hämotherapie in der Novelle 2023 gestrichen wurde (Bundesärztekammer, 2020).

4.7 Fortsetzung der Studie

In der weiterführenden Daten-Analyse wurde zusätzlich das gemischte lineare Modell für den Effekt vom Zentrum Würzburg auf den Anstieg des Hb-Wertes in der Gesamtkohorte berechnet, kontrollierend für die Störvariablen ΔHb , Hb Messintervall und Hb vorher sowie für wiederholte Messungen beim gleichen Patienten (Patient_ID). Der p-Wert des Koeffizienten für das Zentrum Würzburg beträgt 0,006. Damit liegt eine ausreichende Evidenz vor, dass das Zentrum einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung in ΔHb (95 % Konfidenzintervall: 0,050 – 0,306) auf Basis eines 5 % Signifikanzniveaus besitzt. Wie der Vergleich der Gesamtdaten in Tabelle 10 zeigt, war der Hb-Anstieg nach Transfusion von einem EK in Würzburg (LIB-26) höher als in Bonn (LIB-05): $1,29 \pm 1,15$ g/dl vs. $1,07 \pm 1,11$ g/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung). Diese Ergebnisse wurden mit dem klinischen Transfusionsmediziner Dr. med. Jochen Hoch vom Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn beratend diskutiert.

Im weiteren Verlauf wurden die Herstellerinformationen der verwendeten Blutprodukte von Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehrentraut aus den Datenbanken der Blutbanken abgefragt und in die vorliegende Auswertung mit aufgenommen, um einen möglichen Einfluss der

unterschiedlichen Herstellungsmethoden der Produkte durch verschiedene Additivlösungen (SAG-M und PAGGS-M als häufigste Varianten) und Zellreduktionsverfahren, wie die Leukozytendepletion mittels Zentrifugation (buffy-coat processing) oder mittels Vollblutfiltration (whole blood filtered), zu untersuchen.

In dieser durch sie durchgeführten und geplanten weiterführenden Analyse in einem reduzierten Datensatz von 1 613 Transfusionen lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt durch verwendete Erythrozytenkonzentrate mit dem Produktcode 100700 im Vergleich mit dem Produktcode 100100 auf das ΔHb im Zentrum LIB-26 (Mittelwert \pm Standardabweichung: $1,39 \pm 1,03$ vs. $1,17 \pm 1,27$ g/dl; 95 % Konfidenzintervall: 0,048 – 0, $p=0,011$) beobachten. Im Verlauf zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt auf das ΔHb in der Gesamtkohorte mit einem p-Wert von 0,013 für den Koeffizienten des verwendeten Erythrozytenkonzentrates mit dem Produktcode 100700 (Ehrentraut et al., 2025), so dass in einem weiteren Schritt die Aufschlüsselung der verwendeten Blutprodukte nach Hersteller (Herstellungsunterschiede) sinnvoll erschien.

Zeitlich versetzt zu den Auswertungen dieser vorliegenden Arbeit, konnten durch die von Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehrentraut abgefragten „Product Quality Reviews“ aus den Jahren 2018 bis 2022 bei den drei beteiligten Blutspendeeinrichtungen, die für 93,5 % aller in dieser Substudie verwendeten Erythrozytenkonzentrate verantwortlich waren, in der 2. Jahreshälfte 2024 weitere Analysen in einem reduzierten Datensatz von 1 484 Erythrozytenkonzentraten bei 471 Patienten durchgeführt werden. Aus den jährlichen PQR können Qualitätsmerkmale wie das Gesamtvolumen in Milliliter (ml) oder die gemessene absolute Hämoglobin-Konzentration in Gramm pro Einheit in Erfahrung gebracht werden. Demnach erhielten Patienten im Zentrum Würzburg (LIB-26) Erythrozytenkonzentrate mit einem durchschnittlichen Hämoglobingehalt von $61,0 \pm 3,68$ g/Einheit (Mittelwert \pm Standardabweichung), während Patienten im Zentrum Bonn (LIB-05) Erythrozytenkonzentrate mit einem durchschnittlichen Hämoglobingehalt von $54,8 \pm 0,88$ g/Einheit erhielten. Diese Differenz im Hämoglobingehalt lässt sich mit bis zu 16,9 % berechnen (Ehrentraut et al., 2025).

