

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkung eines PBM-Programms in der elektiven Hüft- und Kniechirurgie der
Universitätsmedizin Mainz auf die Anämie-Häufigkeit und Transfusionsrate unter
besonderer Berücksichtigung des Timed up-and-go Tests.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Leon Sebastian Schmidt
aus Ostercappeln

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

1. EINLEITUNG	8
2. LITERATURDISKUSSION	10
2.1. Patient Blood Management	10
2.2. Anämie	11
2.2.1. Definition	11
2.2.2. Prävalenz	12
2.2.3. Ursachen	13
2.2.4. Diagnostik.....	14
2.2.5. Perioperative Risiken einer nicht behandelten Anämie.....	16
2.2.6. Auswirkung auf die Anämie-Prävalenz am OP-Tag	19
2.3. Transfusion.....	20
2.3.1. Indikation	21
2.3.2. Assoziierte Risiken	22
2.3.3. Faktoren für eine Exposition gegenüber Blutprodukten	26
2.3.4. Veränderung der Transfusionshäufigkeit durch PBM-Programme.....	27
2.4. Krankenhausverweildauer	28
2.5. Postoperative Mobilität	28
2.5.1. Methodik des Timed up-and-go Tests	29
2.5.2. Assoziation des Timed up-and-go Tests mit postoperativen Outcomeparametern.....	30
2.5.3. Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation	32
3. METHODEN	35
3.1. Patienten	35
3.2. Maßnahmen Patient Blood Management.....	36
3.2.1. Präoperativ	36
3.2.2. Intraoperativ	36
3.2.3. Postoperativ	37
3.2.4. Schulung und Umsetzung	37
3.3. Datenerfassung	37
3.4. Datensicherung	39
3.5. Statistische Analyse	39

4. ERGEBNISSE	40
4.1. Kohortenbeschreibung	40
4.2. Evaluation Patient Blood Management	41
4.2.1. Anämie	41
4.2.2. Anämiediagnostik	41
4.2.3. Blutverlust.....	42
4.2.4. Transfusion.....	42
4.2.5. Revisionsoperationen und Krankenhausverweildauer	44
4.3. Postoperative Mobilisation.....	44
4.3.1. Post-PBM Kohorte.....	44
4.3.1.1. Subgruppenanalyse	47
5. DISKUSSION	50
5.1. Patientencharakteristika	50
5.2. Anämie	52
5.3. Blutverlust.....	56
5.4. Transfusion.....	57
5.5. Krankenhausverweildauer	59
5.6. Mobilität	61
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. LITERATURVERZEICHNIS	68
8. ANHANG	75
9. DANKSAGUNG.....	76
10. LEBENS LAUF.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – pathophysiologischer Mechanismus der Anämie chronischer Erkrankungen (2).....	13
Abbildung 2 – Algorithmus Anämiediagnostik mit möglicher therapeutischer Konsequenz (1)	16
Abbildung 3 – Algorithmus Anämiediagnostik.....	35
Abbildung 4 – Karte Transfusionstrigger.....	36
Abbildung 5 – Untersuchungsablauf, patientenbezogen	37
Abbildung 6 – Vergleich Anämiehäufigkeit vor und nach Einführung der PBM-Maßnahmen	41
Abbildung 7 – Verteilung Anämieursachen in der Post-PBM Kohorte	41
Abbildung 8 – Hb-Differenz prä- und postoperativ vor bzw. nach Einführung des PBM-Programms	42
Abbildung 9 – Hb-Differenz nach Geschlecht in der Prä-PBM Kohorte.....	42
Abbildung 10 – Hb-Differenz nach Geschlecht in der Post-PBM Kohorte	42
Abbildung 11 – TUG Post-PBM Kohorte.....	44
Abbildung 12 – Timed up-and-go Test in Abhängigkeit von Geschlecht, ASA-Score, Alter und präoperativem Hb	45
Abbildung 13 – Timed up-and-go Test in Abhängigkeit von Geschlecht, postoperativem Hb, ASA-Score und OP-Dauer	47
Abbildung 14 – Einschlussdiagramm Prä-PBM Kohorte.....	75
Abbildung 15 – Einschlussdiagramm Post-PBM Kohorte	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Vergleich Patientencharakteristika.....	40
Tabelle 2 – Charakteristika Post-PBM Kohorte	40
Tabelle 3 – Vergleich PBM-Parameter	43
Tabelle 4 – TUG Post-PBM Kohorte.....	44
Tabelle 5 – Vergleich Regressionsmodelle Post-PBM Kohorte.....	46
Tabelle 6 – TUG Subgruppe	47
Tabelle 7 – Vergleich Patientencharakteristika Gesamtstichprobe und Subgruppe ..	48
Tabelle 8 – Vergleich Regressionsmodelle Subgruppe	49

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	six-minute-walk Test
a	Jahr (SI Einheit)
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
BMI	Body Mass Index
CAS	Cumulated Ambulation Scale
COPD	chronisch obstruktiven Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DHR	Danish Hip Arthroplasty Registry
Δ Hb	Differenz zwischen prä- und postoperativer Hämoglobinkonzentration
Δ OP_Transf	Differenz zwischen OP- und Transfusionsdatum
ECS	Elixhauser Comorbidity Scale
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	et alii (übersetzt: und die anderen)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Score
g/dL	Gramm pro Deziliter
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hb _{PostOP}	postoperative Hämoglobinkonzentration
Hb _{PostTR}	Hämoglobinkonzentration nach Transfusion
Hb _{PräOP}	präoperative Hämoglobinkonzentration
Hb _{PräTR}	Hämoglobinkonzentration vor Transfusion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter Körperoberfläche
KI	Konfidenzintervall
LOS	Length of Stay (übersetzt: Krankenhausverweildauer)
Max	Maximum
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
Min	Minimum
min	Minuten (SI Einheit)

MRH	mittlerer retikulozytärer Hämoglobingehalt
NATA	Network for Advancement of Transfusion Alternatives
nEK	Anzahl Erythrozytenkonzentrate
NIS	National Inpatient Sample
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
aOR	adjustierte Odds Ratio
PBM	Patient Blood Management
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PROMIS-CAT	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Computer Assisted Test
PROMiSE	PROzessoptiMlerung durch interdisziplinäre und SEktorenübergreifende Versorgung am Beispiel von Patienten mit Hüft- und Knieendoprothesen
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risk Ratio
s	Sekunde (SI Einheit)
d	Tag (SI Einheit)
Sed	Sedierung
TACO	transfusionsassoziierte Volumenüberladungen
TEP	Totalendoprothese
TFG	Transfusionsgesetz
TRALI	transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
TSAT	Transferrinsättigung
TUG	Timed up-and-go Test
vgl.	vergeiche
VO _{2Max}	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
µg/dL	Mikrogramm pro Deziliter
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZOU	Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universitätsmedizin Mainz

1. Einleitung

Die präoperative Anämie ist eine häufige Erkrankung und betrifft zwischen 10,5% und 49,7% aller Patienten vor einer Operation (OP). (3, 4) Eine präoperative Anämie ist assoziiert mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität, sowie einer Zunahme der Transfusionshäufigkeit und einem längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt. (3-5) Bluttransfusionen scheinen ihrerseits mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität im Zusammenhang zu stehen. (3, 6, 7) Risiken durch die Übertragung von Blutprodukten wären folglich zu einem Teil vermeidbar, wenn eine präoperative Anämie rechtzeitig diagnostiziert und wenn möglich therapiert würde. (3, 6, 8, 9)

Einen möglichen Lösungsansatz stellt hier der interdisziplinäre Ansatz des Patient Blood Managements (PBM) dar. Ziel dieses Maßnahmenpaketes ist eine patientenzentrierte und individualisierte Hämotherapie, um den Patienten vor unnötigen Transfusionen zu bewahren. Zu den Maßnahmen des PBM zählen die Anämiediagnostik und gegebenenfalls Therapie vor elektiven Eingriffen, eine restriktive Indikationsstellung zur Bluttransfusion und die Reduktion eines eventuellen Blutverlustes. (6, 10, 11) Deshalb wird die Umsetzung von PBM-Maßnahmen in aktuellen nationalen Leitlinien gefordert. (3, 12)

In der Universitätsmedizin Mainz wurde ein PBM-Programm als Pilotprojekt in der Orthopädie ab 2015 eingeführt. Zunächst begann die Umsetzung mit Einschluss elektiver orthopädischer Operationen. Da über die Auswertung von PBM-Programmen vor allem retrospektive Studien vorliegen, sollte die Auswirkungen dieses Programms lokal evaluiert werden. Dies ist insbesondere interessant, da hierdurch weitere Verbesserungspotentiale erkannt werden könnten.

Des Weiteren soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob zusätzlich zu den oben genannten Folgen einer Anämie ein Einfluss auf die postoperative Mobilisation der betroffenen Patienten besteht. Dies ist insbesondere von Interesse, da bekannt ist, dass eine Anämie negative Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit besitzt und eine eingeschränkte Mobilität postoperativ mit erhöhter Mortalität, Morbidität und einem höheren Risiko für Pflegebedarf einhergeht. (13-16). Mit Hilfe des Timed up-and-go Tests (TUG) soll überprüft werden welche Faktoren die Mobilität der Patienten nach der Implantation einer Hüft- oder Knieendoprothese beeinflussen. Es soll überprüft werden ob die postoperative Mobilisation durch PBM-Maßnahmen beeinflussbar wären.

Hierzu sollen die Auswirkungen des Mainzer PBM-Programms auf die Häufigkeit einer Anämie, die Transfusionsrate und den Transfusionsindex, sowie auf die

Krankenhausverweildauer überprüft werden. Zusätzlich soll eine explorative Analyse der Einflussfaktoren auf den postoperativen Timed up-and-go Test erfolgen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Patient Blood Management

Die Anämie ist eine weltweit häufige Erkrankung an der etwa 33% der Weltbevölkerung leiden. (17) Im perioperativen Bereich vergrößert eine Anämie unter anderem das Risiko für Mortalität, Morbidität und für die Transfusion von Blutprodukten. (5, 8, 18, 19) Die Bluttransfusion stellt eine wirksame Maßnahme zur zügigen Korrektur einer Anämie dar und bildet damit die Standardintervention bei Patienten im operativen Umfeld. (5, 12) Da Transfusionen jedoch auch unerwünschte Wirkungen zeigen und den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können, sollten Maßnahmen getroffen werden, um ihren Einsatz zu reduzieren und um mögliche negative Folgen für den Patienten abzuwenden. Hierzu zählen besonders anaphylaktische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladungen (TACO), hämolytische Transfusionsreaktionen oder durch Transfusionen übertragene infektiöse Erkrankungen wie Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis C. (5, 20) Kontrovers diskutiert werden eine Immunmodulation durch Transfusionen sowie Auswirkungen auf das progressionsfreie Überleben bei onkologischen Erkrankungen. (5, 21) Zuletzt stellen Transfusionen in der Regel keine kausale Therapie der Anämieursache dar. (5, 6, 12, 18, 22, 23)

Ein Maßnahmenpaket zur Reduktion vermeidbarer Anämien und Transfusionen bildet das Patient Blood Management (PBM). Hierbei handelt es sich um Interventionen und organisatorische Maßnahmen, die zum Ziel haben patientenzentrierte Merkmale der Hämotherapie zu verbessern.

Maßnahmen des Patient Blood Managements lassen sich dabei in drei Bereiche unterteilen. Diese umfassen die präoperative Diagnose und Therapie einer Anämie, die Vermeidung von Blutverlusten und die Ausnutzung der individuellen Anämietoleranz mit restriktiver und individualisierter Indikationsstellung zur Transfusion. (6, 10)

Für die Implementation eines PBM-Programms werden eine Reihe von Maßnahmen zur Umsetzung der oben genannten Leitsätze vorgeschlagen. Für das perioperative Anämiemanagement wird zunächst die Durchführung labormedizinischer Untersuchungen bei allen zu einer elektiven Operation geplanten Patienten vorgeschlagen. Diese Bestimmungen sollen idealerweise drei bis vier Wochen vor dem geplanten OP-Termin stattfinden und ermöglichen die häufigsten Anämieformen in diesem Kollektiv zu diagnostizieren. Dies umfasst die Eisenmangelanämie, eine Anämie bei chronischen Entzündungsvorgängen, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel.

Entsprechend sollten Therapiekonzepte etabliert werden, welche diese Entitäten erfassen. (6, 10)

Im stationären Bereich sollten Maßnahmen getroffen werden, welche die kardiovaskulären und pulmonalen Anpassungsvorgänge an eine Anämie unterstützen, um so die individuellen Reserven des Patienten zu nutzen. Hierzu zählen insbesondere die Aufrechterhaltung einer Normovolämie, bei Blutverlusten mittels normovolämer Hämodilution, sowie eine Optimierung der Hämodynamik. Weiterhin sollte sichergestellt werden, dass die Blutgerinnung des Patienten optimiert wird und operative Maßnahmen mit möglichst geringem Blutverlusten erfolgen. (3, 6, 10)

Für die Indikationsstellung zu einer Bluttransfusion wird generell ein patientenzentriertes Vorgehen empfohlen. Hierzu zählt die Beachtung individueller Risikofaktoren, sowie von Laborparametern und klinischen Zeichen der anämischen Hypoxie. Insgesamt ist außerdem ein restriktiver Transfusionstrigger mit einer Hämoglobinkonzentration von unter 7 g/dL anzustreben, sowie eine Gabe einzelner Erythrozytenkonzentrate (EK), mit nachfolgender Reevaluation. (3, 6, 10)

Um die Umsetzung dieser Maßnahmen zu unterstützen ist es vorteilhaft, regelmäßige Evaluationen der Maßnahmen und statistische Auswertungen von entsprechenden Kennzahlen vorzunehmen. Hierzu zählen insbesondere die Anämieprävalenz, die Häufigkeit einer Anämiebehandlung, die Häufigkeit und Menge von Transfusionen, die Hämoglobinkonzentration vor Einleitung einer Transfusion, sowie Outcome-Daten wie Mortalität, Morbidität und Krankenhausverweildauer. (6, 10)

Im Rahmen dieser Arbeit soll vor allem der Erfolg von PBM-Maßnahmen mit Auswirkung auf die Anämiehäufigkeit, Anämieursachen, Transfusionshäufigkeit, sowie Krankenhausverweildauer evaluiert werden. Zusätzlich soll überprüft werden wie häufig eine vorliegende Anämie im Rahmen der präoperativen Vorbereitung erkannt wird.

2.2. Anämie

2.2.1. Definition

Die präoperative Anämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von perioperativen Komplikationen und ist ein Prädiktor für die Transfusion von Blutprodukten. (3, 8)

Historisch wurde die Entität der Anämie durch eine Arbeitsgruppe der World Health Organization (WHO) als Hämoglobinkonzentration <13 g/dL bei ansonsten gesunden Männern und <12 g/dL bei sonst gesunden, nicht schwangeren Frauen definiert. (24)

In neuerer Zeit warfen Untersuchungen dieses Cut-offs die Frage auf welchen prädiktiven Wert diese Definition für Patienten im Rahmen einer Operation besitzt. (6) Munoz et al. stellten in zwei Untersuchungen an Patienten, bei denen ein elektiver, endoprothetischer Ersatz von Hüft- oder Kniegelenken durchgeführt wurde, fest, dass Frauen in Bezug auf das Körpergewicht einen höheren relativen Blutverlust zeigen. Die Autoren schlagen deshalb vor im perioperativen Setting die geschlechtsabhängige Definition zu verlassen und bei beiden Geschlechtern eine Hämoglobinkonzentration (Hb) von <13 g/dL als suboptimal für den präoperativen Bereich zu definieren und entsprechend zu therapieren. (8, 25) In einer retrospektiven Auswertung der Daten von 558 Patienten, bei denen eine elektive Hüftendoprothese eingesetzt wurde, zeigte sich der geschlechtsunabhängige Grenzwert von 12,6 g/dL als Cut-off mit der höchsten Sensitivität (83%) und Spezifität (84%) für die Durchführung einer Bluttransfusion. (26)

Im Rahmen der Konsenskonferenz Patient Blood Management gaben die Beteiligten die Empfehlung weitere Studien durchzuführen. Dies mit dem Ziel klinisch relevante Grenzwerte zu definieren und die Definition der Anämie in der Folge zu vereinheitlichen. In der bisher vorliegenden Literatur finden sich häufig unterschiedliche Definitionen (abweichend von der WHO Definition) und eine pathologische Relevanz konnte bisher nicht ausreichend belegt werden. (6)

2.2.2. Prävalenz

Die Häufigkeit der Anämie ist generell hoch und unterscheidet sich stark nach dem betrachteten Kollektiv. Besonders bei Betrachtung perioperativer Stichproben ergeben sich große Unterschiede nach untersuchtem Eingriff, Geschlecht, Alter und Population. Bei Patienten, die sich in der Vorbereitung zu einer Operation befinden, schwankt diese zwischen 10,5% und 49,7%. (19)

Da in dieser Arbeit speziell endoprothetische Patienten betrachtet werden, wird im Folgenden die Prävalenz in diesem speziellen Patientenkollektiv beleuchtet. Bei Patienten, die auf eine Hüftendoprothese vorbereitet werden, variiert die beobachtete Inzidenz von 1,9% bis 49,7%. (27-38) Für Patienten, bei denen eine Knieendoprothese geplant ist, werden Häufigkeiten von 2,2% bis 30,4% beobachtet. (27-39) Diese Schwankungen lassen sich vor allem durch Unterschiede der eingeschlossenen Kollektive, insbesondere nach Eingriffsart oder Grunderkrankungen erklären. Hier sind im Rahmen dieser Arbeit vor allem primäre, elektive Endoprothesen im Gegensatz zu

Revisionseingriffen, onkologischen Prothesen oder posttraumatischen Operationen relevant. (3)

2.2.3. Ursachen

Die Anämie ist eine Erkrankung mit vielen möglichen Ätiologien. Hierzu zählen die Blutbildungsstörungen mit Defekten der Hämoglobin- oder Desoxyribonucleinsäurebildung, sowie Störungen der hormonellen Stimulation.

Gemeinsame Endstrecke dieser Störungen bildet die unzureichende Produktion benötigter Blutbestandteile. Weitere mögliche Ursachen liegen in einem gesteigerten Abbau durch Hämolyse oder den Verlust durch Blutungen. (3)

Für die Population präoperativer Patienten hat die eisenmangelbedingte Hämoglobinbildungsstörung die höchste Relevanz. Diese tritt bei Malabsorptionsstörungen, beispielsweise im Rahmen einer Zöliakie oder bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf. Häufiger ist sie jedoch durch einen chronischen Eisenverlust bedingt. (3, 19) Die besondere Wichtigkeit dieser Anämieform liegt in der Häufigkeit sowie der in vielen Fällen unkomplizierten Therapie begründet. (25)

Bei anderen Entitäten der Anämie bestehen zum Teil komplexere Therapieschemata oder weiterer diagnostischer Bedarf, welcher regelmäßig mit einer Verschiebung der geplanten elektiven Operation einhergehen sollte. (16) Hierzu zählt vor allem die so genannte Anämie der chronischen Erkrankungen, welche verschiedene Ätiologien

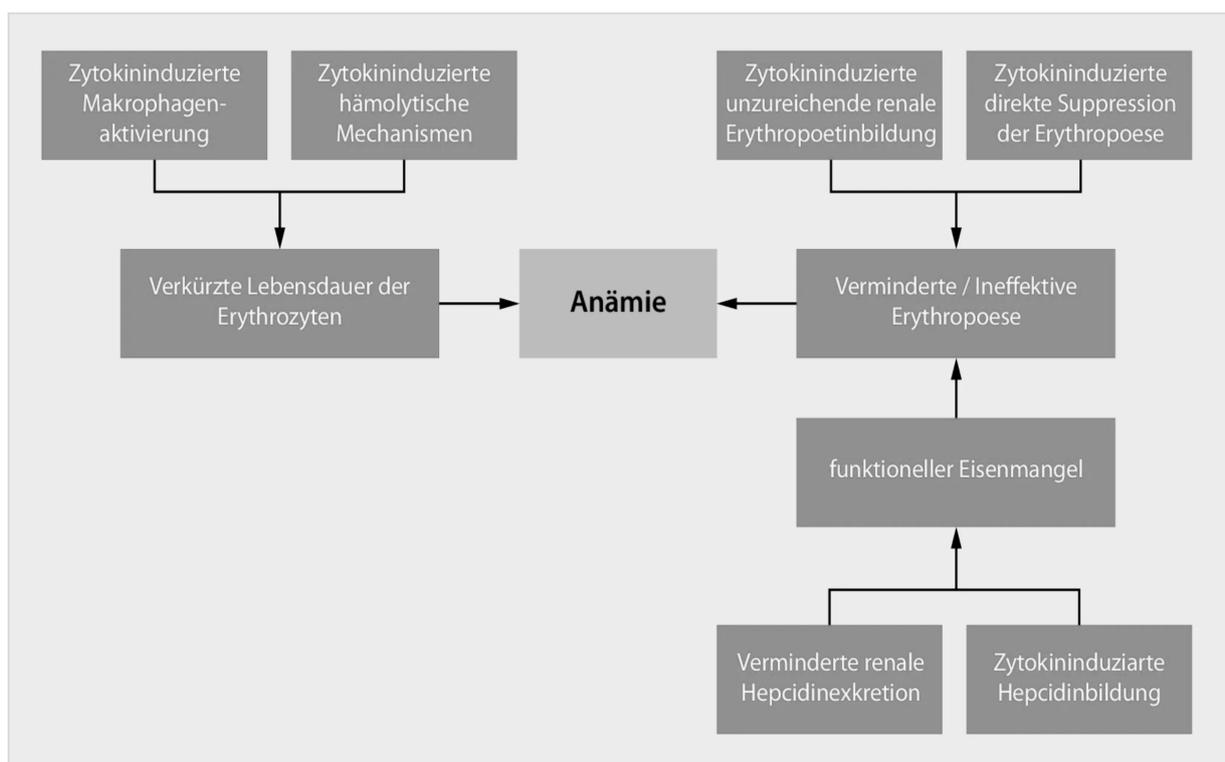


Abbildung 1 – pathophysiologischer Mechanismus der Anämie chronischer Erkrankungen (2)

zusammenfasst, denen entzündliche Prozesse mit einem relativen Eisendefizit zugrunde liegen. (3, 19, 40)

Die relevante Gemeinsamkeit dieser Anämieformen stellt die zytokin-vermittelte Ausschüttung von Hepcidin dar. (vgl. Abbildung 1) Hierdurch kommt es zur reduzierten Eisenaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt sowie zu einer verminderten Nutzbarkeit des in Milzmakrophagen gespeicherten Eisens aus dem Abbau von Erythrozyten. In der Folge besteht eine eisendefiziente Erythropoese bei vorhandenem Speichereisen. (3, 40)

Als weitere Entität existiert die renale Anämie, welcher eine insuffiziente Erythropoese durch unzureichende Produktion von Erythropoetin im Rahmen einer Niereninsuffizienz zugrunde liegt. (3)

Wie oben dargestellt, ist bei elektiv orthopädischen Patienten die häufigste Ursache einer Anämie der Eisenmangel, gefolgt von der sogenannten Anämie chronischer Erkrankungen. (41, 42)

2.2.4. Diagnostik

Von aktuellen Leitlinien wird eine systematische Untersuchung von Patienten, bei denen eine Operation geplant ist, auf das Vorliegen einer Anämie hin empfohlen. (3, 22, 25) Einen besonderen Stellenwert hat hier die Empfehlung der Novelle der Querschnitleitlinie Hämotherapie, welche bei allen Patienten, vor einer Operation, ein Vorgehen gemäß PBM-Prinzipien fordert. (12) Konkrete Vorschläge zur Umsetzung finden sich in der S3-Leitlinie präoperative Anämie und der veröffentlichten Leitlinie des Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA). Zusätzlich bestehen Empfehlung der Konsenskonferenz Patient Blood Management (PBM) von 2018 und einer Internationalen Konsenskonferenz unter Beteiligung von Munoz et al. von 2017.

