

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Klinik Schillerhöhe
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Abteilung für Pneumologische Onkologie

Inaugural-Dissertation

**Anämie und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei
prolongiert mechanisch beatmeten, tracheotomierten
Patienten - Korrelation mit Beatmungsdauer, nosokomialen
Infektionen und nichtinfektiösen Komplikationen: eine
retrospektive Studie.**

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sainis, Alexandros

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Kopp

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Riessen

Tag der Disputation: 14.02.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1 Das prolongierte Weaning.....	11
1.1.1 Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe.....	12
1.1.2 Nosokomiale Infektionen	12
1.1.3 Klinische Relevanz der nosokomialen Infektionen	13
1.1.4 Weaningkategorie	13
1.1.5 Weaningstrategie	14
1.1.6 Anämie	15
1.1.7 Anämie der kritischen Erkrankung und der Effekt der Transfusion	15
1.1.8 Transfusionstrigger.....	17
1.2 Stand der Literatur.....	18
1.2.1 Weaningkategorie	18
1.2.2 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und infektiöse Komplikationen	19
1.2.2.1 Transfusion von leukodepletierten Erythrozytenkonzentraten	20
1.2.3 Transfusionstrigger bei den kritisch erkrankten Patienten	21
1.2.3.1 Transfusionstrigger und Akutes Koronarsyndrom.....	22
1.2.3.2 Transfusionstrigger und herzchirurgische Eingriffe	23
1.2.3.3 Transfusionstrigger und Weaningserfolg	23
1.2.3.4 Transfusionstrigger und kardiovaskuläre Erkrankung.....	24
1.2.3.5 Transfusionstrigger und schwere Sepsis	25
1.2.3.6 Transfusionstrigger und andere Subgruppen.....	25

1.3 Zielsetzung der Arbeit	26
2. Material und Methoden.....	27
2.1 Studienpopulation.....	27
2.2 Scores	27
2.3 Das Studienprotokoll	28
2.4 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	32
3.1. Die Patientencharakteristika.....	32
3.2 Transfusionsdaten.....	36
3.3 Weaningkategorie	41
3.4 Infektiöse Komplikationen	44
3.5 Nicht-infektiöse Komplikationen	48
3.6 Einfluss der Anämie auf die Transfusion, das Weaningversagen, die Krankenhausmortalität, die Infektionen und die nicht-infektiösen Komplikationen	49
3.7 Transfusionen und Weaningversagen.....	53
3.8 Korrelation der Anämie und der Transfusionen mit der Krankenhausmortalität.....	54
3.9 Korrelation der Transfusion mit der Weaningdauer.....	56
3.10 Korrelation der Transfusion mit Infektionen.....	56
4. Diskussion	62
4.1 Das prolongierte Weaning.....	62
4.1.1 Das Kollektiv der prolongiert beatmeten Patienten	62
4.1.2 Die Weaningkategorie	63
4.1.3 Die Infektionen im Weaning-Zeitraum	65
4.1.4 Die Anämie im prolongierten Weaning.....	65
4.1.5 Die Transfusion im prolongierten Weaning	66

4.1.6 Die Krankenhausmortalität im prolongierten Weaning	68
4.2 Korrelation der Anämie und der Transfusion mit den Endpunkten.....	68
4.2.1 Anämie und Weaningkategorie	69
4.2.2 Transfusion und Weaningdauer	70
4.2.3 Transfusion und Weaningkategorie.....	70
4.2.4 Korreliert die Transfusion mit den Infektionen?	71
4.2.5 Korrelieren die Anämie und die Transfusion mit der Krankenhausmortalität?	74
4.3 Der Transfusionstrigger	75
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	78
7. Erklärung zum Eigenanteil	89
8. Veröffentlichungen.....	90
9. Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

AE COPD	Akute Exazerbation der COPD
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom
AMI	Akuter Myokardialinfarkt
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II
ARI	Akute respiratorische Insuffizienz
BMI	Körpermasseindex
CaO ₂	Konzentration des Sauerstoffs im Blut
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDAD	Clostridium difficile-induzierte Kolitis
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CLABSI	Zentralkatheter-assoziierte Blutstrominfektion
CO	Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DO ₂	Sauerstoffangebot
EK	Erythrozytenkonzentrat
GCS	Glasgow Coma Scale
FEV ₁	Forcierte Einsekundenvolumenkapazität
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FFP	Gefrorenes Frischplasma
HbA	AufnahmemHämoglobin in der Weaningeinheit
HbM	Median des Hämoglobins in der Weaningperiode
HR	Hazard Ratio, Risikoquotient
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung

IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KKG	Krankenhaus Kloster Grafschaft
MEBDT	modified Evan's blue dye test
MRE	multiresistenter Erreger
MW	Mittelwert
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NME	Neuromuskuläre Erkrankung
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OR	Quotenverhältnis, Risikoverhältnis
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PSV	Druckunterstützte Beatmung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SA	Standardabweichung
SBT	Spontanatmungsversuch
SC CIP	Sklerosierende Cholangiitis bei kritisch-erkrankten Patienten
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRE	Thorakal-restriktive Erkrankung
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
VAT	Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Box-Plot der Prätransfusionshämoglobinwerte.....	38
Abbildung 2. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Weaning-Zeitraum.....	40
Abbildung 3. Erfolgreiches und erfolgloses Weaning.....	41
Abbildung 4. Krankenhausmortalität.....	44
Abbildung 5. Nosokomiale Infektionen im Weaning-Zeitraum.....	45
Abbildung 6. Box-Plot der Transfusion im Weaning-Zeitraum in den 4 Hämoglobinklassen.....	50
Abbildung 7. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) bzw. Grenzwertoptimierungskurve zur Darstellung der Vorhersagekraft des Aufnahmehämoglobins für die Krankenhausmortalität.....	55
Abbildung 8. Säulendiagramm mit der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Weaning-Zeitraum und der Anzahl der Infektionen.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Die Patientencharakteristika der 378 Patienten.....	32
Tabelle 2. Die Tabellarische Übersicht der Komorbiditäten.....	35
Tabelle 3. Die Tabellarische Übersicht der Ursachen der ARI, die zur Langzeitbeatmung führte.....	36
Tabelle 4. Mittelwert des Hämoglobins (g/L) zu verschiedenen Zeitpunkten.	37
Tabelle 5. Die Prätransfusionshämoglobinwerte im Weaning-Zeitraum.....	39
Tabelle 6. Transfusion im Präweaning-, Weaning- und Postweaning-Zeitraum.	40
Tabelle 7. Weaningkategorie.....	42
Tabelle 8. Entlassungsziel.....	43
Tabelle 9. Die Beatmungsdaten zum Weaningende.	44
Tabelle 10. Fokus der Infektionen.....	45
Tabelle 11. Erreger der Infektionen im Weaning-Zeitraum.	47
Tabelle 12. Multiresistente Erreger der Infektionen im Weaning-Zeitraum.	48
Tabelle 13. Die nicht-infektiösen Komplikationen im Weaning-Zeitraum	49
Tabelle 14. Univariate logistische Regression mit dem Einfluss der Hämoglobin- Klassen auf das Weaningversagen (3c).....	51
Tabelle 15. Univariate logistische Regression der Krankenhausmortalität bezüglich der Hämoglobinklassen.	51
Tabelle 16. Univariate logistische Regression der nosokomialen Infektionen bezüglich der Hämoglobinklassen.....	52
Tabelle 17. Univariate logistische Regression der nicht-infektiösen Komplikationen bezüglich der Hämoglobinklassen.	53
Tabelle 18. Univariate und multiple logistische Regression des erfolglosen Weaning.	53
Tabelle 19. Univariate und multiple logistische Regression der Krankenhausmortalität.....	54
Tabelle 20. Die Krankenhausmortalität kardialer und nicht-kardialer Ursache. .	56
Tabelle 21. Univariate und multiple lineare Regression bezüglich der Weaningdauer.	56

Tabelle 22. Multiple logistische Regression bezüglich der Infektionen..	57
Tabelle 23. Übersicht der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate und der Infektionen im Weaning-Zeitraum	59
Tabelle 24. Tabellarische Übersicht der Zeit bis zu der ersten Infektion und der Zeit von der Intubation bis zu der ersten Infektion im Weaning-Zeitraum.	60
Tabelle 25. Die Zeit zwischen letzter Transfusion und erster Infektion	61

1. Einleitung

Die Beatmungsmedizin stellt gegenwärtig einen weltweit wesentlichen Bestandteil der Pneumologie dar. Schon in den 1980er Jahren wurden Weaningzentren in Deutschland gegründet, die sich auf die Entwöhnung der langzeitbeatmeten Patienten vom Respirator spezialisierten. Im Jahre 2009 wurde das Netzwerk WeanNet -Kompetenznetzwerk pneumologischer Weaningzentren- geschaffen, welches auf die Vernetzung und Qualitätssicherung der spezialisierten Weaningzentren abzielt (Schönhofer Der Pneumologe 2010). Im Mai 2010 wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) ein Zertifizierungsverfahren für deutsche Weaningzentren ins Leben gerufen (Schönhofer Pneumologie 2010). WeanNet ist seit 2014 in die Sektion 5 'Intensiv- und Beatmungsmedizin' der DGP integriert (Schönhofer 2014). Koordiniert und organisiert wird der Zertifizierungsprozess durch das Institut für Lungenforschung (ILF) mit Hauptsitz in Berlin. Seit Januar 2009 können Patienten, die an Weaning-Zentren behandelt werden, in ein Register aufgenommen werden, welches aktuell die größte weltweit existierende Datenbank zu langzeitbeatmeten Patienten darstellt (Schönhofer 2009). Der Einschluss aller Weaning-Patienten in das Register von WeanNet ist Voraussetzung für die Teilnahme am Zertifizierungsverfahren. Es erfolgte bereits die erste Publikation epidemiologischer Daten aus dem Register (Schönhofer 2016).

1.1 Das prolongierte Weaning

Das prolongierte Weaning oder Respiratorentwöhnung betrifft Patienten, die schon mindestens drei erfolglose Spontanatmungsversuche hatten oder länger als sieben Tage nach dem ersten erfolglosen Spontanatmungsversuch beatmet wurden (Boles 2007). Diese Weaning-Kategorie betrifft 14% der intubierten Patienten und ist assoziiert mit erhöhter Krankenhausmortalität (Funk 2010).

Dieser Prozess findet in den speziellen Weaningzentren wie im zertifizierten Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe in Gerlingen statt. Die Entwöhnung von der invasiven Beatmung steht im Mittelpunkt aller therapeutischer Bemühungen, die einem interdisziplinären Ansatz folgt unter Einschluss einer Vielzahl von Berufsgruppen wie z.B. Physiotherapeuten, Atmungstherapeuten, Logopäden, Gesundheits- und Krankenpfleger(innen) und Ärzten.

1.1.1 Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe

Das durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. zertifizierte Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe verfügt über 12 Betten zur Behandlung von Patienten im prolongierten Weaning. Die Therapie erfolgt im multidisziplinären Team. Die stationäre Überweisung der Patienten erfolgt sowohl von der hauseigenen Intensivstation als auch von anderen regionalen und überregionalen Kliniken. Das Weaningzentrum ist Bestandteil der Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin, welche das gesamte Spektrum pneumologischer Erkrankungen diagnostisch und therapeutisch abdeckt. Dementsprechend stehen dem Weaningzentrum auch das Lungenfunktionslabor und die Bronchologie zur Verfügung. Die Intensivstation der Klinik Schillerhöhe ist ein wichtiger Bestandteil des Weaningzentrums und wird mit der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Abteilung für Thoraxchirurgie interdisziplinär betreut.

1.1.2 Nosokomiale Infektionen

Das Center for Disease Control and Prevention (CDC) hat die nosokomiale Infektion als das lokalisierte oder systemische Resultat einer unerwünschten Reaktion auf ein infektiöses Agens oder sein Toxin definiert (Horan 2008). Horan et al haben die nosokomialen Infektionen in insgesamt 13 Hauptgruppen mit entsprechenden Definitionskriterien eingeteilt (Horan 2008). Die Infektionen

komplizieren den Verlauf der hospitalisierten Patienten und ihr Management gehört zum Alltag der klinischen Praxis. Als Risikofaktoren für nosokomiale Infektion wurden Diabetes mellitus, Immunsuppression, Dauer einer Operation, Reoperation, Exposition gegenüber Cephalosporin, Liegedauer eines zentralvenösen Katheters, Aufnahme auf eine Intensivstation, Liegedauer auf der Intensivstation und mechanische Beatmung identifiziert (Rodríguez-Acelas et al 2017).

1.1.3 Klinische Relevanz der nosokomialen Infektionen

Die nosokomialen Infektionen betreffen ungefähr 30% der kritisch erkrankten Patienten und sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Vincent 2003). Die Identifikation derer Risikofaktoren kann die Inzidenz der nosokomialen Infektionen reduzieren (Vincent 2003). In einer Studie in Nordfrankreich wurde 14,6% der Krankenhausmortalität auf die nosokomialen Infektionen zurückgeführt (Kaoutar 2004). Somit waren die nosokomialen Infektionen die vierte häufigste Todesursache im Krankenhaus (Kaoutar 2004). Insbesondere die Ventilator-assoziierte Pneumonie verdoppelt die Mortalität der kritisch erkrankten Patienten und verlängert den Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Bearman 2006).

1.1.4 Weaningkategorie

Nach Schönhofer sind die Patienten der Kategorie 3a vollständig von der Beatmung entwöhnt (Schönhofer 2014). D.h. sie sind zur dauerhaften Spontanatmung fähig, ohne klinische oder blutgasanalytische Zeichen einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz aufzuweisen. Die Entscheidung zur Dekanülierung dieser Patienten hängt mit ihrer Stabilität, Vigilanz, Kooperation, Fähigkeit zur NIV, eventueller subglottischen Stenose, ihrem Sekretmanagement und ihrem Schluckakt zusammen (Schönhofer 2014).

Die Kategorie 3b beinhaltet die Patienten, die erfolgreich dekanüliert wurden, aufgrund einer persistierenden ventilatorischen Insuffizienz aber anschließend auf eine häusliche nicht-invasive Beatmung (NIV) angewiesen sind (Schönhofer 2014).

Die Kategorie 3c wird als erfolgloses Weaning mit der Notwendigkeit der Fortführung einer häuslichen invasiven Beatmung oder Tod am Ventilator definiert (Schönhofer 2014).

1.1.5 Weaningstrategie

Die klinische Entscheidung für die Verlegung von einer Intensivstation auf ein Weaningzentrum beruht auf dem Bedarf an prolongierter mechanischer Beatmung und auf einer klinischen Stabilität (MacIntyre 2005). Voraussetzungen für die Entwöhnung sind die respiratorische, hämodynamische und psychomotorische Stabilität. Die Bereitschaft zur Entwöhnung (readiness to wean) wurde von Boles 2007 beschrieben. Dies beinhaltet insbesondere hämodynamische Stabilität ohne Notwendigkeit hochdosierter Vasopressoren oder Inotropika und eine inspiratorische Fraktion von Sauerstoff (FiO_2) $< 0,5$ bzw. ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) < 10 mbar an der Beatmung.

Die Spontanatmungsversuche (SBT) in den Weaningzentren erfolgen am T-Stück. Pelegriani im Jahre 2016 beschreibt eine kürzere Weaningdauer anhand der SBT am T-Stück in der Subgruppe der prolongiert beatmeten Patienten. Nach der Strategie des diskontinuierlichen Weanings werden die Spontanatmungsphasen allmählich ausgedehnt. Der am häufigsten assistierte Beatmungsmodus im Setting des prolongierten Weaning ist die Druckunterstützende Beatmung (PSV) (Schönhofer 2014). Alternativ kann bei den Patienten, die z.B. zu Beginn keine Spontanatmungsversuche tolerieren, eine kontinuierliche Reduktion der inspiratorischen Druckunterstützung erfolgen (kontinuierliches Weaning). In einer 2013 publizierten randomisierten,

kontrollierten Studie wurden diese beiden Weaningstrategien miteinander verglichen. Die Autoren konnten zeigen, dass diskontinuierliches Weaning bezüglich der Weaningdauer dem kontinuierlichen Ansatz überlegen war (Jubran 2013), wenngleich sich im Hinblick auf die 6- und 12-Monatsüberlebensrate kein Unterschied fand.

1.1.6 Anämie

Im klinischen Alltag der Beatmungsmedizin wird man mit der Anämie beziehungsweise dem anämischen Syndrom konfrontiert. Dies wird als Verminderung der Hämoglobinkonzentration oder des Hämatokrits oder der Erythrozytenanzahl definiert. Die Einteilung der Anämie in hypochrome, normochrome und hyperchrome Anämie erleichtert die differentialdiagnostische Beurteilung der zugrundeliegenden Ursache. Als Anämie wird eine Hämoglobinkonzentration unter 13 g/dl bei Männern nach dem 15. Lebensjahr und unter 12 g/dl bei nicht-schwangeren Frauen nach dem 15. Lebensjahr bezeichnet (WHO 2008).

1.1.7 Anämie der kritischen Erkrankung und der Effekt der Transfusion

Eine der Ursachen der Anämie ist die kritische Erkrankung. Diese Entität erscheint bei allen Patienten, die auf einer Intensivstation wegen eines akuten Ereignisses aufgenommen werden. Die konkreten pathophysiologischen Veränderungen sind nur in Teilen erforscht. Es wurde beschrieben, dass die Patienten bei Aufnahme auf einer allgemeinen Intensivstation einen Hämoglobinwert von 111 ± 25 g/L zeigen, aber am siebten Tag einen Wert von 94 ± 14 g/L (Chant 2006). In einer weiteren Studie zeigte sich der deutlichste Abfall in den ersten drei Tagen des Intensivaufenthaltes (Nguyen 2003). Nach Überwindung der akuten Phase der kritischen Erkrankung scheint der Hämoglobinabfall in der späten Phase geringer auszufallen (Astin 2014). Der

kontinuierliche Abfall des Hämoglobins ist in der CRIT-Studie bis zum 30. Tag des Intensivaufenthaltes anhaltend nachgewiesen worden (Corwin 2004).

Die folgenden zwei Formeln entnehmen wir von der Physiologie:

$$DO_2 = 10 \times CaO_2 \times CO$$

$$CaO_2 = (1.39 \times Hb \times SaO_2) \times (0.003 \times PaO_2)$$

Das Sauerstoffangebot ("oxygen delivery", ml/min, DO_2) hängt von der Sauerstoffkonzentration im Blut ("oxygen concentration", ml O_2 /ml Blut, CaO_2) und dem Herzzeitvolumen ("cardiac output", l/min, CO) ab. Die Sauerstoffkonzentration im Blut hängt von der Hämoglobinkonzentration (g/l, Hb) und dem Sauerstoffpartialdruck (kPa, PaO_2) im Blut ab. Somit ist zu erwarten, dass die Erhöhung eines erniedrigten Hämoglobins durch Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration im Blut und damit eine Erhöhung des Sauerstoffangebots mit sich bringt.

