

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

Retrospektive Analyse des perioperativen Transfusionsmanagements
bei 0–8-jährigen Patienten mit Verbrennungsverletzungen
an der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich zu den
Leitlinien der Bundesärztekammer

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

vorgelegt von

Katharina Astor
aus Gießen

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

21. März 2023

Für Sofie und Klara

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Vorbemerkung	X
Publikation	XI
1 Einleitung	1
2 Ziel und Fragestellung der Arbeit	5
3 Literaturdiskussion	7
3.1 Transfusionspraxis bei pädiatrischen Patienten.....	7
3.2 Indikation zur Bluttransfusion bei Kindern.....	9
3.3 Risiken und Outcome nach Bluttransfusionen bei Kindern	11
3.4 Transfusion bei Kindern mit Verbrennungen.....	14
3.4.1 Definition und Pathophysiologie der thermischen Verletzung	14
3.4.2 Epidemiologie der thermischen Verletzungen	15
3.4.3 Beurteilung der thermischen Verletzung	15
3.4.4 Therapie der Verbrennung	17
3.4.5 Studien zur Transfusion bei Patienten mit Verbrennungsverletzungen.....	17
3.5 Gültige Leitlinien zur Bluttransfusion für Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung	21
3.5.1 Deutschland – Leitlinien der Bundesärztekammer (2014).....	21
3.5.2 Europa – European Society of Anaesthesiologists (ESA) (2017).....	24
3.5.3 Kanada – Canadian Blood Services (2017)	24
3.5.4 Großbritannien – United Kingdom Blood Services (2013).....	25
3.5.5 Australien – National Blood Authority Australia (2016).....	26
4 Material und Methoden	29
4.1 Untersuchungskonzept	29
4.2 Studienpopulation	29
4.2.1 Einschlusskriterien.....	29
4.2.2 Ausschlusskriterien.....	30
4.3 Erhebung der Daten.....	30
4.4 Auswertung der erhobenen Daten	31
4.5 Angewandte statistische Verfahren.....	31
5 Ergebnisse	33
5.1 Patientenkollektiv	33