Die NATA-Guidelines empfehlen bei allen Patienten, die für eine elektive Operation vorbereitet werden, die Durchführung einer Anämiediagnostik. (Grad 1C) Im Gegensatz hierzu empfiehlt die S3-Leitlinie präoperative Anämie lediglich bei einem Transfusionsrisiko von über 10% einen strukturierten Anämieausschluss. Diese Empfehlung ist als „Experteneinschätzung“ deklariert. Die Teilnehmenden der Konferenz von Munoz et al. sehen eine strukturierte Anämiediagnostik ab einem zu erwartenden Blutverlust von über 500 mL als indiziert an. (25) Als optimaler Zeitraum für die Einleitung einer Anämiediagnostik wird ein Zeitraum von vier bis sechs Wochen präoperativ angesehen. (3, 22) Im Beschluss der Konsenskonferenz PBM wird

lediglich eine „ausreichend frühe Evaluation“ empfohlen. Die Autoren sprechen hier eine starke Empfehlung bei schwacher Evidenz aus. Diese wird bei geringer Gewissheit, bezüglich des Ausmaßes eines Zusammenhangs zwischen einer Anämie und den möglichen Risiken, begründet mit den potentiell schwerwiegenden Komplikationen. (6)

In den oben genannten Leitlinien wird die Festlegung eines einrichtungsspezifischen Algorithmus zur Anämiediagnostik vorgeschlagen. Regelmäßig wird die Behandlung einer Eisenmangelanämie mittels Eisensubstitution empfohlen. Da andere Ätiologien der Anämie häufig weiter abgeklärt werden müssen oder einer spezielleren Therapie bedürfen, werden diese Diagnosen regelhaft mit einer Verschiebung der geplanten Operation einhergehen. (22, 25)

Für die Feststellung einer präoperativen Anämie ist der entscheidende Parameter die Hämoglobinkonzentration, welche das Vorliegen einer Anämie definiert. (24) Zur genaueren Einschätzung schlagen die Autoren der S3-Leitlinie präoperative Anämie zunächst die Evaluation der Erythrozytenparameter mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) vor. Diese lassen eine erste Aussage über die in Frage kommende Form und mögliche Ursachen zu. (3) Um eine differenzierte Einschätzung der Anämie durchzuführen, wird die Bestimmung von Ferritin, Transferrinsättigung (TSAT), Kreatinin, C reaktivem Protein (CRP) und Leukozytenzahl empfohlen. (3)

Aufgrund der besonderen Relevanz einer Eisenmangelanämie in diesem Kollektiv ist das Ferritin ein zentraler Parameter im Rahmen der Anämieabklärung. (vgl. Abbildung 2) Bei einer Konzentration von unter 30 µg/L ist mit hoher Sensitivität und Spezifität vom Vorliegen eines absoluten Eisenmangels auszugehen. Bei Ferritinwerten zwischen 30 und 100 µg/L wird das zusätzlich heranziehen der Transferrinsättigung vorgeschlagen, um ein mögliches Eisendefizit in Kombination mit einer Anämie der chronischen Erkrankungen zu evaluieren. Nur im Falle dieser beiden Anämieformen schlagen die Autoren eine Therapie der vorliegenden Anämie durch die perioperativ beteiligten Fachrichtungen vor. Bei Vorliegen einer anderen Ursache wird empfohlen diese durch entsprechende Spezialisten oder den behandelnden Allgemeinmediziner weiter abklären und behandeln zu lassen. (25)

In der klinischen Anwendung dürfte das Prozedere regelmäßig die simultane Anforderung der aufgeführten Laborparameter beinhalten. Da die operative Vorbereitung der Patienten routinemäßig die Bestimmung verschiedener Laborparameter erfordert, sollte auch die zusätzliche Bestimmung der relevanten

Parameter keine großen zusätzlichen Kosten produzieren. Außerdem reduziert die parallele Betrachtung der Laborergebnisse die Arbeitsbelastung für den Befundenden, sowie die Notwendigkeit wiederholter Blutentnahmen. (8)

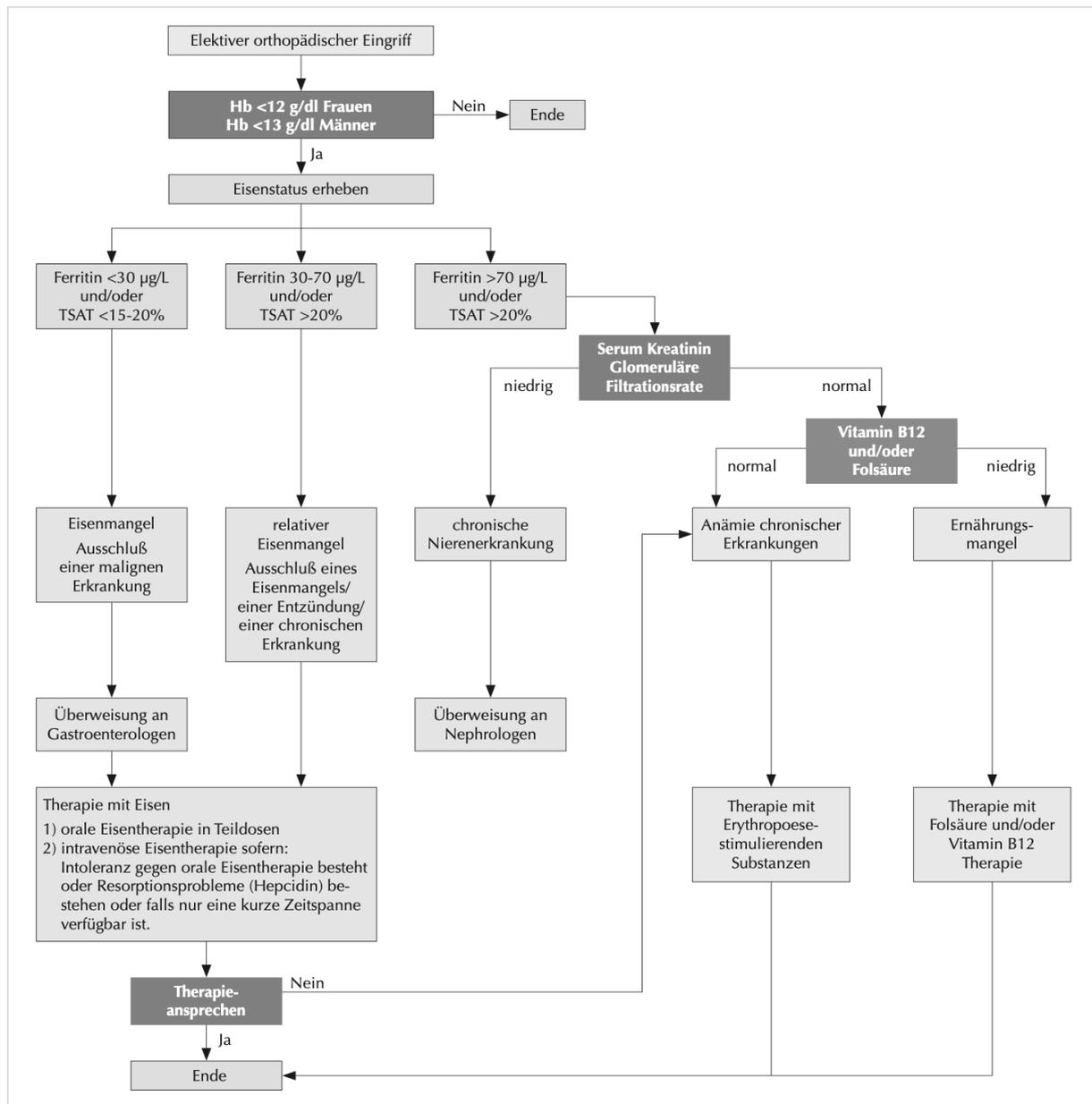


Abbildung 2 – Algorithmus Anämiediagnostik mit möglicher therapeutischer Konsequenz (1)

2.2.5. Perioperative Risiken einer nicht behandelten perioperativen Anämie

Die vorliegende Evidenz zu einer erhöhten Mortalität durch eine präoperative Anämie wurde im Rahmen der Erstellung der aktuellen S3-Leitlinie „perioperative Anämie“ zusammengestellt und systematisch ausgewertet. Die Leitlinienkommission konnte hierzu Studien aus den Bereichen elektiv orthopädischen Operationen, elektiven Kraniochirurgie, Wirbelsäulenoperationen, sowie Eingriffen zur Resektion von Ösophaguskarzinomen identifizieren. Hierbei erfolgte im Rahmen der Literaturrecherche lediglich der Ausschluss von Studien aus dem Bereich der

Kardiochirurgie. Das berechnete relative Risiko für eine gesteigerte Mortalität bei vorliegender Anämie betrug hier 3,97 (95% Konfidenzintervall (KI) 2,54 bis 6,19). (3) Bei den hier ausgewerteten Studien handelt es sich jedoch insgesamt um ausschließlich retrospektive Analysen. In allen eingeschlossenen Arbeiten konnte durch Regressionsanalysen ein unabhängiger Einfluss der präoperativen Anämie auf die Mortalität nachgewiesen werden. (3) Zusätzlich besteht in einem Teil der berücksichtigten Studien ein Zusammenhang der Mortalität mit der Ausprägung der vorliegenden Anämie. (4, 43-45) Insgesamt bestehen somit Hinweise, dass eine unbehandelte präoperative Anämie mit einer höheren perioperativen Mortalität, unabhängig von der Art des Eingriffs, assoziiert ist.

Des Weiteren bestehen Hinweise auf erhöhte Komplikationsraten durch eine unbehandelte präoperative Anämie. Musallam et al. stellten bei einer retrospektiven Datenbankanalyse von 227.425 Fällen elektiver Operationen ein gehäuftes Auftreten von Thrombosen, sowie kardiale oder respiratorische Komplikationen bei Vorliegen einer Anämie fest. Zusätzlich kam es häufiger zu Wundinfektionen und septischen Verläufen. Die Autoren berechneten eine adjustierte Odds Ratio für jegliche Morbidität von 1,35 (95% KI 1,3-1,4). (4)

Eine präoperative Anämie könnte darüber hinaus mit einer längeren Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) assoziiert sein. Bei der Auswertung der Datenlage im Rahmen des Prozesses zur Erstellung der S3-Leitlinie präoperative Anämie konnten die Autoren Daten aus drei retrospektiven Studien mit 2.289 beobachteten Patienten einschließen. Hier ergab sich eine Zunahme der Krankenhausverweildauer um im Mittel 4,01 Tagen (95% KI -0,21 d bis 8,22 d) bei Vorliegen einer Anämie. Damit verfehlt der Effektschätzer knapp das Signifikanzniveau. Zur Berechnung der mittleren Differenz konnten hier Daten aus den Bereichen der elektiven Wirbelsäulen- und Kraniochirurgie sowie von Mammarekonstruktionen herangezogen werden. (3)

In der Gruppe von Patienten, die einen elektiven Ersatz von Hüft- oder Kniegelenk erhielten, stellten Greenky et al. eine mediane LOS von 3,99 Tagen bei Patienten ohne Anämie fest. Zeigten die Patienten allerdings eine präoperative Anämie nach WHO-Definition, stieg diese auf 4,35 Tage ($p < 0,01$). (28) Ebenso stieg in der Studie von Abdullah et al. die Wahrscheinlichkeit eines verlängerten Krankenhausaufenthalts (länger als sechs Tage postoperativ) mit dem Schweregrad einer vorliegenden präoperativen Anämie. (Hb 10 bis 12 g/dL adjustierte Odds Ratio (aOR) 1,71 ($p < 0,001$), $Hb < 12$ g/dL aOR 2,29 ($p < 0,001$)). (39) Auch diese Studien an elektiv orthopädischen Patienten entsprechen retrospektiven Auswertungen. Jedoch zeigt

sich hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer präoperativen Anämie mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer. Diese Arbeiten mit elektiv orthopädischen Kohorten wurden nicht im Rahmen des Leitlinienprozesses zur Erstellung der S3-Leitlinie ausgewertet.

In der Zusammenschau der hier diskutierten Literatur ist deshalb ungewiss, ob es sich bei elektiv orthopädischen Patienten um eine Subgruppe handelt, in der von einer verlängerten LOS bei einer unbehandelten präoperativer Anämie ausgegangen werden kann, oder ob dieser Einfluss in allen chirurgischen Populationen anzutreffen ist, jedoch in der zusammenfassenden Analyse der Leitlinienkommission durch die hohe Heterogenität der Studien das Signifikanzniveau verfehlt.

Zuletzt scheint eine präoperative Anämie auch das Risiko für eine perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu erhöhen.

Musallam et al. stellten in ihrer Veröffentlichung von 2011 eine Risk Ratio von 5,81 (95% KI von 5,61 bis 6,02) fest. (4) Yoshihara et al. stellten in einer Analyse der National Inpatient Sample mit 6.056.655 Datensätzen neben einem durch die präoperative Anämie insgesamt erhöhten Transfusionsrisiko eine zusätzliche Differenz zwischen Hüft- und Knieendoprothesen fest. Patienten, die bei einer vorliegenden Anämie an der Hüfte operiert wurden, hatten ein geringer gesteigertes Risiko (Odds Ratio (OR) 2,03 $p < 0,001$) als solche, die eine Knieprothese erhielten (OR 2,70 $p < 0,001$). (46) Außerdem bestand ein höheres Transfusionsrisiko bei Frauen mit präoperativer Anämie im Vergleich mit männlichen Patienten, bei denen eine Anämie vorlag. (37) Jansen et al. stellten in einer retrospektiven monozentrischen Analyse mit 1.998 Patienten eine OR von 4,7 (95% KI von 3,8 bis 5,8) fest. (47) Kotze et al. beschrieben in ihrer 2012 veröffentlichten Studie eine OR von 11,6 (95% KI von 6,2 bis 25,7). (31) Eine Abhängigkeit des Transfusionsrisikos von der Ausprägung der vorliegenden Anämie zeigten Klement et al. Bei Abnahme der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dL stieg in diesem Kollektiv das Transfusionsrisiko mit einer OR von 2,6 (95% KI von 2 bis 3,6). (26)

Im Rahmen der Meta-Analyse zur Erstellung der S3-Leitlinie präoperative Anämie wurden 12 Studien mit 78.739 elektiven nicht-kardiochirurgischen Patienten identifiziert. Hier hat die Leitlinienkommission ein gesteigertes Transfusionsrisiko durch das Vorliegen einer präoperativen Anämie berechnet. (OR 3,57 95% KI 2,59 bis 4,92) (3)

Bei zusammenfassender Betrachtung der vorliegenden Literatur ist folglich davon auszugehen, dass eine präoperative Anämie mit einem gesteigerten perioperativen

Transfusionsrisiko korreliert. Oben bereits genannte mögliche Beobachtungsfehler, aufgrund der vorliegenden Studien mit ausschließlich retrospektivem Design, treffen jedoch auch für diesen Endpunkt zu.

2.2.6. Auswirkung auf die Anämie-Prävalenz am OP-Tag

Eines der zentralen Ziele von PBM-Maßnahmen ist die Reduktion der Anämiehäufigkeit bei präoperativen Patienten zum Zeitpunkt der geplanten Operation. In diesem Kapitel soll der Einfluss von PBM-Programmen auf diese diskutiert werden. Eine mögliche Intervention besteht hier in der kausalen Behandlung der präoperativen Anämie, für welche ein Screening der in Frage kommenden Patienten notwendige Voraussetzung ist. Entsprechend der Häufigkeit der unterschiedlichen Anämieformen in diesem Kollektiv kommt der Eisensubstitution ein hoher Stellenwert in der Senkung der präoperativen Anämieprävalenz zu. (3)

In einer randomisiert kontrollierten Studie untersuchten Richardson et al. den Erfolg einer parenteralen präoperativen Eisensubstitution im Rahmen eines PBM-Programmes, auf die unmittelbar präoperative Anämiehäufigkeit als sekundären Endpunkt. Bei dieser Studie erfolgte der Einschluss von Patienten, die für eine abdominelle Operation mit erwarteter Dauer von über einer Stunde vorgesehen waren, wenn eine präoperative Anämie vorlag. Es erfolgte keine spezielle Labordiagnostik zur Identifikation eines Eisenmangels. In der Verum-Gruppe gelang die Behandlung der vorliegenden Anämie in 21% der Fälle, im Vergleich zu 10% in der Placebo-Gruppe. Die mediane Zeitspanne zwischen Einschluss und Operation lag in beiden Gruppen bei 15 Tagen (Interquartilsabstand (IQR) 12 bis 22 d). Kein Unterschied bestand hingegen bei dem primären Endpunkt (Transfusion oder Tod) zwischen beiden Gruppen (Risk Ratio 1,03 95% KI 0,78 bis 1,37; $p=0,84$). (48)

Bei einer multizentrischen Beobachtungsstudie fanden Lasocki et al. eine Differenz in der Prävalenz einer präoperativen Anämie bei Zentren, in denen ein PBM Programm eingeführt wurde, im Gegensatz zu Zentren, ohne ein solches Programm. In PBM-Zentren maßen die Autoren eine Prävalenz von 8% im Vergleich zu 18% in Zentren ohne PBM-Programm ($p<0,001$). Hierbei erfolgte in PBM-Zentren die Therapie einer präoperativen Eisenmangelanämie in 60,4% der Fälle. Am häufigsten wurde eine präoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, seltener eine parenterale oder orale Eisensubstitution durchgeführt. (11)

Theusinger et al. beobachteten die Entwicklung der präoperativen Anämieprävalenz nach Einführung eines PBM-Programms und verglichen diese mit einer retrospektiven

Analyse vor der Einführung. Hier konnten die Autoren Datensätze von 8.871 Patienten auswerten, welche sich im Zeitraum 2007 bis 2011 einer elektiven orthopädischen Operation unterzogen. Eine Veränderung der Anämieprävalenz fanden die Autoren bei der Implantation von Hüft- und Knie-TEP, nicht jedoch bei Wirbelsäulenoperationen (Hüft-TEP: 17,6 % vs. 12,9 % $p < 0,001$, Knie-TEP: 15,5% vs. 7,8% $p < 0,001$, Wirbelsäulenoperation: 12,6% vs. 10,3% $p = 0,113$). Die Behandlung einer vorliegenden Anämie wurde bei 9% aller eingeschlossenen Patienten berichtet. Diese erfolgte in Kombination von Erythropoetin mit einer Eisensubstitution. (34)

In einer ähnlich angelegten monozentrischen Beobachtungsstudie beobachteten Kotze et al. bei 717 Patienten vor einer elektiven Hüft- oder Knie-TEP durch die Einführung eines PBM-Programms jedoch keine Differenz bei der Anämieprävalenz zum Operationszeitpunkt. Die Anämieprävalenz lag vor Einführung bei 24,26% im Vergleich zu 25,97% nach der Einführung (nicht signifikant). Vorgesehen war im Rahmen dieses PBM-Programmes eine Eisensubstitution, gegebenenfalls mit zusätzlicher Verabreichung von Erythropoetin bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie. Die Therapie einer Eisenmangelanämie erfolgte in diesem Kollektiv in 71,24% der Fälle. (31)

Trotz Differenzen in der Anämieprävalenz zwischen den vorgenannten Studien scheinen PBM-Programme geeignet die Prävalenz einer Anämie bei Patienten vor einer Operation zu vermindern. Hierbei bestehen jedoch Differenzen zwischen den diskutierten Arbeiten im Hinblick auf die gewählten Maßnahmen. Außerdem erfolgte nicht in allen Studien die kausale Therapie eines Eisenmangels. Gemäß der S3-Leitlinie präoperative Anämie besteht eine offene Empfehlung bezüglich der kausalen präoperativen Behandlung einer Eisenmangelanämie. Die Leitlinienkommission empfiehlt diese jedoch im Konsens. (3)

2.3. Transfusion

Bei der Durchführung von operativen Maßnahmen kommt es regelmäßig zu Blutverlusten, welche eine Anämie auslösen. Dies wird durch eine möglicherweise vorliegende präoperative Anämie weiter agraviert. Bei Vorliegen einer kritischen Anämie besteht die etablierte Therapie in der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. In den folgenden Kapiteln soll die vorliegende Literatur zu Indikationen, Häufigkeit, Risiken und Komplikationen diskutiert werden.

2.3.1. Indikation

In Deutschland unterliegt die Verabreichung von Blutprodukten der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) sowie dem Transfusionsgesetz (TFG). Diese Vorgaben werden durch die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Querschnittsleitlinie Hämotherapie) der Bundesärztekammer konkretisiert.

Gemäß der Querschnittsleitlinie ist der Zweck einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten die Vorbeugung oder Therapie einer vorliegenden anämischen Hypoxie. (12)

Zur korrekten Indikationsstellung ist dabei neben dem laborchemischen Nachweis einer Anämie die Beachtung weiterer klinischer Zeichen und anamnestischer Parameter relevant. Hierzu zählen insbesondere Ursache, Dauer und Schwere der Anämie ebenso wie die individuelle Kompensationsfähigkeit des Patienten. (12)

In einer Meta-Analyse von 31 Randomised Controlled Trials (RCT) mit 12.587 Patienten berichten Carson et al. von Vorteilen durch einen Transfusionstrigger von 7 g/dL oder darunter. Hierzu zählt vor allem eine geringere Anzahl von Transfusionen, welche gleichermaßen die assoziierten Risiken reduziert. Zusätzlich zeigt sich keine Steigerung der Mortalität oder weiterer Komplikationen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Nachblutung, Thromboembolie oder Pneumonie). Abgesehen von den Endpunkten Herzinsuffizienz und Nachblutung liegt dabei nach Einschätzung der Autoren eine moderate bis gute Evidenz nach den GRADE Kriterien vor. (49)

Folglich kann davon ausgegangen werden, dass eine Hämoglobinkonzentration von 7 g/dL unter Beachtung weiterer Risikofaktoren und klinischer Zeichen einen sicheren Grenzwert darstellt, um eine Transfusion zu indizieren. Entsprechend weist die Querschnittsleitlinie Hämotherapie für diese Interventionsgrenze von 7 g/dL eine Klasse 1A Empfehlung aus. (12)

Bei akuten Blutungen und speziellen Patientenkollektiven (kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Schwangere) sind jedoch individuellere Einschätzungen notwendig. Für diese besonderen Risikokonstellationen liegen aktuell keine ausreichenden Daten für eine fundierte Einschätzung vor. (12, 23, 50)

2.3.2. Assoziierte Risiken

Bluttransfusionen besitzen ebenso wie andere medizinische Interventionen neben den erwünschten auch unerwünschte Wirkungen. Risiken und Komplikationen bei der Verabreichung von Blutprodukten lassen sich im Wesentlichen in die Kategorien infektiös und nicht-infektiös verursacht unterteilen. Hierbei ist der Großteil der Komplikationen in Industrieländern auf eine nicht-infektiöse Genese zurückzuführen. (5)

Es bestehen Infektionsrisiken durch Viren oder bakterielle Erreger, allergische Reaktionen auf die übertragenen Blutprodukte, Immunreaktionen wie die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI), Volumenüberladung durch Verabreichung zu großer Volumina und Fehltransfusionen. Bei Fehltransfusionen werden hier alle Verwechslungen von Blutprodukten, ungeachtet von gesundheitlichen Folgen für den betroffenen Patienten, berücksichtigt. (20)

Um einen Überblick über transfusionsassoziierte Risiken zu erhalten, erstellt das Paul-Ehrlich-Institut einen jährlichen Hämovigilanzbericht, welcher Meldungen von vermuteten und nachgewiesenen schweren Transfusionszwischenfällen zusammenstellt. Für das Jahr 2018 wurden 395 bestätigte schwere Transfusionsreaktionen festgestellt. In diesem Zusammenhang sind zwei Todesfälle nachgewiesen. (20)

Die häufigste Entität ist dabei die allergische Transfusionsreaktion mit einem Anteil von 67,08% der gemeldeten Fälle. Eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO) wird in 10,88%, eine hämolytische Transfusionsreaktion in 10,12%, eine Fehltransfusion in 7,84% und eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) in 1,01% der Fälle berichtet. Infektionen viralen oder bakteriellen Ursprungs sind in 1,51% der Fälle ursächlich. (20)

Neben den Risiken, die kausal mit der Transfusion von Blutprodukten zusammenhängen, existieren Risiken für die betroffenen Patienten, die sich durch eine Modifikation des Erkrankungsverlaufs ergeben. Im Folgenden sollen speziell der Einfluss von Transfusionen auf Mortalität, Morbidität, sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im perioperativen Setting diskutiert werden.

Daten zur perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von Bluttransfusionen konnten bei vier Studien identifiziert werden. Ferraris et al. führten eine retrospektive Analyse der "American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program" (ACS-NSQIP) Datenbank durch. Hier konnten die Autoren 941.496 Datensätze zu individuellen Operationen auswerten, welche von 2005 bis 2009 durchgeführt wurden.