Cain hat im Jahre 1977 die biphasische Korrelation des Sauerstoffangebots und der Sauerstoffaufnahme in den Hund beschrieben. Die Sauerstoffaufnahme wird durch den zellulären Bedarf bestimmt (Leach 1992). Bis zu einem gewissen Grenzwert stieg die Sauerstoffaufnahme parallel und in linearem Verhältnis zum Sauerstoffangebot an (Cain 1977). Ab einem kritischen Grenzwert kam es zwar zu einem weiteren Anstieg von DO_2 , die Sauerstoffaufnahme stagnierte jedoch auf einem konstanten Niveau (Cain 1977).

Bei Menschen verhält sich diese Beziehung von Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme nicht biphasisch sondern vielmehr kurvilinear mit limitiertem Anstieg der Sauerstoffaufnahme bei steigendem Sauerstoffangebot (Leach 1992). Dies wurde insbesondere bei kritisch-erkrankten Menschen gezeigt (Leach 1992).

Die gesunden jungen erwachsenen Menschen sind in der Lage, die Anämie durch Steigerung der Sauerstoffextraktion und des Herzzeitvolumens zu kompensieren (Weiskopf et al, 2006). Diese Kompensationsmechanismen sind infolge des erhöhten Sauerstoffverbrauches von kritisch kranken Patienten und

dem grundsätzlich hohen Extraktionsgrad des Gehirns und des Herzens, in diesem Setting limitiert (Retter 2013). Somit besteht hier grundsätzlich eine geringere Toleranz gegenüber einer Anämie.

Die Verbesserung des Hämoglobins durch Transfusion würde das Sauerstoffangebot DO_2 verbessern. Allerdings führt dies nicht zu Steigerung der Sauerstoffaufnahme, außer wenn das Sauerstoffangebot unter den kritischen Grenzwert abfällt (Ouellette 2005). Das kurvenlineare Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme könnte erklären, wieso die Transfusion im prolongierten Weaning nicht mit dem Weaningerfolg korreliert.

Mittels eines mathematischen Modells wurde das Sauerstoffangebot DO_2 nach Transfusion berechnet (Zimmerman 2017). Nur wenn das Hämoglobin unter 5,8 g/dL abfällt, steigert die Transfusion das Sauerstoffangebot (Zimmerman 2017). Der fehlende Anstieg des Sauerstoffangebots über diesem Hämoglobinwert wird mit dem Anstieg der Blutviskosität erklärt (Zimmerman 2017).

1.1.8 Transfusionstrigger

Bezogen auf den Hämoglobinwert als Transfusionstrigger unterscheidet man eine restriktive von einer liberalen Transfusionsstrategie. Restriktiv bedeutet die Transfusion von einer Einheit bei Hämoglobin unter 7 g/dL (Seitz 2017, Bergamin 2017, Hebert 1999, Walsh 2013). Als restriktiv wurde in anderen Studien aber auch ein Hämoglobinwert unter 7,5 g/dL (Murphy 2015) oder auch unter 8 g/dL (Carson 2011) definiert. Als liberal wurde in Studien ein Transfusionstrigger von 9 g/dL (Murphy 2015, Bergamin 2017, Walsh 2013) oder auch 10 g/dL definiert (Carson 2011, Hebert 1999). Bei der Entscheidung für oder gegen eine Transfusion, sollte aber nicht nur dieser numerische Wert herangezogen werden (Napolitano 2009). Die allgemein gültige Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer empfiehlt neben dem Hämoglobinwert auch physiologische Transfusionstrigger zu berücksichtigen, d.h. Parameter die indirekt auf eine anämische Hypoxie hinweisen

(Querschnitts-Leitlinien BÄK 2008). Diese wären die Tachykardie, die Dyspnoe, die Hypotension, die ischämietypischen EKG-Veränderungen, neue Wandbewegungsstörungen im Echokardiogramm und globale Zeichen einer unzureichenden Sauerstoffversorgung (Querschnitts-Leitlinien BÄK 2008).

In einer Beobachtungsstudie von 6.027 Intensivpatienten wurde festgestellt, dass das Transfusionsverhalten weiterhin gegen die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien stößt und die Anwendung von Transfusionsprotokollen zu einer Abnahme der Anzahl an Transfusionen führt (Seitz 2017).

In der Arbeit von Walsh et al wurde die Transfusionsstrategie der Intensivmediziner im Vereinigten Königreich bezüglich der Patienten in der Erholung nach Multiorganversagen und mit erfolglosen Spontanatmungsversuchen nach 6 Tagen invasiver Beatmung dargestellt (Walsh 2009). Bei Patienten ohne KHK, mit stabiler KHK und mit Zeichen einer myokardialen Ischämie haben die Intensivmediziner höhere Transfusionstrigger als die damals geltenden Leitlinien angewendet (Walsh 2009).

1.2 Stand der Literatur

1.2.1 Weaningkategorie

Pilcher et al und Bonnici et al berichteten über die Weaningergebnisse der Lane Fox Unit (LFU), einem Weaningzentrum in London, im Vereinigten Königreich (Pilcher 2005, Bonnici 2016). Bei Pilcher et al wurde jedoch nur eine univariate Analyse des erfolglosen Weanings und der Mortalität durchgeführt. Wir wollten epidemiologische Daten von Weaningpatienten in einem Deutschen Weaningzentrum auswerten und multivariate Regressionsanalysen bezüglich der Risikofaktoren durchführen.

Schönhofer et al und Barchfeld et al haben die Ergebnisse des Weaningzentrums im Krankenhaus Kloster Grafschaft (KKG) präsentiert

(Schönhofer 2002, Barchfeld 2013). Beide Arbeiten haben die Vorhersagefähigkeit der Grunderkrankung des Patienten für die Entwöhnung nicht untersucht. Wir wollten die Ergebnisse unseres Weaningzentrums in der Klinik Schillerhöhe vorstellen, um die Entwöhnbarkeit zu analysieren.

Die aktuellste Studie stammt vom Weaningzentrum der Universität Greifswald, die primär die Weaningkategorie anhand der WeanNet-Datenbank des ILF analysierten (Müller-Heinrich 2017).

1.2.2 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und infektiöse Komplikationen

Auf einer gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstation wurde bezüglich der Korrelation von Transfusionsstatus und dem Auftreten nosokomialer Infektionen mittels multivariater logistischer Regression untersucht (Taylor 2006). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten konnte als unabhängiger Risikofaktor für Infektionen identifiziert werden (Taylor 2006). Eine Schwäche der Studie war jedoch die fehlende Adjustierung des Ergebnisses für die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes. Patienten die länger auf der Intensivstation liegen, haben auch ein höheres Risiko für eine nosokomiale Infektion. Diesem Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen, indem die Ergebnisse der Regressionsanalysen adjustiert wurden für die Dauer des Weanings.

In der MARS-Studie wurde eine restriktive Transfusionsstrategie eingesetzt und die Assoziation zwischen Transfusion und Infektionen in dem Kollektiv von zwei gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstationen untersucht (Engele 2016).

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine randomisierte, kontrollierte Studie, die einen kausalen Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und nosokomialen Infektionen nachweisen konnte.

1.2.2.1 Transfusion von leukodepletierten Erythrozytenkonzentraten

Die Leukozyten in ungefilterten Erythrozytenkonzentraten können immunmodulatorische Effekte beim Empfänger bewirken (Ferraris 2011). Weiter können die Leukozyten infektiöse Agenzien, z.B. Cytomegalievirus CMV, übertragen und HLA-Immunsierung herbeiführen (Ferraris 2011).

Der Einsatz von leukodepletierten Erythrozytenkonzentraten wies einen wichtigen Wandel in der Transfusionsmedizin auf. Es ist aus murinen und in-vitro Modellen bekannt, dass die Transfusion von EK proinflammatorische Zytokine induziert, insbesondere bei nicht-leukozytendepletierten Konzentraten (Muszynski 2017). In-vitro-Modelle zeigen auch, dass die fehlende Leukozytendepletion der EK mit Suppression der Immunzellen assoziieren könnte (Muszynski 2017).

Die seit den 90er Jahren in zunehmendem Ausmaß routinemäßig durchgeführte Leukozytendepletion vermindert das Risiko einer akuten febrilen Reaktion (Inzidenz 1:60) (Carson 2016). Die Studienlage weist auf die Reduktion des Infektionsrisikos mittels der Leukodepletion hin. In einer retrospektiven Studie an 678 Traumapatienten wurden 240 Patienten mit Transfusion leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate mit 438 Kontrollpatienten verglichen (Friese 2008). Die OR der Gruppe mit Leukodepletion für Infektionen lag bei OR 0,48 (95% CI 0,31–0,73) (Friese 2008). Die zwei Gruppen unterschieden sich in der Mortalität nicht. Andererseits zeigte die RCT von Traumapatienten, die innerhalb von 24 Stunden transfundiert wurden, eine geringere nicht-signifikante Inzidenz von Infektionen in den ersten 28 Tagen zugunsten der Leukodepletion (Nathens 2006). Die Gruppe mit Leukodepletion hatte eine Inzidenz von 30% und die Gruppe mit Standardtransfusion 36%, während sich die zwei Gruppen bezüglich der Mortalität nicht unterschieden (Nathens 2006).

Heutzutage wird grundsätzlich die Applikation von leukozytendepletierten

Erythrozytenkonzentraten empfohlen, wenn eine Fremdbluttransfusion erforderlich ist, so z.B. in der amerikanischen Leitlinie der Gesellschaften für Herzchirurgie und für herzchirurgische Anästhesiologie (IIa-Empfehlung) (Ferraris 2011).

1.2.3 Transfusionstrigger bei den kritisch erkrankten Patienten

Die Empfehlung für eine Transfusion in kritisch kranken, aber hämodynamisch stabilen Patienten ohne akute Blutungskomplikation, wird in den nationalen und internationalen, evidenzbasierten Leitlinien bei einem Hämoglobinwert unter 7 g/dL ausgesprochen (Napolitano 2009, Querschnitts-Leitlinien (BÄK) 2008, Carson 2012, Retter 2013). Es wird empfohlen nur ein Erythrozytenkonzentrat zu transfundieren (Napolitano 2009). P. Hebert und J. Carson argumentierten auf der Basis der vorhandenen Evidenz in einem Editorial des New England Journal of Medicine, dass dieser Transfusionstrigger von 7 g/dL der 'standard of care' in der Intensivmedizin werden sollte (Hebert 2014).

In der sogenannten TRICC-Studie (Transfusion Requirements in Critical Care) von Hebert 1999, wurden 838 kritisch kranke Patienten randomisiert zu einer restriktiven (Hb < 7 g/dL) oder liberalen (Hb < 10 g/dL) Transfusionsstrategie. Im Gesamtkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied in den Endpunkten 30-Tage-Mortalität, Organversagen und Intensivstations- oder Krankenhausaufenthaltsdauer (Hebert 1999). Betrachtete man aber nur die Subgruppe der anhand des Acute Physiology and Health Evaluation Score 2 (APACHE-II unter/gleich 20) als weniger schwer erkrankt klassifizierten Patienten oder die Subgruppe der jüngeren Patienten (unter dem 55. Lebensjahr), so fand sich hier eine signifikant reduzierte 30-Tage-Mortalität zugunsten der restriktiven Transfusionsstrategie (Hebert 1999). Weiter war die Krankenhausmortalität signifikant geringer in der restriktiven Gruppe (Hebert 1999). Anzumerken ist, dass viele herzkranken Patienten behandelnde Ärzte hatten, die den Einschluss der Patienten in die Studie ablehnten, und die Patienten nach elektivem herzchirurgischen Eingriff ausgeschlossen wurden

(Hebert 1999). In einer Post-hoc-Analyse aller beatmeter Patienten der TRICC-Studie konnte gezeigt werden, dass die Transfusionsstrategie auch keinen Einfluss auf das Weaning dieser Patienten hatte (Hebert 2001).

Diese Studie markierte den Wendepunkt im Transfusionsverhalten in kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Bestätigt wurden die Ergebnisse indirekt durch die randomisierte und kontrollierte RELIEVE-Studie (Walsh 2013). Hier wurden 100 kritisch kranke Patienten, mit einem Alter > 55 Jahre, also jener Subgruppe von Patienten die in der TRICC-Studie zumindest keinen Nachteil einer liberalen Transfusionsstrategie aufwies, randomisiert zu einem restriktiven (Hb < 7 g/dL) oder liberalen (Hb < 9 g/dL) Transfusionstrigger (Walsh 2013). Hierbei konnte die Transfusionsrate um 21,6% in der restriktiven Gruppe reduziert werden und es fand sich kein Unterschied in der Anzahl an Ventilatorfreien Tagen, Organversagen oder kardiovaskulären Komplikationen (Walsh 2013). Zudem wies die liberale Gruppe einen Trend zu einer erhöhten 180-Tage-Mortalität auf (37% versus 55%, $p = 0,073$) (Walsh 2013).

1.2.3.1 Transfusionstrigger und Akutes Koronarsyndrom

Das Sauerstoffangebot (DO_2) ist das Produkt aus Blutfluss und Sauerstoffgehalt. In einer tierexperimenteller Arbeit an Hunden ist der Blutfluss im Myokardium bei einem Hämatokrit von 12% dreifach größer als bei einem Hämatokrit von 45% (Fan 1980). Dies ist als Kompensationsmechanismus zu verstehen, der es möglich macht, dass das Sauerstoffangebot bei Hunden bis zu einem Hämatokrit von 12% nahezu konstant bleibt (Fan 1980). Das Myokardium weist bereits im Ruhezustand eine hohe Sauerstoffextraktion auf, ohne messbaren Anstieg im Ischämiezustand (Levy 1993). Bei Anämie oder Ischämie kommt es zu einem dramatischen Abfall des Sauerstoffgehalts im Myokardium, der nicht kompensiert werden kann.

Die Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten nach den aktuellen Leitlinien bei einem Hämoglobin unter 8g/dL transfundiert werden (Napolitano 2009,

Retter 2013). In einer RCT an 45 Patienten mit AMI zeigte die liberale Transfusionsstrategie (Hämoglobin unter 10g/dL) aber ein erhöhtes Risiko für Krankenhausmortalität, ebenso wie für ein Rezidiv des Myokardinfarktes und eine neue oder zunehmende Herzinsuffizienz (38% vs 13%, $p = 0.046$) (Cooper 2011).

1.2.3.2 Transfusionstrigger und herzchirurgische Eingriffe

In der TRICC-Studie wurden die Patienten mit elektivem kardiochirurgischem Eingriff ausgeschlossen (Hebert 1999). In der Metaanalyse von 5 randomisierten und kontrollierten Studien (RCT) an kardiochirurgischen Patienten war das zusammengelegte Quotenverhältnis für Mortalität der liberalen versus restriktiven Transfusionsstrategie 0,70 mit einem p-Wert von 0,06 (Patel 2015). In der TITRe2-Studie ergab sich eine signifikant geringere Mortalität von 2,6% in der liberalen Gruppe gegen 4,2% in der restriktiven Gruppe nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen (Murphy 2015). Dementsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien ein $Hb < 8$ g/dL als Transfusionstrigger in diesem Patientenkollektiv (Carson 2016).

1.2.3.3 Transfusionstrigger und Weaningerfolg

Die Transfusion soll nach den britischen Leitlinien für die kritisch erkrankten Erwachsenen zwecks des Weanings bei einem Hämoglobinwert über 7g/dL nicht eingesetzt werden (Retter 2013). D.h. alleine zum Zwecke der Beatmungsentwöhnung wird keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten empfohlen. In der Post-hoc-Analyse der TRICC-Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in dem Weaningerfolg oder der Beatmungsdauer zwischen der restriktiven und der liberalen Gruppe (Hebert 2001). Weiter zeigte sich bei den Patienten mit länger als 7 Tage Beatmungsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Beatmungsdauer zwischen der

restriktiven ($16,3 \pm 7,8$ Tage) und der liberalen Gruppe ($15,9 \pm 7,8$ Tage), $p = 0,61$. (Hebert 2001).

In der Deutschen S2k-Leitlinie "Prolongiertes Weaning" werden pathophysiologische Überlegungen zum Einfluss von Anämie auf den Weaningprozess der nur spärlich vorhandenen Evidenz bezüglich des Stellenwertes von Transfusionen im Weaning gegenübergestellt, ohne dass es zu einem Konsens der beteiligten Experten bezüglich des Transfusionstriggers kam (Schönhofer 2014). Dementsprechend wurde hierzu auch keine Empfehlung ausgesprochen (Schönhofer 2014).

1.2.3.4 Transfusionstrigger und kardiovaskuläre Erkrankung

In einer Metaanalyse von 11 RCT mit kardiovaskulären kritisch kranken Patienten lag kein signifikanter Unterschied in der 30-Tage-Mortalität zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsstrategie vor (Docherty 2017). Die Patienten in der restriktiven Gruppe hatten jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom (Docherty 2017).

Die Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder entsprechenden Risikofaktoren, die sich nach einer Hüftfraktur einer Operation unterzogen haben, wurden entweder zu einer restriktiven ($Hb < 8$ g/dL) oder liberalen ($Hb < 10$ g/dL) Transfusionsstrategie randomisiert und über 3,1 Jahre (IQR 2,4–4,1 Jahre) beobachtet (Carson 2015). Die Mortalität unterschied sich zwischen der restriktiven und der liberalen Transfusionsstrategie nicht ($p=0,21$) (Carson 2015).

1.2.3.5 Transfusionstrigger und schwere Sepsis

In der kontrollierten TRISS-Studie, fand sich nach Randomisierung von Patienten mit septischem Schock zu einer restriktiven (Hb < 7 g/dL) oder liberalen (Hb < 9 g/dL) Transfusionsstrategie kein signifikanter Unterschied in der 90-Tage-Mortalität, zudem konnte die Transfusionsrate in der restriktiven Gruppe um 50% reduziert werden (Holst 2014). Die Arbeit von Dupuis et al. konnte im Jahre 2017 dieses Ergebnis bestätigen. In der Metaanalyse von 12 Observationsstudien mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wurde eine kumulative OR für Mortalität bei 1,1 ($p = 0,03$) ermittelt, was für die restriktive Strategie spricht (Dupuis 2017). Die Datenlage untermauert die restriktive Transfusion bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock.

1.2.3.6 Transfusionstrigger und andere Subgruppen

Die Patienten mit akuter cerebraler Ischämie sollten liberal mit dem Trigger von 9 g/dL transfundiert werden (Retter 2013).

Bei älteren Patienten nach operativer Versorgung von Hüftgelenksfrakturen zeigte sich eine signifikant geringere Mortalität in der liberalen Gruppe verglichen mit der restriktiven Gruppe (Foss 2009). Berücksichtigt man zusätzlich die Ergebnisse der FOCUS-Studie (Carson 2015), kann zumindest keine Empfehlung gegen eine liberale Transfusionsstrategie ausgesprochen werden.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Mit der hier vorgelegten Arbeit sollten die Transfusionsdaten unseres Patientenkollektivs im Präweaning-, Weaning- und Postweaningzeitraum erfasst werden. Weiter sollte der Weaningerfolg, die Weaningkategorie und die Krankenhausmortalität bei tracheotomierten Patienten im prolongierten Weaning im spezialisierten Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe geklärt werden. Die Infektionen mit ihrem Fokus und ihren Erregern und die nicht-infektiösen Komplikationen sollten ebenfalls erfasst werden.