In dieser ebenfalls mittels Linear Mixed Model durchgeführten Analyse lässt sich mit einem p-Wert von $< 0,001$ einen signifikanten Effekt für den Koeffizienten des Hämoglobingehaltes des Erythrozytenkonzentrates auf die Veränderung in ΔHb beobachten (95 % Konfidenzintervall: 0,014 – 0,044) (Ehrentraut et al., 2025).

Die verwendeten Erythrozytenkonzentrate mit dem Produktcode 100700 weisen in den vorliegenden PQR-Daten von 2018 bis 2021 durchgehend die höchsten Hämoglobinkonzentrationen auf. Gemäß der europäischen Richtlinie 2004/23/EC sind Blutprodukte mit einem eindeutigen Identifizierungssystem zu kennzeichnen, um die Anzahl an Transfusionsfehlern zu reduzieren (Knels et al., 2010). Nach Abfrage der verwendeten Produktcodes in der öffentlichen Datenbank des „International Blood Labeling System“ (IBLS) können Rückschlüsse über die verwendeten Additive und die Methode der Leukozytendepletion wie die Vollblutfiltration (WBF) oder die Zentrifugation (Buffy Coat = BC) gezogen werden: bei den Erythrozytenkonzentraten mit dem Produktcode 100700 erfolgt die Leukozytenreduktion anhand der Vollblutfiltration (WBF) und bei den Erythrozytenkonzentraten mit den Produktcodes 100100 sowie 100101 anhand der Erythrozytenfiltration nach Zentrifugation (Eurocode-IBLS, 2003). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der aktuellen Literatur: aus einer kanadischen Analyse mit insgesamt 28 227 Blutprodukten geht hervor, dass Erythrozytenkonzentrate, die durch Extraktion eines Buffy Coats (BC) und anschließende Erythrozytenfiltration zur Leukozytenreduktion hergestellt wurden, kleinere Volumina (BC $279 \pm 17,6$ ml vs. WBF $330 \pm 18,5$ ml) und niedrigere Hämoglobinwerte (BC $53,0 \pm 6,1$ g Hb/Einheit vs. WBF $63,2 \pm 6,1$ g Hb/Einheit) aufweisen als die durch Vollblutfiltration (WBF) hergestellten Produkte (Jordan et al., 2016). Im Zentrum Bonn stammen 99 % der in dieser Substudie verwendeten Blutprodukte aus einer BC-Aufbereitung (Produktcode 100100 und 100101) und im Gegenzug dazu stammen im Zentrum Würzburg die Mehrheit der transfundierten Erythrozytenkonzentrate mit einem Anteil von 52 % aus einer WBF-Aufbereitung (Produktcode 100700) und mit einem Anteil von 47 % aus einer BC-Aufbereitung (Produktcode 100100 und 100101) (Ehrentraut et al., 2025).