In dieser Datenbank werden keine Trauma- oder pädiatrischen Fälle erfasst. Verglichen wurden Patienten, die intraoperativ mindestens ein Erythrozytenkonzentrat erhielten, mit propensity-score gematchten Vergleichspatienten ohne intraoperative Transfusion. Im Vergleich der gematchten Kohorten zeigte sich bei Patienten, die eine intraoperative Transfusion erhielten, eine höhere 30-Tages-Mortalität (6,1% vs 5,2%, $p=0,005$). (51)

Glance et al. analysierten 10.100 Datensätze der ACS-NSQIP von nicht kardiochirurgischen Operationen zwischen 2005 und 2007. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate intraoperativ oder mehr als vier Konzentrate postoperativ erhielten. Darüber hinaus wurden Notfalloperationen, präoperativ beatmete Patienten und Patienten mit fehlenden Daten ausgeschlossen. Eine intraoperative Transfusion steigerte auch in dieser Auswertung die 30-Tages-Mortalität (aOR 1,29 95% KI 1,03 bis 1,62). (52)

Eine ähnliche Analyse führten Pedersen et al. an der „Danish Hip Arthroplasty Registry“ (DHR) durch. Für ihre Analyse schlossen die Autoren 28.087 Datensätze von Patienten ein, welche eine primäre Hüft-TEP in einem der 45 teilnehmenden Zentren erhielten. Bei Patienten, die innerhalb von acht Tagen postoperativ eine Bluttransfusion erhielten, berechneten die Autoren eine adjustierte Odds Ratio von 2,17 (95% KI 1,24 bis 3,80) für den Tod innerhalb von 90 Tagen. (53)

Die oben genannten Studien berichten außerdem Ergebnisse für postoperative Morbidität in Abhängigkeit von Transfusionen.

Ferraris et al. berichten über einen kombinierten Morbiditätsendpunkt aus Wundinfektionen, Sepsis, Pneumonie, Nierenversagen, Apoplex, Myokardinfarkt und ungeplanter Reoperation. Dieser kombinierte Endpunkt trat bei Patienten, welche eine intraoperative Transfusion erhielten, bei 34,2% im Vergleich zu 30,1% der gematchten Vergleichspatienten auf. Der Unterschied fiel mit $p<0,001$ signifikant aus. Die Definitionen der Morbiditätsendpunkte sind für die folgenden Arbeiten von Bernard und Glance et al. identisch. (51)

Glance et al. berechneten erhöhte Odds Ratios für pulmonale- (1,76 95% KI 1,48 bis 2,09) sowie thromboembolische Komplikationen (1,77 95% KI 1,32 bis 2,38), das Auftreten einer Sepsis (1,43 95% KI 1,21 bis 1,68) und Wundkomplikationen (1,87 95% KI 1,47 bis 2,37). Keine Differenzen stellten die Autoren bei kardialen, renalen, sowie ZNS-Komplikationen fest. (52)

Bei der Auswertung der DHR Datensätze stellten Pedersen et al. das häufigere Auftreten eines kombinierten Endpunkts aus Krankenhausaufnahme bei

kardiovaskulären Komplikationen, tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie, Pneumonie und der Notwendigkeit von Revisionseingriffen bei Infektionen fest (aOR 1,67 95% KI 1,23 bis 2,26). (53)

Von den oben bereits vorgestellten Arbeiten berichten nur Ferraris et al. Ergebnisse über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Die Autoren stellten eine signifikante Differenz zwischen den Patienten, die eine intraoperative Transfusion erhielten, und den gematchten Vergleichsfällen fest. Die mittlere Differenz zwischen beiden Gruppen lag bei 1,5 Tagen ($p < 0,001$). Wobei Patienten, die eine Transfusion erhielten, im Mittel einer längeren Hospitalisierung bedurften. (51)

Allerdings unterscheiden sich die vorliegenden Studien deutlich in Hinblick auf die vorgegebenen Transfusionstrigger (restriktiv Hb 7-10 g/dL, liberal Hb 9-12 g/dL) sowie die eingeschlossenen Erkrankungsformen. Während Studien mit einem restriktiven Trigger von 7 g/dL vor allem intensivmedizinische Patienten rekrutierten, schlossen Studien mit einem Trigger von 8 g/dL Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen ein. (5, 49, 54-56)

Ungeachtet dessen zeigen die hier ausgewerteten Studien übereinstimmend eine höhere Mortalität sowie ein häufigeres Auftreten der ausgewerteten Morbiditätsendpunkte. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeiten lassen sich jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die Kausalität der berichteten Assoziationen ziehen. (5)

Wegen der hier aufgeführten mit einer Transfusion assoziierten Komplikationen muss davon ausgegangen werden, dass eine Risikominimierung festzustellen wäre, wenn die Häufigkeit von Transfusionen verringert wird. Dem widersprechen Ergebnisse von Studien, welche konservative mit restriktiven Transfusionstriggern vergleichen. Obwohl in beinahe allen in dem Cochrane-Review von Carson et al. ausgewerteten Studien eine Reduktion der Transfusionshäufigkeit gelang, konnten die Autoren keine signifikante Differenz bei Mortalität und Morbidität feststellen. (49)

In einer Meta-Analyse prospektiver randomisierter Studien verglichen Chong et al. die Auswirkungen eines restriktiven Transfusionstriggers in intensivmedizinischen und perioperativen Kollektiven. Bei Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden, war ein restriktiver Transfusionstrigger mit einer niedrigeren 30-Tages Mortalität assoziiert (OR 0,82 95% KI 0,7 bis 0,97 $p = 0,019$). Bei perioperativen Patienten zeigte sich ein gegenteiliger Einfluss, der jedoch das Signifikanzniveau verfehlte (OR 1,31 95% KI 0,94 bis 1,82 $p = 0,12$). Bei der Beschränkung auf Arbeiten, welche einen

restriktiven Transfusionstrigger von Hb 7,0-7,5 g/dL verwendeten, konnte derselbe Trend beobachtet werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss in der Gruppe perioperativer Patienten (Intensivmedizin: OR 0,82 95% KI 0,69 bis 0,97 p=0,02; Operativ: OR 1,94 95% KI 1,24 bis 3,03). (56)

In einer ähnlichen Auswertung der Datensätze von 11.021 Patienten beobachteten Fominskiy et al. eine reduzierte 30-Tages Mortalität bei perioperativen Patienten wenn ein liberaler statt einem restriktiven Transfusionstrigger verwendet wurde (OR 0,81 95% KI 0,6 bis 1,0 p=0,05). Für Patienten in einem intensivmedizinischen Umfeld zeigte sich keine Differenz, im Hinblick auf die Mortalität, durch den angewendeten Transfusionstrigger (OR 1,1 95% KI 0,99 bis 1,23 p=0,07). Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Subgruppen ($\chi^2=4,51$, p=0,03). Auch hier wurden ausschließlich prospektive randomisierte Studien berücksichtigt. (55)

Die bisher dargestellten retrospektiven Analysen scheinen die Zusammenhänge zwischen Transfusionen und Komplikationen zu überschätzen. Mögliche Erklärungen hierfür sind die inhomogenen Definitionen von Studienparametern oder durch das Design bedingte Confounder. Insbesondere ist hier der als „confounding by indication“ bezeichnete Effekt zu nennen. So könnte die Ursache für häufigere Komplikationen bei Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der zur Tranfusion führende Anämie zu sehen sein. (5, 57)

Diese Annahme, dass retrospektive Studien den Zusammenhang zwischen Transfusionen und negativen Ereignissen im Vergleich zu prospektiven Arbeiten überschätzen, unterstützen Ergebnisse einer Meta-Analyse von Roman et al. Hier zeigte sich bei der Analyse von 393 RCTs mit 54.917 Patienten keine signifikante Veränderung der 30-Tages- oder Krankenhausmortalität (Risk Ratio (RR) 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07; $I^2=0\%$) durch PBM-Maßnahmen. Ebenso zeigte sich kein Vorteil in betrachteten Subgruppen oder durch einzelne oder kombinierte Interventionen. Es bestand jedoch eine signifikante Reduktion der Transfusionswahrscheinlichkeit (RR 0,60; 95% KI 0,57 bis 0,63; $I^2=77\%$) (58)

Die zurückhaltende Indikationsstellung zur Bluttransfusion scheint jedoch aufgrund der vorliegenden Daten zu restriktiven Transfusionstriggern sicher und deshalb geeignet Patienten vor den bekannten Nebenwirkungen zu bewahren. (3, 12, 49)

2.3.3. Faktoren für eine Exposition gegenüber Blutprodukten

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Häufigkeit mit der perioperative Patienten eine Bluttransfusion erhalten. Im folgenden Kapitel sollen diese Faktoren diskutiert werden um Patientengruppe zu identifizieren, welche möglicherweise besonders von Maßnahmen zur Einsparung von Blutprodukten profitieren könnten.

In der aktuell verfügbaren Literatur finden sich vor allem die Faktoren Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen und Anämie. Der Einfluss dieser Variablen auf die Transfusionshäufigkeit soll im Folgenden erörtert werden. Der Einfluss einer präoperativen Anämie wurde jedoch bereits in Kapitel 2.2.5 dargelegt.

Gombotz et al. beobachteten bei 5.039 Patienten, die eine elektive Hüft- oder Knieendoprothese erhielten, eine höhere Transfusionsrate bei Frauen im Vergleich zu Männern. Bei Frauen betrug die Transfusionsrate nach einer Hüft-TEP 46% gegenüber 23% bei Männern. Bei Implantation einer Knie-TEP lag diese bei 37% im Vergleich zu 23%. Beide Differenzen fielen mit $p < 0,001$ signifikant aus. Gleichzeitig beobachteten die Autoren in ihrem Kollektiv einen höheren relativen Blutverlust bei Frauen. Einen möglichen Zusammenhang der beiden beobachteten Variablen analysierten die Autoren nicht. (59)

In einer Beobachtungsstudie stellten Klement et al. bei 558 Patienten, die eine Hüft-TEP erhielten, eine höhere Transfusionswahrscheinlichkeit bei Frauen fest. Die adjustierte Odds Ratio lag bei 4,2 (95% KI 1,7 bis 10,3). Hier adjustierten die Autoren gegen die Variablen ASA-Score, Alter und präoperativem Hb. (26)

Aus der National Inpatient Sample (NIS) identifizierten Yoshihara et al. 6.056.655 Datensätzen von Patienten, welche eine primäre Hüft- oder Knie-TEP erhielten. Dabei fanden die Autoren ein höheres Risiko für Frauen eine Bluttransfusion zu erhalten (Hüft-TEP: OR 1,87; Knie-TEP 1,59; je $p < 0,001$). (46)

Ergebnisse für die Einflussvariable Alter berichten von den oben genannten Studien lediglich Yoshihara et al. Diese stellten ebenfalls ein gesteigertes Risiko für eine Transfusion mit zunehmendem Alter fest. Verglichen mit der Altersgruppe unter 65 Jahren zeigte sich in der Gruppe 65 bis 84 Jahre, sowie 85 Jahre und älter ein höheres Transfusionsrisiko (Knie-TEP 65 bis 84 Jahre OR 1,59; 85 Jahre und älter OR 3,5; Hüft-TEP 65 bis 84 Jahre OR 1,39; 85 Jahre und älter OR 2,68; je $p < 0,001$). (46)

Für den Einfluss von Komorbiditäten auf die Transfusionswahrscheinlichkeit berichten von den oben genannten Studien ebenfalls nur Yoshihara et al.

In ihrer Auswertung der NIS Datensätze nutzten sie die Elixhauser Comorbidity Scale (ECS) für die Quantifizierung von Komorbiditäten. Hier beobachteten die Autoren eine

Zunahme des Transfusionsrisikos mit Anstieg der ECS (Hüft-TEP: Score 1 OR 1,24; Score 2 OR 1,5; Score 3 OR 1,79; Score 4 OR 2,31; Knie-TEP: Score 1 OR 1,29; Score 2 OR 1,54; Score 3 OR 1,86; Score 4 OR 2,38; je $p < 0,001$). (46)

2.3.4. Veränderung der Transfusionshäufigkeit durch PBM-Programme

Ein wichtiger Parameter zur Bewertung von Patient Blood Management Programmen ist die Reduktion der Häufigkeit von Bluttransfusionen. Im perioperativen Umfeld liegt hier der Fokus besonders auf der Übertragung von Erythrozytenkonzentraten. Als Maßzahlen sind hier Transfusionsrate und Transfusionsindex etabliert. Die Transfusionsrate beschreibt den Anteil von Patienten einer Kohorte, die mindestens eine Transfusion erhalten. Der Transfusionsindex wird dabei in verschiedenen Publikationen unterschiedlich verwendet. Hier wird der Transfusionsindex als die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate pro transfundiertem Patienten definiert. (6)

Die Veränderung der Transfusionshäufigkeit durch die Einführung eines PBM-Programmes untersuchten Althoff et al. im Rahmen einer Meta-Analyse. Hierzu konnten die Autoren Daten aus 17 Studien mit 235.779 Patienten auswerten. Bei elektiven orthopädischen Eingriffen zeigte sich eine Abnahme der Transfusionsrate um 55% (Risk Ratio 0,45 95% KI 0,35 bis 0,59). Der Transfusionsindex sank im Mittel um 0,43 Erythrozytenkonzentrate pro Patient (95% KI -0,54 bis -0,31). (9)

Bei einer multizentrischen Beobachtungsstudie verglichen Lasocki et al. PBM-Zentren mit nicht PBM-Zentren. In dieser Auswertung wurden 1.534 Patienten berücksichtigt. Die Transfusionsrate in Zentren mit PBM-Programm lag bei 11,7% im Vergleich zu 21,2% in Zentren ohne PBM-Programm ($p < 0,001$). (11)

In einer ähnlichen Beobachtungsstudie mit 15 Zentren und 6.530 Patienten beobachteten Gombotz et al. ebenfalls eine Reduktion der Transfusionsrate. Diese sank bei Patienten, welche eine primären Hüft-TEP erhielten, von 41% auf 30% ($p < 0,001$). Bei der Implantation elektiver Knie-TEPs sank die Transfusionsrate von 41% auf 25% ($p < 0,001$). (59)

Aufgrund der vorliegenden Literatur ist davon auszugehen, dass PBM-Programme geeignet sind die Transfusionshäufigkeit bei elektiven orthopädischen Operationen zu reduzieren. Unsicherheiten bleiben aufgrund des retrospektiven Designs der hier diskutierten Arbeiten bestehen.

2.4. Krankenhausverweildauer

Im Rahmen der Evaluation von PBM-Programmen dient die Krankenhausverweildauer als Surrogatparameter für die klinische Erholung von Patienten nach einer Operation. (6, 18)

Althoff et al. führten eine Meta-Analyse von 17 Studien durch, in denen der Einfluss von PBM-Maßnahmen evaluiert wurde. Hierbei konnten die Autoren Daten von 235.779 Patienten auswerten. Bei Betrachtung aller eingeschlossenen Studien, unabhängig von der operierenden Fachrichtung, ergab sich eine mittlere Differenz von -0,45 Tagen (95% KI -0,65 d bis -0,25 d) nach Umsetzung der PBM Maßnahmen. Wurden ausschließlich Daten von Patienten, die eine orthopädische Operation erhielten, ausgewertet, lag diese bei -0,41 Tagen (95% KI -0,60 d bis -0,22 d). (9)

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie beobachteten Lasocki et al. bei 1.534 Patienten, bei denen ein elektiv orthopädischer Eingriff durchgeführt wurde, vor Einführung eines PBM-Programmes eine mittlere Krankenhausverweildauer von $11,7 \pm 9,6$ Tagen. Nach Einführung der PBM Maßnahmen sank diese auf $8,8 \pm 5,9$ Tage ($p < 0,001$). (11)

Da es sich bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts um einen Parameter handelt, der durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird, bleibt die Relevanz einer Änderung für den Patienten jedoch fraglich. Insbesondere findet hier der klinische Zustand der Patienten bei Entlassung keine Berücksichtigung. (19)

2.5. Postoperative Mobilität

Ein Ziel der Implantation von Hüft- oder Knieendoprothesen ist die Verbesserung der Mobilität von Patienten mit einer Osteoarthritis. Darüber hinaus gibt sie Auskunft über das Maß der klinischen Erholung nach operativen Maßnahmen. (13)

Um zu bewerten, ob PBM-Programme einen tatsächlichen Einfluss auf die postoperative Erholung haben können, sollen in diesem Kapitel Einflussfaktoren auf die postoperative Mobilisation diskutiert werden. Von besonderer Relevanz ist hier der mögliche Zusammenhang einer Anämie mit der postoperativen Mobilisation. (13, 14)

Im Rahmen dieser Arbeit soll die postoperative Mobilität der eingeschlossenen Patienten anhand des Timed up-and-go Tests beurteilt werden. In den folgenden Kapiteln wird deshalb dieser Test mit Durchführung und Auswertung, sowie seine Aussagekraft im perioperativen Setting diskutiert.

2.5.1. Methodik des Timed up-and-go Tests

Der Timed up-and-go Test ist nach Einschätzung der Osteoarthritis Research Society ein elementarer funktionaler Outcomeparameter bei wissenschaftlichen Untersuchungen von Patienten, die eine operative Therapie bei Osteoarthritis erhalten. Gemäß dieser Einschätzung eignet er sich besonders um die postoperative Mobilität sowie Bewegungsübergänge objektiv zu evaluieren. (60)

Bei einer Online-Umfrage unter orthopädischen Chirurgen und Physiotherapeuten stellten Imada et al. eine regelmäßige Anwendung des TUG von 93,4% der Teilnehmer fest. (61)

Für die Durchführung des Timed up-and-go Tests werden die Probanden instruiert von einem Stuhl mit einer Sitzfläche in der Höhe von 40-50 cm aufzustehen, eine Strecke von drei Metern oder zehn Fuß zu gehen, sich umzudrehen, die Strecke zurückzugehen und sich anschließend wieder zu setzen. Dabei wird die Zeit gestoppt, die der Proband braucht, um den gesamten Bewegungsablauf zu vollziehen. Sollte der Proband bei der Durchführung des Tests auf Hilfsmittel wie Gehstöcke oder Rollatoren angewiesen sein, ist dies zu dokumentieren. (62)

In der Literatur werden unterschiedliche Instruktionen der Teilnehmer hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit beschrieben. In einigen Arbeiten erhielten die Probanden die Instruktion so schnell es möglich ist zu laufen, in anderen lediglich in normalem Tempo zu gehen. (63)

Um Referenzwerte für den Timed up-and-go Test zu definieren führten Bohannon et al. eine Meta-Analyse von 21 Studien mit 4.395 gesunden Patienten durch, die mindestens 60 Jahre alt waren. Die mittlere Zeit, die die Patienten in diesen Studien zum Absolvieren des Tests benötigten, lag bei 9,4 s (95% KI 8,9 s bis 9,9 s). (64)

Bei 101 Patienten, welche eine Knieendoprothese erhielten, beobachteten Chang et al. eine präoperative Dauer des TUG von $22,57 \pm 19,5$ s. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer bekannten Osteoarthritis aufgrund der assoziierten Mobilitätseinschränkung eine verlängerte Testdauer zeigen. (65)

Yuksel et al. berechneten für den TUG eine minimal detektierbare Differenz von 2,27 s. (95) Wird diese überschritten ist folglich von einer realen Differenz auszugehen, welche nicht durch Testfehler bedingt ist. (66)

Für den Einsatz bei der Beobachtung von Patienten im perioperativen Bereich eignet sich der Timed up-and-go Test besonders, da sich die Ergebnisse bei Messung unmittelbar präoperativ und bis zu zwei Wochen postoperativ nicht durch die operativen Maßnahmen verändern. (65) Ebenso besteht keine signifikante Differenz

zwischen Patienten, welche nach einer Knie-TEP eine hohe, beziehungsweise niedrige, schmerzbedingte Angst vor Bewegung zeigen. (67)

2.5.2. Assoziation des Timed up-and-go Tests mit postoperativen Outcomeparametern

In diesem Kapitel soll die Voraussagekraft eines unmittelbar postoperativ erhobenen Timed up-and-go Tests für den weiteren Erkrankungsverlauf von Patienten nach einer Operation diskutiert werden. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Studiendaten von elektiven orthopädischen Operationen vorliegen, werden hier zusätzlich Ergebnisse von Studien mit Patienten, welche eine Hüftfraktur erlitten und gesunden Vergleichspatienten diskutiert.

Bei der prospektiven Beobachtung von 684 Patienten, welche sich einer Operation aufgrund einer Hüftfraktur unterzogen, stellten Nygard et al. eine höhere Mortalität bei Patienten fest, die den TUG nicht innerhalb von 210 s absolvierten. Die Mortalität innerhalb eines Jahres lag bei Patienten, die den TUG innerhalb dieser Zeit absolvierten, bei 9% im Vergleich zu 31%, wenn dies nicht gelang. Die Autoren gaben in ihrer Veröffentlichung keine Bestimmung der Signifikanz an. (15)

Poitras et al. stellten in einer retrospektiven Beobachtungsstudie an 108 Patienten, die eine Hüft- oder Knieendoprothese erhielten, eine Assoziation des postoperativen Timed up-and-go Tests mit der Krankenhausverweildauer fest. Bei einer Zunahme des TUG um 4,45 s (entsprechend einer Standardabweichung) berechneten die Autoren eine Odds Ratio von 2,18 (95% KI 1,67 bis 4,15) für einen Krankenhausaufenthalt von mehr als drei Tagen. Ein weiterer signifikanter Prädiktor für die Krankenhausverweildauer war in dieser Studie die ASA Klassifikation. Diese korreliert jedoch nicht mit der Dauer des Timed up-and-go Tests. (68)

Daten über die Voraussagekraft der späteren Mobilität durch den TUG konnten in zwei Studien identifiziert werden. Givens et al. beobachteten 65 Patienten, die sich der elektiven Implantation einer Knieendoprothese unterzogen. Hier zeigte der unmittelbar postoperativ erhobene TUG die beste Korrelation mit der später von den Patienten berichteten Mobilität, anhand des PROMIS-CAT physical function Scores (Multivariate Regression $\beta=-0,45$ 95% KI -0,73 bis -0,17, $R^2=0,14$). (69)

In der oben bereits erwähnten Studie von Nygard et al. werteten die Autoren die Testqualität eines cut-off Wertes für den TUG von 60 s für die Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel nach einem Jahr aus. Hier berechneten sie eine Sensitivität von 60% bei einer Spezifität von 83%. (15)

Eine häufige Komplikation in den hier diskutierten Populationen ist der Sturz. Da Stürze bei eingeschränkter Mobilität gehäuft auftreten, besteht ein hohes Interesse an Testverfahren, die eine erhöhte Sturzgefahr prospektiv aufdecken können. (70)

Bei einer Meta-Analyse von 10 Studien an 2.314 Gesunden im Alter von 70 bis 80 Jahren, werteten Barry et al. die diagnostische Aussagekraft eines cut-off Wertes von 13,5 s für den Timed up-and-go Test aus. Die Spezifität für einen Sturz innerhalb von drei Jahren lag bei 74% (95% KI 52% bis 88%), die Sensitivität bei 31% (95% KI 13% bis 57%). Die Autoren stellten hier keine signifikante Assoziation des Ergebnisses des TUG mit der Wahrscheinlichkeit zu stürzen fest (OR 1,01 95% KI 1,00 bis 1,02). (71)

Schoene et al. führten eine Meta-Analyse von 53 Studien durch, welche das Sturzrisiko von 12.832 Patienten evaluierten. Retrospektiv wurde die mittlere Dauer des TUG zwischen Patientengruppen verglichen, die in der Folge gestürzt waren, mit solchen, die keinen Sturz erlitten. In der Gruppe der gesunden Alleinlebenden betrug die mittlere Differenz zwischen beiden Gruppen 0,63 s (95% KI 0,14 s bis 1,12 s). Bei Auswertung der Daten von Alleinlebenden mit Vorerkrankungen zeigte sich eine Differenz von 2,05 s (95% KI 1,47 s bis 2,62 s). Die Differenz bei Patienten, die in einer professionellen Pflegeeinrichtung lebten, lag bei 3,59 s (95% KI 2,18 s bis 4,99 s). Bei Betrachtung der hier bestimmten Werte scheint es fraglich, ob der Timed up-and-go Test geeignet ist Stürze bei gesunden, alleinlebenden Patienten vorauszusagen. Die Aussagekraft scheint jedoch in Kollektiven mit niedrigerem funktionalem Status und höherem Pflegebedarf besser zu sein. (63)

Um den Zusammenhang zwischen einem TUG und dem Frakturrisiko bei gesunden Patienten über 66 Jahren zu evaluieren, führten Jeong et al. eine Datenbankanalyse des koreanischen „National Screening Program for Transitional Ages“ (NSPTA) durch. Hier konnten die Autoren die Datensätze von 1.070.320 Patienten auswerten. Bei einem TUG von über 10 s berechneten sie eine Hazard Ratio von 1,08 (95% KI 1,06 bis 1,1) für das Auftreten einer Fraktur in einem Zeitraum von $4,4 \pm 1,8$ Jahren. (70)

Bei einer ähnlichen Analyse der NSPTA-Datenbank identifizierten Lee et al. 39.519 Datensätze, bei denen sie die Assoziation des Timed up-and-go Tests mit einer späteren Pflegebedürftigkeit prüften. Lag die Dauer des TUG bei über 10 s berechneten die Autoren eine adjustierte Hazard Ratio von 1,65 (95% KI 1,4 bis 1,95). Das mittlere Follow-up lag hier bei 5,7 Jahren. (72)

In der Zusammenschau der hier diskutierten Literatur scheint es wahrscheinlich, dass der Timed up-and-go Test als Maß für die Mobilität mit einer Reihe von Komplikationen assoziiert ist. Aufgrund der sehr heterogenen Studienlage und fehlender Daten für

Patienten, welche eine elektive Hüft- oder Knieendoprothese erhielten, bleiben die Einflüsse für das in dieser Arbeit betrachtete Kollektiv unklar.