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Auswirkung der Transfusion auf die wesentlichen Endpunkte im Rahmen der prolongierten Entwöhnung. Eine Korrelation mit Weaningversagen, Krankenhausmortalität und Infektionen sollte überprüft werden.

Mit dieser Arbeit sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Korreliert die Anämie während der prolongierten Entwöhnung mit der Transfusion, dem Weaningversagen, der Krankenhausmortalität, den Infektionen oder den nicht-infektiösen Komplikationen?
2. Korrelieren die Transfusionen mit dem Weaningversagen, der Krankenhausmortalität und der Weaningdauer?
3. Korreliert die Transfusion mit den Infektionen beziehungsweise mit der Zeit bis zur Entstehung der ersten Infektion?

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Kohorte unserer Studie besteht aus allen Patienten, die im Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe von Dezember 2011 bis Dezember 2016 aufgenommen wurden (Ghiani 2019) und deren Weaningprozess hier auch abgeschlossen wurde. Die Übernahme der Patienten erfolgte sowohl von der hauseigenen Intensivstation als auch von auswärtigen Kliniken. Die Tracheotomie erfolgte immer bereits auf der zuverlegenden Intensivstation, bei Verlegung bestand eine meist 24-stündige invasive Beatmung. Sie erfüllten die Kriterien des prolongierten Weanings (Boles 2007). Sie hatten keine Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen und waren nicht sediert. In der Klinik besteht die Möglichkeit der intermittierenden Hämodialyse, sodass auch Patienten mit akuter und persistierender Niereninsuffizienz oder vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz aufgenommen werden konnten. Das Kollektiv war gemischt internistisch-chirurgisch.

14 Patienten mussten ausgeschlossen werden (Ghiani 2019), weil sie bereits vor der zur Langzeitbeatmung führenden akuten Erkrankung über ein Tracheostoma verfügten oder weil sie während des Weaningprozesses aus dem Klinikum verlegt werden mussten und deren Weaningkategorie daher unklar blieb.

Die Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg am 10.01.2017 erteilt.

2.2 Scores

Knaus et al haben im Jahre 1985 ein Score-System entwickelt, das den Schweregrad einer kritischen Erkrankung objektivieren kann (Knaus 1985).

Dieses Score-System dient der prognostischen Stratifizierung der Patienten und wird weltweit in Studien zum Vergleich von Patientengruppen eingesetzt.

In die Berechnung des APACHE-II fließen folgende Werte ein (Knaus 1985):

Alter, Glasgow Coma Scale, Temperatur, Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Inspiratorische Sauerstofffraktion, Sauerstoffpartialdruck, Arterieller pH, Natrium im Serum, Kalium im Serum, Kreatinin im Serum, Akutes Nierenversagen, Hämatokrit, Leukozyten, Vorgeschichte einer schweren Organinsuffizienz oder Immunsuppression. Es wurde jeweils der schlechteste Wert am Aufnahmetag ausgewählt (Knaus 1985).

Charlson et al haben einen prognostischen Score erfunden, der das Ausmaß und die Schwere der Komorbidität erfasst (Charlson 1987). Der Charlson Comorbidity Index (Charlson 1987) berücksichtigt folgende Erkrankungen:

Alter, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Demenz, Chronische pulmonale Erkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, Milde Hepatopathie, Mäßige oder schwere Hepatopathie, Diabetes mellitus, Hemiplegie, Mäßige oder schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschaden, Solider Tumor, Metastatischer solider Tumor, Leukämie, Lymphom, Erworbenes Immundefektsyndrom.

2.3 Das Studienprotokoll

Die Datenerhebung erfolgte durch die Krankenhausinformationssysteme unserer Klinik. Erhoben wurde die Weaningdauer als der Zeitraum zwischen Aufnahme im Weaningzentrum und Weaningabschluss, die Weaningkategorie, die Dekanülierung oder den Verzicht auf Dekanülierung, die Dauer der Spontanatmungsphasen nach Abschluss des Weaningprozesses, die Notwendigkeit einer Heimsauerstofftherapie zum Entlassungszeitpunkt sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Weiter wurde die Mortalität im

Krankenhaus und der kardialbedingte Tod im Krankenhaus erfasst. Alle in der Weaningperiode bestimmte Hämoglobinwerte sowie die Transfusionen mit den zugehörigen Prätransfusionshämoglobinwerten jedes einzelnen Patienten wurden erfasst.

In der Intensivmedizin wird der Weaningerfolg als die Entwöhnung von der Beatmung ohne den Bedarf für ihre Wiederaufnahme in den nächsten 48 bis 72 Stunden definiert (MacIntyre 2001). In unserer Studie wurde ein Zeitfenster von 72 Stunden gewählt (Ghiani 2019). Als Weaningabschluss der Kategorie 3a wurde der letzte Tag der Beatmung dokumentiert. Als Abschluss der Kategorie 3b der Tag, an dem aufgrund der ventilatorischen Kapazität eine Dekanülierung mit Wechsel auf eine nicht-invasive Beatmung (NIV) möglich gewesen wäre. Dies ist nicht immer gleichbedeutend mit dem Zeitpunkt der Dekanülierung. Als Abschluss der Kategorie 3c entweder der Tag des Todes oder der letzte Tag des Weaningprozesses mit Überleitung in eine invasive Heimbeatmung (definiert durch den behandelnden Arzt).

Als Prä-Weaning-Phase wurde der Zeitraum zwischen Intubation und Aufnahme in unserem Weaningzentrum definiert. Dieser Zeitraum wurde in der Studie auch als Vorbehandlung bezeichnet. Wir dokumentierten die Art der Tracheotomie (dilatativ oder chirurgisch), die Dauer dieser Vorbehandlung und wenn der Patient auf einer der Intensivstationen unseres Krankenhauses behandelt wurde, konnten wir auch die Hämoglobinwerte und die Transfusionen mit den entsprechenden Prätransfusions-hämoglobinwerten erfassen. Als Beatmungsdauer wurde der Zeitraum zwischen Intubation und Weaningabschluss definiert.

Als Postweaning-Periode wurde der Zeitraum vom Weaningabschluss bis zu der Entlassung des Patienten vom Krankenhaus definiert. Die Transfusionen mit den entsprechenden Prätransfusionshämoglobinwerten und alle Hämoglobinwerte wurden hier ebenfalls erfasst.

Bei den Transfusionen wurde zwischen Episoden und Anzahl der Erythrozytenkonzentrate differenziert. Die Indikation zur Transfusion wurde jeweils vom behandelnden Arzt gestellt. Das retrospektive Design ermöglichte

kein Transfusionsprotokoll und keine Intervention. Alle Erythrozytenkonzentrate der Blutbank von Robert-Bosch-Krankenhaus waren leukozytendepletiert. Es wurde das Konservierungsmittel SAG-M verwendet. Das Alter der Erythrozytenkonzentrate war mindestens 1 Woche bis maximal 5 Wochen.

Die Infektionen wurden nur während der Weaningperiode erfasst. Damit die vor der Aufnahme entstandenen Infektionen ausgeschlossen werden konnten, wurden die Infektionen der ersten 48 Stunden nicht dokumentiert (Ghiani 2019). Vor dem gleichen Hintergrund wurden die Infektionen 48 Stunden nach dem Weaningabschluss miterfasst (Ghiani 2019). Die Definition der nosokomialen Infektionen je nach Fokus erfolgte nach Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Horan 2008). Die Zeit bis zu der ersten Infektion beinhaltet den Zeitraum zwischen Aufnahme im Weaningzentrum und Datum der ersten Infektion.

Außerdem wurden die nicht-infektiösen Komplikationen in der Weaningperiode erfasst. Darunter wurde das akute Nierenversagen nach der Leitlinie von KDIGO (Kellum 2013) und das akute Koronarsyndrom nach der ESC-Leitlinie (Roffi 2016) definiert. Weiter wurden als nicht infektiösen Komplikationen Lungenembolien, die gastrointestinalen Blutungen, akute Blutungen anderer Ursachen und das delirante Syndrom erfasst.

Zusätzlich wurden die Dysphagie bei Aufnahme im Weaningzentrum, durch modified Evan's blue dye test diagnostiziert (Belafsky 2003).

2.4 Statistische Auswertung

Die kontinuierlichen Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung und die kategorischen als Anzahl und Prozent beschrieben.

Die Patientencharakteristika waren Alter, Geschlecht, BMI, Eiweiss bei Aufnahme, Albumin bei Aufnahme, Aufnahmemähämoglobin, Apache-II Score, CCI und Raucherstatus (aktiver Raucher, Ex-Raucher, Nie-Raucher). Der Apache-II-

Score wurde sowohl kontinuierlich als auch kategorisch (\leq / >20 Punkte) untersucht.

Die transfusionsrelevanten Daten waren Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, die Transfusion von TK oder FFP, chronische Anämie, GI-Blutung und Blutung anderer Ursache.

Die Endpunkte waren die Weaningkategorie, die Krankenhausmortalität, die Infektionen und die nicht-infektiösen Komplikationen.

Zur Erfassung unabhängiger Korrelationen wurden logistische Regressionen durchgeföhrt. Die univariaten Regressionsanalysen untersuchten das Verhältnis zwischen den Patientencharakteristika, den transfusionsrelevanten Daten, Weaningdauer und COPD und den Endpunkten. Die Parameter mit einem P-Wert von $\leq 0,05$ in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse übernommen und weiter untersucht.

Mittels der Cox-Regressionenanalyse wurde das Verhältnis der Transfusion mit dem Zeitpunkt der ersten Infektion untersucht. Der prognostische Wert des Aufnahmehämoglobins für die Krankenhausmortalität wurde mit einer Grenzwertoptimierungskurve dargestellt. Der Chi-Quadrat Test und der exakte Fisher-Test wurden zum Vergleich von zwei Gruppen mit kategorischen Parametern eingesetzt. Der T-Test wurde zur Untersuchung von Unterschieden bei kontinuierlichen Parametern zwischen zwei Gruppen eingesetzt. Mittels des Kolmogorow- Smirnow- Tests (KS-Test) wurde die Verteilung der Zeit zwischen letzter Transfusion und erster Infektion im Weaning-Zeitraum untersucht. In allen Tests wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Die Patientencharakteristika

Die demographischen Daten der 378 Patienten werden in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Das durchschnittliche Alter betrug 69 Jahre (Ghiani 2019). 149 Patienten, d.h. 39,4 Prozent der Population, waren Frauen (Ghiani 2019). Der durchschnittliche BMI lag bei 27 kg/m² (Ghiani 2019). Das Hämoglobin bei der Aufnahme betrug durchschnittlich 89,99 g/l (Ghiani 2019). Die aktiven Raucher waren 58 (15,3%), die Ex-Raucher 107 (28,3%) und die Nieraucher 213 (56,3%) (Ghiani 2019).

Charakteristikum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	69	12
BMI (kg/m ²)	27	7
Eiweiss (g/dl)	6,0	0,9
Albumin (mg/dl)	2,0	0,5
Aufnahmehämoglobin (g/l)	90,0	12,7
APACHE-II	16,2	5,0
CCI	6,2	2,6

Tabelle 1. Die Patientencharakteristika der 378 Patienten (Ghiani 2019).

Abkürzungen: Körpermasseindex (BMI), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II), Charlson Comorbidity Index (CCI).

Die Komorbiditäten der Patienten werden in Tabelle 2 aufgeführt. 27,3% der Patienten litten an einer COPD (Ghiani 2019). Die Lungenfunktionen zur spirometrischen Schweregradeinteilung der COPD wurden entweder nach

Dekanülierung am Ende des Weaningprozesses durchgeführt oder, falls vorhanden, anhand der medizinischen Aufzeichnungen erfasst. Die Gruppe der kardial erkrankten Patienten betrug 42,3% der Population. Die Patienten hatten entweder eine bekannte KHK (auf Basis eines in der Vergangenheit durchgeführten Linksherzkatheters) oder eine reduzierte LV-Funktion in der durchgeführten Echokardiographie beziehungsweise unmittelbar vor dem Weaning und als Ursache der Langzeitbeatmung stattgehabten kardiochirurgischen Eingriff. Eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-5 hatten 23,5% der Patienten (Ghiani 2019).

Diagnose	Anzahl (n)	Prozent (%)
COPD	103	27,3
-- <i>FEV1 über 50%</i>	19	30,1
-- <i>FEV1 30-50%</i>	29	46
-- <i>FEV1 unter 30%</i>	16	25,4
Neuromuskuläre Erkrankung	21	5,6
ILD	21	5,6
Thorakal-restriktive Erkrankung	8	2,1
OSAS	53	14
OHS	29	7,6
Kardiale Erkrankung	160	42,3
-- <i>KHK</i>	113	29,9
-- <i>Systolische Linksventrikuläre Insuffizienz</i>	82	21,7

-- <i>Herzchirurgische Operation</i>	61	16,1
Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3 bis 5	89	23,5
Hämodialyse bei Aufnahme	37	9,8
Vorbestehende Chronische Niereninsuffizienz Stadium 5D	7	1,9
Hepatopathie	22	5,8
-- <i>Leberzirrhose</i>	19	5
-- <i>Chronische Virushepatitis</i>	1	0,3
-- <i>SC CIP</i>	2	0,5
Diabetes mellitus	114	30,2
Aktive Tumorerkrankung	39	10,3
-- <i>Bronchialkarzinom</i>	20	5,3
-- <i>Hämatologische Neoplasie</i>	9	2,4
-- <i>Prostatacarcinom</i>	1	0,3
-- <i>Tumor im HNO- Bereich</i>	2	0,5
-- <i>Tumor im GI-Trakt</i>	3	0,8
-- <i>Andere</i>	4	1
Immunsuppression	49	13
-- <i>Prednisolon über 20mg/d über 4 Wochen</i>	27	7,1

-- Chemotherapie in den letzten 3 Monaten	17	4,5
-- Zn Organtransplantation	2	0,5
-- HIV Infektion Stadium C	1	0,3
-- Splenektomie	1	0,3
-- Hämatologische Neoplasie	1	0,3
Chronische Anämie	59	15,6
-- renale Ursache	48	12,7
-- hämatologische Neoplasie	7	1,9
-- Substratmangel (Eisen, Vitamin B12, Folsäure)	4	1,1

Tabelle 2. Die Tabellarische Übersicht der Komorbiditäten (Ghiani 2019).
Abkürzungen: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Forcierte Einsekunden-volumenkapazität (FEV1), Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS), Koronare Herzerkrankung (KHK), Sklerosierende Cholangiitis bei kritisch-erkrankten Patienten (SC CIP), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO), Magen-Darm-Trakt (GI-Trakt), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV).

Die Ursachen der Akuten Respiratorischen Insuffizienz werden in der Tabelle 3 präsentiert. Die führende Ursache war die Pneumonie mit 31% und an zweiter Stelle lag die Operation mit 24,9% (Ghiani 2019). An dritter Stelle waren die Patienten mit akuter Exacerbation und einer COPD mit 9,5% (Ghiani 2019).

Ursache der ARI	Anzahl (n)	Prozent (%)
Pneumonie	117	31

Sepsis	33	8,7
ARDS ohne Infektion	7	1,9
AE COPD	36	9,5
AE Asthma bronchiale	2	0,5
Hydropische Dekompensation	10	2,7
Operation	94	24,9
OHS	7	1,9
Kardiopulmonale Reanimation	31	8,2
Akutes Koronarsyndrom	2	0,5
ZNS-Ereignis	3	0,8
Trauma	9	2,4
Andere	27	7,1

Tabelle 3. Die Tabellarische Übersicht der Ursachen der ARI, die zur Langzeitbeatmung führte (Ghiani 2019).

Abkürzungen: Akute respiratorische Insuffizienz (ARI), Akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Obesitas-Hypoventilations-syndrom (OHS), Zentralnervensystem (ZNS).

3.2 Transfusionsdaten

In der folgenden Tabelle sieht man den Mittelwert des Hämoglobins zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankenhausaufenthaltes. Der Mittelwert des Hämoglobins bei Entlassung vom Krankenhaus ist 10g/l höher als der Mittelwert des Hämoglobins bei Aufnahme im Weaningzentrum.

	Hämoglobin bei Aufnahme	Mittelwert Hämoglobin im Weaning-Zeitraum	Medianes Hämoglobin im Weaning-Zeitraum	Mittelwert Hämoglobin im Postweaning-Zeitraum	Hämoglobin bei Entlassung vom Krankenhaus
Mittelwert (g/L)	89,9	93,1	93,1	97,9	99,5
Standardabweichung (g/L)	12,7	9,7	10,1	12,0	13,9

Tabelle 4. Mittelwert des Hämoglobins (g/L) zu verschiedenen Zeitpunkten (Ghani 2019).

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte nach Ermessen des behandelten Arztes. In der Abbildung 1 sieht man, dass der Mittelwert des Prätransfusionshämoglobins im Weaning-Zeitraum 75,2 g/l betrug (Ghani 2019).

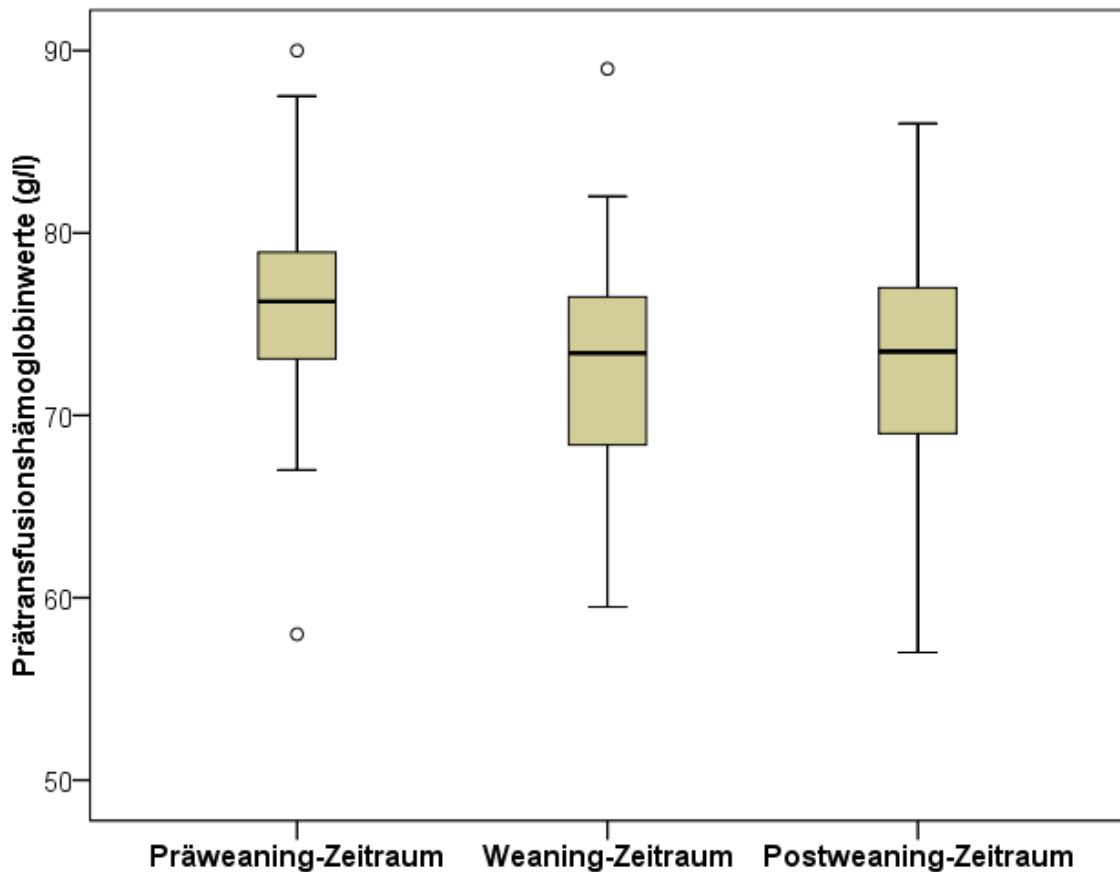


Abbildung 1. Box-Plot der Prätransfusionshämoglobinwerte im Präweaning-Zeitraum bei den 185 transfundierten Patienten, der Prätransfusionshämoglobinwerte im Weaning-Zeitraum bei den 168 transfundierten Patienten und der Prätransfusionshämoglobinwerte im Postweaning-Zeitraum bei den 85 transfundierten Patienten.