4.8 Limitationen und Stärken

Es gibt einige Einschränkungen dieser Studie, welche die Interpretation und Aussagekraft der Ergebnisse limitieren: das Patientenkollektiv bestand im Rahmen der LIBERAL-Studie nur aus älteren Patienten (≥ 70 Jahre) und die Daten wurden ausschließlich im intra- und postoperativen Setting von operativen nicht-herzchirurgischen Eingriffen an 2 deutschen Universitätskliniken erhoben. Daraus folgt, dass keine generelle Aussage über die Anwendbarkeit der Ergebnisse weltweit möglich ist, da sich die Blutgruppenmerkmale in den verschiedenen Ethnien durchaus unterscheiden. Die Messzeitpunkte der Hämoglobinkonzentration vor und nach der Transfusion waren nicht normiert, dadurch fällt im Messintervall eine recht große Streubreite von 2 bis maximal 4.560 Minuten (= 76 Stunden) auf. Das Studienprotokoll der LIBERAL-Studie sieht vor, dass die Laborproben mindestens alle 3 Tage (= 72 Stunden) oder maximal 24 Stunden nach erfolgter Transfusion erfolgen, somit handelt es sich bei den Ausreißern im Messintervall um eine Protokollverletzung und die Daten konnten für die Hauptstudie nicht mehr herangezogen werden. Eine Studie von Wiesen et al. aus dem Jahre 1994 bei 39 Patienten konnte zwar zeigen, dass der Hämoglobinspiegel bei nicht aktiv-blutenden Patienten 15 Minuten nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates nahezu identisch mit dem Hb-Wert 24 Stunden nach Transfusion ist, so dass sich dieser Wert in einer „steady-state“-Situation relativ schnell einpendelt und somit unnötige Wiederholungsmessungen verzichtbar sind. In dieser sehr kleinen Kohorte konnte keine Beeinflussung durch Volumenverschiebungen wie z.B. Fieber nach Transfusion, vorbestehende Herz- oder Niereninsuffizienz und Gabe von Diuretika nachgewiesen werden. Angenommen wird, dass das Blutvolumen durch eine Bluttransfusion nur minimal und kurzfristig zunimmt (Wiesen et al., 1994). In einer anderen Arbeit wurde zwar gezeigt, dass die Bolus-Infusion von Kristalloiden den Hämatokritwert (und damit auch den Hämoglobin-Wert) deutlich senkt (Phänomen der Hämodilution), dieser aber im Verlauf wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Berechnungen zeigen, dass ungefähr 60 % der infundierten Kristalloidlösung innerhalb von 20 Minuten nach Abschluss der Infusion aus dem intravaskulären Raum diffundieren (Greenfield et al., 1989), zumindest wenn kein Kapillarleck vorliegt.

Die laborchemische Bestimmung der Hämoglobinkonzentration kann durch etliche Faktoren beeinflusst werden. Eine extrem hohe Leukozytose sowie hohe Triglyzeride (Lipämie) können zu einer Trübung der Probe und somit zu falsch hohen Messwerten führen. Die Hämoglobinkonzentration wird durch Krankheitsbilder wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma Bronchiale, Polycythaemia vera, Exsikkose mit relativer Hypovolämie, starker Nikotinabusus aber auch durch Medikamente wie Kortisonpräparate erhöht. Im Gegenzug dazu kann die Hämoglobinkonzentration durch viele Pathologien wie die chronische Niereninsuffizienz, Morbus Crohn sowie durch Hämolyse erniedrigt sein. Eisenmangel, Vitamin-B12-Mangel, Folsäuremangel und Knochenmarkinsuffizienz-Erkrankungen (Knochenmetastasen, MDS) führen zu einer ungenügenden Blutbildung. Weitere Einflussfaktoren wie die Erfassung von größeren perioperativen Blutungssituationen mit entsprechenden Massivtransfusionen oder die Messung von klinischen Hämolyse-Parametern wie z.B. LDH, Bilirubin, Haptoglobin, Retikulozytenzahl, waren bewusst nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Faktoren, die den Erythrozytenverbrauch erhöhen, wie z.B. das Vorliegen von Autoantikörpern oder eine Splenomegalie, wurden nicht erfasst.

Der Vorteil der Studie besteht darin, dass insgesamt 1.626 Transfusionen prospektiv in einem multizentrischen Ansatz über einen Zeitraum von 5 Jahren in einer recht homogen verteilten Patientengruppe bei Patienten ≥ 70 Jahre ausgewertet wurden. Bisherige Studien haben den Einfluss der Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate auf den Anstieg der Hb-Konzentration nach Transfusion in anderen speziellen Patientengruppen untersucht, wie bei Patienten mit einer hämato-onkologischen Erkrankung (MDS) (Ryden et al., 2019) oder bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (DeSimone et al., 2023). Die prospektive Untersuchung dieser Arbeit in einem perioperativen Umfeld bei nicht-herzchirurgischen Patienten ≥ 70 Jahre ist als neuartig zu bewerten.