2.5.3. Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation

Um das Potenzial zur Verbesserung der postoperativen Mobilisation durch die Einführung von PBM-Programmen zu evaluieren, soll im folgenden Kapitel der mögliche Einfluss einer Anämie auf diese diskutiert werden. Jansen et al. führten eine prospektive Beobachtungsstudie an Patienten durch, die sich der Implantation einer Hüft-TEP unterzogen. Die Autoren beobachteten die postoperative Erholung von 122 Patienten und überprüften den Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilität anhand des Timed up-and-go Tests sowie des six-minute-walk Tests (6MWT). Hier zeigte sich eine schwache, jedoch signifikante Korrelation der Hb-Konzentration bei Entlassung mit dem 6MWT nach zwei Wochen (Pearson $r=0,23$ $p<0,01$). Die Autoren beobachteten keinen signifikanten Einfluss auf den TUG und keinen Einfluss durch die Hb-Konzentration am Tag der Testung. Bei Korrektur des Effektschätzers um die Variablen Alter, Geschlecht, ASA-Score, Schmerz bei der Testdurchführung und die präoperative Leistung im 6MWT verringerte sich der Korrelationskoeffizient auf 0,09 (95% KI 0,06 bis 0,23). Die Autoren gehen deswegen von keinem klinisch relevanten Einfluss der Hämoglobinkonzentration auf die postoperative Mobilisation in ihrem Kollektiv aus. (73)

In einer randomisiert kontrollierten Studie an 66 Patienten, bei denen eine Hüft-TEP revidiert wurde, untersuchten Nielsen et al. den Einfluss des Transfusionstriggers auf den postoperativen TUG. Hierbei wurde der restriktive Trigger auf einen Hb von 7,3 g/dL, der liberale auf 8,9 g/dL festgelegt. Hier zeigten Patienten, die dem liberalen Transfusionstrigger zugeordnet wurden, eine signifikant kürzere Dauer des Timed up-and-go Tests (Median 30 s vs. 36 s, $p=0,02$). Zum Testzeitpunkt lag jedoch keine Differenz zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die Hämoglobinkonzentration vor (10,2 g/dL vs. 9,9 g/dL $p=0,87$). (74) Dieser Effekt scheint deshalb durch anderen Faktoren als der postoperativen Anämie bedingt zu sein. Die Studienergebnisse geben hier jedoch keinen Hinweis auf mögliche Einflussfaktoren.

Aufgrund der geringen Studien- und Probandenzahl sollen hier zusätzlich Ergebnisse von Arbeiten mit Patienten, die eine Hüftfraktur erlitten, diskutiert werden.

In einer retrospektiven Analyse von 430 Patienten stellten Foss et al. ein erhöhtes Risiko fest, dass Patienten am dritten postoperativen Tag nicht in der Lage waren selbstständig zu laufen, wenn eine Anämie vorlag. Eine Anämie wurde hier bei einer

Hämoglobinkonzentration von unter 10 g/dL angenommen. Die Autoren berechneten eine adjustierte Hazard Ratio von 0,41 (95% KI 0,23 bis 0,73). Weitere beeinflussende Faktoren waren hier das Vorliegen einer Demenz, sowie ein Lebensalter von über 75 Jahren. Alle drei Merkmale bilden damit unabhängige Prädiktoren für eine eingeschränkte Mobilität am dritten postoperativen Tag in diesem Kollektiv. (13)

Lawrence et al. führten eine retrospektive Beobachtungsstudie von 5.793 Patienten über 60 Jahren durch, die nach einer Hüftfraktur operativ versorgt wurden. In einer multivariaten Regressionsanalyse stellten die Autoren einen signifikanten Einfluss der postoperativen Hämoglobinkonzentration auf die am selben Tag erhobene Gehstrecke fest. Da die Größe des Zusammenhangs hier nicht berichtet wird, bleibt die klinische Relevanz unklar. (14)

Bei einer retrospektiven Analyse mit 550 Patienten untersuchten Halm et al. den Einfluss der prä- oder postoperativen Hämoglobinkonzentration auf den Functional Independence Measure Score. In der multivariaten Analyse fand sich kein signifikanter Einfluss (Hb präoperativ $\beta=0,05$ $p>0,05$; Hb postoperativ $\beta=0,15$ $p>0,05$). (45)

In einer randomisiert kontrollierten Studie konnten Gregersen et al. 284 Patienten, die eine Hüftfraktur erlitten, einschließen. Diese wurden auf einen Transfusionstrigger von 9,7 g/dL, beziehungsweise 11,3 g/dL randomisiert und über einen Zeitraum von 90 Tagen beobachtet. Im liberaleren Studienarm lag während der gesamten Beobachtungsphase der mittlere Hb bei 12,2 g/dL im Vergleich zu 11,3 g/dL im restriktiveren Studienarm. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Hinblick auf die postoperative Erholung, gemessen anhand des modifizierten Barthel Index und der Cumulated Ambulation Scale (CAS). (75)

Carson et al. randomisierten in ihrer Studie 2.016 Patienten, die eine Hüftfraktur erlitten hatten und eine Hämoglobinkonzentration unter 10 g/dL zeigten, auf einen restriktiven Transfusionstrigger von 8 g/dL oder einen liberalen Trigger von 10 g/dL. Primärer Endpunkt dieser Studie war eine Kombination aus den Ereignissen Tod und Unfähigkeit ohne Unterstützung zu laufen am 60 Tages follow-up. Hier zeigte sich keine Differenz zwischen beiden Gruppen (OR 1,01 95% KI 0,84 bis 1,22).

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Literatur scheint es plausibel, dass eine perioperative Anämie die postoperative Mobilisation negativ beeinflusst. Die vorhandenen prospektiven Studien scheinen jedoch eher gegen einen Einfluss der Anämie auf die postoperative Mobilisation zu sprechen. Unsicherheiten bleiben, da die Autoren unterschiedliche Messverfahren für die Mobilität nutzen und zum Teil statistische Maßzahlen fehlen, die zur Einschätzung der Assoziation notwendig sind.

Insgesamt existieren gegenwärtig wenige Daten über Patienten im Rahmen der elektiven primären Implantation von Hüft- oder Knieendoprothesen. Für eine bessere Vergleichbarkeit wären daher weitere Studien in der Population elektiv endoprothetischer Patienten wünschenswert.

3. Methoden

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten, die im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universitätsmedizin Mainz (ZOU) zwischen dem 1. September 2017 und dem 31. August 2019 eine Endoprothese an Knie- oder Hüftgelenk erhalten haben, auf die Einschlusskriterien überprüft (Post-PBM Kohorte). Um eine Vergleichskohorte zu bilden wurden Patienten, die sich den entsprechenden Operationen zwischen 01. Januar und 31. August 2015 unterzogen, ebenfalls evaluiert (Prä-PBM Kohorte). Die Daten beider Kohorten wurden retrospektiv erhoben.

Notwendige Voraussetzungen waren Volljährigkeit zum Zeitpunkt der Operation und die elektive Indikation zu einem der oben genannten Eingriffe. Manche Patienten der Post-PBM Kohorte nahmen an dem PROMISE-Projekt teil, mit dem Ziel der Entwicklung eines best-practice-Leitfadens für einen optimierten Gesamtversorgungsprozess bei Gelenkerkrankungen

Laut Beschluss der Ethikkommission war eine Einverständniserklärung der betrachteten Patienten nicht notwendig.

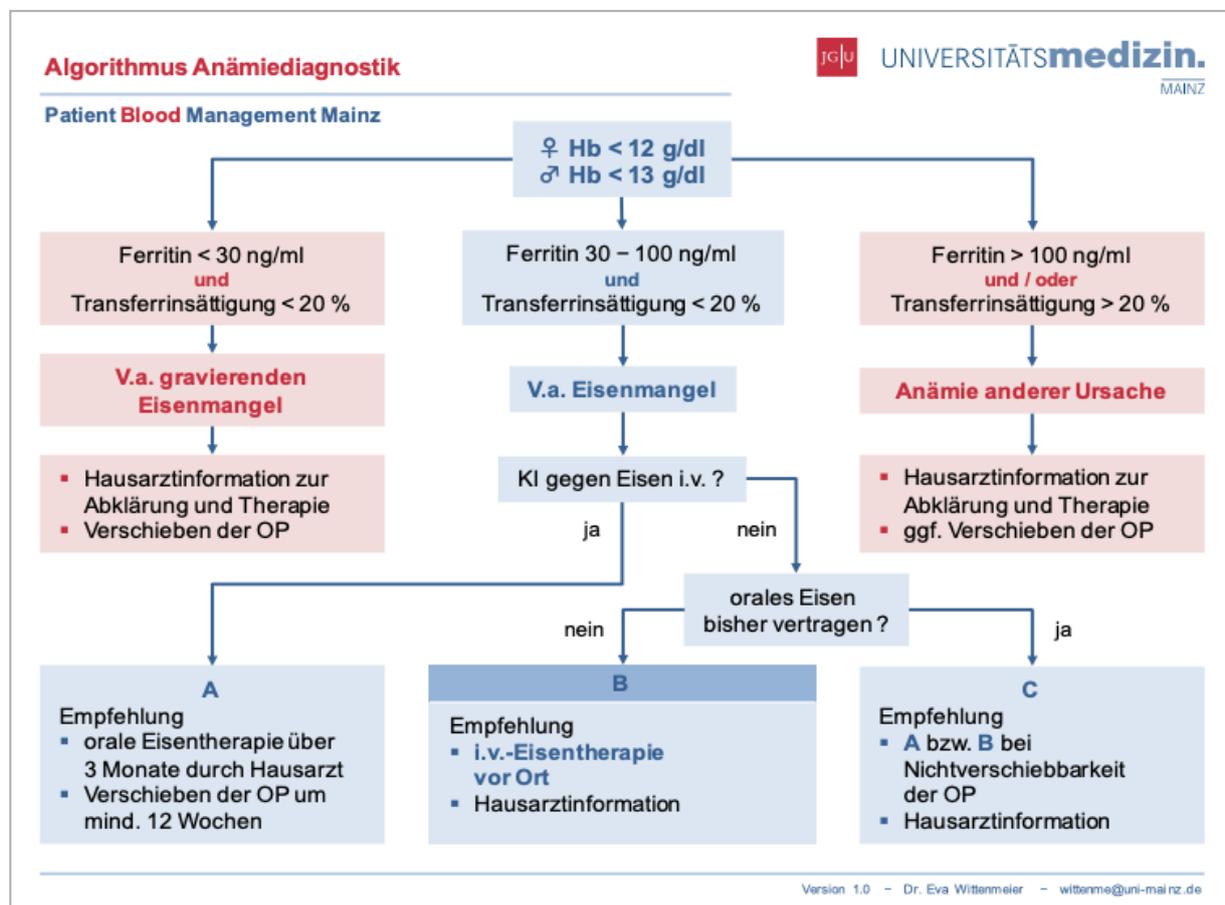


Abbildung 3 – Algorithmus Anämiediagnostik

3.2. Maßnahmen Patient Blood Management

In der Universitätsmedizin Mainz wurde im Zeitraum von September 2015 bis September 2016 bei Operationen elektiver Hüft- und Knieprothesen ein PBM-Programm eingeführt. Dieses umfasste die nachfolgend beschriebenen Maßnahmen.

3.2.1. Präoperativ

Im präoperativen Verlauf erfolgte eine standardisierte Anämiediagnostik für alle beobachteten Patienten. Um diese zu ermöglichen, wurde eine Laboruntersuchung bei Indikationsstellung zur geplanten Operation sowie die Einschätzung der Befunde nach „Algorithmus Anämiediagnostik“ durchgeführt. (vgl. Abbildung 3)

Zu den erhobenen Parametern gehörten neben einem Blutbild Hämoglobinkonzentration, Ferritinkonzentration, Transferrinsättigung, Billirubingehalt,

CRP, Aktivitäten von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und mittlere retikulozytäre Hämoglobingehalt (MRH). Diese Labordiagnostik wird im Folgenden als „PBM-Labor“ bezeichnet.

3.2.2. Intraoperativ

Während der operativen Maßnahmen erfolgte der standardisierte Einsatz von Tranexamsäure mit einer einzelnen Verabreichung von 1.000 mg intravenös vor Beginn der operativen Maßnahmen. Zusätzlich erfolgte die lokale Verabreichung nach

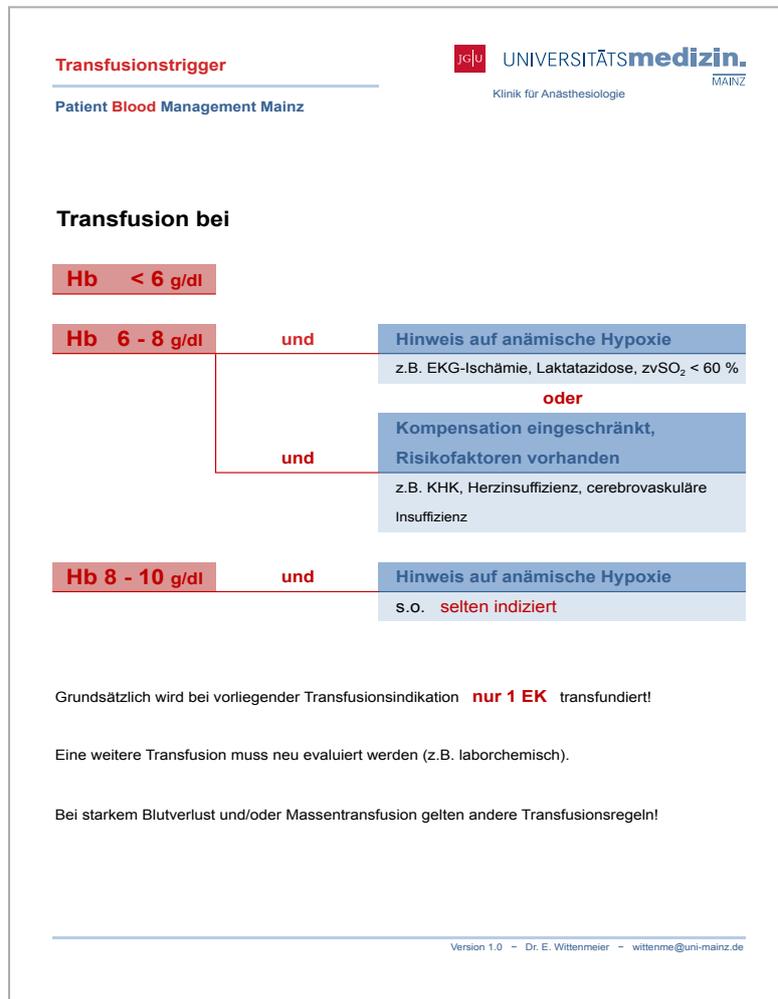


Abbildung 4 – Karte Transfusionsstrigger

Maßgabe des ersten Operators. Eine maschinelle Autotransfusion konnte bei einer primären Hüft-TEP mit vorliegender Anämie oder bei der Revision einer Hüft-TEP zum Einsatz kommen. Als Kontraindikationen wurden aktive Infektionen oder ein vorliegendes Tumorleiden definiert.

3.2.3. Postoperativ

Im Rahmen der postoperativen Versorgung lag der Fokus der Maßnahmen auf der Verabreichung einzelner Erythrozytenkonzentrate mit notwendiger Reevaluation vor weiteren Transfusionen. Außerdem wurde die Einhaltung eines restriktiven Transfusionstriggers von <7 g/dL bei Patienten ohne akute Blutung vorgeschrieben.

(vgl. Abbildung 4)

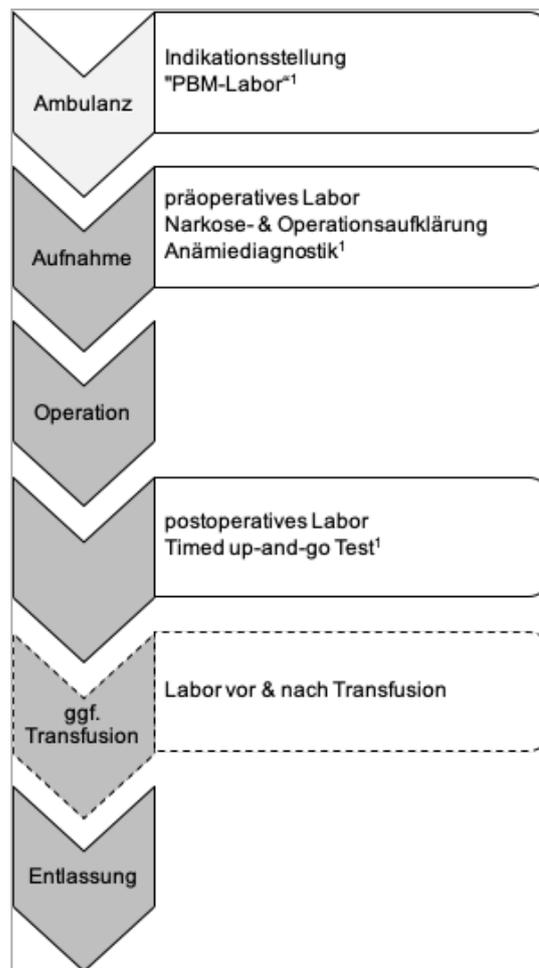


Abbildung 5 – Untersuchungsablauf, patientenbezogen

¹ nicht durchgeführt in der Prä-PBM Kohorte

3.2.4. Schulung und Umsetzung

Zur Umsetzung dieser Maßnahmen erfolgte nach der initialen Fortbildung für alle beteiligten Ärzte eine dreimonatliche Wiederholung. Diese Fortbildungen umfassten das drei Säulen Modell des Patient Blood Managements, die lokale Organisation inklusive der gültigen Behandlungsalgorithmen und die eingeschlossenen Operationen. Zusätzlich erfolgte die Erfassung von Behandlungsdaten für Benchmarking- und Fortbildungszwecke.

3.3. Datenerfassung

Um die Fragestellung zu beantworten, erfolgte die Auswertung von bereits im Rahmen der Patientenversorgung erstellten Dokumenten.

Aufgenommen wurden Daten aus der elektronischen Patientenakte des klinischen Arbeitsplatzsystems, der Laborsoftware, sowie mittels Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) codierte Abrechnungsdaten. Diese wurden ergänzt durch digitalisierte Dokumente der physischen Patientenakte.

Eine zentrale Stellung nahm das Narkoseprotokoll ein, das im Rahmen der Narkoseaufklärung durch den zuständigen Anästhesisten erstellt wurde. Erfasst wurden hier Informationen zu Geschlecht, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, dem ASA-Score, das geplante Anästhesieverfahren, sowie aktuelle Medikation. Im Rahmen der Narkose-durchführung wurden auf diesem Protokoll unter anderem Blutverluste und intraoperative Gaben von Blutprodukten dokumentiert, die nach der Digitalisierung in die Datensammlung eingingen.

Informationen über die Operation stammen aus dem OP-Protokoll, in dem Zeitpunkt und Art der Operation sowie ihre Dauer und Medikamentenapplikationen durch den Operateur dokumentiert wurden.

Während der postoperativen physiotherapeutischen Behandlung ist standardmäßig der Timed up-and-go Test erhoben worden, dessen Ergebnis und Zeitpunkt in die Datenerhebung einfließen.

Laboruntersuchungen erfolgten bei allen eingeschlossenen Patienten obligat zu mindestens zwei Zeitpunkten: bei der Indikationsstellung und bei der Krankenhausaufnahme. Bei Stattfinden einer Transfusion erfolgte zusätzlich mindestens einmal vor und einmal nach der Applikation des entsprechenden Blutproduktes eine Laboruntersuchung. Im Falle von komplikationslosen postoperativen Verläufen konnte auf eine postoperative Blutentnahme verzichtet werden. Alle Laboruntersuchungen erfolgten gemäß dem standardisierten Vorgehen bei labormedizinischen Untersuchungen.

Zur Dokumentation der Anämiediagnostik und einer gegebenenfalls notwendigen Therapie dienten eigens erstellte Formulare.

Die Erhebung von Transfusionsdaten erfolgte mit Hilfe der digitalisierten Transfusionsanhängerkarte und der Gegenkontrolle mit OPS-codierten Abrechnungsdaten. Im Falle einer maschinellen Autotransfusion im Operationsverlauf erfolgte die Dokumentation im „Protokoll maschinelle Autotransfusion“ sowie in dem Narkoseprotokoll.

Bei der historischen Vergleichskohorte (Prä-PBM) entfiel die präoperative Anämiediagnostik, da diese erst mit Einführung des Patient Blood Managements durchgeführt wurde. Auch die Erhebung des postoperativen TUG fand in der Prä-PBM Kohorte nicht statt.

Die Zeitpunkte der Datenerhebung im klinischen Verlauf ist in Abbildung 5 dargestellt.

3.4. Datensicherung

Die im Rahmen der Datenerhebung gesammelten Informationen wurden in einer Microsoft Excel Datei gespeichert (Version 16.36). Vor Projektbeginn wurde hierzu die Variablenkodierung festgelegt und im Verlauf nicht verändert.

3.5. Statistische Analyse

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden bei allen ordinal oder nominal skalierten Merkmalen absolute und relative Häufigkeiten gebildet. Im Falle von verhältnisskalierten Variablen erfolgte zunächst ein Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Bei nicht normalverteilten Variablen erfolgte die Bestimmung von Medianen und Quartilen, während normalverteilte Variablen mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt wurden. In beiden Fällen wurden Minima und Maxima bestimmt.

Die Evaluation der Patient Blood Management-Maßnahmen erfolgte durch den Vergleich der Prä- mit der Post-PBM Kohorte. Hierzu wurden die Unterschiede der Merkmale Geschlecht, OP-Art und Anämie mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher überprüft. Bei den Merkmalen Alter, OP-Dauer, $Hb_{PräOP}$, Hb_{PostOP} , $Hb_{PräTR}$, Hb_{PostTR} , ΔHb , Transfusionszeitpunkt (ΔOP_Transf) und Krankenhausverweildauer (LOS) erfolgte dies mit dem Mann-Whitney U Test. Der χ^2 -Test wurde zum Vergleich der Anzahl an Revisionsoperationen und der Anzahl verabreichter Blutprodukte verwendet. Transfusionsrate und Transfusionsindex wurden mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben verglichen. Zur Beurteilung des Einflusses einer Anämie auf die postoperative Mobilisation wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman gebildet sowie weitere Einflussfaktoren mit Hilfe multipler linearer Regression evaluiert. Um die Signifikanz von Regressionsmodellen zu prüfen, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Vergleich von Regressionsmodellen erfolgte mittels Likelihood Ratio-Test.

Mit Ausnahme der Regressionsanalysen erfolgten alle statistischen Berechnungen mit IBM SPSS Version 26.0.0.0. Die Auswertung der Regressionsanalysen und der Likelihood Ratio erfolgte mit R: A language and environment for statistical computing, R Core Team (2020).

4. Ergebnisse

4.1. Kohortenbeschreibung

Zwischen 01.01.2015 und 31.08.2015 konnten 155 Patienten für die Auswertung in die Prä-PBM Kohorte eingeschlossen werden. Vom 01.09.2017 bis zum 31.08.2019 wurden 652 Patienten für die Post-PBM Kohorte ausgewertet. (vgl. Abbildung 14, Abbildung 15, siehe Anhang) Von den Patienten der Post-PBM Kohorte nahmen 362 (55,5%) an PROMiSE teil.