Der Mittelwert der Prätransfusions-Hämoglobine lag in der Präweaning-Periode bei 77,4 (\pm 5,5) g/l, in der Weaning-Periode bei 75,2 (\pm 5,2) g/l und in der Postweaning-Periode 75,2 (\pm 6,2) g/l (Ghiani 2019). In der folgenden Tabelle unterscheiden sich die Prätransfusionshämoglobinwerte im Weaning-Zeitraum zwischen Patienten mit und ohne kardiale Erkrankung.

	Alle	Mit kardialer Erkrankung	Ohne kardiale Erkrankung
Mittelwert (g/l)	75,2	78,1	73,2
Standard-abweichung (g/l)	5,2	4,9	4,5

Tabelle 5. Die Prätransfusionshämoglobinwerte im Weaning-Zeitraum in dem gesamten Kollektiv (n= 378) und in den Subgruppen mit (n= 161) und ohne (n= 217) kardiale Erkrankung (Ghiani 2019).

Abkürzungen: Hämoglobin (Hb)

Während des Präweaning-Zeitraums betrug die Anzahl der Konzentrate pro Transfusion im Mittel 1,8 ($\pm 0,6$).

Während des Weanings betrug die Anzahl der Konzentrate pro Transfusion im Mittel 1,6 ($\pm 0,5$).

Während des Postweaning-Zeitraums betrug die Anzahl der Konzentrate pro Transfusion im Mittel 1,7 ($\pm 0,8$).

Nachfolgend wird die Anzahl der transfundierten Patienten pro Zeitraum aufgeführt. 168 Patienten, d.h. 44,4% der Population, wurden während des prolongierten Weanings transfundiert (Diagramm 1). Ein Patient im prolongierten Weaning hatte im Mittel 1,0 ($\pm 1,6$) Transfusionsepisoden und im Mittel 1,5 ($\pm 2,9$) Konzentrate.

Transfusion	Anzahl der Patienten (n)	Prozent des Gesamtkollektivs (%)

Erythrozytenkonzentrate im Präweaning- Zeitraum	185	48,9
Thrombozytenkonzentrate/ FFP im Präweaning- Zeitraum	43	11,4
Erythrozytenkonzentrate im Weaning- Zeitraum	168	44,4
Thrombozytenkonzentrate/ FFP im Weaning- Zeitraum	8	2,1
Erythrozytenkonzentrate im Postweaning- Zeitraum	85	22,5

Tabelle 6. Transfusion im Präweaning-, Weaning- und Postweaning-Zeitraum. Es wird die Anzahl der transfundierten Patienten und das Prozent der Gesamtpopulation aufgelistet. Bei 138 Patienten (36,5% der Population) waren die Transfusionsdaten im Präweaning- Zeitraum nicht bekannt.
Abkürzung: Gefrorenes Frischplasma (FFP).

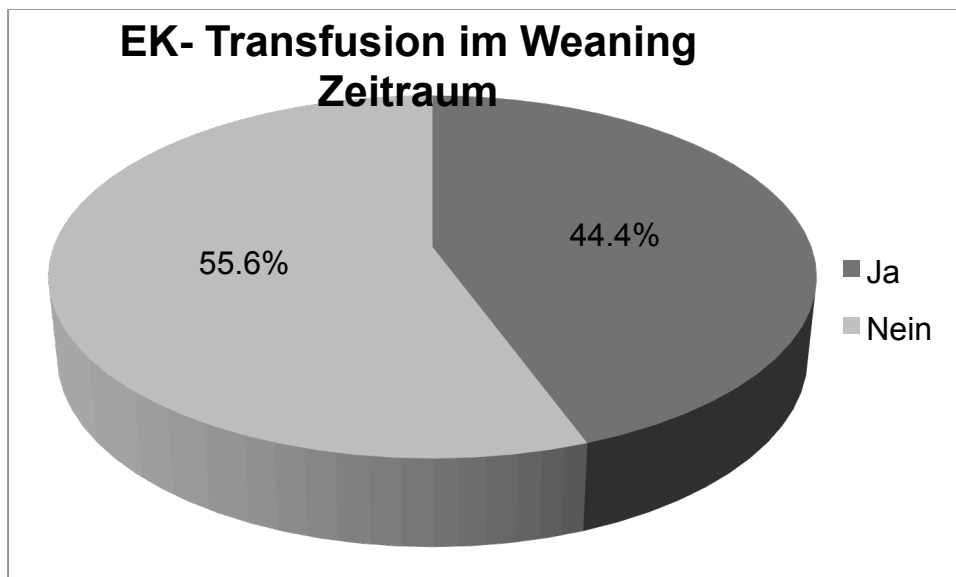


Abbildung 2. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Weaning-Zeitraum. Ja bei 44,4% und Nein bei 55,6% der Patienten.
Abkürzung: Erythrozytenkonzentrat (EK).

3.3 Weaningkategorie

Das Ergebnis zum Weaningende, definiert anhand der S2k-Leitlinie der DGP (Schönhofer 2014), wurde bei den 378 Patienten erfasst. Das Weaning war bei 264 Patienten erfolgreich (d.h. 69,8% des Kollektivs) und bei 114 Patienten erfolglos (d.h. 30,2%) (Ghiani 2019).

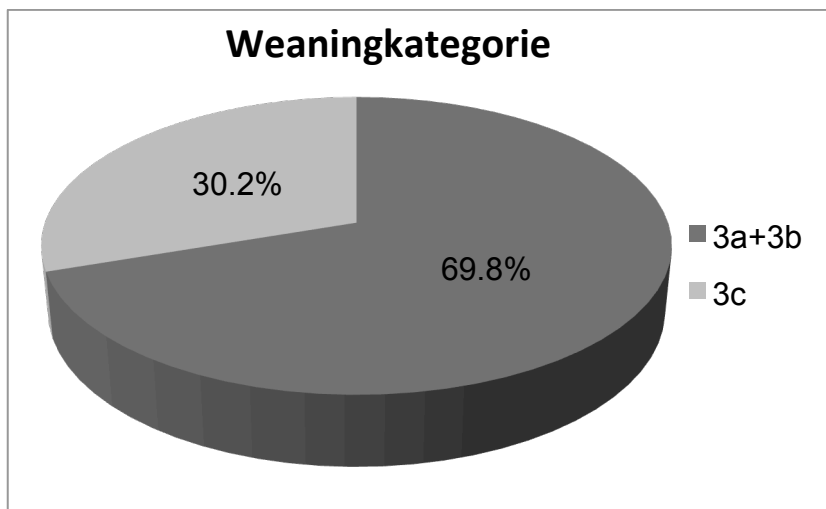


Abbildung 3. Erfolgreiches und erfolgloses Weaning (Ghiani 2019). 69,8% der Patienten wurden erfolgreich entwöhnt. Dies entspricht den Weaningkategorien 3a oder 3b. Das Weaningversagen beziehungsweise Weaningkategorie 3c betrifft 30,2% der Patienten.

Von den 191 Patienten der Kategorie 3a wurde die Trachealkanüle bei 59 Patienten belassen und bei 132 Patienten entfernt. Die Kategorie 3b verfügt über 73 Patienten. 13 von den 114 Patienten der Kategorie 3c sind am Respirator verstorben und 102 hatten am Ende der prolongierten Entwöhnung eine invasive Beatmung.

Weaningkategorie	Anzahl (n)	Prozent (%)
Erfolgreich	264	69,8
Kategorie 3a	191	50,5
<i>-Mit Trachealkanüle</i>	59	15,6
<i>-Ohne Trachealkanüle</i>	132	34,9
Kategorie 3b	73	19,3
Erfolglos , Kategorie 3c	114	30,2
<i>-Überlebt</i>	102	27
<i>-Verstorben</i>	13	3,4

Tabelle 7. Weaningkategorie (Ghani 2019)

Das Entlassungsziel der Patienten aus dem Krankenhaus, d.h. am Ende des Aufenthaltes, wird nachfolgend aufgelistet. 38 (10,1%) Patienten sind verstorben, 161 (42,6%) wurden in eine Rehabilitationsklinik verlegt, 46 (12,2%) wurden in ein Beatmungspflegeheim entlassen und 38 (10,1%) wurden in ein normales Pflegeheim ohne Beatmungsmöglichkeit entlassen. 28 (7,4%) Patienten wurden zu Hause mit 24-Stunden-Intensivpflegedienst versorgt, 35 (9,3%) wurden in eine andere Abteilung oder Krankenhaus verlegt, 30 (7,9%)

Patienten konnten nach Hause entlassen werden und 2 (0,5%) Patienten wurden in ein anderes Weaningzentrum verlegt.

Entlassungsziel	Anzahl (n)	Prozent (%)
Rehabilitation	161	42,6
Beatmungspflegeheim	46	12,2
Pflegeheim (ohne Beatmung)	38	10,1
24-Stunden Intensivpflegedienst	28	7,4
Akutklinik	35	9,3
Zuhause	30	7,9
anderes Weaningzentrum	2	0,5

Tabelle 8. Entlassungsziel

Die Weaningdauer betrug im Mittel 23,0 Tage ($\pm 16,2$) und die Beatmungsdauer 51,4 Tage ($\pm 26,8$) (Ghiani 2019). Die Krankenhausmortalität betrug 11,9% (Ghiani 2019).

Beatmungsdaten	Mittelwert	Standardabweichung
Weaningdauer in Tagen	23,0	16,2

Beatmungsdauer in Tagen	51,4	26,8
Spontanatmungsstunden pro Tag bei den Überlebten	18,1	7,6

Tabelle 9. Die Beatmungsdaten zum Weaningende (Ghiani 2019).

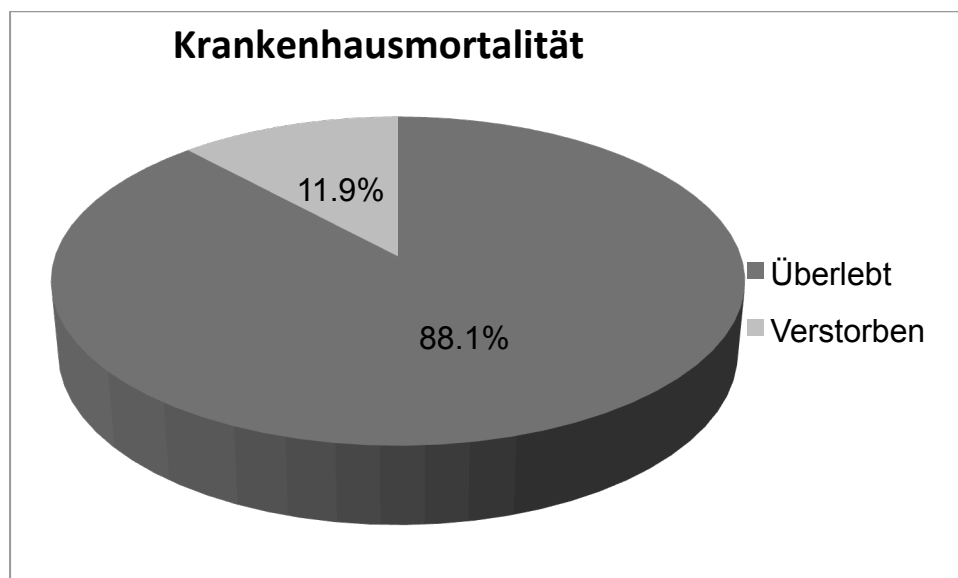


Abbildung 4. Krankenhausmortalität (Ghiani 2019). Überlebt 88,1% und verstorben 11,9% der Patienten.

3.4 Infektiöse Komplikationen

41,8% der Patienten entwickelten eine Infektion (Diagramm 4) (Ghiani 2019). Es traten insgesamt 210 Infektionen auf (Ghiani 2019). In der Tabelle 12 sieht man den Fokus der Infektionen und die jeweilige Häufigkeit. Bei 94,3% der Patienten mit Infektion ist ein Erregernachweis gelungen. Von den 149 Patienten hatten 24 Patienten einen multiresistenten Erreger (MRE).

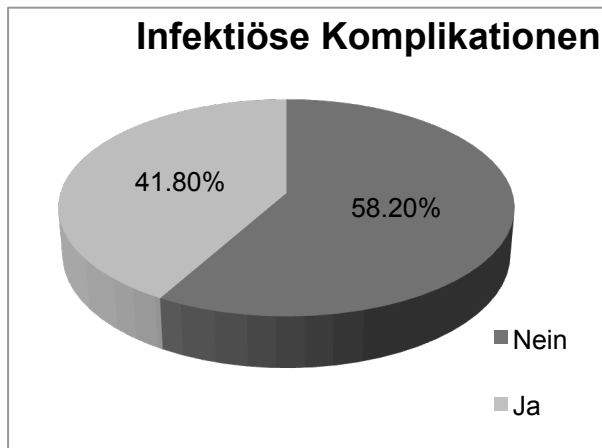


Abbildung 5. Nosokomiale Infektionen im Weaning-Zeitraum (Ghiani 2019)

Infektionsfokus	Anzahl (n)	Prozent (%)
Infektionen	210	100
VAP	24	11,4
VAT	48	22,9
HWI	61	29,0
Gastroenteritis	32	15,2
CLABSI	22	10,5
Wundinfektion bei Dekubitus	7	3,3
Andere Infektionen	16	7,6

Tabelle 10. Fokus der Infektionen (Ghiani 2019).

Abkürzungen: Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), Ventilator-assoziierte

Tracheobronchitis (VAT), Harnwegsinfektion (HWI), Zentralkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (CLABSI).

In der Tabelle 14 werden die Erreger mit ihrer jeweiligen Anzahl aufgeführt. Der häufigste Erreger war *Pseudomonas aeruginosa*. An zweiter Stelle steht *Escherichia coli* und an dritter Stelle *Staphylococcus aureus*.

Mikroorganismen	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Gram positiv		
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	10,5
<i>Enterococcus faecium</i>	15	6,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	5,0
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	10	4,2
<i>Clostridium difficile</i>	29	12,2
Gram negativ		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47	19,7
<i>Escherichia coli</i>	26	10,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	5,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	6,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	2,1
<i>Serratia marcescens</i>	7	2,9
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,4

Acinetobacter baumannii	4	1,7
Stenotrophomonas maltophilia	6	2,5
Proteus mirabilis	7	2,9
Candida spp	5	2,1
Andere	11	4,6
Summe	238	100

Tabelle 11. Erreger der Infektionen im Weaning-Zeitraum (Ghiani 2019).

Nachfolgend werden die Multiresistenten Erreger (MRE), die eine Infektion im Weaning-Zeitraum verursacht haben, in einer Tabelle aufgelistet. Es gab 24 Patienten mit klinisch relevanten MRE. 4 von den 24 Patienten hatten 2 verschiedene MRE, somit insgesamt 28 MRE in der Population.

MRE	Anzahl (n)	Prozent (%)
3 MRGN	6	21
4 MRGN	4	14
AmpC	8	28
MRSA	4	14
VRE	0	0
MRSE	6	21
Summe	28	100

Tabelle 12. Multiresistente Erreger der Infektionen im Weaning-Zeitraum (Ghani 2019). Abkürzungen: multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN), Klasse C β -Laktamase (AmpC), Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter *Enterococcus* (VRE), Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

3.5 Nicht-infektiöse Komplikationen

121 der 378 Patienten (32%) erlitten während des Weanings nicht-infektiöse Komplikationen. In der Tabelle 15 sieht man diese Komplikationen mit der jeweiligen Häufigkeit aufgelistet.

Nicht-infektiöse Komplikationen	Anzahl (n)	Prozent (%)
AKI	54	14,3
-- <i>AKIN Stadium 1</i>	39	10,3
-- <i>AKIN Stadium 2</i>	12	3,2
-- <i>AKIN Stadium 3</i>	3	0,8
-- <i>Passagere Hämodialyse</i>	0	0
Akutes Koronarsyndrom	5	1,3
Lungenarterienembolie	3	0,8
Gastrointestinale Blutung	12	3,2

Akute Blutung anderer Ursache	9	2,4
Delir	61	16,1
Summe	378	100

Tabelle 13. Die nicht-infektiösen Komplikationen im Weaning-Zeitraum (Ghani 2019).

Abkürzungen: Akutes Nierenversagen (AKI), Stadieneinteilung nach Acute Kidney Injury Network (AKIN).

3.6 Einfluss der Anämie auf die Transfusion, das Weaningversagen, die Krankenhausmortalität, die Infektionen und die nicht-infektiösen Komplikationen

Es wurde eine multivariate lineare Regression durchgeführt um den Zusammenhang zwischen Hämoglobin bei Aufnahme in unserem Weaningzentrum (HbA) beziehungsweise dem Median des Hämoglobins und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Weaningperiode zu untersuchen. Das HbA ergab eine OR von 0,937 ($p < 0,001$) und das HbM eine OR von 0,952 ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis belegt, dass der Hämoglobinwert in der klinischen Praxis das wichtigste Kriterium für die Transfusion aufweist.

Der Einfluss des medianen Hämoglobins im Weaning-Zeitraum auf die von uns gewählten Endpunkte wurde untersucht. Das mediane Hämoglobin jedes Patienten während des Weaning wurde berechnet. Zuerst wurden die Quartile ermittelt. Die erste Klasse ($n= 100$) lag zwischen 73 und 86 g/L (Minimum-Quartil 1). Die zweite Klasse ($n= 105$) lag zwischen 86,5 und 91,5 g/L (Quartil 1-Median). Die dritte Klasse ($n= 78$) lag zwischen 92 und 98,5 g/L (Median-Quartil 3). Die vierte Klasse ($n= 95$) lag zwischen 99 und 130 g/L (Quartil 3-Maximum).