5.1.1	Demografische Daten.....	33
5.1.2	Verteilung der Vorerkrankungen.....	34
5.1.3	Verteilung der ASA-Scores.....	35
5.1.4	Verteilung der Verbrennungsausdehnung.....	36
5.1.5	Operationsdauer.....	38
5.1.6	Postoperative Verweildauer.....	39
5.1.7	Laborparameter.....	40
5.2	Transfusion.....	41
5.2.1	Transfusionszeitpunkt.....	41
5.2.2	Bereitstellungspraxis der Blutprodukte.....	42
5.2.3	Transfusionsvolumen.....	43
5.2.4	Volumenverhältnis der Transfusionen (EK/FFP).....	45
5.2.5	Indikationen zur Transfusion.....	46
5.2.6	Vergleich verschiedener Parameter vor und nach Transfusion.....	47
5.3	Vergleich des Transfusionsverhaltens mit den Leitlinien der BÄK.....	49
6	Diskussion.....	53
6.1	Patientenkollektiv.....	53
6.1.1	Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht.....	53
6.1.2	Vorerkrankungen und ASA-Score.....	54
6.1.3	Verbrennungsfläche und OP-Dauer.....	55
6.1.4	Postoperative Verweildauer.....	56
6.2	Transfusionsverhalten bei Kindern mit Verbrennungsverletzung an der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich zu den Leitlinien der BÄK.....	57
6.2.1	Transfusionszeitpunkt.....	57
6.2.2	Bereitstellungspraxis der Blutprodukte.....	58
6.2.3	Transfusionsvolumen.....	59
6.2.4	Volumenverhältnis der Transfusionen.....	60
6.2.5	Kriterien zur Indikationsstellung einer Transfusion.....	62
6.2.6	Hämoglobintrigger im Vergleich.....	63
6.3	Bewertung und Schlussfolgerung.....	65
7	Zusammenfassung.....	69
8	Literaturverzeichnis.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BÄK	Bundesärztekammer
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESA	European Society of Anaesthesiologists
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICU	Intensive Care Unit
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MAD	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MODS	Multiples Organdysfunktionssyndrom
OR	Odds Ratio
PBM	Patient Blood Management
PROM	Predicted Risk of Mortality
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SHOT	Serious Hazards of Transfusion
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STS	Society of Thoracic Surgeons
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusionsassoziierte Akute Lungeninsuffizienz
TRICC	Transfusion Requirements in Critical Care
TRIM	Transfusionsassoziierte Immunmodulation
TRIPICU	Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units
VKOF	Verbrannte Körperoberfläche
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Handflächenregel zum Abschätzen der Verbrennungsausdehnung	16
Abbildung 2:	Altersverteilung der Patienten in Monaten.....	33
Abbildung 3:	Verteilung der Anzahl der Vorerkrankungen	34
Abbildung 4:	Verteilung der Genese der Vorerkrankungen.....	35
Abbildung 5:	Verteilung der ASA-Klassifikation.....	36
Abbildung 6:	Verteilung der Verbrennungsfläche in % der KOF	37
Abbildung 7:	OP-Dauer in Abhängigkeit von der Verbrennungsausdehnung	38
Abbildung 8:	Verteilung postoperative Verweildauer in Tagen.....	39
Abbildung 9:	Postoperative Verweildauer klassiert nach Patientenalter in Monaten.....	40
Abbildung 10:	Boxplot Verbrauch EK [ml] und FFP [ml].....	43
Abbildung 11:	Verbrauch EK [ml] in Abhängigkeit der OP-Dauer [min].....	44
Abbildung 12:	Verbrauch FFP [ml] in Abhängigkeit der OP-Dauer [min].....	44
Abbildung 13:	Volumenverhältnis EK/FFP	45
Abbildung 14:	Indikationen zur Transfusion (Häufigkeitsanalyse).....	46
Abbildung 15:	Boxplot Hämoglobinwert [g/dl] vor und nach Transfusion	47
Abbildung 16:	Boxplot Herzfrequenz [bpm] vor und nach Transfusion	47
Abbildung 17:	Boxplot systolischer Blutdruck [mmHg] vor und nach Transfusion.....	48
Abbildung 18:	Boxplot diastolischer Blutdruck [mmHg] vor und nach Transfusion	48
Abbildung 19:	Boxplot Leiliniengerechtigkeit der Transfusion	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beurteilung der Verbrennungsausdehnung nach Lund und Browder aus S2k-Leitlinie. Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter aus S2k-Leitlinie. Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (80). Angabe der Verbrennungsausdehnung in %.	16
Tabelle 2:	Gradeinteilung Verletzungstiefe, modifiziert aus S2k-Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (80)	17
Tabelle 3:	Physiologische Transfusionstrigger aus Leitlinie BÄK 2014 (83)	22
Tabelle 4:	Indikationen zur EK-Transfusion bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat (83)	22
Tabelle 5:	Indikationen zur EK-Transfusion bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat (83)	23
Tabelle 6:	Vergleich der Transfusionsempfehlungen gültiger Leitlinien für Kinder	27
Tabelle 7:	Deskriptive Statistik zur Ausdehnung der Verbrennungsfläche.....	36
Tabelle 8:	Verbrennungsausdehnung und Blutverlust.....	37
Tabelle 9:	Verteilung der Operationsdauer in Stunden	38
Tabelle 10:	Korrelation Ausdehnung Verbrennungsfläche [%] und OP-Dauer [min].....	39
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik der erhobenen Laborparameter	40
Tabelle 12:	Häufigkeiten der Transfusionszeitpunkte	41
Tabelle 13:	Verbrauch präoperativ angeforderter Konserven	42
Tabelle 14:	Verteilung der EK- und FFP-Transfusionsvolumina [ml]	43
Tabelle 15:	Korrelation Operationsdauer [min] und Transfusionsvolumina von EK und FFP [ml]	45
Tabelle 16:	Messgrößen für Effekte der Transfusion	49
Tabelle 17:	Hämoglobinwerte bei Kindern mit und ohne Transfusion.....	50
Tabelle 18:	Deskriptive Statistik der Hb-Werte für instabile und stabile Kinder	51
Tabelle 19:	Leitliniengerechtigkeit BÄK – erfolgte und nicht erfolgte Transfusionen in %.....	51