5. Zusammenfassung

Die LIBERAL-Studie ist eine DFG geförderte, prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte klinische Phase-IV-Studie, an der 2.470 ältere Patienten teilnehmen, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation mit mittlerem oder hohem Risiko unterziehen. In dieser Studie soll erstmalig untersucht werden, ob bei Patienten ≥ 70 Jahre ein höherer Ziel-Hämoglobinwert mittels Fremdbluttransfusionen besser ist, um potenzielle Organdysfunktion während und nach Abschluss einer Operation zu vermeiden. Ein weiteres Ziel ist es zu erfahren, inwiefern sich die Lebensqualität dieser Patienten mithilfe einer bestimmten Transfusionsstrategie verbessern lässt (Meybohm et al., 2019).

In dieser Subgruppen-Analyse konnte anhand von 1.626 durchgeführten allogenen Erythrozytentransfusionen im intra- und postoperativen Setting von nicht-herzchirurgischen operativen Eingriffen bei 505 Patienten ≥ 70 Jahren an den Universitätskliniken Bonn und Würzburg gezeigt werden, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, dass das Alter des transfundierten Erythrozytenkonzentrates einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung der Hämoglobin-Konzentration nach der Transfusion hat. Die Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen damit die aktuellen internationalen Praktiken und Empfehlungen zur Transfusion von älteren Blutprodukten mit einer standardmäßigen Lagerungsdauer von bis zu 49 Tagen auch im Kontext auf die Diskussion der vergangenen 10 Jahre zur fehlenden Evidenz in Bezug zur Mortalität und Morbidität nach der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einer erhöhten Lagerungsdauer, insbesondere bei Patienten ≥ 70 Jahren mit vielen Komorbiditäten. Als Fazit für die Praxis kann die Anwendung der „first in – first out“ Strategie in Blutbanken als geeignetes Verfahren bestätigt werden.

Anknüpfend an die Auswertungen der vorliegenden Arbeit, konnte unsere Kollegin Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehentraut in einem reduzierten Datensatz unter anderem zeigen, dass mit ausreichender Evidenz der herstellungsbedingte (BC vs. WBF) Hämoglobingehalt des

verwendeten Blutproduktes einen statistisch signifikanten Effekt auf die Veränderung der Hämoglobin-Konzentration nach der Transfusion hat. Diese Ergebnisse konnten am 23. Januar 2025 im Journal of Clinical Anesthesia unter dem Titel „*Implications of packed red bloods cells production and transfer on post transfusion hemoglobin increase*“ mit dem Doktoranden als Ko-Autor publiziert werden.

Auf Basis dieser Analysen sollten weitere Studien initiiert werden, um die Ergebnisse auch in anderen Patienten- und Altersgruppen zu bestätigen und um weitere Anregungen zu einer patienten-orientierten und effizienten Transfusionsstrategie zu liefern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus zum präoperativen Anämie-Management	12
Abbildung 2:	Lebensgefahr durch zu alte Blutkonserven	13
Abbildung 3:	Verwendung von Erythrozytenkonzentraten pro 1.000 Einwohner	15
Abbildung 4:	Studien-Intervention der LIBERAL-Studie	23
Abbildung 5:	Darstellung der erfolgten Transfusionen	26
Abbildung 6:	Histogramm über die Altersverteilung der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Bonn	32
Abbildung 7:	Histogramm über die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient in Bonn	33
Abbildung 8:	Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem Δ Hb in Bonn	34
Abbildung 9:	Effekt zwischen dem EK Alter und dem Δ Hb in Bonn	35
Abbildung 10:	Effekt zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in Bonn	36
Abbildung 11:	Histogramm über die Altersverteilung der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Würzburg	39
Abbildung 12:	Histogramm über die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient in Würzburg	40
Abbildung 13:	Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem Δ Hb in Würzburg	41
Abbildung 14:	Effekt zwischen dem EK Alter und dem Δ Hb in Würzburg	42
Abbildung 15:	Effekt zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in Würzburg	43
Abbildung 16:	Effekt vom Messintervall der Hb-Werte und dem Δ Hb in beiden Zentren	47
Abbildung 17:	Effekt zwischen dem EK Alter und dem Δ Hb in beiden Zentren	48
Abbildung 18:	Korrelation zwischen dem Hb vorher und dem Δ Hb in beiden Zentren	49