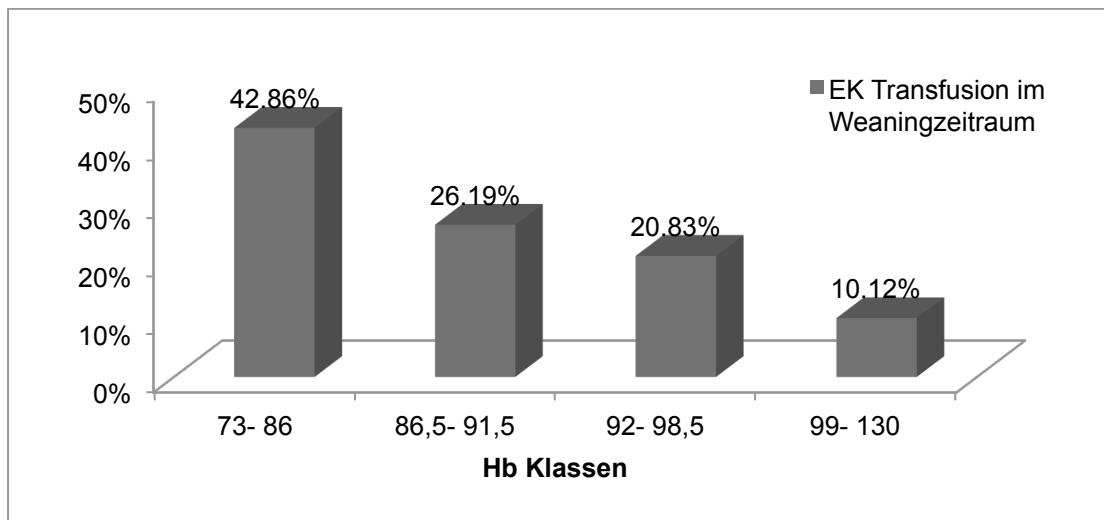


Abbildung 6. Box-Plot der Transfusion im Weaning-Zeitraum in den 4 Hämoglobinklassen.

Abkürzungen: Erythrozytenkonzentrat (EK), Hämoglobin (Hb).

Die Korrelation der vier Klassen mit Parametern der chronischen Erkrankung wurde untersucht. Das Serum-Eiweiss korrelierte hingegen signifikant (p-Wert = 0,001), mit Nachweis einer Korrelation in den Paaren 1-4 (p-Wert = 0,001), 2-4 (p-Wert = 0,01) und 3-4 (p-Wert = 0,067). Der Apache-II-Score (p-Wert = 0,01) korrelierte signifikant, mit Nachweis einer Korrelation in den Paaren 1-4 (p-Wert = 0,036) und 2-4 (p-Wert = 0,013). Das Albumin (p-Wert = 0,001) ergab sich ebenfalls als korrelierend, mit Nachweis einer Korrelation in den Paaren 1-4 (p-Wert = 0,012) und 2-4 (p-Wert = 0,001). Der CCI-Score korrelierte auch (p-Wert = 0,022), mit Nachweis einer Korrelation in dem Paar 2-4 (p-Wert = 0,041). Somit besteht eine Korrelation des Hämoglobins mit dem Apache-II-Score, dem CCI-Score, dem Eiweiss und dem Albumin. Das Hämoglobin korreliert mit Parametern der chronischen Erkrankung.

Nachfolgend wird dargestellt, dass nur die Klassen 1 und 4 einen signifikanten Unterschied bezüglich des erfolglosen Outcomes haben.

Erfolgloses Weaning		OR	p- Wert
	Hb Klassen		0,017
	Hb Klassen (1-4)	2,517	0,004
	Hb Klassen (2-4)	1,514	0,220
	Hb Klassen (3-4)	1,175	0,637

Tabelle 14. Univariate logistische Regression mit dem Einfluss der Hämoglobin-Klassen auf das Weaningversagen (3c).

Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Hämoglobin (Hb).

Nach der Adjustierung ergab sich der Unterschied als statistisch nicht signifikant.

Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, zeigen alle Paare der Hämoglobinklassen in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied bezüglich der Krankenhausmortalität.

Krankenhausmortalität		OR	p- Wert
	Hb Klassen		0,042
	Hb Klasse (1-4)	6,213	0,005
	Hb Klasse (2-4)	5,189	0,012
	Hb Klasse (3-4)	4,386	0,026

Tabelle 15. Univariate logistische Regression der Krankenhausmortalität bezüglich der Hämoglobinklassen.

Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Hämoglobin (Hb).

Nach der Adjustierung ergab sich der Unterschied als statistisch nicht signifikant.

Der Einfluss der Hämoglobinklassen auf die nosokomialen Infektionen wurde mit Hilfe der univariaten logistischen Regression untersucht. Es resultierte keine Korrelation.

Infektiöse Komplikationen		OR	p- Wert
	Hb Klassen		0,457
	Hb Klassen (1-4)	1,565	0,127
	Hb Klassen (2-4)	1,376	0,291
	Hb Klassen (3-4)	1,176	0,588

Tabelle 16. Univariate logistische Regression der nosokomialen Infektionen bezüglich der Hämoglobinklassen.

Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Hämoglobin (Hb).

Die Hämoglobinklassen korrelierten ebenfalls nicht mit dem Auftreten nicht-infektiöser Komplikationen.

Nicht-infektiöse Komplikationen		p- Wert	OR
	Hb Klassen	0,584	
	Hb Klassen (1-4)	0,448	1,261
	Hb Klassen (2-4)	0,563	0,828
	Hb Klassen (3-4)	0,677	1,138

Tabelle 17. Univariate logistische Regression der nicht-infektiösen Komplikationen bezüglich der Hämoglobinklassen.
 Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Hämoglobin (Hb).

3.7 Transfusionen und Weaningversagen

Es wurde eine Analyse des Weaningversagen bezüglich der Transfusionen durchgeführt. Es erfolgte die Adjustierung auf die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Body-mass-index, Eiweiss bei Aufnahme, Albumin bei Aufnahme, APACHE-II, Aufnahmeglobin, Charlson-Comorbidity-index, Raucherstatus), Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und Gefrorenem Frischplasma, Chronische Anämie, Gastrointestinale Blutung, Akute Blutung anderer Ursache, Weaningdauer und COPD. Die Transfusion zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem erfolglosen Weaning.

Erfolgles Weaning	OR Vor der Adjustierung	p- Wert	OR nach der Adjustierung	p- Wert
EK Transfusion im Weaning-Zeitraum	1,689	0,020	-	Nicht signifikant

Tabelle 18. Univariate und multiple logistische Regression des erfolglosen Weaning (Ghiani 2019). Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Erythrozytenkonzentrat (EK).

3.8 Korrelation der Anämie und der Transfusionen mit der Krankenhausmortalität

Eine Analyse der Krankenhausmortalität wurde bezüglich des Aufnahmehämoglobins und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Weaning-Zeitraum durchgeführt. Es erfolgte die Adjustierung für die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Body-mass-Index, Eiweiss bei Aufnahme, Albumin bei Aufnahme, APACHE-II, Charlson-Comorbidity Index, Raucherstatus), Weaningdauer, Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und Gefrorenem Frischplasma, Chronische Anämie, Gastrointestinale Blutung und Blutung anderer Ursache und COPD.

Krankenhausmortalität	OR Vor der Adjustierung	p- Wert	OR nach der Adjustierung	p- Wert
EK Transfusion im Weaning- Zeitraum	3,168	0,001	2,050	0,052
Aufnahmehämoglobin	0,947	0,001	0,956	0,010

Tabelle 19. Univariate und multiple logistische Regression der Krankenhausmortalität (Ghani 2019). Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Erythrozytenkonzentrat (EK).

Des Weiteren stellte sich die Frage, ob es einen Wendepunkt des Aufnahmehämoglobins gab, der mit einer hohen Krankenhausmortalität verbunden ist. In der ROC-Kurve (p- Wert < 0,001 , AUC = 0,670 >0,5) fand sich das Aufnahmehämoglobin 86,5g/l mit einer Sensitivität von 73,3% und einer Spezifität von 59,2% als möglicher Wendepunkt. Der positive prädiktive Wert

lag lediglich bei 19,5% und der negative prädiktive Wert bei 94,3%. Daraus folgt, dass die Patienten mit Aufnahmehämoglobin über 86,5g/l während des Aufenthaltes am ehesten nicht versterben werden.

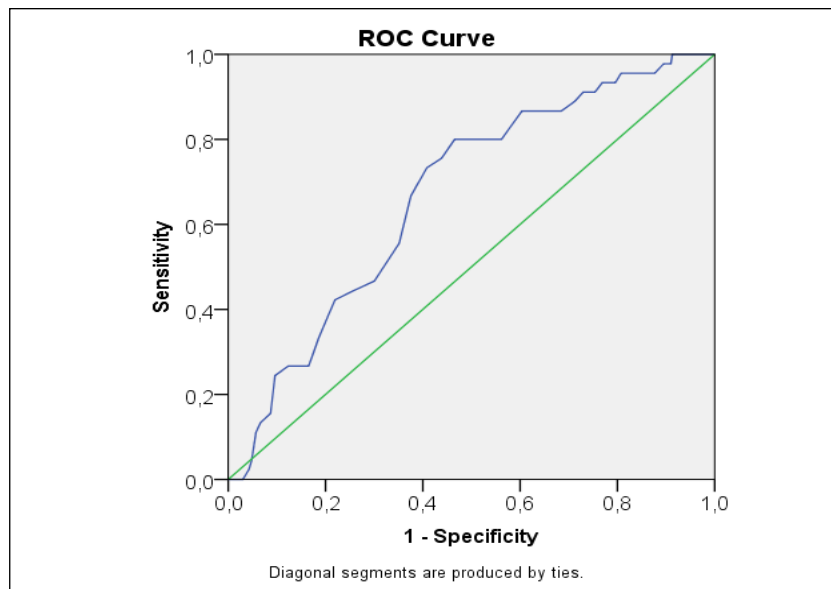


Abbildung 7. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) bzw. Grenzwertoptimierungskurve zur Darstellung der Vorhersagekraft des Aufnahmehämoglobins für die Krankenhausmortalität.

Eine Subgruppe der Krankenhausmortalität war die kardiale Todesursache. In der folgenden Tabelle wird die Häufigkeit des kardialen Todes dargestellt.

	Anzahl (n)	Prozent (%) der Gesamt-population	Prozent (%) der verstorbenen Patienten
Andere Ursache	35	9,3	77,8
Kardiale Ursache	10	2,6	22,2
Gesamt	45	11,9	100,0

Tabelle 20. Die Krankenhausmortalität kardialer und nicht-kardialer Ursache.

3.9 Korrelation der Transfusion mit der Weaningdauer

Es wurde die Korrelation der Transfusion mit der Weaningdauer evaluiert. Nach der Adjustierung auf die Patientencharakteristika (Apache-II, CCI, Alter, BMI, Eiweiss, Albumin, Aufnahmehämoglobin, Geschlecht, Raucherstatus), die transfusionsrelevanten Daten und COPD zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der Transfusion mit der Weaningdauer, d.h. mehr Transfusionen bei längerer Weaningdauer.

Weaningdauer	β Vor der Adjustierung	p- Wert	β nach der Adjustierung	p- Wert
EK Transfusion Im Weaning- Zeitraum	12,378	<0,001	12,386	<0,001

Tabelle 21. Univariate und multiple lineare Regression bezüglich der Weaningdauer (Ghiani 2019). Abkürzungen: Erythrozytenkonzentrat (EK).

3.10 Korrelation der Transfusion mit Infektionen

Wir untersuchten eine mögliche Korrelation der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit den Infektionen. Es wurde auf die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Eiweiss, Albumin, APACHE-II, Aufnahmehämoglobin, CCI, Raucherstatus), Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und Gefrorenem Frischplasma, Chronische Anämie, Gastrointestinale Blutung, akute Blutung anderer Ursache, Weaningdauer und

COPD adjustiert. Die multivariate logistische Regression der Infektionen im Hinblick auf die Transfusion ergab keine statistische Signifikanz.

Infektionen	OR Vor der Adjustierung	p- Wert	OR nach der Adjustie- rung	p- Wert
EK Transfusion im Weaning- Zeitraum	2,522	< 0,001	-	Nicht signifi- kant

Tabelle 22. Multiple logistische Regression bezüglich der Infektionen (Ghani 2019). Abkürzungen: Quotenverhältnis (OR), Erythrozytenkonzentrat (EK).

Das folgende Säulendiagramm stellt die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Weaning-Zeitraum und die Anzahl der Infektionen dar.

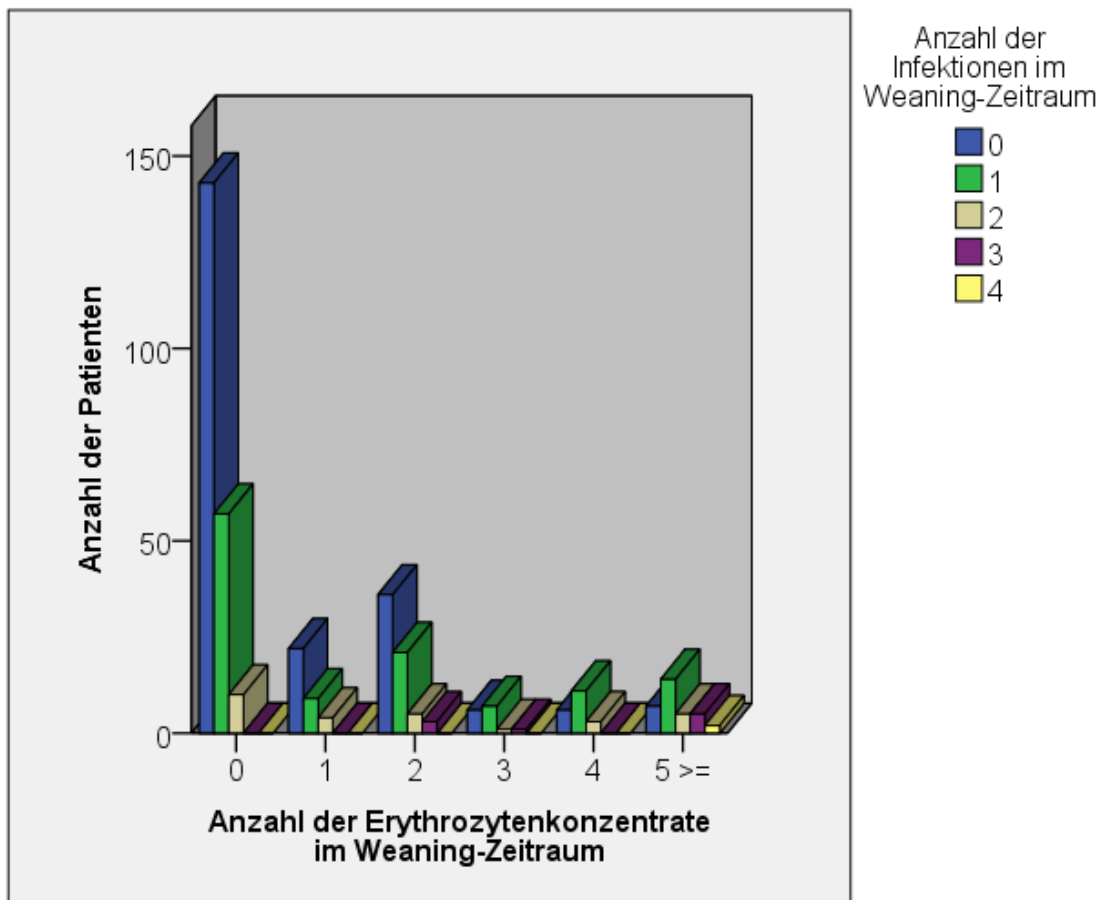


Abbildung 8. Säulendiagramm mit der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Weaning-Zeitraum und der Anzahl der Infektionen.

Eine Korrelationsanalyse zwischen Anzahl von Erythrozytenkonzentraten im Weaning-Zeitraum und Anzahl der Infektionen wurde durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war positiv, $r = 0,352$ (p -Wert $< 0,001$).

Anzahl der EK im Weaning-Zeitraum und Anzahl der Infektionen im Weaning-Zeitraum		
	Infektionen im Weaning-Zeitraum	Gesamt

			0	1	2	3	4	
EK im Weaning-Zeitraum	0	Anzahl (n)	143	57	10	0	0	210
		Prozent (%) der EK	68,1	27,1	4,8	0	0	100
	1	Anzahl (n)	22	9	4	0	0	35
		Prozent (%) der EK	62,9	25,7	11,4	0	0	100
	2	Anzahl (n)	36	21	5	3	0	65
		Prozent (%) der EK	55,4	32,3	7,7	4,6	0	100
	3	Anzahl (n)	6	7	1	1	0	15
		Prozent (%) der EK	40	46,7	6,7	6,7	0	100
	4	Anzahl (n)	6	11	3	0	0	20
		Prozent (%) der EK	30	55	15	0	0	100
	5 >=	Anzahl (n)	7	14	5	5	2	33
		Prozent (%) der EK	21,2	42,4	15,2	15,2	6,1	100
Gesamt		Anzahl (n)	220	119	28	9	2	378
		Prozent (%) der EK	58,2	31,5	7,4	2,4	0,5	100

Tabelle 23. Übersicht der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate und der Infektionen im Weaning-Zeitraum

Abkürzungen: Erythrozytenkonzentrat (EK).

	Zeit bis zur 1. Infektion	Vorbehandlung plus Zeit bis zur 1. Infektion
Mittelwert (Tage)	14,7	43,0
Standardabweichung (Tage)	11,4	23,8

Tabelle 24. Tabellarische Übersicht der Zeit bis zu der ersten Infektion und der Zeit von der Intubation bis zu der ersten Infektion im Weaning-Zeitraum.

Der Zusammenhang zwischen Transfusion und der Zeit bis zur ersten Infektion im Weaning-Zeitraum wurde mit der Cox-Regression analysiert. Wir untersuchten, ob die transfundierten Patienten rascher eine Infektion entwickelten. Wir betrachteten nur die Patienten, die auf unseren Intensivstationen behandelt wurden, weil ihre Präweaning-Transfusionsdaten vorlagen. Die univariate Analyse der Zeit bis zur ersten Infektion bezüglich der Transfusion zeigte sich signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,973 (p-Wert = 0,046). Die Rückwärtselimination mit den Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Eiweiss, Albumin, Aufnahmegämoglobin, Raucherstatus, CCI und Apache-II), transfusionsrelevanten Daten und COPD ergab nur die Transfusion als unabhängigen Risikofaktor mit einer HR von 0,965 (p-Wert = 0,001), d.h. die Transfusion verkürzt signifikant die Zeit bis zur ersten Infektion.

In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der Zeit zwischen der letzten Transfusion und der ersten Infektion im Weaning-Zeitraum zu entnehmen. Ein Kolmogorow- Smirnow- Test (KS-Test) wurde zur Abklärung der Verteilung dieser Zeit durchgeführt. Es wurde eine Normalverteilung nachgewiesen (p-Wert < 0,001).