Vorbemerkung

Die in der vorliegenden Promotionsarbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich unter Verwendung des generischen Maskulinums immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

Publikation

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind Teil einer Veröffentlichung:

Wittenmeier E, Astor K, Schmidtman I, Griemert E, Kriege M, König T, Pirlich N
Intraoperative transfusion practice in burned children in a university hospital over four
years: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiology* (2021) 21:118
<https://doi.org/10.1186/s12871-021-01336-3>

„Blood transfusion is like marriage; it should not be entered upon lightly, unadvisedly or wantonly, or more often than is absolutely necessary“.

R.W. Beal, 1976

1 Einleitung

Seit jeher steht Blut sinnbildlich für Leben. Sein Verlust wird gleichgesetzt mit Tod und Schwäche, seine Zufuhr mit Gesundheit und Kraft.

Hippokrates befürwortete das Trinken von Tierblut zur Behandlung der Epilepsie, an Lepra Erkrankte badeten mit Hoffnung auf Genesung in Menschenblut und die Griechen benutzten es zur „Verjüngungskur“ für Alte (1). Auch Papst Innozenz VIII. (1336–1406) soll Blut von zehnjährigen Knaben getrunken haben, um seine Jugendlichkeit zurückzugewinnen. Sowohl die Knaben als auch der Papst starben in Folge dessen. James Blundell (1790–1878) riskierte 1818 als erster eine Transfusion von Mensch zu Mensch. Aufgrund von Unkenntnis bezüglich der unterschiedlichen Blutgruppensysteme ergaben sich häufig Szenarien mit Todesfolge. Eine im Jahr 1875 veröffentlichte Studie über 350 erfolgte Bluttransfusionen überlieferte einen „ungünstigen Ausgang“ in 52 Prozent der Fälle (2). Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb Karl Landsteiner erstmals die Blutgruppen des AB0-Systems und die Rhesusgruppen (3). Durch diese Errungenschaft und die Entwicklung von angemessenen Testverfahren für den klinischen Alltag sowie von Methoden zur Gerinnungshemmung und Blutkonservierung wurde die Transfusion als grundsätzlich risikoarmes Verfahren etabliert. Die erste Blutbank wurde 1919 im Rockefeller-Institut in New York eröffnet. Im Jahre 1925 nahm man die Produktion von Testseren in Wien auf. Mit der Entdeckung des Human Immunodeficiency Virus (HIV in den 1980iger-Jahren und dem Risiko einer Übertragung über den Blutweg rückte die Transfusion erneut in ein kritisches Licht. Durch verschiedene Verfahren konnte die Gefahr einer Virusübertragung jedoch in den folgenden Jahrzehnten deutlich verringert werden. Die Zahlen des Hämovigilanzberichtes 2020 des Paul-Ehrlich-Instituts belegen, dass seit der Erfassung von Transfusionsreaktionen von 1997 bis 2020 sechs HIV-, 22 HCV-, 25 HBV-, zwei HAV-, 24 HEV- und eine Malariaübertragung durch Transfusionen stattgefunden haben (4). Im Vergleich zu Virusinfektionen sind transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit einem um den Faktor 10–100 höheren Restinfektionsrisiko kritischer zu bewerten. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf Thrombozytenkonzentrate (TK) fallen, da jene bei Raumtemperatur gelagert werden und somit eine bakterielle Kontamination begünstigt wird (5-7). Die Zahlen des SHOT Reports aus dem Jahre 2021 belegen, dass sich seit Anbeginn der Erfassung im Jahre 1996 von den insgesamt 44 durch Transfusionen übertragenen bakteriellen Infektionen 37 bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ereigneten (8). Neben transfusionsassoziierten Infektionen stellen immunologische sowie nicht immunologische Transfusionsreaktionen Risiken dar. Zu den häufigsten schwerwiegenden transfusionsbedingten Ereignissen zählen akute allergische Transfusionsreaktionen, die transfusionsassoziierte Akute Lungeninsuffizienz (TRALI) und die hämolytischen Transfusionsreaktionen. Letztere wiederum stehen in ca. 70 %