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammensetzung häufig verwendeter Additivlösungen	17
Tabelle 2:	Qualitätskriterien für Blutprodukte	18
Tabelle 3:	Vergleich der mittleren Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten zum Zeitpunkt der Transfusion in drei unterschiedlichen Kohorten	19
Tabelle 4:	Verteilung der Transfusionen und Patienten pro Zentrum	29
Tabelle 5:	Deskriptive Analyse Bonn	30
Tabelle 6:	Linear Mixed Model Bonn	31
Tabelle 7:	Deskriptive Analyse Würzburg	37
Tabelle 8:	Linear Mixed Model Würzburg	38
Tabelle 9:	Deskriptive Analyse gesamt	44
Tabelle 10:	Deskriptive Analyse der 3 Kohorten im Vergleich	45
Tabelle 11:	Linear Mixed Model mit beiden Zentren	46

8. Literaturverzeichnis

Aapro M, von Haehling S, Jelkmann W, Link H, Meybohm P, Seiler S, Zacharowski K. Anämie- und Blutmanagement: Neubewertung in verschiedenen Indikationen. Dtsch Arztebl 2017; 48: 29-32

Adamson JW. New blood, old blood, or no blood? N Engl J Med 2008; 358: 1295-1296

Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A. Patient Blood Management. Barmer Krankenhausreport 2019; 18: 17-53

Badhan A, Kaur P, Mitra S, Sood T, Kaur R, Mittal K. Effect of Age of Transfused Red Blood Cell Units on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. Indian J Hematol Blood Transfus 2024; 40: 460-468

Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, Mulherin MA, Zhu H, Buck RD, Califf RM, McMahon TJ. Evolution of adverse changes in stored RBCs. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 17063-17068

Boeken U, Feindt P. Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich? Z Herz Thorax Gefasschir 2008; 22: 110–118

Bundesärztekammer, 2020: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf (Zugriffsdatum: 19.04.2024)

Bundesärztekammer, 2023: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie 2023). https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/Richtlinie-Haemotherapie-2023_neu2.pdf (Zugriffsdatum: 21.03.2024)

Bundesjustizministerium, 1998: Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169), das zuletzt durch Artikel 1a des Gesetzes vom 11. Mai 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 123) geändert worden ist. <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html> (Zugriffsdatum: 13.10.2024)

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med 2015; 372: 1832-1843

Chalmers JJ, Jin X, Palmer AF, Yazer MH, Moore L, Amaya P, Park K, Pan X, Zborowski M. Femtogram Resolution of Iron Content on a Per Cell Basis: Ex Vivo Storage of Human Red Blood Cells Leads to Loss of Hemoglobin. Anal Chem 2017; 89: 3702-3709

Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, Ady B, Aubron C, Bailey M, Bellomo R, Gantner D, Irving DO, Kaukonen KM, McArthur C, Murray L, Pettila V, French C, Investigators T, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 1858-1867

Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52

DeSimone RA, Plimier C, Goel R, Hendrickson JE, Josephson CD, Patel RM, Sola-Visner M, Roubinian NH. Associations of donor, component, and recipient factors on hemoglobin increments following red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *Transfusion* 2023; 63: 1424-1429

Ehrentraut H, Massoth G, Delis A, Thewes B, Hoch J, Majchrzak M, Weber-Schehl M, Mayr A, Abulizi I, Speller J, Meybohm P, Steinisch A, Koessler J, Strauss AC, Wittmann M, Velten M. Implications of packed red blood cells production and transfer on post transfusion hemoglobin increase. *J Clin Anesth* 2025; 102: 111743

Eurocode-IBLS, 2003: EUROCODE International Blood Labeling Systems Database. <https://www.eurocode.org/download/productcoderequest/2024-08-18%20Request%20for%20new%20productcodes.xlsx> (Zugriffsdatum: 25.08.2024)