Zeit zwischen letzter Transfusion und erster Infektion	Tage
Mittelwert	15,3
Standardabweichung	11,1
Minimum	3
Maximum	54

Tabelle 25. Die Zeit zwischen letzter Transfusion und erster Infektion folgt der Normalverteilung (p - Wert < 0,001).

Interessanterweise lag der minimale Wert bei 3 Tagen. Dies zeigt, dass die Effekte der Transfusion frühestens nach 3 Tagen klinisch relevant werden.

4. Diskussion

4.1 Das prolongierte Weaning

4.1.1 Das Kollektiv der prolongiert beatmeten Patienten

Unsere Population war im Durchschnitt 69 (± 12) Jahre alt und überwiegend Männer mit 60,6% (Ghiani 2019). In einer Vergleichsstudie waren die Patienten in den Jahren 2011 bis 2015 72 (IQR 23 – 89) Jahre alt und überwiegend Männer mit 66,5 % (Müller-Heinrich 2017). In einer anderen Studie lag das mediane Alter bei 70 (IQR 63–76) Jahren und der Anteil an Männern bei 62% (Barchfeld 2014). Diese Ergebnisse sind mit unserer Studie vereinbar.

Die häufigste Ursache der akuten respiratorischen Insuffizienz war die Pneumonie mit 31% und es folgte die postoperative ARI mit 24,9% (Ghiani 2019). Die akute Exacerbation einer COPD als Ursache der ARI lag bei 9,5% (Ghiani 2019). Eine Sepsis lag bei 8,7% und kardiopulmonale Reanimation bei 8,2% (Ghiani 2019). In einer Vergleichsstudie war die akute Exacerbation der COPD mit 27% die häufigste Ursache der akuten respiratorischen Insuffizienz (Schönhofer 2016). Es folgte die Pneumonie mit 22,7% und die postoperative ARI mit 16,8% (Schönhofer 2016). Eine Sepsis lag bei 6,9% vor (Schönhofer 2016). Es ist zu erkennen, dass in unserer Studie die akut exacerbierte COPD weniger häufig auftrat. Die Pneumonie und die postoperative ARI betrafen mehr als die Hälfte unserer Patienten.

Eine COPD als Vorerkrankung lag bei 27,3% der Patienten vor, ein OHS bei 7,6% und eine neuromuskuläre Erkrankung bei 5,6% (Ghiani 2019). Die kardiale Erkrankung betraf 42,3% der Patienten, die KHK 29,9% der Gesamtpopulation, die reduzierte LV-Pumpfunktion 21,7% und eine aktuelle Herzoperation 16,1% (Ghiani 2019). Eine chronische Niereninsuffizienz war bei 23,5% des Kollektivs bekannt (Ghiani 2019). Eine thorakal-restriktive Erkrankung betraf 2,1% der Patienten, eine ILD 5,6%, eine aktive Malignität 10,3% und eine

Immunsuppression 13% (Ghiani 2019). Bei der Weannet Study Group hingegen wurde eine COPD in 58,3% beschrieben (Schönhofer 2016). Eine KHK lag in 36,4% vor, eine Niereninsuffizienz in 33,6%, eine hämatoonkologische Erkrankung in 15,4%, eine thorako-restriktive Erkrankung in 6,6%, eine neuromuskuläre Erkrankung in 6%, eine ILD in 5,5% und eine Immunsuppression in 1,3% (Schönhofer 2016). Im Vergleich lag die COPD in unserer Studie weniger häufig vor und die Immunsuppression deutlich häufiger. Dies ist schon auf die Erfassung der Immunsuppression im Präweaning-Zeitraum in unserer Studie und auf den relativ hohen Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie in den letzten drei Monaten zurückzuführen.

4.1.2 Die Weaningkategorie

Die Erfolgsrate für prolongiertes Weaning erreichte 69,8% (Ghiani 2019). Die vollständige Entwöhnung von der Beatmung lag bei 50,5% und die Umstellung auf nicht-invasive Beatmung war bei 19,3% möglich (Ghiani 2019). Ein erfolgloses Weaning wurde bei 30,2% der Fälle dokumentiert (Ghiani 2019). Bei 27% der Patienten war eine invasive Beatmung weiterhin erforderlich (Ghiani 2019). Bei Barchfeld et al im Jahre 2014 fand sich eine vergleichbare Häufigkeitsverteilung mit erfolgreichem Weaning in 71,1% der Fälle. Die Kategorie 3a betraf 41,2% und die Kategorie 3b 29,9% der Fälle (Barchfeld et al 2014). Schönhofer et al beschrieben im Jahre 2016 eine Weaningkategorie 3a bei 42,8% der Patienten in 36 zertifizierten Weaningzentren des Weannets. Die Kategorie 3b lag bei 19,4%, d.h. vergleichbar mit unserem Ergebnis (Schönhofer 2016).

Des Weiteren wurden in einem spezialisiertem Weaningzentrum im Vereinigten Königreich 38,2% der Patienten vollständig vom Respirator entwöhnt, während 25,9% der Patienten eine nicht-invasive Beatmung benötigten (Bonnici 2016). Die im Vergleich niedrigere Häufigkeit der vollständigen Entwöhnung liegt in der Studie von Bonnici et al eher an dem höheren Anteil an Patienten mit

neuromuskulärer oder thorakal-restriktiver Erkrankung, d.h. 39,7% (Bonnici 2016).

In den Jahren 2011-2015 hatten im Weaningzentrum Greifswald 22,6% der Patienten ein erfolgloses Weaning (Müller-Heinrich 2017). Im Vergleich dazu hatte unsere Weaning-Kategorie 3c eine relativ höhere Rate. Dies könnte teilweise durch den höheren Anteil an COPD-Patienten in der Klinik Schillerhöhe (27,3% versus 25,8%) erklärt werden, weil die COPD einen wichtigen unabhängigen Risikofaktor für erfolgloses Weaning darstellt.

Pilcher et al haben im Jahre 2005 ein Weaningversagen bei 35,3% der Patienten publiziert. Allerdings bezieht sich diese Rate auf den Zeitraum zwischen Januar 1997 und Dezember 2000 (Pilcher 2005).

Das klinische Syndrom der chronisch kritischen Erkrankung wurde von Nelson im Jahre 2010 beschrieben. Es besteht hauptsächlich aus der prolongierten Abhängigkeit vom Respirator und aus einer Vielfalt von Charakteristika wie Polyneuropathie, Anasarka, Abnahme der pulsierenden Sekretion der anterioren hypophysären Hormonen und Infektionsanfälligkeit oft mit multiresistenten Erregern und Delir (Nelson 2010).

Es wurde eine Weaningdauer von 23,0 (\pm 16,2) Tagen berechnet (Ghiani 2019). Unsere Entwöhnungsdauer deckt sich mit der Studie von Schönhofer et al, die eine Entwöhnungsdauer von 21 (IQR 12–35) Tagen demonstriert haben (Schönhofer 2016). Die Weaningdauer betrug in der Studie von Barchfeld im Jahre 2014 10,4 (\pm 8,3) Tage. Man sieht, dass diese Patienten schon im ersten Spontanatmungsversuch 247 ± 288 Minuten am T-Stück spontan geatmet hatten und das diskontinuierliche Weaning mit diesen Spontanatmungsstunden begonnen wurde (Barchfeld 2014). In unserem Kollektiv wurde das diskontinuierliche Weaning bei den meisten Patienten von Anfang an begonnen. Weiter waren 30% dieser Patienten unter NIV hyperkapnisch (Barchfeld 2014). Im Gegensatz zu diesem Vorgehen versuchten wir die täglichen Beatmungsstunden der Patienten schrittweise unter normokapnischen Blutgasen zu reduzieren, was unsere Weaningdauer verlängerte. Diese zwei

Unterschiede könnten die längere Weaningdauer in unserer Studie erklären. In einer Vergleichsstudie lag eine Weaningdauer von 31 (IQR 20- 51) Tagen vor (Müller Heinrich 2017). Das beschriebene Weaningkonzept ähnelte unserem, aber der Apache-II-Score war mit 24 (± 6) deutlich höher (Müller Heinrich 2017). Unsere kürzere Weaningdauer war eher mit einem geringeren Schweregrad der Erkrankung vergesellschaftet.

4.1.3 Die Infektionen im Weaning-Zeitraum

41,8% der Patienten erlitten eine infektiöse Komplikation (Ghiani 2019). Die 210 Infektionen wurden nach Infektfokus sortiert (Ghiani 2019). In 11,4% der Fälle lag eine Ventilator-assoziierte Pneumonie vor, in 22,4% eine Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis, in 13,8% eine Clostridium difficile-Colitis und in 10,5% eine Zentralkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Ghiani 2019). In der Arbeit von Bickenbach et al erlitten 51,3% der Weaningpatienten einer interdisziplinären Weaningseinheit eine neuauftretene Infektion (Bickenbach 2016). Im Vergleich zu unserer Studie waren die Infektionsraten etwas höher. Eine Pneumonie wurde in 32,6% der Patienten dokumentiert, eine Blutstrominfektion in 7,3% der Patienten und eine Clostridium difficile-Colitis in 6% der Patienten (Bickenbach 2016). In der Studie von Bickenbach et al wurde nicht zwischen Pneumonie und Tracheobronchitis differenziert. Die unteren Atemwege waren wie in unserer Studie der häufigste Infektionsfokus. Ein direkter Vergleich der Häufigkeitsverteilung mit unserer Studie wäre erschwert, weil dort andere Definitionskriterien für die Infektionen verwendet wurden und sich die Prozentzahl auf die Gesamtpopulation bezieht.

4.1.4 Die Anämie im prolongierten Weaning

Der Mittelwert des Hämoglobins bei Entlassung vom Krankenhaus war 10g/l höher als der Mittelwert des Hämoglobins bei Aufnahme im Weaningzentrum.

Der Mittelwert des Hämoglobins im Postweaning-Zeitraum ist 4,8g/l höher als der Mittelwert des Hämoglobins im Weaning-Zeitraum. Das niedrige Hämoglobin im Weaning-Zeitraum ist hauptsächlich auf die Anämie der kritischen Erkrankung zurückzuführen. Die Verbesserung der kritischen Erkrankung führt gleichfalls zu dem Anstieg des Hämoglobins.

Das Hämoglobin am 30. Tag des prolongierten Weanings war im Kollektiv von Lai et al im Jahre 2013 95 (14) g/l. Dieser Wert wurde in unserer Studie nicht erhoben, aber ist etwas höher als unserer Mittelwert im Weaning-Zeitraum.

4.1.5 Die Transfusion im prolongierten Weaning

Die Population dieser Arbeit befand sich im prolongierten Weaning. Die Verlegung auf unsere Weaningstation setzte eine gewisse klinische Stabilität voraus. Der Apache-II-Score war im Durchschnitt 16,2 ($\pm 5,0$) Punkte und das Aufnahmehämoglobin 90,0 ($\pm 12,7$) g/l (Ghani 2019). Im Vergleich dazu lag das Aufnahmehämoglobin und der Apache-II-Score in der CRIT-Studie in einem höheren Bereich (Corwin 2004). Bei 4.892 Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen der Vereinigten Staaten lag der Apache-II-Score bei 19.7 (± 8.2) Punkte und das Aufnahmehämoglobin bei 110 (± 24) g/l (Corwin 2004). Auf zehn schottischen allgemeinen Intensivstationen mit 1.023 Patienten zeigte sich ein Apache-II-Score von 19.8 (± 7.7) und ein medianes Aufnahmehämoglobin von 105 g/l (IQR = 90–124 g/l) (Walsh 2005). Somit handelte es sich bei unseren Patienten im prolongiertem Weaning um einen niedrigeren Schweregrad und um eine ausgeprägtere Anämie als bei den Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung auf der Intensivstation. Die Patienten im prolongierten Weaning weisen ein spezielles Kollektiv auf, das prinzipiell gesondert bezüglich des optimalen Transfusionstriggers untersucht werden soll.

Carson et al haben im Jahre 2017 empfohlen, dass die Entscheidung für eine Transfusion nicht nur anhand des Hämoglobins, sondern auch des

hämodynamischen Status, der Symptome und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen wird. Es sollte ein Erythrozytenkonzentrat pro Transfusionsepisode verabreicht werden, außer der Patient blutet aktiv, und die Gabe eines zusätzlichen Konzentrates sollte nach Hämoglobinkontrolle und klinischer Kontrolle erfolgen (Carson 2017). In unserer retrospektiven Studie wurde jeweils lediglich das Hämoglobin dokumentiert. In einer künftigen Arbeit sollten zusätzlich wichtige klinischen Informationen wie z.B. Dyspnoe dokumentiert werden, die die Indikation zur Transfusion unterstützen. Im Weaning-Zeitraum ergaben sich im Durchschnitt 1,0 ($\pm 1,6$) Transfusionsepisoden pro Patient aber 1,5 ($\pm 2,9$) Erythrozytenkonzentrate pro Patient. Während des Weanings betrug die Anzahl der Konzentrate pro Transfusion im Mittel 1,6 ($\pm 0,5$). Man kann erkennen, dass in knapp der Hälfte der Transfusionen zwei statt ein Konzentrat transfundiert wurde. Dies muss man als leichte Abweichung von der aktuellen Leitlinie sehen.

Die Amerikanische Gesellschaft von Blutbanken (AABB) empfiehlt den Transfusionstrigger von 70g/l für die hospitalisierten, hämodynamisch stabilen Erwachsenen, inklusive kritisch-kranker Patienten (Carson 2016). Für die Patienten nach orthopädischer, herzchirurgischer Operation oder mit vorbekannter kardiovaskulärer Erkrankung wird der Trigger von 80g/l empfohlen (Carson 2016). Der Mittelwert des Prätransfusionshämoglobins im Weaning-Zeitraum betrug in unserer Studie 75,2 g/l ($\pm 5,2$) (Ghani 2019). Der Anteil der Patienten mit kardialer Erkrankung war 42,3% und das Prätransfusionshämoglobin im Weaning-Zeitraum in der Subgruppe der herzkranken Patienten lag bei 78,1 ($\pm 4,9$) g/l. Das Prätransfusionshämoglobin im Weaning-Zeitraum bei den nicht-herzkranken Patienten lag im Mittel bei 73,2 ($\pm 4,5$) g/l. Diese Ergebnisse liegen nahe zu den Empfehlungen der AABB. Eine Limitation unserer Studie war, dass die orthopädischen und die vaskulären Patienten nicht als gesonderte Subgruppe dokumentiert wurden. Es besteht zunächst Bedarf an der Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien, die den optimalen Transfusionstrigger bei mehreren wichtigen Subgruppen klären. Man hat in den vergangenen Jahren in der Transfusionsmedizin schon gesehen, dass die Ergebnisse der RCT von den Observationsstudien relevant

abweichen können.

Im Weaning-Zeitraum wurde 44,4% der Patienten transfundiert. Im Vergleich dazu wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf der Henry Ford Health System (HFHS) Datenbank 67% der prolongiert mechanisch beatmeten Patienten mit einem Prätransfusionshämoglobin $8,2 (\pm 1,4)$ g/dl transfundiert (Zilberberg 2008). Es ergaben sich $3,2 (\pm 2,8)$ Konzentrate/Transfusionsepisode und insgesamt $9,1 (\pm 12,0)$ Konzentrate pro Patient (Zilberberg 2008). Es ist festzustellen, dass die Patienten in der Klinik Schillerhöhe restriktiver transfundiert wurden.

4.1.6 Die Krankenhausmortalität im prolongierten Weaning

Die Krankenhausmortalität betrug in unserem Kollektiv 11,9% (Ghiani 2019). Der kardialbedingte Tod lag bei 2,6%. In einer älteren Vergleichsstudie wurde eine Krankenhausmortalität von 24,3% demonstriert (Schönhofer 2002). Sie betraf die Patienten eines deutschen Weaningzentrums zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.1999 (Schönhofer 2002). In der Studie von Müller-Heinrich et al im Jahre 2017 wurde eine Krankenhausmortalität von 13,0% angegeben, d.h. gering höher als in unserer Studie. Dies lag daran, dass die Patienten einen Apache-II-Score von $24 (\pm 6)$ im Mittel hatten (Müller-Heinrich 2017). Bonnici et al haben die Krankenhausmortalität der Patienten im prolongierten Weaning bei 14,5% aufgezeigt, leider wurde der Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme nicht erfasst (Bonnici 2016). In einer anderen Vergleichsstudie wurden 144 Patienten zwischen Januar 2004 und März 2011 in einem Weaningzentrum in Ontario untersucht (Rose 2012). Die Mortalität errechnete sich bei 13% (Rose 2012). Insgesamt bewegte sich die Krankenhausmortalität unserer Patienten auf dem gleichen Niveau wie in den Vergleichsstudien.

4.2 Korrelation der Anämie und der Transfusion mit den Endpunkten

4.2.1 Anämie und Weaningkategorie

Das mediane Hämoglobin zeigte eine Korrelation mit der Weaningkategorie, wenn man die Klasse 1 mit der Klasse 4 vergleicht. Der Vergleich der ersten Klasse mit den Klassen 2 und 3 war jeweils statistisch nicht signifikant. Somit korreliert das deutlich niedrigere Hämoglobin mit dem Weaningversagen im Vergleich zu dem nur gering erniedrigtem Hämoglobin. Allerdings erwies sich das mediane Hämoglobin in der multivariaten Analyse als nicht signifikant, d.h. als abhängiger Risikofaktor für Weaningversagen.

138 Patienten im prolongierten Weaning wurden in Taiwan bezüglich des Weaningerfolgs in 30 Tagen untersucht (Lai 2013). Das letzte gemessene Hämoglobin wurde in drei Klassen eingeteilt ($Hb < 8$ g/dL, 8-10 g/dL and > 10 g/dL) (Lai 2013). Die multivariate Analyse zeigte, dass die Patienten in der Gruppe 8-10 g/dl eine OR von 3,3 für einen Weaningerfolg im Vergleich zu der Gruppe $Hb < 8$ g/dL haben (Lai 2013). Der Vergleich der ersten mit der dritten Gruppe blieb statistisch nicht signifikant (Lai 2013). Interessanterweise korrelierten die Transfusion und die COPD in der univariaten Analyse nicht mit dem Weaningerfolg (Lai 2013).

Lai et al haben das letzte gemessene Hämoglobin im Zeitraum von 30 Tagen untersucht. Hierzu ist zu sagen, dass das letzte Hämoglobin keinen prognostischen Nutzen hat und dem behandelnden Arzt im klinischen Alltag nicht wesentlich hilft. In unserer Studie korrelierte die COPD multivariat mit der Weaningkategorie. Beide Studien konnten einen positiven Effekt der Transfusion auf den Weaningerfolg nicht belegen.