Prä- und Post-PBM Kohorten unterschieden sich nicht in der Geschlechteraufteilung (64,5% vs. 58,4% $p=0,173$). Ebenso zeigte sich keine Differenz des medianen Alters (70 vs. 69 Jahre $p=0,707$) oder der Häufigkeit von Operationsverfahren. Ein signifikanter Unterschied bestand in der medianen Operationsdauer, welche bei 96 beziehungsweise 86 Minuten ($p<0,001$) lag. (vgl. Tabelle 1)

Tabelle 1 – Vergleich Patientencharakteristika	Post-PBM	Prä-PBM	Ergebnis
Geschlecht			
männlich	271(41,6%)	55(35,5%)	$p=0,166$
weiblich	381(58,4%)	100(64,5%)	
Alter [Jahre]			
Median	69	70	$p=0,707$
Min	18	24	
Max	96	89	
OP Art			
Knie TEP einseitig	305(46,8%)	71(45,8%)	$p=0,427$
Knie TEP beidseitig	50(7,7%)	15(9,7%)	
Knie TEP Revision	14(2,1%)	1(0,6%)	
Hüft TEP einseitig	251(38,5%)	66(42,6%)	
Hüft TEP beidseitig	16(2,5%)	2(1,3%)	
Hüft TEP Revision	8(1,25)	0	
OP Dauer [min]			
Median	86	96	$p<0,001$
Min	41	45	
Max	374	260	

Tabelle 2 – Charakteristika Post-PBM Kohorte					
BMI [kg/m ²]		ASA		Anästhesie-Art	
Median	27,73	1	24(3,7%)	Allgemein	511(78,4%)
Min	16,53	2	305(46,8%)	Spinal	93(14,3%)
Max	52,88	3	309(47,4%)	Spinal & Sed.	47(7,2%)
		4	11(1,7%)	fehlend	1(0,2%)
		fehlend	3(0,5%)		

BMI: Body Mass Index, ASA: Klassifikation des perioperativen Risikos, Sed.: Sedierung

4.2. Evaluation Patient Blood Management

4.2.1. Anämie

Zum Operationszeitpunkt zeigten in der Prä-PBM Kohorte 18,7% der Patienten eine Anämie. Im Vergleich dazu 14,7% der Patienten nach Einführung der PBM-Maßnahmen ($p=0,218$). (vgl. Abbildung 6) Gleichzeitig lag bei 34,8% beziehungsweise 28,7% ($p=0,081$) eine Hämoglobinkonzentration von unter 13 g/dL vor.

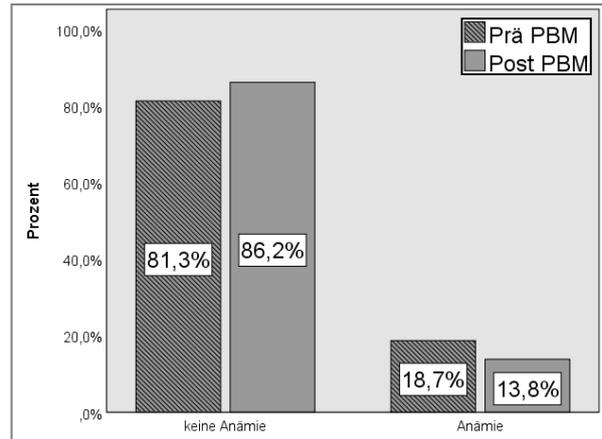


Abbildung 6 – Vergleich Anämiehäufigkeit vor und nach Einführung der PBM-Maßnahmen

Nach Mainzer PBM-Algorithmus wurde zum Zeitpunkt der Narkoseaufklärung in 8,3% der Fälle eine Eisenmangelanämie und in 25% der Fälle eine „Anämie anderer Ursache“ festgestellt. Bei 66,7% der Patienten mit Anämie fehlten notwendige Laborparameter zur Einschätzung der Anämieursache.

4.2.2. Anämiediagnostik

Eine Labordiagnostik nach Ablaufschema PBM-Mainz konnte bei 62,48% der Patienten durchgeführt werden. In 3,92% der Fälle entwickelte sich eine Anämie zwischen der Abnahme des PBM-Labors und dem Operationszeitpunkt. (vgl. Abbildung 7) Eine dokumentierte Befundung der bestimmten Parameter erfolgte bei 17,79% aller eingeschlossenen Patienten der Post-PBM Kohorte. Dabei wurde eine

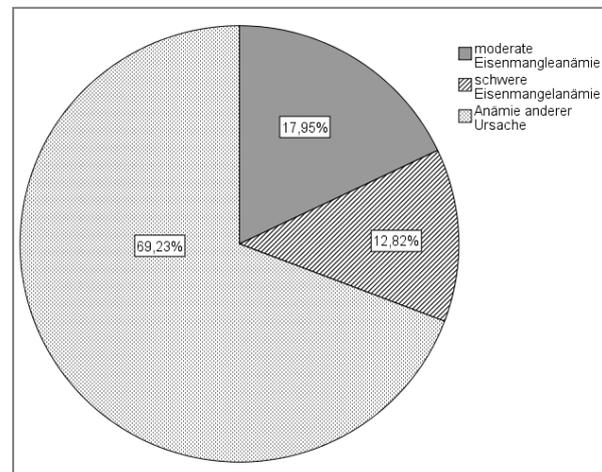


Abbildung 7 – Verteilung Anämieursachen in der Post-PBM Kohorte

vorliegende Anämie mit einer Sensitivität von 51,8% erkannt. Patienten ohne Anämie konnten mit einer Spezifität von 91,01% identifiziert werden. Die Therapie einer vorliegenden Eisenmangelanämie, mittels parenteraler Eisensubstitution, erfolgte in einem Fall (0,15%). In einem weiteren Fall wurde eine intravenöse Eisensubstitution bei „anderer Anämie“ nach Mainzer PBM-Algorithmus durchgeführt (0,15%).

4.2.3. Blutverlust

Zur Abschätzung des Blutverlustes wurde die Differenz zwischen der letzten präoperativen und der ersten postoperativen Hämoglobinkonzentration bestimmt. Diese lag in der Prä-PBM Kohorte im Median bei -3,4 g/dL im Vergleich zu -2,8 g/dL in der Post-PBM Kohorte ($p < 0,001$). (vgl. Abbildung 8)

Hierbei zeigte sich sowohl in der Prä- wie auch in der Post-PBM Kohorte kein signifikanter Unterschied der Hb-Differenz in Bezug auf das Geschlecht der Patienten ($p = 0,268$; $p = 0,14$).

(vgl. Abbildung 9, Abbildung 10)

4.2.4. Transfusion

Nach Einführung der PBM-Maßnahmen sank der Anteil der Patienten, die eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) erhielten (Transfusionsrate), von 26,5% auf 4,4% ($p < 0,001$). Parallel dazu nahm die Anzahl der pro transfundiertem Patienten verabreichten EK (Transfusionsindex) von 2,8 auf 1,89 ab ($p = 0,01$). Hierbei wurde jede Gabe von Blutprodukten während des stationären Aufenthalts ausgewertet. (vgl. Tabelle 3)

Die Indikation zur Transfusion wurde in der Prä-PBM Kohorte im Median bei einer Hämoglobinkonzentration von 7,65 g/dL

gestellt, während dies in der Post-PBM Kohorte im Median bei 6,8 g/dL erfolgte ($p < 0,001$). Keinen signifikanten Unterschied gab es bei dem Zeitpunkt einer Transfusion, welcher sich im Median vom ersten auf den zweiten postoperativen Tag verschob ($p = 0,127$).

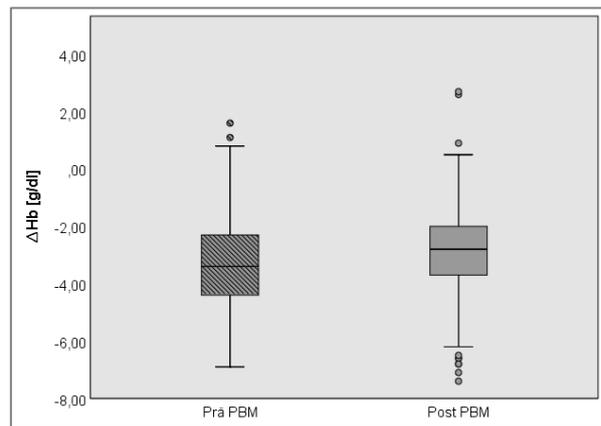


Abbildung 8 – Hb-Differenz prä- und postoperativ vor bzw. nach Einführung des PBM-Programms

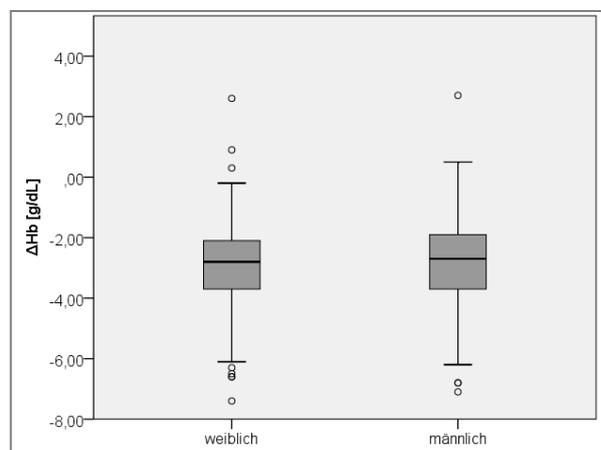


Abbildung 9 – Hb-Differenz nach Geschlecht in der Prä-PBM Kohorte

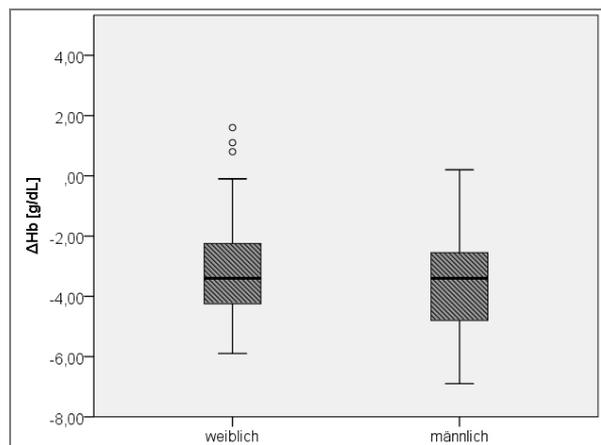


Abbildung 10 – Hb-Differenz nach Geschlecht in der Post-PBM Kohorte

Tabelle 3 – Vergleich PBM-Parameter	Post-PBM	Prä-PBM	Ergebnis
Anämie präoperativ ¹	96(14,7%)	29(18,7%)	p=0,218
Geschlecht bei Anämie			
weiblich	54 (56,2%)	20 (68,9%)	p=0,315
männlich	42 (43,8%)	9 (31,1%)	
Hb präoperativ [mg/dL]			
Median	13,7	13,8	p=0,451
Min	5	8,6	
Max	17,5	17,6	
Hb postoperativ [mg/dL]			
Median	10,8	10,2	p<0,001
Min	5,6	6,4	
Max	15	15	
Hb Differenz [g/dL]			
Median	-2,8	-3,4	p<0,001
Min	-7,4	-6,9	
Max	6,9	1,6	
Transfusionsrate (Transfundierte/Patientenzahl)	0,044	0,265	p<0,001
Transfusionsindex (nEK/Transfundierte)	1,89	2,8	p=0,010
Hb vor Transfusion [mg/dL]			
Median	6,8	7,65	p<0,001
Min	5,0	6,4	
Max	8,9	9,9	
Transfusionszeitpunkt postoperativ [d]			
Median	2	1	p=0,127
Min	-1	0	
Max	52	8	
Anzahl Revisionsoperationen			
0	618(94,8%)	142(91,6%)	p=0,187
1	21(3,2%)	9(5,8%)	
2	7(1,1%)	3(1,9%)	
3	4(0,6%)	0	
4	1(0,2%)	0	
5	1(0,2%)	0	
LOS [d]			
Median	7	12	p<0,001
Min	32	1	
Max	166	75	

¹ nach WHO-Definition, Hb: Hämoglobinkonzentration, Hb Differenz: Differenz zwischen prä- und postoperativem Hb, LOS: Länge des Krankenhausaufenthalts

4.2.5. Revisionsoperationen und Krankenhausverweildauer

Die Häufigkeit eines ungeplanten Zweiteingriffs nach der primären Operation unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten vor und nach Einführung der PBM-Maßnahmen ($p=0,187$). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied der Aufenthaltsdauer zwischen Operation und Entlassung festgestellt werden. Diese sank im Median von 12 auf 7 Tage ($p<0,001$).

TUG [s]	
Mittelwert	32,11
Median	27
Min	8
Max	147
Durchführungstag postoperativ	
Mittelwert	2,26
Median	2
Min	0
Max	24

TUG: Timed up-and-go Test

4.3. Postoperative Mobilisation

4.3.1. Post-PBM Kohorte

Zur Evaluation der postoperativen Mobilisation erfolgte die Auswertung des Timed up-and-go Tests ausschließlich in der Post-PBM Kohorte. Dieser wurde im Median am zweiten Tag postoperativ durchgeführt und in einer Zeit von 27 Sekunden absolviert (vgl. Abbildung 11, Tabelle 4).

Bei der Überprüfung einer Korrelation der präoperativen Hämoglobinkonzentration mit dem postoperativen TUG ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,166$ ($p<0,001$). Für die postoperative Hämoglobinkonzentration ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,176$ ($p<0,001$).

Zur Differenzierung des Einflusses der Hämoglobinkonzentration von weiteren erklärenden Merkmalen wurden zwei lineare Regressionsmodelle mit dem TUG als Zielvariable verglichen.

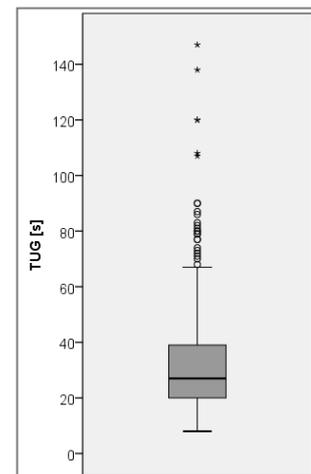


Abbildung 11 – TUG Post-PBM Kohorte

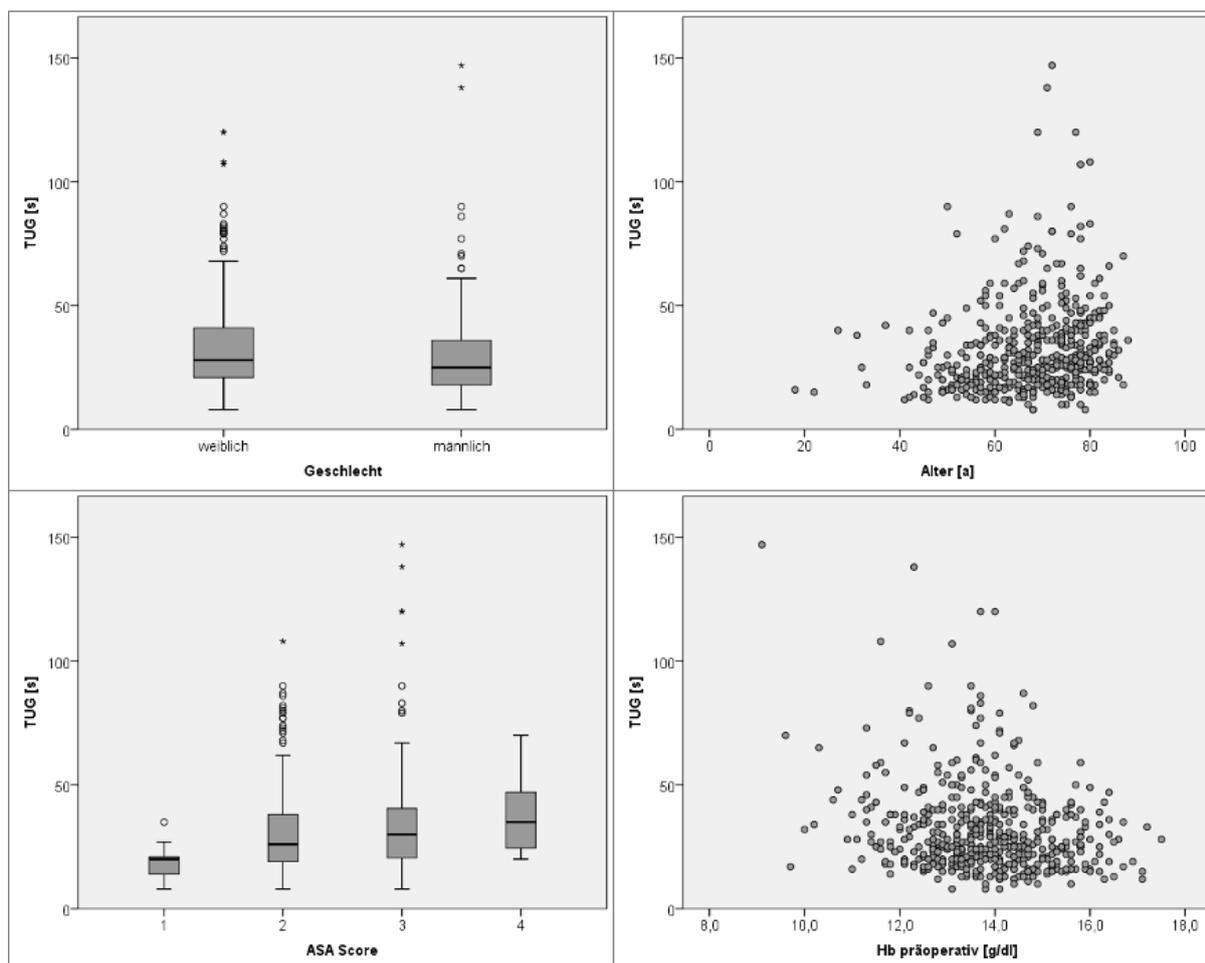


Abbildung 12 – Timed up-and-go Test in Abhängigkeit von Geschlecht, ASA-Score, Alter und präoperativem Hb

In einem ersten (eingeschränkten) Modell wurden als erklärende Variablen Geschlecht, ASA-Score, Alter, Operationsverfahren, OP-Dauer, BMI, sowie der Durchführungstag des Timed up-and-go Tests überprüft. (vgl. Abbildung 12).

Dieses Regressionsmodell fiel mit $F(7)=4,534$ signifikant aus ($p<0,001$). Signifikante Prädiktoren in diesem Modell sind ASA-Score ($p=0,009$), Alter ($p=0,001$), Geschlecht ($p=0,03$), OP-Dauer ($p=0,004$) und der Durchführungstag des Timed up-and-go Tests ($p=0,013$). Die vorausgesagte Dauer des TUG stieg dabei um 4,414 Sekunden bei einem höheren ASA-Score, 0,275 Sekunden pro Lebensjahr, 2,1 Sekunden bei einer um 30 Minuten längeren Operation, sowie 1,082 Sekunden bei Absolvieren des Tests an einem früheren postoperativen Tag. Das weibliche Geschlecht sagte in diesem Modell eine um 4,084 Sekunden längere Dauer des Timed up-and-go Tests voraus. Dieses Modell erklärt 7,2% der Varianz des TUG (korrigiertes $R^2=0,056$).

Im zweiten (erweiterten) Regressionsmodell wurden zusätzlich die Variablen Hb präoperativ, Hb postoperativ, sowie ΔHb aufgenommen. Auch dieses Modell fiel mit $F(9)=4,957$ signifikant aus ($p<0,001$).

Hier waren Variablen mit signifikantem Einfluss Hb präoperativ ($p=0,026$), ASA-Score ($p=0,025$), Alter ($p=0,011$), OP-Dauer ($p=0,003$) und der Durchführungstag des TUG ($p=0,013$). Die vorausgesagte Dauer des TUG stieg dabei um 1,881 Sekunden bei einer Abnahme des präoperativen Hb um ein g/dL, 3,775 Sekunden bei einer höheren ASA Klasse, 0,221 Sekunden pro Lebensjahr, 2,4 Sekunden bei einer um 30 Minuten längeren Operation, sowie um 1,169 Sekunden bei Absolvieren des Tests an einem späteren postoperativen Tag. Die in diesem Modell erklärbare Varianz lag bei 9,9% (korrigiertes $R^2=0,079$).

Um die Vorhersagequalität der beiden Modelle zu vergleichen, wurde ein Likelihood Ratio-Test durchgeführt. Die im zweiten Model zusätzlich aufgenommenen Variablen verbesserten die Vorhersage des TUG signifikant. ($\chi^2= 12,206$ $p=0,002$) Eine Übersicht beider Modelle ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 – Vergleich Regressionsmodelle Post-PBM Kohorte				
Variable	Modell 1 – „eingeschränkt“		Modell 2 – „erweitert“	
	Einfluss auf TUG [s]	Signifikanz	Einfluss auf TUG [s]	Signifikanz
Hb präoperativ [mg/dL]			-1,881	0,025
Hb postoperativ [mg/dL]			-0,870	0,254
ASA Score	4,413	0,008	3,775	0,024
Alter [a]	0,275	0,001	0,220	0,011
Geschlecht [weiblich]	-4,083	0,029	-1,872	0,342
BMI [kg/m ²]	-0,008	0,959	0,088	0,605
Operationsverfahren	-0,548	0,513	-0,789	0,354
OP-Dauer [min]	0,076	0,003	0,079	0,002
Durchführungstag TUG [d]	-1,081	0,022	-1,169	0,013
erklärte Varianz (R^2)	0,072	$6,93 \cdot 10^{-5}$	0,099	$2,466 \cdot 10^{-6}$

Hb: Hämoglobinkonzentration, ASA: Klassifikation des perioperativen Risikos, BMI: Body Mass Index, TUG: Timed up-and-go Test

4.3.2. Subgruppenanalyse

Um mögliche Einflussfaktoren zu reduzieren, erfolgte weiterhin eine Subgruppenauswertung von Patienten bei denen der Timed up-and-go Test am selben Tag wie eine Blutentnahme durchgeführt wurde. Diese Untergruppe umfasste 135 Patienten. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesamten Post-PBM Kohorte bestehen bei der Operationsdauer, der postoperativen Hämoglobinkonzentration, der Hb-Differenz sowie der Transfusionsrate. (vgl. Tabelle 7) In dieser Subgruppe wurde der TUG im Median am ersten postoperativen Tag in 27,5 Sekunden absolviert. (vgl. Tabelle 6) Eine Korrelation zwischen der präoperativen Hämoglobinkonzentration und dem TUG bestand in dieser Gruppe nicht ($R = -0,093$ $p=0,284$). Jedoch konnte eine Korrelation mit der Hämoglobinkonzentration zum Zeitpunkt der Testung (Hb_{PostOP}) festgestellt werden ($R = 0,323$ $p=0,007$).