Fachhochschule-Dortmund, 2024: <https://www.fh-dortmund.de/projekte/fis.import.proj.de.220.php?loc=de> (Zugriffsdatum: 21.10.2024)

FDA. Guidance for Industry: For the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls and Establishment Description Information for Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture and for the Completion of the Form FDA 356h. *Fed Regist* 1999; 64: 25049-25050

Flegel WA. Fresh blood for transfusion: how old is too old for red blood cell units? *Blood Transfus* 2012; 10: 247-251

Greenfield RH, Bessen HA, Henneman PL. Effect of crystalloid infusion on hematocrit and intravascular volume in healthy, nonbleeding subjects. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 51-55

Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, Liu Y, Barty R, Crowther MA, Devereaux PJ, Hirsh J, Warkentin TE, Webert KE, Roxby D, Sobieraj-Teague M, Kurz A, Sessler DI, Figueroa P, Ellis M, Eikelboom JW. Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375: 1937-1945

Hönemann C, Bierbaum M, Heidler J, Doll D, Schöffski O. Kosten der Verabreichung von Blutkonserven im Krankenhaus. *Chirurgie* 2013; 84: 426-432

Huber H, Lewis SM, Szur L. The Influence of Anaemia, Polycythaemia and Splenomegaly on the Relationship between Venous Haematocrit and Red-Cell Volume. *Br J Haematol* 1964; 10: 567-575

Ionos-Redaktion, 2022: FIFO-Prinzip: Was bedeutet First-In-First-Out? <https://www.ionos.de/digitalguide/online-marketing/verkaufen-im-internet/first-in-first-out/> (Zugriffsdatum: 02.09.2024)

Isiksacan Z, William N, Senturk R, Boudreau L, Wooning C, Castellanos E, Isiksacan S, Yarmush ML, Acker JP, Usta OB. Extended supercooled storage of red blood cells. *Commun Biol* 2024; 7: 765

Janetzko K, Ebell W, Welte M. Rationale Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. *Transfusionsmedizin* 2013; 3: 31–48

Jordan A, Chen D, Yi QL, Kanas T, Gladwin MT, Acker JP. Assessing the influence of component processing and donor characteristics on quality of red cell concentrates using quality control data. *Vox Sang* 2016; 111: 8-15

Kleineruschkamp AG, Zacharowski K, Ettwein C, Muller MM, Geisen C, Weber CF, Meybohm P. Cost analysis of patient blood management. *Anaesthesist* 2016; 65: 438-448

Knels R, Monig HJ, Wittmann G, von Versen R, Pruss A. "Eurocode International Blood Labeling System" enables unique identification of all biological products from human origin in accordance with the European Directive 2004/23/EC. *Cell Tissue Bank* 2010; 11: 345-352

Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-1239

Lachtermann E, Zander R. Lactic acid production and distribution in erythrocyte concentrates. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 31-33

Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65

Meybohm P, Fischer DP, Geisen C, Muller MM, Weber CF, Herrmann E, Steffen B, Seifried E, Zacharowski K, German PBMSCG. Safety and effectiveness of a Patient Blood Management (PBM) program in surgical patients--the study design for a multi-centre prospective epidemiologic non-inferiority trial. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 576

Meybohm P, Lindau S, Treskatsch S, Francis R, Spies C, Velten M, Wittmann M, Gueresir E, Stoppe C, Kowark A, Coburn M, Selleng S, Baschin M, Jenichen G, Meersch M, Ermert T, Zarbock A, Kranke P, Kredel M, Helf A, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Wittenmeier E, Gurtler KH, Kienbaum P, de Abreu MG, Sander M, Bauer M, Seyfried T, Gruenewald M, Choorapoikayil S, Mueller MM, Seifried E, Brosteanu O, Bogatsch H, Hasenclever D, Zacharowski K, Group LC. Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients - the study design of the LIBERAL-Trial. *Trials* 2019; 20: 1-10

Meybohm P, Richards T, Isbister T, Hofmann A. Patient Blood Management Bundles to facilitate implementation. *Anästhesi Intensivmed* 2017; 58: 16-29