Schönhofer et al publizierten im Jahre 1998 die These, dass die Transfusion bei COPD-Patienten zum Weaningerfolg führen kann. Fünf COPD-Patienten wurden in ein spezialisiertes Weaningzentrum zum prolongierten Weaning verlegt (Schönhofer 1998). Sie hatten im Mittel ein Hämoglobin von 8,7 ($\pm 0,8$) g/dl und wurden mit einem Transfusionstrigger von 12 g/dl transfundiert

(Schönhofer 1998). Alle fünf Patienten konnten erfolgreich entwöhnt werden (Schönhofer 1998). Diese Arbeit ist ein Fallbeispiel und hieraus kann keine Schlussfolgerung gezogen werden. Der Weaningserfolg in diesem Fall sollte eher auf die Verlegung in ein spezialisiertes Weaningzentrum zurückgeführt werden.

Die vorliegende Literatur und die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf, dass die Anämie eine Begleiterscheinung der chronischen Erkrankung aufweist.

4.2.2 Transfusion und Weaningdauer

Die multivariate lineare Regression der Weaningdauer ergab nur die Transfusion von Erythrozytenkonzentrate im Weaning-Zeitraum als unabhängigen Risikofaktor. Somit korrelierte die Transfusion in unserer Studie mit längerer Weaningdauer.

416 Patienten wurden nach ACVB-Operation bezüglich der postoperativen Beatmungsdauer untersucht (Vamvakas 2002). Das Volumen der Erythrozytenkonzentrate assoziierte sich in der logistischen Regression nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren mit der postoperativen Beatmungsdauer ($P=0,0312$) (Vamvakas 2002). Dieses Ergebnis unterstützt den Zusammenhang zwischen Transfusion von Erythrozytenkonzentrat und längerer Beatmungsdauer.

4.2.3 Transfusion und Weaningkategorie

In der deutschen Leitlinie für prolongiertes Weaning wurde der optimale Transfusionstrigger kontrovers diskutiert, weil keine Studien mit ausschließlich Patienten im prolongierten Weaning bis 2014 vorlagen (Schönhofer 2014). In unserer Beobachtungsstudie ergab die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat im Weaning-Zeitraum in der univariaten logistischen Regression auf das erfolglose Weaning eine OR 1,689 (p -Wert =0,02) (Ghani

2019). Hingegen erwies sie sich in der multivariaten Analyse als abhängiger Risikofaktor (Ghiani 2019). Somit hat unsere Studie einen Einfluss der Transfusion auf die Weaningkategorie nicht darlegen können. Aus pathophysiologischer Sicht führt die Transfusion bei den im prolongierten Weaning beobachteten Hämoglobinwerten nicht zu dem erwünschten Anstieg des Sauerstoffangebots wegen des Anstiegs der Blutviskosität. Unsere klinischen Daten und die pathophysiologischen Grundlagen deuten darauf, dass die Transfusion den Weaningerfolg im prolongierten Weaning nicht begünstigt.

4.2.4 Korreliert die Transfusion mit den Infektionen?

Die multivariate logistische Regressionsanalyse der Infektionen im Weaning-Zeitraum hinsichtlich der Transfusion zeigte keine statistisch signifikante Korrelation (Ghiani 2019). In dieser Analyse wurden alle Transfusionen unabhängig von dem Zeitpunkt der ersten Infektion erfasst. Hiermit ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Transfusion und Infektion mithilfe dieser Analyse eingeschränkt beurteilbar. Ergänzend wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, in der nur die Transfusion vor der ersten Infektion innerhalb des Weaning-Zeitraums erfasst wurde. Die Transfusion ergab sich als unabhängiger Risikofaktor für die Zeit bis zur ersten Infektion mit einer HR von 0,965 (p-Wert =0,001). Die Transfusion geht mit einem kürzeren Eintritt der Infektion einher.

In einer retrospektiven Studie von 5.260 Intensivpatienten mit stumpfem Trauma wurden die VAP über 7 Jahre registriert (Croce 2005). Die Transfusion zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für VAP (Croce 2005). Das im Vergleich zu unserer Studie deutlicheres Ergebnis lässt sich damit erklären, dass die Erythrozytenkonzentrate nicht leukoreduziert waren und die Transfusionsanwendung über die 7 Jahre nicht einheitlich war (Croce 2005). In der logistischen Regression wurde die Beatmungsdauer nicht hinzugenommen

(Croce 2005), während diese in unserer Analyse als wichtiger Störfaktor nachgewiesen wurde.

In einer retrospektiven Studie mit 18.965 Intensivpatienten wurde die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten als Risikofaktor für Infektionen gezeigt (Aubron 2017). Die Analyse der Transfusion von EK als zeitvariierenden Faktor hat dies nicht bestätigt (p-Wert = 0,86) (Aubron 2017). Diese Studie betont die Rolle der Beobachtungsdauer, auf die in solchen Studien stets korrigiert werden soll.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie von Murphy et al 2007, die sich mit 8.598 herzchirurgischen Patienten beschäftigt hatten, lag eine logistische Regression der Infektionen mit einer OR von 3,38 mit signifikantem p-Wert vor. Ein direkter Vergleich mit unserer Studie ist dadurch erschwert, dass die Beobachtungszeit in der Analyse nicht mitberücksichtigt wurde und die Transfusionsstrategie nicht beschrieben wurde.

Rachoin et al haben retrospektiv 2.432 Patienten einer internistisch-chirurgischen Intensivstation untersucht (Rachoin 2009). In der Gruppe der transfundierten Patienten war das Alter, der Apache-II-Score, der Einsatz und die Dauer der Kreislaufunterstützung und der Beatmung höher als in der Gruppe der nicht-transfundierten Patienten (Rachoin 2009). In der multivariaten Analyse der Infektionen erfolgte eine Adjustierung auf diese Störfaktoren und die transfundierte Gruppe zeigte eine höhere Infektionsrate und eine höhere Mortalität (Rachoin 2009). Weiter belegte die Cox-Regression eine Korrelation zwischen der Transfusion von leukodepletierten Erythrozytenkonzentraten und einem früheren Auftritt der ersten Infektion (Rachoin 2009). Diese Observationsstudie weist auf eine kausale Beziehung zwischen Transfusion und Infektion hin und stimmt mit unserer Studie überein.

In der Metaanalyse von 17 RCT mit insgesamt 7.456 Patienten wurden die liberale und die restriktive Transfusionsstrategie auf nosokomiale Infektionen analysiert (Rohde 2014). Die kumulative OR des restriktiven Transfusionsarmes für nosokomiale Infektionen betrug 0,92, aber war statistisch nicht signifikant

(Rohde 2014). Man konnte den Vorteil der restriktiven Transfusionsstrategie bezüglich der Infektionen nicht belegen.

Zwischen August 2000 und April 2001 wurde eine prospektive Observationsstudie der Transfusionsanwendung auf 284 Intensivstationen in den Vereinigten Staaten durchgeführt (Shorr 2004). Von dem Mittelwert des Prätransfusionshämoglobins 8,6 ($\pm 1,7$) g/dl ist zu entnehmen, dass die Transfusionsanwendung liberal war (Shorr 2004). Die Transfusion und die Beatmungsdauer korrelierten signifikant mit der Ventilator-assoziierten Pneumonie (Shorr 2004). In dem gleichen Kollektiv wurde die Transfusion auch als unabhängiger Risikofaktor für die Blutstrominfektion nachgewiesen (Shorr 2005). Die Studie von Shorr et al zeigte eine vergleichbare Bedeutung der Beatmungsdauer für die Entwicklung der Infektionen wie unsere Studie. Im Vergleich fand sich unser Prätransfusionshämoglobin niedriger.

In der Metaanalyse von 45 Studien mit 272.596 hospitalisierten Patienten wurde der Einfluss der Transfusion auf die Infektionen berechnet (Marik 2008). Es lag eine kumulative OR für die Infektionen von 1,8 (95% CI, 1,5–2,2) vor (Marik 2008). Diese Metaanalyse mit deutlich größerer Patientenzahl als unsere Analyse belegte ebenfalls die Auswirkung der Transfusion auf die Infektionen.

Engle et al haben internistisch-chirurgische Intensivpatienten im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie in Holland untersucht (Engle 2016). Der primäre Endpunkt war die erste bakterielle Infektion und das Transfusionsprotokoll war restriktiv (Engle 2016). In der multivariaten logistischen Regression der ersten Infektion erfolgte eine Adjustierung für den Propensitätsscore, der Trauma, Malignität, Typ der Aufnahme, Apache-IV-Score, Sepsis beinhaltete, sowie für vorausbestimmte Aufenthaltsdauer und mechanische Beatmung (Engle 2016). Die OR der Transfusion errechnete sich bei 1,977 (p-Wert $< 0,001$), während die multivariate Cox-Regression ein nicht-signifikantes Ergebnis ergab (p-Wert = 0,259) (Engle 2016). Dies ist auf die endogene Adjustierung der Cox-Regression für die Beobachtungszeit zurückzuführen. Somit wird die wesentliche Rolle der Zeitdauer für die Entstehung der ersten Infektion betont und belegt. Ebenfalls korrelierte die

Weaningdauer in unserer Studie unabhängig mit den Infektionen.

4.2.5 Korrelieren die Anämie und die Transfusion mit der Krankenhausmortalität?

Die multivariate Analyse der Krankenhausmortalität ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für das Aufnahmehäoglobin. Die Vorhersagekraft des Aufnahmehäoglobins für die Krankenhausmortalität wurde graphisch dargestellt. Der negative prädiktive Wert lag bei 94,3%. Dies bedeutet, dass die Patienten mit Aufnahmehäoglobin über 86,5g/l eine bessere Prognose aufweisen.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zeigte eine OR von 2,050 mit einem p-Wert von 0,052 (Ghani 2019). Somit besteht ein Trend für eine höhere Krankenhausmortalität.

In der Arbeit von Hollis 2016 werden die KHK- Patienten nach nicht-herzchirurgischem Eingriff in eine transfundierte Gruppe und in eine nicht-transfundierte Gruppe unterteilt. Es wurde die 30-Tage Mortalität bei niedrigstem postoperativen Hämatokrit 20-24%, 24-27% und 27-30% untersucht (Hollis 2016). Die Gruppe der transfundierten KHK-Patienten mit Nadir-Hämatokrit 20-24% hatten eine niedrigere 30-Tage-Mortalität, wenn sie einen postoperativen Herzinfarkt erlitten hatten (Hollis 2016). Die transfundierte Gruppe mit Nadir-Hämatokrit 27-30% hatte ohne postoperativen Herzinfarkt eine höhere Mortalitätsrate (Hollis 2016). Diese Arbeit unterstützt den Transfusionstrigger von 80 g/L bei den KHK-Patienten nach nicht-herzchirurgischem Eingriff mit postoperativem Herzinfarkt.

In der retrospektiven Arbeit von Zilberberg wurden 4.344 Patienten mit mindestens 96 Stunden invasiver Beatmung untersucht (Zilberberg 2008). Die Mortalität der transfundierten Gruppe war signifikant höher als diese der nicht-transfundierten Gruppe (Zilberberg 2008). Allerdings erfolgte keine Adjustierung auf den längeren Aufenthalt der transfundierten Gruppe.

4.3 Der Transfusionstrigger

Ein Wendepunkt in der Transfusionsanwendung war die TRICC-Studie von Hebert im Jahre 1999. Die restriktive Strategie konnte hiernach bei den kritisch-kranken Patienten weltweit eingesetzt werden und die nachfolgenden Transfusionsstudien wurden nach den zwei Transfusionsstrategien stratifiziert. Allerdings erlaubte diese Studie keine Schlussfolgerungen bezüglich der herzkranken oder herzchirurgischen Patienten.

Die Implementation der restriktiven Transfusionsstrategie im prolongierten Weaning beansprucht Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien, die den vorteilhaften Einsatz der restriktiven Strategie hinsichtlich der Endpunkte belegen. Unsere retrospektive monozentrische Studie signalisierte negative Effekte der Transfusion, wie den früheren Eintritt der ersten Infektion und einen Trend zu höherer Krankenhausmortalität, die sich in Vergleichstudien ebenfalls ergeben haben (Zilberberg 2008, Rachoin 2009, Corwin 2004). Diese Ergebnisse befürworten die restriktive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei den tracheotomierten, hämodynamisch stabilen Patienten, die in den zertifizierten Weaningzentren entwöhnt werden.

5. Zusammenfassung

Die prolongierte Respiratorentwöhnung betrifft die invasiv beatmeten Patienten, die schon mindestens drei erfolglose Spontanatmungsversuche hatten oder länger als sieben Tage nach dem ersten erfolglosen Spontanatmungsversuch beatmet werden. Dieses Verfahren findet in spezialisierten Weaningzentren statt. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird in der Beatmungsmedizin bei anämischen Patienten eingesetzt. Diese Arbeit beschäftigte sich mit den Auswirkungen der Transfusion und dem optimalen Transfusionstrigger.

In dem Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe wurden die Daten von 378 Patienten zwischen Dezember 2011 und Dezember 2016 in unserer retrospektiven Observationsstudie erhoben. Die Patientencharakteristika, die Morbidität, die transfusionsrelevanten Daten und mehrere Endpunkte wurden erfasst. Die Korrelation zwischen Transfusion und Endpunkten wurde analysiert.

Die klinische Stabilität bei der Aufnahme in unserem Weaningzentrum, die von Intensivstationen abweichenden Apache-II-Score und Aufnahmehämoglobin zeigen, dass die Patienten im prolongierten Weaning ein spezielles Kollektiv aufweisen und prinzipiell gesondert bezüglich des Transfusionstriggers analysiert werden sollen.

Die häufigste Ursache der akuten respiratorischen Insuffizienz war die Pneumonie mit 31% und die häufigste Vorerkrankung war die kardiale Erkrankung mit 42,3%. Der Weaningerfolg, definiert als Weaningkategorie 3a und 3b, konnte in 69,8% der Fälle erzielt werden und 50,5% aller Patienten wurden vom Respirator vollständig entwöhnt. Das Weaningversagen errechnete sich bei 30,2%. Die Weaningdauer betrug 23,0 (\pm 16,2) Tage.

41,8% der Patienten erlitten eine infektiöse Komplikation. Die häufigsten Infektionen waren die Harnwegsinfektion mit 28,1% und die Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis mit 22,4%. Die Transfusion ergab sich in der Cox-

Regressionsanalyse als der einzige unabhängige Risikofaktor für die Zeit bis zur ersten Infektion mit einer Hazard Ratio von 0,965 (p-Wert =0,001).

Im Weaning-Zeitraum wurde 44,4% der Patienten transfundiert. Es ergaben sich im Weaning-Zeitraum im Durchschnitt 1,5 ($\pm 2,9$) Erythrozytenkonzentrate pro Patient. Der Mittelwert des Prätransfusionshämoglobins im Weaning-Zeitraum betrug in unserer Studie 75,2 g/l ($\pm 5,2$). Das mediane Hämoglobin und die Transfusion zeigten keine statistisch signifikante Korrelation mit dem erfolglosen Weaning. Die Transfusion korrelierte unabhängig mit der Weaningdauer.

Die Krankenhausmortalität betrug in unserem Kollektiv 11,9% und bewegte sich auf dem gleichen Niveau wie in den Vergleichstudien. Die multivariate Analyse der Krankenhausmortalität ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für das Aufnahmehämoglobin und einen Trend für die Transfusion (OR=2,050, p-Wert=0,052). Das Aufnahmehämoglobin zeigte einen hohen negativen prädiktiven Wert für die Krankenhausmortalität.

Die Korrelation der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit dem früheren Eintritt der ersten Infektion, sowie der Trend zu höherer Krankenhausmortalität unterstützen eine restriktive Transfusionsstrategie im prolongierten Weaning. Der optimale Transfusionstrigger im prolongierten Weaning sollte das Ziel zukünftiger randomisierter kontrollierter Studien sein.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Astin R., Puthuchery Z.:
Anaemia secondary to critical illness: an unexplained phenomenon
Extreme Physiology and Medicine 2014; 3(4)
- 2 Aubron C., Flint A.W., Bailey M., Pilcher D., Cheng A.C., Hegarty C.,
Martinelli A., Reade M.C., Bellomo R., McQuilten Z.:
Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in
critically ill patients?
Critical Care 2017; 21(2)
- 3 Barchfeld T., Dellweg D., Böckling S., Conze S., Kloske K., Schürholz G.,
Figge M., Köhler D.:
Entwöhnung von der Langzeitbeatmung: Daten eines Weaningzentrums
von 2007 bis 2011
Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014; 139(11): 527-533
- 4 Bearman G.M.L., Munro C., Sessler C.N., Wenzel R.P.:
Infection Control and the Prevention of Nosocomial Infections in the
Intensive Care Unit.
**Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 27(3): 310–
324**
- 5 Belafsky PC, Blumenfeld L., Lepage A., Nahrstedt K.:
The accuracy of the modified Evan's blue dye test in predicting aspiration.
Laryngoscope 2003; 113(11): 1969-72
- 6 Bergamin F.S., Almeida J.P., Landoni G., Galas F.R.B.G., Fukushima
J.T., Fominskiy E., Park C.H.L., Osawa E.A., Diz M.P.E., Oliveira G.Q.,
Franco R.A., Nakamura R.E., Almeida E.M., Abdala E., Freire M.P., Filho
R.K., Auler J.O.C., Hajjar L.A.:
Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic
Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic
Patients Randomized Controlled Trial.
Critical Care Medicine 2017; 45(5): 766-773
- 7 Bickenbach J., Marx G., Schmoor C., Lemmen S., Marx N., Dreher M.:
Differences between prolonged weaning patients from medical and
surgical intensive care units.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2016; 60(9): 1270-1280
- 8 Boles J.M., Bion J., Connors A., Herridge M., Marsh B., Melote C., Pearl
R., Silverman H., Stanchina M., Vieillard-Baron A., Welte T.:
Weaning from mechanical ventilation.
European Respiratory Journal 2007; 29(5): 1033-1056

- 9 Bonnici D.M., Sanctuary T., Warren A., Murphy P.B., Steier J., Marino P., Pattani H., Creagh-Brown B.C., Hart N.:
Prospective observational cohort study of patients with weaning failure admitted to a specialist weaning, rehabilitation and home mechanical ventilation centre.
British Medical Journal Open 2016; 6(3)
- 10 Cain S.M.:
Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia.
Journal of Applied Physiology 1977; 42(2): 228-234
- 11 Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., Sanders D.W., Chaitman B.R., Rhoads G.G., Nemo G., Dragert K., Beaupre L., Hildebrand K., Macaulay W., Lewis C., Cook D.R., Dobbin G., Zakriya K.J., Apple F.S., Horney R.A., Magaziner J., for the FOCUS Investigators:
Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery.
New England Journal of medicine 2011; 365(26): 2453-2462
- 12 Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S., Tinmouth A.T., Marques M.B., Fung M.K., Holcomb J.B., Illoh O., Kaplan L.J., Katz L.M., Rao S.V., Roback J.D., Shander A., Tobian A.A.R., Weinstein R., McLaughlin L.G.S., Djulbegovic B., for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB:
Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline, from the AABB.
Annals of Internal Medicine 2012; 157(1): 49-58
- 13 Carson J.L., Sieber F., Cook D.R., Hoover D.R., Noveck H., Chaitman B.R., Fleisher L., Beaupre L., Macaulay W., Rhoads G.G., Paris B., Zagorin A., Sanders D.W., Zakriya K.J., Magaziner J.:
Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial
Lancet 2015; 385(9974): 1183-89
- 14 Carson J.L., Guyatt G., Heddle N.M., Grossman B.J., Cohn C.S., Fung M.K., Gernsheimer T., Holcomb J.B., Kaplan L.J., Katz L.M., Peterson N., Ramsey G., Rao S.V., Roback J.D., Shander A., Tobian A.A.R.:
Clinical Practice Guidelines From the AABB, Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage.
JAMA 2016; 316(19): 2025-2035
- 15 Carson J.L., Triulzi D.J., Ness P.M.:
Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion
New England Journal of Medicine 2017; 377(13): 1261-72
- 16 Chant C., Wilson G., Friedrich J.O.:
Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study.