Tabelle 6 – TUG Subgruppe	
TUG [s]	
Mittelwert	32,28
Median	27,5
Min	8
Max	120
Durchführungstag postoperativ	
Mittelwert	1,47
Median	1
Min	0
Max	7

TUG: Timed up-and-go Test

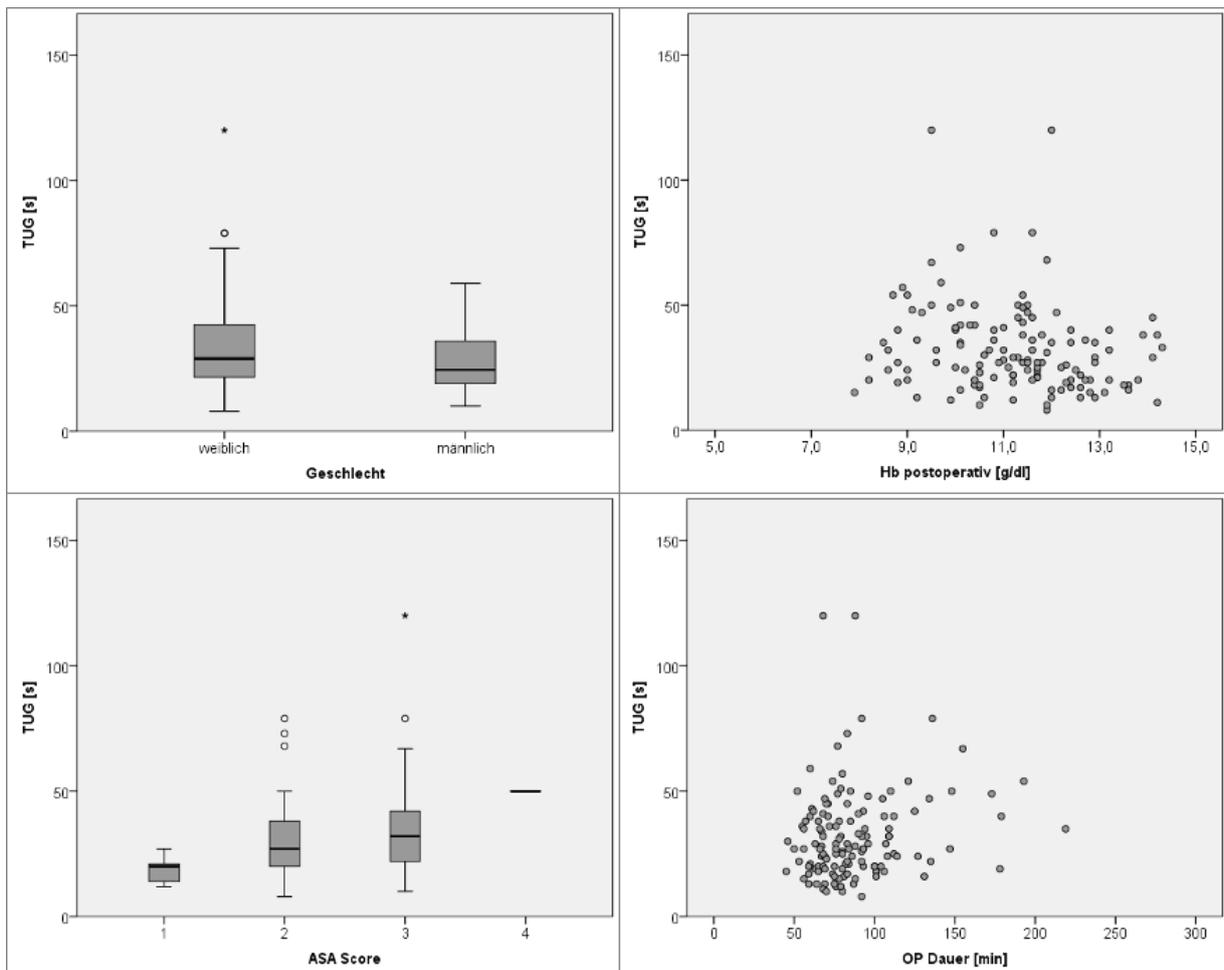


Abbildung 13 – Timed up-and-go Test in Abhängigkeit von Geschlecht, postoperativem Hb, ASA-Score und OP-Dauer

Tabelle 7 – Vergleich Patientencharakteristika Gesamtstichprobe und Subgruppe	Gesamt	Subgruppe	Ergebnis ¹
Anzahl Patienten	652	135	
Geschlecht			
männlich	271(35,5%)	58 (43%)	p=0,711
weiblich	381(58,4%)	77 (57%)	
Alter [Jahre]			
Mittelwert	67,53	66,94	p=0,277
Median	69	68	
Min	18	18	
Max	96	88	
OP Art			
Knie TEP einseitig	305(46,8%)	(48,1%)	p=0,064
Knie TEP beidseitig	50(7,7%)	(5,2%)	
Knie TEP Revision	14(2,1%)	0	
Hüft TEP einseitig	251(38,5%)	(45,2%)	
Hüft TEP beidseitig	16(2,5%)	(1,5%)	
Hüft TEP Revision	8(1,2%)	0	
OP Dauer [min]			
Mittelwert	97,47	87,11	p<0,001
Median	86	80	
Min	0	45	
Max	374	219	
ASA			
1	24(3,7%)	8(5,9%)	p=0,152
2	305(46,8%)	55(40,7%)	
3	309(47,4%)	70(51,9%)	
4	11(1,7%)	1(0,7%)	
fehlend	3(0,5%)	1(0,7%)	
Hb präoperativ [mg/dL]			
Mittelwert	13,67	13,78	p=0,338
Median	13,7	13,8	
Min	5	9,7	
Max	17,5	17,2	
Hb postoperativ [mg/dL]			
Mittelwert	10,73	11,18	p<0,001
Median	10,8	11,3	
Min	5,6	7,9	
Max	15	14,3	
Transfusionsrate (Transfundierte/Patientenzahl)	0,044	0,07	p<0,001
Transfusionsindex (nEK/Transfundierte)	1,89	1	p=0,431

¹p-Wert für den Unterschied zwischen beiden Gruppen ASA: Klassifikation des perioperativen Risikos, Hb: Hämoglobinkonzentration

Für diese Subgruppe wurden ebenfalls zwei Regressionsmodelle erzeugt, deren Variableneinschluss denen der Gesamtkohorte entsprach (s.o.). Das eingeschränkte Modell fiel mit $F(7)=4,671$ $p<0,001$ signifikant aus. Die erklärbare Varianz (R^2) des Timed up-and-go Tests lag bei 21% (korrigiertes $R^2=0,165$). Prädiktoren im Rahmen dieses Modells sind ASA-Score ($p=0,005$), Geschlecht ($p<0,001$), OP-Dauer ($p=0,002$) und der Durchführungstag des TUG ($p=0,028$). Das weibliche Geschlecht prognostiziert hier eine um 10,95 Sekunden verlängerten TUG. Ein Anstieg der ASA-Klasse sagte eine Zunahme der Testzeit von 7,383 Sekunden voraus. Ebenso stieg diese um 5,22 Sekunden bei einer um 30 Minuten längeren Operation. Das Absolvieren des Tests an einem früheren postoperativen Tag sagte pro Tag eine um 3,288 Sekunden verkürzte Testzeit vorher. (vgl. Abbildung 13).

Das erweiterte Modell fiel mit $F(9)=4,003$ und $p<0,001$ aus. Die erklärbare Varianz (R^2) lag bei 22,9%, das korrigierte R^2 bei 0,172. Auch in diesem Modell waren die Variablen ASA-Score, Geschlecht, OP-Dauer und Durchführungstag des TUG signifikante Einflussfaktoren wie im eingeschränkten Modell. (vgl. Tabelle 8) Der Einfluss der Variablen Hb präoperativ und Hb postoperativ auf das Regressionsmodell war hier nicht signifikant. Der Vergleich beider Modelle mittels Likelihood Ratio Test ergab keine verbesserte Erklärung des Timed up-and-go Tests durch die zusätzlich aufgenommenen Variablen. ($\chi^2= 3,26$ $p=0,196$)

Variable	Modell 1 – „eingeschränkt“		Modell 2 – „erweitert“	
	Einfluss auf TUG [s]	Signifikanz	Einfluss auf TUG [s]	Signifikanz
Hb präoperativ [mg/dL]			-0,614	0,697
Hb postoperativ [mg/dL]			-1,786	0,185
ASA Score	7,383	0,005	6,749	0,014
Alter [a]	0,150	0,246	0,131	0,330
Geschlecht	-10,949	0,001	-8,698	0,011
BMI [kg/m ²]	0,358	0,251	0,490	0,137
Operationsverfahren	-1,232	0,407	-1,697	0,267
OP-Dauer [min]	0,173	0,001	0,175	0,002
Durchführungstag TUG [d]	-3,287	0,027	-3,671	0,014
erklärte Varianz (R^2)	0,21	0,001	0,229	0,001

Hb: Hämoglobinkonzentration, ASA: Klassifikation des perioperativen Risikos, BMI: Body Mass Index, TUG: Timed up-and-go Test

5. Diskussion

Der Erfolg der Einführung eines Patient Blood Management-Programmes bei elektiv orthopädischen Operationen in der Universitätsmedizin Mainz lässt sich deutlich an den hier vorgestellten Ergebnissen erkennen. Es gelang in beinahe allen Teilbereichen eine signifikante Veränderung der Kennzahlen in der avisierten Richtung zu erzielen. Darüber hinaus liegen nun Daten vor, die systematisch die Einflüsse auf die postoperative Mobilisation in diesem Kollektiv beleuchten. In den folgenden Abschnitten sollen die einzelnen Ergebnisse mit der vorliegenden Literatur verglichen und kritisch gewertet werden.

5.1. Patientencharakteristika

In diesem Kapitel soll zunächst die demografische Zusammensetzung dieser Stichprobe derer anderer Arbeiten gegenüber gestellt werden. Da sich Arbeiten, die die Einführung von PBM-Programmen untersuchten, und solche, in denen die postoperative Mobilisation beobachtet wurde, deutlich unterscheiden, sollen hier Arbeiten dieser Teilbereiche getrennt voneinander betrachtet werden.

Das hier untersuchte Kollektiv umfasste über beide Kohorten 807 Patienten von denen in der Prä-PBM Kohorte 64,5% sowie in der Post-PBM Kohorte 58,4% weiblichen Geschlechts waren. Diese Verteilung entspricht etwa denen von Loftus et al., Theusinger et al. sowie Gombotz et al. beobachteten (Anteil weiblicher Patienten 54,4% bis 65%). (34, 59, 76) Ein deutlicher Unterschied ist hier im Vergleich zu Arbeiten zu erkennen, die sich mit der postoperativen Mobilität als Zielgröße beschäftigten. In der Studie von Nielsen et al. lag der Frauenanteil bei 52% in dem Studienarm mit restriktiven Tranfusionstrigger, beziehungsweise 38% bei liberalem Transfusionstrigger. (74) Bei der prospektiven Beobachtungsstudie von Jans et al. umfasste die Stichprobe 49,2% Frauen. (73) Foss et al. beobachteten bei Patienten mit einer Hüftfraktur die postoperative Mobilisation. In dieser Stichprobe lag der Anteil an Frauen bei 26%. (13) Insgesamt scheint die Geschlechterverteilung zwischen den Studien vergleichbar. Es besteht jedoch ein Trend zu niedrigeren Frauenanteilen bei Studien, die die postoperative Mobilisation untersuchten.

Das mediane Alter der hier beobachteten Patienten lag in der Prä-PBM Kohorte bei 70 Jahren mit einer Spannweite von 24-89 Jahren. In der Post-PBM Kohorte lag es bei 69 Jahren (Spannweite 18-96 Jahre). Dies stimmt mit der beobachteten Altersverteilung der oben genannten Studie von Loftus et al. (Mittelwert $69,57 \pm 11,54$ Jahre) und der in der Benchmark Studie von Gombotz et al. beobachteten Verteilung

überein (bei Hüft-TEP $66,8 \pm 11,2$ Jahre, bei Knie-TEP $70,7 \pm 8,5$ Jahre). (59, 76) Theusinger et al. beobachteten im Vergleich eine etwas jüngere Kohorte (bei Hüft-TEP 62 ± 16 Jahre, bei Knie-TEP 64 ± 12 Jahre). (34) Auch bei Nielsen et al. (restriktiver Transfusionstrigger: median 68 Jahre, liberaler Trigger: median 72 Jahre) und Jans et al. (73 ± 6 Jahre) bestehen weitestgehende Übereinstimmungen hinsichtlich der Altersverteilung. (73, 74) Foss et al. berichten in ihrer Kohorte von einem mittleren Alter von $81 \pm 7,3$ Jahren. (13) Bei Vergleich der Altersverteilung mit den hier genannten Arbeiten erscheint lediglich die der Kohorte von Foss et al. von der hier beobachteten abzuweichen. Das von Foss et al. beobachtete Kollektiv scheint dabei im Durchschnitt älter als die hier eingeschlossenen Patienten zu sein.

Von den operativen Maßnahmen entfielen hier 41,5% auf Hüftendoprothesen, 54,6% auf Knieendoprothesen. Bei 2,8% der beobachteten Patienten erfolgte die Revision einer bereits einliegenden Endoprothese des Hüft- oder Kniegelenks. Diese Verteilung weicht von denen der Vergleichsarbeiten ab. Bei der Auswertung der zweiten Austrian benchmark study for blood use in elective surgery berichteten Gombotz et al. von einem Anteil von 39,3% der Patienten, welche eine Hüft-TEP erhielten sowie von 37,8% der Teilnehmer bei denen eine Knieendoprothese implantiert wurde. Bei den restlichen Patienten wurde ein Coronararterieller Bypass angelegt. (59) In der Untersuchung von Theusinger et al. entfiel jeweils etwa ein Drittel der durchgeführten Operationen auf Hüft- und Knieendoprothesen sowie Wirbelsäuleneingriffe (34,5%; 33,3%; 32,2%). (34) Die Arbeiten von Nielsen, Jans und Foss umfassten ausschließlich Patienten bei denen die Implantation einer Hüftendoprothese erfolgte. In der Studie von Nielsen et al. erfolgte die Revision einer bereits implantierten Hüftendoprothese, bei Jans et al. erfolgte die primäre Implantation im Rahmen eines fast-track Programmes. In der Studie von Foss et al. erfolgte die Implantation einer Hüft-TEP zur Versorgung einer Hüftfraktur. (13, 73, 74)

Die mediane Operationsdauer lag in der hier betrachteten Prä-PBM Kohorte bei 96 Minuten (Spannweite 45 bis 260 min) und nahm in der Post-PBM Kohorte auf 86 min (Spannweite 41 bis 374 min) ab. Diese liegt höher als in der Vergleichsliteratur. Gombotz et al. beobachteten bei Hüftendoprothesen eine OP-Dauer von 70 Minuten (IQR 31 min), bei Knieendoprothesen lag diese bei 86 Minuten (IQR 40 min). (59) Jans et al. berechneten eine mittlere OP-Dauer von 50 ± 14 Minuten. In dieser Studie erfolgte ausschließlich die Implantation von Hüftendoprothesen. (73)

Daten zum Body-Mass-Index (BMI) lagen in dieser Stichprobe ausschließlich für die Post-PBM-Kohorte vor. Hier betrug der mediane BMI $27,73 \text{ kg/m}^2$ (Min $19,53 \text{ kg/m}^2$

Max 52,88 kg/m²). Dieser ist vergleichbar zu den von Theusinger (HTEP 26,5 ± 5 kg/m², KTEP 30 ± 6,9 kg/m²), Nielsen (median 26 kg/m²) und Jans et al. (26,6 ± 4 kg/m²) beobachteten Werten. (34, 73, 74) Der in dieser Kohorte beobachtete BMI entspricht damit dem in der weiteren Literatur berichteten Wertebereich.

Als weiterer beschreibender Faktor dieser Stichprobe soll die Klassifikation der Vorerkrankungen mithilfe des ASA-Scores betrachtet werden. Dies ist von besonderer Relevanz, da sich hieraus ein Überblick über die Schwere der vorliegenden weiteren Erkrankungen, abgesehen von der Operationsindikation, ergibt und eine Korrelation mit postoperativen Komplikationen nachgewiesen ist. (77, 78) Die Darstellung und Diskussion soll hier dichotomisiert in die Gruppen ASA-Klasse 1 und 2 sowie 3 und höher erfolgen. Diese Darstellung wird in der relevanten Vergleichsliteratur angewandt und ermöglicht eine grobe Unterteilung in Patienten mit Vorerkrankung und geringer Einschränkung (ASA 1 und 2) im Gegensatz zu Vorerkrankungen, die eine deutliche Beeinträchtigung des Alltags bedeuten (ASA ≥3). (79, 80) Auch diese Variable liegt nur für die Post-PBM Kohorte der hier betrachteten Stichprobe vor. Hierbei lag in 50,5% der Fälle eine ASA-Klasse von 1 oder 2 vor. In 49,1% der Fälle wurde ein ASA-Score von 3 oder höher dokumentiert. In den restlichen Fällen fehlen die entsprechenden Daten. Vergleichbare Daten berichten Loftus et al. (ASA 1 und 2: 33,8% ASA 3 und höher 66,2%), Nielsen et al. (ASA 1 und 2: 85% ASA 3 und höher 15%), Jans et al. (ASA 1 und 2: 89,6% ASA 3 und höher 8,2%) und Foss et al. (ASA 1 und 2: 62% ASA 3 und höher 38%). Gombotz et al. berichteten einen medianen ASA-Score von 2 mit einem Interquartilsabstand von 1. (13, 59, 73, 74, 76) Es fällt auf, dass die hier diskutierten Studien, welche PBM-Programme untersuchten, eher einen höheren ASA-Score in ihrer Population beobachteten. Schwer einzuschätzen ist die von Gombotz et al. erhobene Verteilung aufgrund der Angabe als Median und Interquartilsabstand. Bei Arbeiten die Einflussfaktoren auf die postoperative Mobilisation beobachteten, ist hier eine deutlich niedrigerer ASA-Score vorhanden. Es handelt sich bei diesen Vergleichskollektiven im Durchschnitt folglich um gesündere Populationen. Mögliche Auswirkungen dieser Stichprobenunterschiede sollen im Kapitel postoperative Mobilisation weiter betrachtet werden.

5.2. Anämie

Die Anämieprävalenz in dieser Population lag nach Einführung des PBM-Programmes bei 14,7 im Vergleich zu 18,7% vor Umsetzung der PBM-Maßnahmen. Damit ist diese vergleichbar mit den international berichteten Daten. Je nach Arbeit differieren diese

jedoch beträchtlich zwischen 10,5 und 49,7%. (19) Auffällig ist die deutliche Spannweite der beobachteten Werte in der vorliegenden Literatur.

In einer retrospektive Analyse von 227.425 Datensätzen der ACS-NSQIP Datenbank berechneten Musallam et al. eine Anämieprävalenz von 30,44%. In dieser Arbeit erfolgte keine Einschränkung aufgrund der Dringlichkeit einer Operation. Ausgeschlossen wurden lediglich Operationen nach Trauma, Transplantationen, kardiochirurgische Eingriffe und Patienten unter 16 Jahren. (4) Da in der vorliegenden Arbeit lediglich elektive Implantationen von Hüft- oder Knieprothesen ausgewertet wurden, sollen im Folgenden die berichteten Prävalenzen in diesem Kollektiv betrachtet werden.

Bei einer Analyse von retrospektiven Daten aus 13 teilnehmenden deutschen PBM-Zentren beobachteten Meybohm et al. eine Anämieprävalenz von 14,8% bei Patienten, welche für eine Knie-TEP vorbereitet wurden, sowie 22,9% bei Patienten, die für eine Hüft-TEP vorbereitet wurden. Insgesamt konnten für diese Arbeit Daten von 10.017 Patienten ausgewertet werden. (81) Lasocki et al. beobachteten bei einer Benchmarkstudie an 17 europäischen Zentren eine Differenz in der Anämieprävalenz von 10% zwischen Kliniken, an denen ein PBM-Programm etabliert war, gegenüber solchen an denen kein entsprechendes Programm existierte (8% vs 18%). (11) Eine ähnliche Benchmarkstudie an 15 österreichischen Zentren werteten Gombotz et al. aus. Hierbei konnten die Autoren auf Daten von 6530 Patienten zurückgreifen, die eine elektive Endoprothese des Hüft- oder Kniegelenks erhielten. In dieser Studie bestand eine Anämieprävalenz von 15,1% bis 17,9%. (37) Van der Linden et al. führten eine prospektive Beobachtungsstudie mit 2.431 Patienten an elf Zentren in Europa und Kanada durch bei der sie die Unterschiede in der Implementation von PBM-Programmen untersuchten. In den beteiligten Zentren lag die mittlere Anämieprävalenz bei Knieendoprothesen bei 18% mit einer Spannweite von 2,9% bis 40%. Bei Implantation einer Hüftendoprothese lag diese im Mittel bei 15% mit einem Minimum von 4,7% und einem Maximum von 30,4%. Unterschiede zwischen den Zentren bestanden bei den Patientencharakteristika (Alter, BMI), der Operationsdauer, der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration, dem perioperativen Blutverlust und den verwendeten Anästhesieverfahren. Zusätzlich unterschieden sich die Zentren in den Maßnahmen zur präoperative Anämietherapie. Als mögliche Ursache betrachten die Autoren die unterschiedlichen sozioökonomischen und organisatorischen Begebenheiten in den untersuchten Zentren. (27)

Die deutliche Spannweite der Anämieprävalenz in der vorliegenden Literatur scheint sich durch ausschließliche Betrachtung von Studien an Patienten, die elektiv eine Gelenksendoprothese erhalten, eingrenzen zu lassen. Auch wenn in diesem Kollektiv wie bei Van der Linden et al. zum Teil deutliche Variationen vorliegen können, scheint die Anämieprävalenz in zu dieser Arbeit besser vergleichbaren Zentren eher zwischen 8% und 22,9% zu liegen. (11, 37, 81)

In der hier untersuchten Stichprobe war ein Eisenmangel in 8,3% der Fälle Ursache einer Anämie, in 25% der Fälle lag eine „andere Anämie“ nach Mainzer PBM-Algorithmus (vgl. Kap.3.2) vor. Bei 66,7% der Patienten mit einer Anämie fehlten zur Einordnung notwendige Laborparameter. Die parenterale Eisensubstitution bei vorliegender Eisenmangelanämie erfolgte lediglich in einem Fall (0,15%). In einem weiteren Fall wurde eine parenterale Eisensubstitution bei „anderer Anämie“ durchgeführt.

Bei einer Beobachtungsstudie von Patienten, welche sich in der Vorbereitung auf eine Operation befanden, stellten Hong et al. in 27,4% einen Eisenmangel als Ursache einer Anämie fest. Bei 11,5% der Patienten lag eine Niereninsuffizienz, bei 18,3% eine ursächliche Neoplasie, bei 7,2% eine andere chronische Erkrankung und in 25,5% eine nicht diagnostisch erfasste Ursache der Anämie aufgrund fehlender Laborparametern vor. (41) Jin et al. berichten in ihrer retrospektiven Auswertung eines monozentrischen, fachgebiets- und sektor-übergreifenden PBM-Programms von einer Häufigkeit des Eisenmangels von 62,3%. In 36,2% der Fälle fanden die Autoren eine Anämie der chronischen Erkrankungen, für die verbleibenden Fälle wird keine Ursache berichtet. (42)

Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Arbeiten ist, dass Jin et al. Daten eines ambulanten, sowie auch stationär tätigen Gesundheitskonzerns auswerteten, während Hong et al. und die vorliegende Arbeit lediglich stationäre Daten analysierten. Auffällig ist die deutlich höhere Inzidenz einer Eisenmangelanämie in diesen Kollektiven. Möglicherweise bestehen besonders bei der Studie von Jin et al. Selektionseinflüsse, da Teile der präoperativen medizinischen Vorbereitung, die standardmäßig im ambulanten Umfeld stattfinden, hier mit ausgewertet werden konnten. (42)

In der Arbeit von Hong et al. findet sich, neben der größeren Häufigkeit einer Eisenmangelanämie, als weitere Besonderheit ein überwiegender Anteil männlicher Patienten mit Anämie (70% der Betroffenen). Dies weicht deutlich von den bereits diskutierten Geschlechtsverteilungen vergleichbarer Studien ab. (vgl. Kap 5.1)

Als wichtiger Unterschied dieser Arbeiten zu der hier untersuchten Kohorte ist die in dieser Arbeit ausschließliche Betrachtung elektiv, endoprothetisch versorgter Patienten zu nennen. Hong et al. berichten in ihrer Subgruppe orthopädischer Patienten (n=662) in 20,6% der Fälle von einem Eisenmangel als Auslöser der Anämie. Damit ist die Diskrepanz zu der in dieser Arbeit festgestellten Ursachenverteilung zwar geringer, jedoch weiterhin deutlich ausgeprägt. (41)

Letztlich bleibt die Ursache für die Differenz in der Verteilung der möglichen Ursachen unklar. Als Unsicherheitsfaktor besteht in dieser Stichprobe der hohe Anteil nicht diagnostisch einzuordnender Anämieformen (66,7%). So wäre es möglich, dass Patienten mit bestimmten Anämieursachen in diesem Kollektiv aufgrund unbekannter Faktoren seltener detektiert wurden als diese in Wahrheit vorliegen.

Die Durchführung einer Anämiediagnostik konnte in der hier ausgewerteten Population in 62,48% aller Fälle festgestellt werden. Im Vergleich dazu berichten Jin et al. in ihrer Beobachtungsstudie von 87% der Patienten, bei denen ein labormedizinisches Screening nach dem geplanten Protokoll erfolgte. (42) Anscheinend besteht für die Umsetzung des implementierten Algorithmus weiteres Potenzial. Mögliche Maßnahmen wären hier regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen über Zielsetzung und Inhalt der Maßnahmen sowie statistische Erfassung und Auswertung von Kennzahlen, um weiteres Verbesserungspotenzial zu identifizieren. (10) Bei einer Umfrage unter 706 Ärzten aus 57 Ländern zur Umsetzung von Einzelmaßnahmen des Patient Blood-Managements gaben 24% der Teilnehmer an eine routinemäßige Anämiediagnostik vor elektiven Eingriffen durchzuführen. In dieser Umfrage stellten Baron et al. eine inverse Korrelation mit der Berufserfahrung fest. Anscheinend setzen Ärzte, die vor kürzerer Zeit ihre Ausbildung abgeschlossen haben, diese Maßnahmen konsequenter um. Dies ist möglicherweise in der Tatsache begründet, dass diese bereits im Rahmen ihrer akademischen Ausbildung mit PBM-Prinzipien in Kontakt gekommen sind. (82)

Limitierender Faktor dieser Arbeit, im Rahmen der Anämie Auswertung, ist besonders der hohe Anteil diagnostisch nicht weiter einzuordnender Patienten mit Anämie. Da ohne Feststellung der Anämieursache keine zielgerichtete Therapie möglich ist, besteht hier auch weiteres Verbesserungspotenzial für das Mainzer PBM-Programm. Außerdem fällt der hohe Anteil von Patienten mit nachgewiesener Eisenmangelanämie, welche keine Therapie erhielten, auf. Bei der Umsetzung der PBM-Maßnahmen in der Universitätsmedizin Mainz erfolgte bisher kein Einsatz von zusätzlichem Personal. Dies könnte eine Erklärung für die häufig inkomplett

durchgeführte Anämiediagnostik und unzureichende Therapie darstellen. Eine mögliche Verbesserungsmaßnahme wäre hier beispielsweise die Einrichtung einer spezialisierten PBM-Ambulanz, welche standardmäßig in die Vorbereitung operativer Patienten eingebunden sein sollte. (10)

Eine solche Ambulanz etablierten Neef et al. 2019 an der Uniklinik Frankfurt. Über diese spezialisierte Anlaufstelle konnten Patienten vor elektiven orthopädischen Eingriffen standardisiert auf das Vorliegen einer Anämie gescreent werden und im Falle eines Eisenmangels einer parenteralen Eisensubstitution zugeführt werden. In einer Auswertung an 97 Patienten aus den ersten vier Monaten des Ambulanzbetriebs konnten die Autoren eine Anämieprävalenz von 20,6% feststellen. Bei 23 Patienten konnte eine Eisensubstitution durchgeführt werden, wobei 12 Patienten eine Eisenmangelanämie zeigten und 11 Patienten einen relevanten Eisenmangel ohne Anämie. Bei 26 Patienten mit einem Eisenmangel ohne Anämie konnte keine Substitution erfolgen. Dies war in den meisten Fällen auf fehlendes Bewusstsein des involvierten Personals für die mögliche Intervention zurückzuführen. (83) Beachtenswerter Weise erfolgte die parenterale Eisengabe frühestens sieben Tage vor der geplanten Operation, was deutlich unter der Zeitspanne bis zur optimalen Wirkung liegt. (10, 83) Leider konnten in dieser Veröffentlichung keine Erfolgsparameter ausgewertet werden, sodass abzuwarten bleibt, ob diese Maßnahme einen objektivierbaren Einfluss auf die Behandlung von Patienten im perioperativen Umfeld hat. Es erscheint jedoch vom organisatorischen Blickwinkel aus sinnvoll entsprechende Behandlungspfade zu etablieren, um entsprechende Maßnahmen regelhaft umsetzen zu können.