Muenster S, Beloiartsev S, Yu B, Du E, Abidi S. Exposure of Stored Packed Erythrocytes to Nitric Oxide Prevents Transfusion-associated Pulmonary Hypertension *Anesthesiology* 2016; 125: 952–963

Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liembruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72: 233-247

Munoz M, Gomez-Ramirez S, Campos A, Ruiz J, Liembruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 2015; 13: 370-379

Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-1407

Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion. *Bundesanzeiger* 2000; 174: 18396-18397

Paul-Ehrlich-Institut, 2022: Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2022-tfg-21-bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (Zugriffsdatum: 02.04.2024)

Raat NJ, Berends F, Verhoeven AJ, de Korte D, Ince C. The age of stored red blood cell concentrates at the time of transfusion. *Transfus Med* 2005; 15: 419-423

Reichel B, 2020: KI-Technik gegen Blutkonserven-Verschwendung. <https://idw-online.de/de/news757846> (Zugriffsdatum: 02.09.2024)

Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abeyasiri S, Chau M, Macdougall IC, Murphy G, Swinson R, Collier T, Van Dyck L, Browne J, Bradbury A, Dodd M, Evans R, Brealey D, Anker SD, Klein A. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1353-1361

Ryden J, Clements M, Hellstrom-Lindberg E, Högglund P, Edgren G. A longer duration of red blood cell storage is associated with a lower hemoglobin increase after blood transfusion: a cohort study. *Transfusion* 2019; 59: 1945-1952

Rygaard SL, Jonsson AB, Madsen MB, Perner A, Holst LB, Johansson PI, Wetterslev J. Effects of shorter versus longer storage time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 204-217

Saager L, Turan A, Dalton JE, Figueroa PI, Sessler DI, Kurz A. Erythrocyte storage duration is not associated with increased mortality in noncardiac surgical patients: a retrospective analysis of 6,994 patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 51-58

Schlesinger T, Kranke P, Helmer P, Welte M, Steinbicker AU, von Heymann C, Frietsch T, Zacharowski K, Meybohm P. Update Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2020: Was gibt es beim Thema Erythrozyten Neues für den Anästhesisten? *Anästh Intensivmed* 2021: 463–470

Stobbe H. Analyte des Kleinen Blutbildes – Hämoglobinkonzentration. *Praktische Blutzellendiagnostik* 1991; 7: 44-90

Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, Investigators ABC. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-1507

Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion* 2012; 52: 1184-1195

Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121: 278-230

WorldHealthOrganization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. World Health Organization Technical Report Series 1968; 405: 9-10

WorldHealthOrganization, 2022: Global Status Report on Blood Safety and Availability 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051683> (Zugriffsdatum: 24.08.2024)

Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 2019; 17: 27-52

Zander R. Base excess and lactate concentration in infusion solutions and blood products. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 359-363

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin unter Betreuung von Frau Professor Dr. med. Maria Wittmann und Herrn Professor Dr. med. Markus Velten durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem ersten Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Markus Velten. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehentraut zusammengeführt, anschließend wurden im Vier-Augen Prinzip gemeinsam die Qualitätskontrollen durchgeführt sowie manuell die fehlenden Daten ergänzt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und Anleitung durch die Herren Jan Speller und Izdar Abulizi aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn durch mich. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Mein Dank gilt meinen beiden Betreuern Frau Professor Dr. med. Maria Wittmann und Herrn Professor Dr. med. Markus Velten für die Überlassung dieses Dissertationsthemas und die intensive Begleitung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Heidi Ehrentraut aus dem klinischen Studienteam für ihre fachliche Begleitung, ihre zahlreichen Anregungen und die wertvolle Unterstützung.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Herren Jan Speller und Izdar Abulizi aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung und jeglichen Fragestellungen im Zusammenhang mit dem Thema.

Zuletzt möchte ich mich bei allen weiteren Personen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit und während des Studiums unterstützt haben, vor allem bei meiner Familie, meiner Mutter und meiner Frau.