Critical Care 2006; 10(5)

- 17 Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.:
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.
Journal of Chronic Diseases 1987; 40(5): 373-83
- 18 Cooper H.A., Rao S.V., Greenberg M.D., Rumsey M.P., McKenzie M., Alcorn K.W., Panza J.A.:
Conservative Versus Liberal Red Cell Transfusion in Acute Myocardial Infarction (the CRIT Randomized Pilot Study).
American Journal of Cardiology 2011; 108(8): 1108-1111
- 19 Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., Fink M.P., Levy M.M., Abraham E., MacIntyre N.R., Shabot M.M., Duh M.-S., Shapiro M.J.:
The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States.
Critical Care Medicine 2004; 32(1): 39-52
- 20 Croce M.A., Tolley E.A., Claridge J.A., Fabian T.C.:
Transfusions Result in Pulmonary Morbidity and Death after a Moderate Degree of Injury.
Journal of Trauma 2005; 59(1): 19-24
- 21 Docherty A.B., Walsh T.S.:
Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease.
Critical Care 2017; 21(61)
- 22 Dupuis C., Sonnevile R., Adrie C., Gros A., Darmon M., Bouadma L., Timsit J.-F.:
Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis.
Annals of Intensive Care 2017; 7(5)
- 23 Engele L.J., Straat M., van Rooijen I.H.M., de Vooght K.M.K., Cremer O.L., Schultz M.J., Bos L.D.J., Juffermans N.P. and MARS Consortium:
Transfusion of platelets, but not of reds blood cells, is independently associated with nosocomial infections in the critically ill.
Annals of Intensive Care 2016; 6(67)
- 24 Fan O.-C., Chen R.Y., Schuessler G.B., Chien S.:
Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog.
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 1980; 238(4): 545-522
- 25 The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task

Force: Ferraris V.A. (Chair), Brown J.R., Despotis G.J., Hammon J.W., Reece T.B., Saha S.P., Song H.K., Clough E.R.:

The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion: L.J. Shore-Lesserson, L.T. Goodnough, C.D. Mazer, A. Shander, M. Stafford-Smith, J. Waters.

The International Consortium for Evidence Based Perfusion: R.A. Baker, T.A. Dickinson, D.J. FitzGerald, D.S. Likosky, K.G. Shann:

2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines

Annals of Thoracic Surgery 2011; 91(3): 944-82

- 26 Foss N.B., Kristensen M.T., Jensen P.S., Palm H., Krasheninnikoff M., Kehlet H.:

The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery.

Transfusion 2009; 49(2): 227-234

- 27 Friese R.S., Sperry J.L., Phelan H.A., Gentilello L.M.:

The use of leukoreduced red blood cell products is associated with fewer infectious complications in trauma patients.

American Journal of Surgery 2008; 196(1): 56-61

- 28 Funk G-C., Anders S., Breyer M-K., Burghuber O.C., Edelmann G., Heindl W., Hinterholzer G., Kohansal R., Schuster R., Schwarzmaier-D'Assie A., Valentin A., Hartl S.:

Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories.

European Respiratory Journal 2010; 35(1): 88-94

- 29 Ghiani A., Sainis A., Sainis G., Neurohr C.:

Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study.

BMC Pulmonary Medicine 2019; 19(250)

- 30 Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G., Tweeddale M., Schweitzer I., Yetisir E., and the transfusion requirements in critical care investigators for the canadian critical care trials group:

A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.

New England Journal of Medicine 1999; 340(6): 409-17

- 31 Hébert P.C., Blajchman M.A., Cook D.J., Yetisir E., Wells G., Marshall J., Schweitzer I., and the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group:

Do Blood Transfusions Improve Outcomes Related to Mechanical

Ventilation?

Chest 2001; 119(6): 1850-1857

- 32 Hébert P.C., Carson J.L.:
Transfusion Threshold of 7 g per Deciliter — The New Normal.
New England Journal of Medicine 2014; 371(15): 1459-1461
- 33 Hollis R.H., Singletary B.A., McMurtrie J.T., Graham L.A., Richman J.S.,
Holcomb C.N., Itani K.M., Maddox T.M., Hawn M.T.:
Blood Transfusion and 30-Day Mortality in Patients With Coronary Artery
Disease and Anemia Following Noncardiac Surgery.
JAMA Surgery 2016; 151(2): 139-145
- 34 Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., Wernerman J., Guttormsen A.B.,
Karlsson S., Johansson P.I., Åneman A., Vang M.L., Winding R., Nebrich
L., Nibro H.L., Rasmussen B.S., Lauridsen J.R.M., Nielsen J.S., Oldner
A., Pettilä V., Cronhjort M.B., Andersen L.H., Pedersen U.G., Reiter N.,
Wiis J., White J.O., Russell L., Thornberg K.J., Hjortrup P.B., Müller R.G.,
Møller M.H., Steensen M., Tjäder I., Kilsand K., Odeberg-Wernerman S.,
Sjøbø B., Bundgaard H., Thyø M.A., Lodahl D., Mærkedahl R., Albeck C.,
Illum D., Kruse M., Winkel P., Perner A., for the TRISS Trial Group and
the Scandinavian Critical Care Trials Group:
Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic
Shock.
New England Journal of Medicine 2014; 371(15): 1381-91
- 35 Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A.:
CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection
and criteria for specific types of infections in the acute care setting.
American Journal of Infection Control 2008; 36(5): 309-32
- 36 Kaoutar B., Joly C., L'Hériteau F., Barbut F., Robert J., Denis M.,
Espinasse F., Merrer J., Doit C., Costa Y., Daumal F., Blanchard H.S.,
Eveillard M., Botherel A.H., Brücker G., Astagneau P.; French Hospital
Mortality study group.
Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiology
study.
Journal of Hospital Infection 2004; 58(4): 268-75
- 37 Kellum J.A., Lameire N., for the KDIGO AKI Guideline Work Group:
Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO
summary (Part 1).
Critical Care 2013; 17(204)
- 38 Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P.:
APACHE II: a severity of disease classification system.
Critical Care Medicine 1985; 13(10): 818-29

- 39 Lai Y.-C., Ruan S.-Y., Huang C.-T., Kuo P.-H., Yu C.-J.:
Hemoglobin Levels and Weaning Outcome of Mechanical Ventilation in Difficult-To-Wean Patients: A Retrospective Cohort Study.
PLoS ONE 2013; 8(8)
- 40 Leach R.M., Treacher D.F.:
Oxygen transport: the relation between oxygen delivery and consumption.
Thorax 1992; 47(11): 971-978
- 41 Levy P.S., Kim S.J., Eckel P.K., Chavez R., Ismail E.F., Gould S.A., Ramez Salem M., Crystal G.J.:
Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis.
American Journal of Physiology 1993; 265(1): 340-9
- 42 MacIntyre N.R., Cook D.J., Ely E.W., Epstein S.K., Fink J.B., Heffner J.E., Hess D., Hubmayer R.D., Scheinhorn D.J., Burns S., Chao D., Esteban A., Gracey D.R., Hall J., Haponik E.F., Kollef M.H., Mancebo J., Manthous C., Slutsky A.S., Stearn-Hassenpflug M., Stoller J.K.:
Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine.
Chest 2001; 120(6): 375-395
- 43 MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., Scheinhorn D., Christopher K., Muldoon S.:
Management of Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation, Report of a NAMDRRC Consensus Conference.
Chest 2005; 128(6): 3937-3954
- 44 Magnet M.F.S., Bleichroth H., Huttmann S.E., Callegari J., Schwarz S.B., Schmoor C., Windisch W., Storre J.H.:
Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheotomised patients: a retrospective analysis.
Journal of Intensive Care 2018; 6(67)
- 45 Marik P.E.; Corwin H.L.:
Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature.
Critical Care Medicine 2008; 36(9): 2667-2674
- 46 Müller-Heinrich A., Warnke C., Heine A., Bollmann T., Boesche M., Schäper C., Stubbe B., Friesecke S., Felix S.B., Gläser S., Obst A., Ewert R.:
Weaningzentrum Greifswald– Struktur und Ergebnisse bei der Entwöhnung von der Langzeitbeatmung über zehn Jahre.

Pneumologie 2017; 71(8): 514-524

- 47 Murphy G.J., Reeves B.C., Rogers C.A., Rizvi S.I.A., Culliford L., Angelini G.D.:
Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery.
Circulation 2007; 116(22): 2544-2552
- 48 Murphy G.J., Pike K., Rogers C.A., Wordsworth S., Stokes E.A., Angelini G.D., Reeves B.C., for the TITRe2 Investigators:
Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery.
New England Journal of Medicine 2015; 372(11): 997-1008
- 49 Muszynski J.A., Spinella P.C., Cholette J.M., Acker J.P., Hall M.W., Juffermans N.P., Kelly D.P., Blumberg N., Nicol K., Liedel J., Doctor A., Remy K.E., Tucci M., Lacroix J., Norris P.J. for the Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net):
Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness.
Transfusion 2017; 57(1): 195-206
- 50 Napolitano L.M., Kurek S., Luchette F.A., Corwin H.L., Barie P.S., Tisherman S.A., Hebert P.C., Anderson G.L., Bard M.R., Bromberg W., Chiu W.C., Cipolle M.D., Clancy K.D., Diebel L., Hoff W.S., Hughes K.M., Munshi I., Nayduch D., Sandhu R., Yelon J.A., for the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup:
Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care.
Critical Care Medicine 2009; 37(12): 3124-3157
- 51 Nathens A.B., Nester T.A., Rubenfeld G.D., Nirula R., Gernsheimer T.B.:
The Effects Of Leukoreduced Blood Transfusion On Infection Risk Following Injury: A randomized Controlled Trial.
Shock 2006; 26(4): 342-347
- 52 Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S.:
Chronic Critical Illness
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010; 182(4): 446-454
- 53 Nguyen B.V., Bota D.P., Mélot C., Vincent J.-L.:
Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients.
Critical Care Medicine 2003; 31(2): 406-410
- 54 Ouellette D.R.:

The Impact of Anemia in Patients With Respiratory Failure.
Chest 2005; 128(5): 576-582

55 Patel N.N., Avlonitis V.S., Jones H.E., Reeves B.C., Sterne J.A.C.,
Murphy G.J.:
Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic
review and meta-analysis.
Lancet Haematology 2015; 2(12): 543-53

56 Pellegrini J.A.S., Moraes R.B., Maccari J.G., de Oliveira R.P., Savi A.,
Ribeiro R.A., Burns K.E.A., Teixeira C.:
Spontaneous Breathing Trials With T-Piece or Pressure Support
Ventilation.
Respiratory Care 2016; 61(12): 1693-1703

57 Pilcher D.V., Bailey M.J., Treacher D.F., Hamid S., Williams A.J.,
Davidson A.C.:
Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional
weaning centre.
Thorax 2005; 60(3): 187-192

58 Rachoin J.-S., Daher R., Schorr C., Milcarek B., Parrillo J.E., Gerber
D.R.:
Microbiology, time course and clinical characteristics of infection in
critically ill patients receiving packed red blood cell transfusion.
Vox Sanguinis 2009; 97(4): 294-302

59 Retter A., Wyncoll D., Pearse R., Carson D., McKechnie S., Stanworth
S., Allard S., Thomas D., Walsh T. and British Committee for Standards
in Haematology:
Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in
adult critically ill patients.
British Journal of Haematology 2013; 160(4): 445-464

60 Rodríguez-Acelas A.L., de Abreu Almeida M., Engelman B., Cañon-
Montañez W.:
Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults:
Systematic review and meta-analysis.
American Journal of Infection Control 2017; 45(12): 149-156

61 Roffi M., Patrono C., Collet J.-P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F.,
Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G.,
Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D.,
Storey R.F., Windecker S.:
2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes
in patients presenting without persistent ST-segment elevation.
European Heart Journal 2016; 37(3): 267-315

- 62 Rohde J.M., Dimcheff D.E., Blumberg N., Saint S., Langa K.M., Kuhn L., Hickner A., Rogers M.A.M.:
Health Care–Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion. A Systematic Review and Meta-analysis.
JAMA 2014; 311(13): 1317-1326
- 63 Rose L., Fraser I.M.:
Patient characteristics and outcomes of a provincial prolonged-ventilation weaning centre:A retrospective cohort study.
Canadian Respiratory Journal 2012; 19(3): 216-220
- 64 Schönhofer B., Böhler H., Köhler D.:
Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator.
Anaesthesia 1998; 53(2): 181-184
- 65 Schönhofer B., Euteneuer S., Nava S., Suchi S., Köhler D.:
Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre.
Intensive Care Medicine 2002; 28(7): 908-916
- 66 Schönhofer B., Teschler H.:
Start des Weaning Registers-jetzt schon eine Erfolgsgeschichte.
Pneumologie 2009; 63(3): 164-165
- 67 Schönhofer B., Pfeifer M., Köhler D.:
Protrahierte respiratorische Insuffizienz- Epidemiologie und Netzwerk zur Respiratorentwöhnung (Weaning) nach prolongierter Beatmung.
Pneumologie 2010; 64(9): 595-599
- 68 Schönhofer B., Pfeifer M.:
WeanNet- Kompetenznetzwerk pneumologischer Weaningzentren.
Der Pneumologe 2010; 7(2): 121-124
- 69 Schönhofer B., Geiseler J., Pfeifer M., Jany B., Herth F.:
WeanNet: Das Netzwerk pneumologischer Weaningzentren.
Pneumologie 2014; 68(11): 737-742
- 70 Schönhofer B., Geiseler J., Dellweg D., Moerer O., Barchfeld T., Fuchs H., Karg O., Rosseau S., Sitter H., Weber-Carstens S., Westhoff M., Windisch W.:
Prolongiertes Weaning S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V..
Pneumologie 2014; 68(1): 19-75
- 71 Schönhofer B., WeanNet Study Group:
WeanNet: Das Netzwerk von Weaning-Einheiten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Epidemiologie und Outcome bei Patienten im prolongierten Weaning.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 2016; 141(18): 166-172

- 72 Seitz K.P., Sevransky J.E., Martin G.S., Roback J.D., Murphy D.J.:
Evaluation of RBC Transfusion Practice in Adult ICUs and the Effect of Restrictive Transfusion Protocols on Routine Care.
Critical Care Medicine 2017; 45(2): 271-281
- 73 Shorr A.F., Duh M.-S., Kelly K.M., Kollef M.H. and the CRIT Study Group:
Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link?
Critical Care Medicine 2004; 32(3): 666-674
- 74 Shorr A.F., Jackson W.L., Kelly K.M., Fu M., Kollef M.H.:
Transfusion Practice and Blood Stream Infections in Critically Ill Patients.
Chest 2005; 127(5): 1722-1728
- 75 Taylor R.W., O'Brien J., Trottier S.J., Manganaro L., Cytron M., Lesko M.F., Arnzen K., Cappadoro C., Fu M., Plisco M.S., Sadaka F.G., Veremakis C.:
Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients.
Critical Care Medicine 2006; 34(9): 2302-2308
- 76 Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats:
Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage.
2008
- 77 Vamvakas E.C., Carven J.H.:
Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation: effects of red cell supernatant, platelet supernatant, plasma components and total transfused fluid.
Vox Sanguinis 2002; 82(3): 141-149
- 78 Vincent J.-L.:
Nosocomial infections in adult intensive-care units.
Lancet 2003; 361(9374): 2068-77
- 79 Walsh T.S., Lee R.J., Maciver C.R., Garrioch M., MacKirdy F., Binning A.R., Cole S., McClelland D.B.:
Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice.
Intensive Care Medicine 2006; 32(1): 100-109
- 80 Walsh T.S., Boyd J.A., Watson D., Hope D., Lewis S., Krishan A., Forbes J.F., Ramsay P., Pearse R., Wallis C., Cairns C., Cole S., Wyncoll D., for the RELIEVE Investigators:
Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies for Older Mechanically

Ventilated Critically Ill Patients: A Randomized Pilot Trial.
Critical Care Medicine 2013; 41(10): 2354-2363

81 Weiskopf R.B., Feiner J., Hopf H., Lieberman J., Finlay H.E., Quah C., Kramer J.H., Bostrom A., Toy P.:
Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans.
Anesthesiology 2006; 104(5): 911–920

82 World Health Organisation:
Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005.
WHO 2008

83 Zilberberg M.D., Stern L.S., Wiederkehr D.P., Doyle J.J., Shorr A.F.:
Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: a retrospective cohort study.
Critical Care 2008; 12(2)

84 Zimmerman R., Tsai A.G., Salazar Vázquez B.Y., Cabrales P., Hofmann A., Meier J., Shander A., Spahn D.R., Friedman J.M., Tartakovsky D.M., Intaglietta M.:
Posttransfusion increase of hematocrit per se does not improve circulatory oxygen delivery due to increased blood viscosity.
Anesthesia and Analgesia 2017; 124(5): 1547-1554

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik Schillerhöhe unter Betreuung von Prof. Dr. H.-G. Kopp durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Kohlhäufel und dem Ansprechpartner Dr. med. A. Ghiani.

Die Erhebung der Daten wurde von mir in Zusammenarbeit mit Dr. A. Ghiani durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Herrn G. Sainis durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Gerlingen, den 2.11.2019

Alexandros Sainis

8. Veröffentlichungen

Ghiani A., Sainis A., Sainis G., Neurohr C.:

Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study.

BMC Pulmonary Medicine 2019; 19(250)

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. H.-G. Kopp für die Unterstützung dieser Arbeit. Herr Prof. Dr. H.-G. Kopp ist mir ein Vorbild in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht.

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Kohlhäufl danken, der mir in meinem beruflichen Werdegang wesentlich geholfen hat.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. A. Ghiani für die unermüdliche und nette Unterstützung dieser Arbeit.

Meinem Bruder, Georg Sainis, danke ich besonders für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. C. Neurohr, unter seiner Leitung die Weaningpatienten professionell und liebevoll behandelt werden.

Für die freundschaftliche Zusammenarbeit danke ich Frau Tina Imeri, Frau Roxana Krüger und dem gesamten Pflegepersonal unseres Weaningzentrums. Ebenso bedanke ich mich bei unserer Atmungstherapeutin, Frau Swenja Weingarten, für die stimmungsvolle Zusammenarbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Eltern, die mir diesen beruflichen Weg ermöglichten und immer liebevoll zur Seite standen.