5.3. Blutverlust

In dieser Arbeit wurde der Blutverlust als Differenz der Hämoglobinkonzentration zwischen dem unmittelbar prä- zum ersten postoperativen Wert ausgewertet. Diese lag in der Prä-PBM Kohorte im Median bei -3,4 g/dL. In der Post-PBM Kohorte sank diese Differenz auf -2,8 g/dL. Diese Veränderung viel signifikant aus. In keiner der Kohorten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Spahn et al. beobachteten in einem systematische Review von 23 Studien mit 29.098 Patienten, die eine Hüft- oder Knieendoprothese erhielten, eine perioperative Abnahme der Hämoglobinkonzentration von $13,6 \pm 0,4$ g/dL auf $10,6 \pm 0,8$ g/dL. In dieser Arbeit wurde lediglich die Häufigkeit und Ausprägung einer prä- oder postoperativen Anämie untersucht. Es erfolgte in keiner der ausgewerteten Studien

eine Intervention. (84) Kotze et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Auswirkung eines PBM-Programmes anhand von 1.034 Patienten, die eine elektive Hüft- oder Knieendoprothese erhielten. Bei Implantation einer Hüft-TEP beobachteten die Autoren eine Abnahme der medianen Hb-Differenz von -3,8 g/dL (IQR -2,9 bis -4,9) auf -3,1 (IQR -1,9 bis -4,6). Im Falle der Implantation einer Knieendoprothese sank diese von -3,1 (IQR -1,9 bis -4,6) auf -2,6 (IQR -2,0 bis -3,3). Beide Ergebnisse fielen signifikant aus ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,01$). (31) Ebenso beobachteten Gombotz et al. bei ihrem Vergleich der Austrian benchmark study for blood use in elective surgery zwischen beiden Benchmark-Kohorten eine Abnahme des relativen Blutverlustes bei Implantation einer Hüft-TEP von 38,8% (34,8% bis 33,7%) auf 32,4% (31,5% bis 33,3%) des präoperativ zirkulierenden Blutvolumens. Bei Implantation einer Knie-TEP sank dieser von 35,1% (34,2% bis 36,0%) auf 30,7% (29,9% bis 31,5%). (59)

Damit entspricht die in dieser Arbeit beobachtete Reduktion des Blutverlustes in etwa dem der weiteren vergleichbaren Literatur. Schwer einzuschätzen sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Gombotz et al. aufgrund der deutlich unterschiedlichen Darstellungsweise. Jedoch scheint auch in dieser Population ein ähnlicher Trend hin zu einer Reduktion des Blutverlustes vorzuliegen.

Die Reduktion des Blutverlustes ist von hoher Relevanz, da dieser, neben einer präoperativen Anämie, ein unabhängiger Einflussfaktor auf die perioperative Transfusionshäufigkeit darstellt. (31, 59)

5.4. Transfusion

Ein wichtiger Parameter zur Erfolgsbestimmung von PBM-Maßnahmen ist die Häufigkeit von Bluttransfusionen. Diese werden abgebildet durch die Transfusionsrate und den Transfusionsindex.

Die Transfusionsrate lag hier in der Prä-PBM Kohorte bei 26,5%. Nach Einführung der PBM-Maßnahmen erhielten noch 4,4% aller Patienten eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Gleichzeitig sank der Transfusionsindex von 2,8 auf 1,89 Erythrozytenkonzentrate pro Patient der eine Transfusion erhielt. Hierzu wurden alle Bluttransfusionen berücksichtigt, die Patienten im Rahmen der operativen Maßnahmen sowie bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erhielten.

Althoff et al. stellten in ihrer Meta-Analyse bei Einführung eines PBM-Programmes eine Reduktion des Risikos mindestens eine Transfusion zu erhalten fest. Bei orthopädischen Fällen sank dieses um 45% (RR 0,45 95% KI 0,35 bis 0,59). Für eine Änderung des Transfusionsindexes berechneten die Autoren eine mittlere Differenz

von -0,18 (95% KI -0,26 bis -0,09) Erythrozytenkonzentrat pro Patient der eine Transfusion erhielt. (9) Bei ihrer Datenbankanalyse von Daten aus 13 deutschen PBM-Zentren berechneten Meybohm et al. eine Transfusionsrate bei Knieendoprothesen von 1,8% ohne Anämie sowie 8,3% bei Patienten mit einer präoperativen Anämie. Im Bereich der Hüftendoprothesen lag diese bei 8,1%, ohne eine Anämie und 34,5% mit einer bestehenden präoperativen Anämie. (81) Lasocki et al. stellten bei ihrem Vergleich von Zentren mit und ohne PBM-Programm eine mittlere Transfusionsrate von 21,2% ohne und 11,7% mit PBM-Programm fest. (11)

In dem hier vorliegenden Kollektiv fällt eine, dem Betrag nach, große Verminderung der Transfusionsrate im Vergleich zu anderen Arbeiten auf. Möglicherweise ist dies bedingt durch die vor Einführung der PBM-Maßnahmen vergleichsweise hohe Transfusionshäufigkeit. Die Transfusionsrate nach Einführung des PBM-Programms liegt jedoch deutlich niedriger als in den von Lasocki et al. ausgewerteten PBM-Zentren. Auch im Vergleich mit den von Meybohm et al. ausgewerteten Daten erscheint die hier berechnete Transfusionsrate im unteren Bereich der von den Autoren beobachteten Häufigkeiten. Erklärungen für diese Beobachtung könnten eine hohe Compliance durch die beteiligten Behandler und positive Auswirkungen des regelmäßigen Benchmarkings sein.

Bei Betrachtung des Transfusionsindex fällt auf, dass auch dieser in den hier ausgewerteten Kohorten signifikant sank. Mit einer mittleren Differenz von 0,91 Erythrozytenkonzentrat pro Patient liegt diese deutlich über der von Althoff et al. im Rahmen ihrer Meta-Analyse berechneten Abnahme um 0,18 Erythrozytenkonzentrat pro Patient. (9) Diese Veränderung scheint Anzeichen der Befolgung des „single-unit“ Prinzips zu sein. Baron et al. stellten im Rahmen ihrer Umfrage fest, dass die Adhärenz zu dieser Vorgehensweise besonders bei Ärzten mit kürzerer Berufstätigkeit verbreitet ist. (82) Eine Verbesserung der Compliance mit dem „single-unit“ Prinzip konnten Leahy et al. durch wiederholte Schulung und ein elektronisches Feedback bei der Bestellung von Blutprodukten erreichen. (85)

Der Transfusionsindex eignet sich jedoch nicht uneingeschränkt zur Einschätzung der Häufigkeit von Verschreibung einzelner Erythrozytenkonzentrate, da jeweils die Gesamtzahl der pro Patient verabreichten Blutprodukte ausgewertet wird.

In der Zusammenschau von Transfusionsrate und Transfusionsindex ist jedoch ein deutlich restriktiverer Umgang mit Blutprodukten nach Einführung des PBM-Programms erkennbar. Dies wird ebenfalls bei Vergleich der mittleren Hämoglobinkonzentration vor einer Transfusion deutlich. Diese lag hier bei 7,65 g/dL

in der Prä-PBM Kohorte, im Gegensatz zu 6,8 g/dL nach Einführung der PBM-Maßnahmen.

Weitere Verbesserungen dieser Maßzahlen könnten durch konsequente Fortbildung, die Rückmeldung von statistischen Parametern über die Nutzung von Blutprodukten an die klinisch Tätigen sowie elektronisches Feedback bei der Anforderung von Blutprodukten erfolgen. (6, 86) Bei diesen Maßnahmen gilt es jedoch auch zu beachten, dass der Anteil von Patienten, die mit einer postoperativen Anämie entlassen werden, laut der vorliegenden Literatur zunimmt. (87) Auch wenn dies kein erhöhtes Risiko im Hinblick auf Mortalität oder Morbidität bildet, gilt es hier Konzepte zur standardisierten Therapie zu etablieren. (87)

Weiterhin wäre es sinnvoll, mögliche Komplikationen der Entlassung mit einer bestehenden Anämie wissenschaftlich zu erfassen. Dies wäre beispielsweise durch ein Follow-up im Rahmen der OP-Nachsorge und durch eine Untersuchung der Wiederaufnahmerate möglich. Dies hätte den zusätzlichen Vorteil die Auswirkung von Transfusionen auf den Krankheitsverlauf abbilden zu können und würde die Erfassung von Mortalität und Morbidität ermöglichen.

Limitationen dieser Arbeit bei der Auswertung der Transfusionskennzahlen sind die Identifikation von Patienten, welche eine Transfusion erhielten, über Abrechnungsdaten. Um das Risiko von Fehlschlüssen zu verringern, wurden diese allerdings mit den Konservenbegleitscheinen überprüft. Es besteht jedoch das Risiko, dass Patienten, die eine Transfusion erhielten, auf diese Weise nicht erfasst wurden. (88) Um dieses Risiko zu minimieren, wäre es wünschenswert Daten der Bestellung und gegebenenfalls Rücknahme durch die entsprechende Blutbank auszuwerten.

5.5. Krankenhausverweildauer

In diesem Kollektiv lag die mediane Krankenhausverweildauer vor Einführung der PBM-Maßnahmen bei 12 Tagen und sank nach der Einführung auf sieben Tage postoperativ. Althoff et al. stellten in ihrer Meta-Analyse eine mittlere Abnahme um 0,41 Tage, bei Einführung eines PBM-Programms, fest (95% KI -0,6 bis -0,22). (9) Bei der Analyse von Daten aus 13 deutschen PBM-Zentren berechneten Meybohm et al. eine mittlere Krankenhausverweildauer von 10 Tagen nach Implantation einer Knie- und 11 Tagen nach Implantation einer Hüftendoprothese. (81)

Es fällt auf, dass Patienten in den hier ausgewerteten Kohorten einen deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt zeigten. Außerdem ist die Reduktion der Krankenhausverweildauer bei Einführung des PBM-Programms deutlich größer als von Althoff et al.

im Rahmen der Meta-Analyse berechnet. Die an der Analyse von Meybohm et al. teilnehmenden Zentren sollten aufgrund des Caseloads und der Versorgungsstruktur mit den Gegebenheiten an der Universitätsmedizin Mainz vergleichbar sein. Ebenso unterscheiden sich die demografischen Variablen (Alter, Geschlechtsverteilung und Verteilung der operativen Maßnahmen) zwischen den beschriebenen Populationen nicht. (81) Als lokale Besonderheit und beeinflussender Faktor auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts ist der Beginn des PROMiSE-Programms an der Universitätsmedizin Mainz zu beachten. (89) Ab dem 01. März 2017 erfolgte die sukzessive Einführung eines fast-track Behandlungspfades bei der Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen nach den Richtlinien der Enhanced Recovery after Surgery Society (ERAS). (90) Außerdem erfolgte im Rahmen des Projektes eine Vernetzung aller an der Behandlung Beteiligten über die Sektorengrenzen hinaus. Zum aktuellen Zeitpunkt sind noch keine Daten über den Einfluss dieser Interventionen verfügbar. Aus anderen Studien liegen jedoch Hinweise vor, dass ein solches fast-track Programm Einfluss auf die Krankenhausverweildauer besitzt.

In einer Meta-Analyse konnten Zhu et al. Daten von 10 RCTs mit 9936 Teilnehmern auswerten, die den Einfluss von fast-track Programmen auf die postoperative Krankenhausverweildauer untersuchten. Eingeschlossen wurden hier nur Studien, die elektive Implantationen von Hüft- oder Knieendoprothesen auswerteten. Die Autoren berechneten eine mittlere Abnahme des Krankenhausaufenthalts um 0,85 Tagen (95% KI -1,24 bis -0,45; $p=0,01$). (91)

Eine ähnliche Meta-Analyse führten Deng et al. durch und berücksichtigten zusätzlich Kohorten- und Fall-Kontroll Studien. Hier konnten die Autoren auf Daten von 25 Studien zurückgreifen, die 16.699 Patienten einschlossen. Auch hier zeigte sich eine Abnahme der Krankenhausverweildauer durch die Einführung von fast-track Programmen. Die berechnete mittlere Differenz lag bei -2,03 Tagen (95% KI -2,64 bis -1,42; $p<0,01$). Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns in dieser Arbeit führten die Autoren eine Subgruppenberechnung nach Studienform durch. Dieser Effekt war sowohl in der Subgruppe der RCTs als auch in den Kohortenstudien nachweisbar und statistisch signifikant. (92)

Es ist folglich hinreichend wahrscheinlich, dass eine Interaktion zwischen PROMiSE- und PBM-Maßnahmen hinsichtlich der Krankenhausverweildauer vorliegt. Letztlich stellt sich die Abnahme der Krankenhausverweildauer in diesem Kollektiv jedoch bei Vergleich mit fast-track und PBM-Studien unverändert deutlich höher als in der weiteren Literatur dar.

Für eine genauere Einschätzung der klinischen Erholung nach Durchführung der operativen Maßnahmen wäre es wünschenswert, weitere Parameter auswerten zu können. Die Krankenhausverweildauer eignet sich hier als alleinstehende Kennzahl nur bedingt. Aufgrund der einfachen Bestimmung und exakten Definition ist sie jedoch gut verwendbar um verschiedene Populationen zu vergleichen. Auch hier wäre es interessant, eine Korrelation mit weiteren klinischen Parametern wie Mortalität oder Morbidität zu prüfen.

5.6. Mobilität

Um im Rahmen dieser Arbeit die postoperative Erholung der beobachteten Patienten besser beurteilen zu können, wurde die postoperative Mobilisation anhand des Timed up-and-go Tests ausgewertet. Mithilfe von Regressionsanalysen sollten Einflussfaktoren auf den TUG analysiert werden.

Diese Einflussfaktoren sind von klinischem Interesse, da eine Einschränkung der postoperativen Mobilität ihrerseits als relevanter Faktor für die Patienten etabliert ist. Robinson und Nygard et al. beobachteten in ihren Studien einen Anstieg der Mortalität, wenn Patienten postoperative Mobilitätseinschränkungen aufwiesen. Darüber hinaus ist die frühe postoperative Erholung ein Anzeichen für die spätere Mobilität und die Fähigkeit der Betroffenen ein unabhängiges Alltagsleben zu führen. Zusätzlich besteht ein niedrigeres Sturzrisiko bei einer frühen Mobilisation der Patienten. (14, 15, 93)

Um die Auswirkungen verschiedener Variablen unabhängig voneinander auszuwerten, wurden für die Gesamtkohorte zwei Regressionsmodelle mit der Zielvariable Timed up-and-go Test erstellt. Der Unterschied zwischen beiden Modellen war der Einschluss der Variablen Hb präoperativ und Hb postoperativ im sogenannten „erweiterten Modell“. Die weiteren eingeschlossenen Variablen waren in beiden Modellen identisch. (vgl. Tabelle 5)

Bei Vergleich beider Modelle mit Hilfe des Likelihood Ratio-Tests zeigte sich, dass durch die Variablen Hb prä- und postoperativ der TUG signifikant besser erklärt wird. Somit bestehen als unabhängige Einflussfaktoren die präoperative Hämoglobinkonzentration, ASA-Score, Alter, OP-Dauer und der Durchführungstag des Timed up-and-go Tests. Der Anteil, der in diesen Modellen nicht erklärten Varianz des TUG, lag bei ca. 90,1%. Um eine methodisch bessere Analyse des Einflusses einer postoperativen Anämie auf die postoperative Mobilität zu ermöglichen, wurde eine Subgruppe von Patienten gebildet, die am selben Tag, an dem sie den TUG absolvierten, eine Blutentnahme erhielten. In dieser Subgruppe wurden dieselben

Regressionsmodelle wie oben bereits beschrieben erstellt. Hier verbesserte sich die Erklärung des Timed up-and-go Tests nicht durch die Aufnahme der Variablen Hb prä- und postoperativ in das Modell. Die nicht erklärte Varianz des TUG lag noch bei 79%. Unabhängige Einflussfaktoren in diesem Modell waren der ASA-Score, Geschlecht, OP-Dauer und Durchführungstag des Timed up-and-go Tests. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Patientenalters. Es unterschieden sich allerdings die postoperative Hämoglobinkonzentration und die Transfusionsrate signifikant von denen der Gesamtkohorte. So wurden in dieser Subgruppe deutlich weniger Patienten transfudiert und die mediane postoperative Hämoglobinkonzentration lag höher.

In der Zusammenschau beider Auswertungen scheinen die relevanten Einflussfaktoren auf den TUG die Variablen ASA, Geschlecht, OP-Dauer und Durchführungstag des Tests zu sein. Ein weiterer Einflussfaktor könnte der präoperative Hb-Wert sein. Im Vergleich der Modelle, die zur Vorhersage der Einflussfaktoren in der Gesamtkohorte verwendet wurden, ergab sich eine verbesserte erklärte Varianz des TUG durch die Hinzunahme der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration. Innerhalb des entsprechenden Modells erreichte jedoch nur die präoperative Hb-Konzentration das Signifikanzniveau, weswegen ein reeler Einfluss des postoperativen Hb unwahrscheinlich ist.

Für den klinischen Alltag erscheinen die Einflüsse des ASA-Scores am relevantesten. Die hier erstellten Modelle prognostizieren bei Zunahme des ASA-Scores um einen Punkt eine um 3,775 Sekunden längere Testdauer. Im Gegensatz dazu sagt das verwendete Modell eine um 1,881 Sekunden langsamere Absolvierung des TUG pro Abnahme der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dL voraus.

Eine Einordnung dieser Ergebnisse mit Hilfe weiterer Literatur erscheint schwierig, da zum aktuellen Zeitpunkt wenige Studien über den Zusammenhang einer Anämie mit der postoperativen Mobilisation im speziellen Kollektiv der elektiv endoprothetisch versorgten Patienten vorliegen.

Jansen et al. untersuchten den Einfluss einer postoperativen Anämie auf die Mobilisation und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 122 Patienten, die eine elektive Hüftendoprothese im Rahmen eines fast-track Programms, erhielten. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten absolvierten den TUG präoperativ im Mittel in $10,6 \pm 3,5$ Sekunden. Postoperativ stieg dieser Wert auf $27,8 \pm 15,8$ Sekunden an. Der postoperative TUG, der in der hier vorliegenden Arbeit erhoben wurde (Median 27 s, Min 7 s, Max 147 s), ist folglich mit dem von Jansen et al. vergleichbar. Zu beachten

ist jedoch der bei Jansen et al. deutlich höhere Anteil von Patienten, die den ASA-Kategorien 1 und 2 zugeordnet wurden (89,6% im Vergleich zu 50,5% in diesem Kollektiv). (73) Die Autoren beobachteten eine schwache Korrelation der Hämoglobinkonzentration bei Entlassung mit dem Ergebnis des six-minute-walk Tests (6MWT) 14 Tage nach der Operation ($r=0,23$ $p<0,01$). Ebenso bestand eine leichte Korrelation mit der Differenz von prä- zu postoperativem Hb-Wert ($r=-0,20$ $p<0,05$). Es bestand kein Zusammenhang der Hb-Konzentration bei Entlassung mit dem TUG am oben genannten Zeitpunkt. Zusätzlich bestand keine Korrelation der Hämoglobinkonzentration am 14. postoperativen Tag mit dem am selben Tag erhobenen 6MWT oder TUG. Bei Adjustierung für präoperative Patientencharakteristika zeigte sich keine Veränderung der Effektschätzer oder der Signifikanz. (73) Der hier berechnete Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen postoperativer Hämoglobinkonzentration und Timed up-and-go Test betrug $-0,176$ ($p<0,001$). Die Korrelation der Mobilisationsmesswerte mit der postoperativen Hämoglobinkonzentration befindet sich damit in einer ähnlichen Größenordnung. Diese ist jedoch aufgrund der Größe des Effektschätzers als gering einzustufen. Jansen et al. interpretieren diese Korrelation als klinisch nicht relevant. (73)

Nielsen et al. untersuchten in einer randomisiert kontrollierten Studie den Einfluss eines restriktiven ($Hb<7,3$ g/dL) oder liberalen ($Hb<8,9$ g/dL) Transfusionstriggers auf die postoperative Mobilität von Patienten, die sich der Revision einer Hüft-TEP unterzogen ($n=66$). Als Ausgangsvariable diente der Timed up-and-go Test. Diesen absolvierten die Probanden der restriktiven Gruppe im Median in 36s, im Vergleich zu 30 s in der liberalen Gruppe ($p=0,02$). Der TUG wurde in der restriktiven Gruppe im Median nach 2 Tagen, im Gegensatz zu 2,5 Tagen in der liberalen Gruppe absolviert ($p=0,81$). Beachtenswerter Weise bestand zum Zeitpunkt der Testdurchführung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration. Diese lag in der restriktiven Gruppe bei 10,2 g/dL im Vergleich zu 9,9 g/dL in der liberalen Gruppe ($p=0,16$). Trotz der signifikanten Differenz beider Gruppen in Bezug auf die Dauer des Timed up-and-go Tests bestehen Zweifel an der klinischen Relevanz aufgrund der fehlenden Differenz der Hämoglobinkonzentrationen zum Testzeitpunkt. (74)

Zusätzlich sollen hier aufgrund der geringen Studienanzahl mit endoprothetisch versorgten Patienten Arbeiten diskutiert werden, die sich mit der postoperativen Mobilisation nach Versorgung einer Hüftfraktur beschäftigen.

In einer randomisiert kontrollierten Studie untersuchten Carson et al. den Einfluss eines restriktiven im Gegensatz zu einem liberalen Transfusionstrigger auf die Mortalität und postoperative Mobilität von Patienten, die eine Hüftfraktur erlitten. Eingeschlossen wurden hier Patienten, die nach erfolgter Operation einen Hb unter 10 g/dL zeigten oder kardiovaskuläre Risikofaktoren besaßen. Der liberale Transfusionstrigger lag in dieser Studie bei 10 g/dL, der restriktive bei 8 g/dL. Primärer Endpunkt dieser Arbeit war eine Kombination aus Tod und Unfähigkeit ohne Hilfe zu laufen nach 60 Tagen. Dieser primäre Endpunkt wurde in der restriktiven Gruppe in 35,2%, in der liberalen in 34,7% der Fälle erreicht ($p=0,9$). Die berechnete Odds-Ratio für diesen Endpunkt lag bei 1,01 (95% KI 0,84 bis 1,22). Zum Zeitpunkt des follow-up bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration sowie die postoperative Transfusionshäufigkeit. (94) Zusätzlich berichten die Autoren die Häufigkeit des isolierten Mobilitätsendpunktes am 30. und 60. postoperativen Tag. Dieser trat in der liberalen Gruppe am 30. Tag in 40,9%, am 60. Tag in 27,6% der Fälle auf. In der restriktiven Gruppe lag die Häufigkeit bei 43,8% beziehungsweise 28,1%. Für diese Ereignisse berichten die Autoren keine Testung auf Signifikanz. Es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen bei den Activities of Daily Living sowie dem FACIT Fatigue Score. (94)

Foss et al. untersuchten den Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation an 120 Patienten, welche eine Hüftfraktur erlitten hatten. Hier berechneten die Autoren einen Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,18 ($p<0,001$) für den Zusammenhang der Hämoglobinkonzentration (pro g/dL) mit der CAS am ersten bis dritten postoperativen Tag. (13) Lawrence et al. beobachteten bei Patienten mit einer endoprothetisch versorgten Hüftfraktur im Rahmen einer Regressionsanalyse eine negative Beeinflussung der Gehstrecke durch eine niedrigere Hämoglobinkonzentration. (14)

Insgesamt bleibt der Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation ungewiss. In den oben genannten Arbeiten fanden sich vor allem schwache Korrelationen zwischen der Hämoglobinkonzentration und den Testergebnissen für die postoperative Mobilität. (13, 14, 73) Auch in dieser Arbeit besteht lediglich ein geringer Einfluss der postoperativen Hämoglobinkonzentration auf den Timed up-and-go Test. Bei Vergleich der berichteten Effektschätzer für diesen Zusammenhang muss die klinische Relevanz dieses Zusammenhangs als fraglich eingeschätzt werden.

Interessant ist jedoch die Beobachtung von Jans et al. in Bezug auf die Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und six Minute-Walk Test (6MWT), nicht jedoch

mit dem Timed up-and-go Test. (73) Mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang wäre einerseits ein statistisch zufälliges Ergebnis ohne klinisches Korrelat oder eine geringe Veränderung der körperlichen Belastbarkeit, die in dem relativ kurzen Timed up-and-go Test methodisch nicht nachweisbar ist. So ist der TUG vor allem geeignet Bewegungsübergänge zu überprüfen, während der 6MWT eher die aerobe Kapazität und das Laufen größerer Distanzen überprüft. (60) So werden Probanden bei der Durchführung des 6MWT gebeten innerhalb von sechs Minuten eine möglichst lange Gehstrecke zu absolvieren. (95) Ähnliche Testverfahren mit kurzdauernder Belastung wurden auch in den weiteren hier dargestellten Studien verwendet. (13, 14, 94) Von weiterem wissenschaftlichen Interesse könnte deshalb die Betrachtung der postoperativen Mobilität mithilfe von Testverfahren die eine längerdauernde Leistung überprüfen sein. Beispielsweise wäre hier der 6MWT zu nennen.

Es wäre also denkbar, dass die postoperative Anämie einen Einfluss auf die postoperative Mobilität der betroffenen Patienten besitzt, dieser jedoch in den vorliegenden Studien aufgrund der genutzten Testverfahren nicht, oder nicht ausreichend, abgebildet wird. Möglicherweise beeinflusst die postoperative Anämie vor allem die aerobe Kapazität und bleibt daher in diesen Tests nicht detektierbar.

So existieren Hinweise, dass eine Anämie bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit einem schlechteren Ergebnis im 6MWT assoziiert ist. Zusätzlich besteht bei einer Anämie eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Dabei bestand in dem von Ferrari et al. betrachteten Kollektiv kein Einfluss auf die Muskelkraft bei kurzzeitigen Belastungen. (96) Ähnliche Zusammenhänge sind bei Patienten beschrieben, die sich in einer kardiologisch rehabilitativen Behandlung befinden. So zeigen sich auch bei diesem Patientengut eine Assoziation der Hämoglobinkonzentration mit der maximalen Gehstrecke und der VO_{2max} . (97)

Eine hohe Übereinstimmung besteht jedoch bei der Datenlage bezüglich des ASA-Scores. So wurde dieser in den Studien von Nygard und Lawrence et al. als relevanter Einflussfaktor identifiziert und besitzt ebenfalls in dem hier betrachteten Kollektiv einen unabhängigen Einfluss auf die postoperative Mobilisation. (14, 15, 93)

Weitere mögliche Einflussfaktoren unklarer Relevanz wären Geschlecht und Alter. Diese zeigen in der oben diskutierten Literatur unterschiedliche Einflüsse auf die postoperative Mobilisation. (14, 93, 94)

Einschränkungen der vorliegenden Arbeit bezüglich der postoperativen Mobilisation bilden vor allem fehlende Werte des Timed up-and-go Tests. Wurde der Test bei einem

Patienten nicht durchgeführt war es nicht möglich die Ursache zu erheben. Hierzu zählen mögliche medizinische Probleme, die die Testdurchführung verhindert haben könnten, jedoch auch organisatorische Probleme oder Unstimmigkeiten der Dokumentation. Des weiteren lag für die hier untersuchten Patienten kein präoperativer Ausgangswert vor, wodurch der postoperative TUG lediglich eine Momentaufnahme darstellt. Jedoch scheint das Ergebnis des TUG in der frühen postoperativen Phase nicht signifikant von der präoperativen Untersuchung beeinflusst zu werden. (65) Trotzdem wäre es aus methodischer Sicht wünschenswert den patientenindividuellen Ausgangswert in die Auswertung einzuschließen, um mögliche Verzerrungen zu eliminieren. Außerdem wäre es wünschenswert ein Testverfahren wie den 6MWT in die Auswertung aufzunehmen, um einen Einfluss der Hämoglobinkonzentration auf längerdauernde Belastungen einschätzen zu können. Weitere im Rahmen dieser Arbeit nicht untersuchte Einflussfaktoren sind die individuelle Motivation der Patienten, der klinische Zustand zum Testzeitpunkt sowie psychische und kognitive Einflüsse. (66, 67)

Um den möglichen Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation von Patienten, welche eine elektive Hüft- oder Knieendoprothese erhalten, weiter zu untersuchen, wäre es wünschenswert einen präoperativen Timed up-and-go Wert jedes Patienten zu erheben und die Hämoglobinkonzentration am selben Tag wie den TUG zu bestimmen. Zusätzlich wäre es sinnvoll psychische und klinische Einflussfaktoren (Schmerzen, Angst vor Bewegung etc.) zu erheben und in die Auswertung einfließen zu lassen. Um die Aussagekraft der hier erstellten Modelle weiter zu verifizieren, wäre es zusätzlich sinnvoll diese mit Hilfe einer weiteren unabhängigen Kohorte extern zu validieren. Es erscheint notwendig weitere Studien mit dem speziellen Kollektiv von elektiv endoprothetisch versorgten Patienten durchzuführen.

6. Zusammenfassung

Durch die Einführung des PBM-Programmes bei elektiven orthopädischen Eingriffen in der Universitätsmedizin Mainz gelang es die Häufigkeit von Bluttransfusionen in diesem Kollektiv signifikant zu reduzieren. Dies erfolgte trotz nicht signifikanter Reduktion der präoperativen Anämieprävalenz und zeigt dadurch die strenge Adhärenz zu den Prinzipien der restriktiven und patientenzentrierten Hämotherapie. Im Vergleich zu Daten aus anderen europäischen PBM-Zentren fiel die Reduktion von Transfusionsrate und -index hier größer aus, was als Erfolg gewertet werden kann. (81) Ungeachtet dessen besteht jedoch Verbesserungspotenzial im Hinblick auf die Anämieprävalenz in diesem Kollektiv. Von besonderer Relevanz wäre eine konsequentere Umsetzung der strukturierten Anämiediagnostik, um die Voraussetzungen für eine systematische Therapie zu schaffen. Dadurch könnte es möglich werden die Häufigkeit einer Bluttransfusion weiter zu senken und somit negative Auswirkungen auf die betroffenen Patienten zu reduzieren. (98)

Bei der explorativen Analyse der Einflussfaktoren auf die postoperative Mobilisation konnte eine präoperative Anämie als signifikanter Einflussfaktor nachgewiesen werden. Die klinische Relevanz dieses Zusammenhangs bleibt jedoch aufgrund der hohen nicht erklärten Varianz der verwendeten Regressionsmodelle unklar. Die wichtigsten beeinflussenden Variablen scheinen jedoch der ASA-Score und das Alter der Patienten zu sein. Hierbei zeigen ein höherer ASA-Score und ein höheres Lebensalter eine negative Auswirkung auf die postoperative Mobilität, gemessen mit Hilfe des Timed up-and-go Tests.

Für Patienten, die sich der elektiven Implantation einer primären Hüft- oder Knieendoprothese unterziehen, liegen damit zusätzliche Daten bezüglich der Auswirkung einer Anämie auf die postoperative Mobilisation vor. Um die Aussagekraft der verwendeten Modelle unabhängig von der hier ausgewerteten Stichprobe zu prüfen, wäre die externe Validierung anhand unabhängiger Kohorten methodisch sinnvoll.

Aufgrund der hohen Relevanz der postoperativen Mobilität für die Erholung und den weiteren Erkrankungsverlauf erscheint es sinnvoll weitere Studien über den Einfluss einer Anämie auf die postoperative Mobilisation durchzuführen. Dies ist besonders zur Aufdeckung weiterer Interventionsmöglichkeiten im perioperativen Umfeld relevant, die es ermöglichen könnten das Behandlungsergebnis für die Betroffenen weiter zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

Bildquellen

1. Tomeczkowski J, Fritze J. Therapie der präoperativen Anämie bei Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen: Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten. 2011.
2. Rosenthal C, Von Heymann C, Kaufner L. Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie. *Der Anaesthesist*. 2019;68(8):555-67.

Textquellen

3. AWMF DGAI. S3 Leitlinie präoperative Anämie [Guideline]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-024.html>: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018 [updated 11.04.2018. 1.0:]
4. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9800):1396-407.
5. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *The New England journal of medicine*. 2017;377(13):1261-72.
6. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *Jama*. 2019;321(10):983-97.
7. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4(4):Cd002042.
8. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Kozek-Langenecker S, Shander A, Richards T, Pavia J, et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(1):15-24.
9. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Fullenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(5):794-804.
10. Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev*. 2017;31(1):62-71.
11. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(3):160-7.
12. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [Guideline]. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/2020> [updated 21.08.2020. Gesamtnovelle 2020:]
13. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age and Ageing*. 2008;37(2):173-8.
14. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion*. 2003;43(12):1717-22.
15. Nygard H, Matre K, Fevang JM. Evaluation of Timed Up and Go Test as a tool to measure postoperative function and prediction of one year walking ability for patients with hip fracture. *Clinical Rehabilitation*. 2016;30(5):472-80.

16. AWMF. S1 Leitlinie Eisenmangelanämie [Guideline]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-021.html>: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016 [updated 01.01.2016. 4.0:]
17. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
18. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1211-20.
19. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liembruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2015;13(3):370-9.
20. Funk MB HM, Müller S. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG [Government Document]. 2020 [Available from: www.pei.de/haemovigilanzbericht.]
21. Agudelo-Jimenez RD, Heatter JA, Cata JP. Transfusion Therapy: Is There a Link with Cancer Recurrence? *Current Anesthesiology Reports*. 2018;8(4):426-38.
22. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *British journal of anaesthesia*. 2011;106(1):13-22.
23. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Jama*. 2016;316(19):2025-35.
24. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organization technical report series*. 1968;405:5-37.
25. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-47.
26. Klement MR, Peres-Da-Silva A, Nickel BT, Green CL, Wellman SS, Attarian DE, et al. What Should Define Preoperative Anemia in Primary THA? *Clinical orthopaedics and related research*. 2017;475(11):2683-91.
27. Van der Linden P, Hardy JF. Implementation of patient blood management remains extremely variable in Europe and Canada: the NATA benchmark project: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(12):913-21.
28. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clinical orthopaedics and related research*. 2012;470(10):2695-701.
29. Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2005;52(4):362-8.
30. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008;90(6):504-7.
31. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(6):943-52.
32. Jans O, Jorgensen C, Kehlet H, Johansson PI. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2014;54(3):717-26.

33. Jans O, Nielsen CS, Khan N, Gromov K, Troelsen A, Husted H. Iron deficiency and preoperative anaemia in patients scheduled for elective hip- and knee arthroplasty - an observational study. *Vox sanguinis*. 2018;113(3):260-7.
34. Theusinger OM, Kind SL, Seifert B, Borgeat L, Gerber C, Spahn DR. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2014;12(2):195-203.
35. Enko D, Wallner F, von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auersperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia*. 2013;2013:641876.
36. Myers E, O'Grady P, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2004;124(10):699-701.
37. Gombotz H, Schreier G, Neubauer S, Kastner P, Hofmann A. Gender disparities in red blood cell transfusion in elective surgery: a post hoc multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012210.
38. Benjamin JB, Colgan KM. Are Routine Blood Salvage/Preservation Measures Justified in All Patients Undergoing Primary TKA and THA? *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(6):955-8.
39. Abdullah HR, Sim YE, Hao Y, Lin GY, Liew GHC, Lamoureux EL, et al. Association between preoperative anaemia with length of hospital stay among patients undergoing primary total knee arthroplasty in Singapore: a single-centre retrospective study. *BMJ Open*. 2017;7(6):e016403.
40. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1832-43.
41. Hong FS, Sieradzki N, Pollock C, Nasra F, Mo A, Willcox A, et al. Prevalence and causes of preoperative anaemia in elective major surgery patients. *Intern Med J*. 2017;47(12):1400-4.
42. Jin L, Kapadia TY, Von Gehr A, Rosas E, Bird JB, Ramaswamy D, et al. Feasibility of a Preoperative Anemia Protocol in a Large Integrated Health Care System. *Perm J*. 2019;23.
43. Alan N, Seicean A, Seicean S, Neuhauser D, Weil RJ. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing elective cranial surgery. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(3):764-72.
44. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia*. 2014;113(3):416-23.
45. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. The Effect of Perioperative Anemia on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Hip Fracture. *Journal of orthopaedic trauma*. 2004;18(6):369-74.
46. Yoshihara H, Yoneoka D. Predictors of Allogeneic Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty in the United States, 2000–2009. 2014;29(9):1736-40.
47. Jansen E, Puolakka T, Eskelinen A, Jantti P, Kalliovalkama J, Nieminen J, et al. Predictors of mortality following primary hip and knee replacement in the aged. A single-center analysis of 1,998 primary hip and knee replacements for primary osteoarthritis. *Acta orthopaedica*. 2013;84(1):44-53.
48. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10259):1353-61.

49. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
50. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-95.
51. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;147(1):49-55.
52. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
53. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10:167.
54. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2018;200:96-101.
55. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR, et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(4):511-9.
56. Chong MA, Krishnan R, Cheng D, Martin J. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Critical care medicine*. 2018;46(2):252-63.
57. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by Indication in Clinical Research. *Jama*. 2016;316(17):1818-9.
58. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2020.
59. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2646-57.
60. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, Abbott JH, Stratford P, Davis AM, et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(8):1042-52.
61. Imada A, Nelms N, Halsey D, Blankstein M. Physical therapists collect different outcome measures after total joint arthroplasty as compared to most orthopaedic surgeons: a New England study. *Arthroplast Today*. 2018;4(1):113-7.
62. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
63. Schoene D, Wu SMS, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, et al. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(2):202-8.
64. Bohannon RW. Reference Values for the Timed Up and Go Test. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2006;29(2):64-8.

65. Chang S-Y, Lin L-H, Lin P-C. Knee joint function, walking ability and quality of life within 6 weeks after total knee arthroplasty: A prospective cohort study. *J Clin Nurs*. 2019;28(17-18):3222-32.
66. Yuksel E, Kalkan S, Cekmece S, Unver B, Karatosun V. Assessing Minimal Detectable Changes and Test-Retest Reliability of the Timed Up and Go Test and the 2-Minute Walk Test in Patients With Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(2):426-30.
67. Güney-Deniz H, Irem Kınıklı G, Çağlar Ö, Atilla B, Yüksel İ. Does kinesiophobia affect the early functional outcomes following total knee arthroplasty? *Physiother Theory Pract*. 2017;33(6):448-53.
68. Poitras S, Au K, Wood K, Dervin G, Beaulé PE. Predicting hospital length of stay and short-term function after hip or knee arthroplasty: are both performance and comorbidity measures useful? *Int Orthop*. 2018;42(10):2295-300.
69. Givens DL, Eskildsen S, Taylor KE, Faldowski RA, Del Gaizo DJ. Timed Up and Go test is predictive of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System physical function in patients awaiting total knee arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2018;4(4):505-9.
70. Jeong S-M, Shin DW, Han K, Jung JH, Chun S, Jung H-W, et al. Timed up-and-go test is a useful predictor of fracture incidence. *Bone*. 2019;127:474-81.
71. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2014;14:14-.
72. Lee JE, Chun H, Kim YS, Jung HW, Jang IY, Cha HM, et al. Association between Timed Up and Go Test and Subsequent Functional Dependency. *J Korean Med Sci*. 2020;35(3):e25-e.
73. Jans Ø, Bandholm T, Kurbegovic S, Solgaard S, Kjaersgaard-Andersen P, Johansson PI, et al. Postoperative anemia and early functional outcomes after fast-track hip arthroplasty: a prospective cohort study. *Transfusion*. 2016;56(4):917-25.
74. Nielsen K, Johansson PI, Dahl B, Wagner M, Frausing B, Børglum J, et al. Perioperative transfusion threshold and ambulation after hip revision surgery--a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:89.
75. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture. *Acta orthopaedica*. 2015;86(3):363-72.
76. Loftus TJ, Spratling L, Stone BA, Xiao L, Jacofsky DJ. A Patient Blood Management Program in Prosthetic Joint Arthroplasty Decreases Blood Use and Improves Outcomes. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(1):11-4.
77. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *International Wound Journal*. 2017;14(3):529-36.
78. Lakomkin N, Goz V, Lajam CM, Iorio R, Bosco JA. Higher Modified Charlson Index Scores Are Associated With Increased Incidence of Complications, Transfusion Events, and Length of Stay Following Revision Hip Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(4):1121-4.
79. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation. *Der Anaesthesist*. 2017;66(1):5-10.
80. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. 2015;18:184-90.
81. Meybohm P, Kohlhof H, Wirtz DC, Marzi I, Füllenbach C, Choorapoikayil S, et al. Preoperative Anaemia in Primary Hip and Knee Arthroplasty. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2020;158(02):194-200.

82. Baron DM, Metnitz PG, Fellingner T, Metnitz B, Rhodes A, Kozek-Langenecker SA. Evaluation of clinical practice in perioperative patient blood management. *British journal of anaesthesia*. 2016;117(5):610-6.
83. Neef V, Meisenzahl D, Kessler P, Raimann FJ, Piekarski F, Choorapoikayil S, et al. Implementation of an anaemia walk - in clinic: Feasibility and preliminary data from the Orthopedic University Hospital. *Transfusion Medicine*. 2020;30(6):467-74.
84. Spahn DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(2):482-95.
85. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347-58.
86. Burns CD, Brown JP, Corwin HL, Gross I, Ozawa SJ, Shander A. Special Report From the Society for the Advancement of Blood Management: The Choosing Wisely Campaign. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1381-6.
87. Roubinian NH, Murphy EL, Mark DG, Triulzi DJ, Carson JL, Lee C, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Discharged From the Hospital With Moderate Anemia. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(2):81.
88. Baierlein. Ansätze zur Versorgungsforschung mit öffentlich verfügbaren Routinedaten-Chancen und Grenzen der Auswertung stationär kodierter Transfusiosen. 2019.
89. Betz U, Langanki L, Heid F, Spielberger J, Schollenberger L, Kronfeld K, et al. The PROMISE study protocol: a multicenter prospective study of process optimization with interdisciplinary and cross-sectoral care for German patients receiving hip and knee endoprostheses. *Acta orthopaedica*. 2021;92(2):156-62.
90. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta orthopaedica*. 2020;91(1):3-19.
91. Zhu S, Qian W, Jiang C, Ye C, Chen X. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2017;93(1106):736-42.
92. Deng Q-F, Gu H-Y, Peng W-y, Zhang Q, Huang Z-D, Zhang C, et al. Impact of enhanced recovery after surgery on postoperative recovery after joint arthroplasty: results from a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. 2018;94(1118):678-93.
93. Robinson TN, Wu DS, Sauaia A, Dunn CL, Stevens-Lapsley JE, Moss M, et al. Slower Walking Speed Forecasts Increased Postoperative Morbidity and 1-Year Mortality across Surgical Specialties. *Annals of Surgery*. 2013;258(4):582-90.
94. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2453-62.
95. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603-11.
96. Ferrari M, Manea L, Anton K, Bruzzzone P, Meneghello M, Zamboni F, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1).
97. Bellotto F, Palmisano P, Compostella L, Russo N, Zaccaria M, Guida P, et al. Anemia does not preclude increments in cardiac performance during a short period of intensive, exercise-based cardiac rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011;18(2):150-7.

98. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO, et al. Iron therapy for preoperative anaemia. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;12(12):Cd011588.

8. Anhang

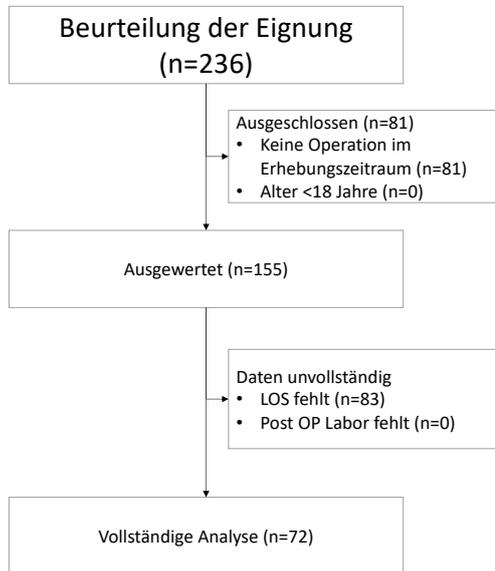


Abbildung 14 – Einschussdiagramm Prä-PBM Kohorte

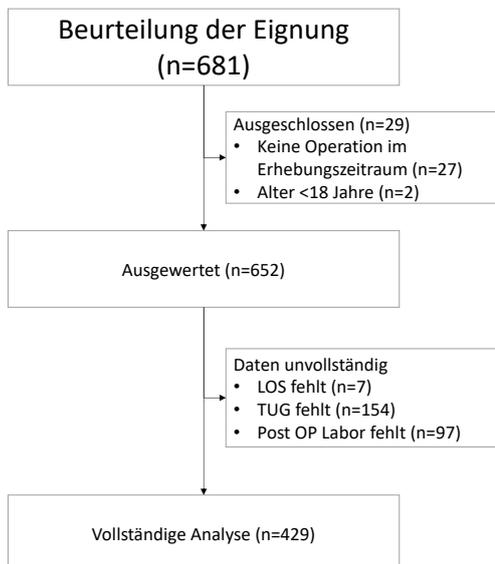


Abbildung 15 – Einschussdiagramm Post-PBM Kohorte

9. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner akademischen Betreuerin für die exzellente Betreuung, die Idee zum Thema der vorliegenden Arbeit sowie die jederzeit geduldige und tatkräftige Unterstützung. Ohne ihr großes Engagement als Betreuerin, ihre Hilfe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bin sehr dankbar, dass ich die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens von ihr lernen durfte.

Ich möchte mich außerdem bei bedanken, die es mir durch ihr Einspringen ermöglichte die Vorauswertung der vorliegenden Arbeit auf dem Hauptstadtkongress der DGAI vorzustellen.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Doktormutter bedanken, die sich bereit erklärte diese Arbeit zu begleiten und mich bei der Bewerbung um das Medical Excellence Stipendium unterstützte.

gilt mein Dank für die kritische Beschäftigung mit dieser Arbeit und die Erstellung der Promotionsgutachten.

möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung im Rahmen der Datenerfassung danken.

Vielen Dank (IMBEI) für die fundierte Beratung bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten.

Außerdem gilt mein Dank meinen Eltern für die außergewöhnliche Unterstützung im Studium und beim Erstellen dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich bei für die praktischen Ratschläge und die konstruktive Kritik bei der Arbeit an dieser Dissertation danken.

10. Lebenslauf

- Persönliche Daten:
 - Name: Leon Sebastian Schmidt
 - Anschrift:
 - Geburtsdatum: 16.12.1993
 - Geburtsort: Ostercappeln
 - Familienstand: ledig

- Qualifikation
 - Schulbildung: 2000 – 2004 Grundschule Heilig-Geist, Osnabrück
2004 – 2012 Ernst-Moritz-Arndt Gymnasium, Osnabrück
 - Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

 - Ausbildung: 2012 – 2014 Johanniter Akademie, BI Hannover und Rettungswache Alfeld (Leine)
 - Abschluss: Rettungsassistent

 - Studium: 2015 – 2021 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Humanmedizin
 - Abschluss: Staatsexamen

- Berufstätigkeit: 2014 – 2015 Rettungswache Alfeld (Leine)

Mainz, 19. Jun. 2021