der Fälle mit der Verabreichung AB0-inkompatibler Konserven, unter anderem aufgrund von Verwechslungen, im Zusammenhang (8, 9).

„Blood is an expensive, scarce resource. Unnecessary transfusion may cause a shortage of blood products for patients in real need“, so die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Handbuch zur Anwendung von Blutprodukten (10). Auch die Bundesärztekammer (BÄK) hält Einrichtungen der Krankenversorgung an, ein System zur Qualitätssicherung und Statistiken über den Blutprodukteverbrauch zu führen, um den Blutkonservenhaushalt entsprechend der regionalen Gegebenheiten organisieren zu können. Gerade im Rahmen der Corona-Pandemie bekommt dieses Thema eine hochaktuelle Bedeutung. Zu dem ohnehin bestehenden Ungleichgewicht zwischen Spenden und Bedarf durch den demografischen Wandel herrscht aktuell ein erhöhter Bedarf an Blutprodukten, da verschobene Operationen nachgeholt werden. Durch Lockdowns und eingeschränkten Klinikzugang während der Pandemie gingen die Spenden jedoch zurück (11). Drei Prozent der möglichen Spender spenden regelmäßig – um den Bedarf zu decken, müssten es jedoch laut DRK (Deutsches Rotes Kreuz) momentan sechs Prozent sein.

Verantwortungsbewusstes Handeln mit dieser Ressource sollte aus verschiedenen Gründen im Vordergrund stehen, denn allogene Bluttransfusionen stellen zusammenfassend ein wertvolles Gut dar, bergen aber auch Risiken: Ohne Transfusionen wären akute Blutungssituationen, Hochdosis-Chemotherapien, Organtransplantationen und ein modernes Trauma-Management kaum zu bewältigen, sie inkludieren jedoch ebenso ein erhöhtes Infektionsrisiko (12-14), immunmodulatorische Effekte (15-17) sowie das Risiko von Transfusionszwischenfällen (9, 12, 18), welche sich negativ auf den Zustand der Patienten auswirken können. Daher sind Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention besonders bedeutend.

Um den Verbrauch von Blutprodukten zu senken und somit Ressourcen zu sichern wie auch um das postoperative Outcome und die Sicherheit eines jeden Patienten in seiner individuellen klinischen Situation zu erhöhen, wurden Patient Blood Management (PBM)-Programme entwickelt (19-22). Das PBM gehört somit zu den wenigen medizinischen Entwürfen, welche zeitgleich das Outcome der Patienten positiv verändern und Kosten reduzieren. Das Konzept baut auf drei Grundsäulen auf:

- Diagnostik und Therapie präoperativ bestehender Anämien,
- Reduktion des eingriffsbezogenen Blutverlusts und
- Erhöhung der Anämietoleranz.

Der Ansatz des PBM legt besonderes Augenmerk auf die ganzheitliche klinische Einschätzung des einzelnen Patienten und baut auf ein interdisziplinäres Setting zur Patientenbetreuung, welches in einer Empfehlung gemeinsam durch die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie

und Intensivmedizin und die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie definiert ist (23). Das PBM ist als multimodales, evidenzbasiertes Behandlungskonzept zu verstehen. Bislang zeigt seine Anwendung, neben einer Reduktion der Transfusionsrate, ebenfalls sinkende Komplikationsraten (24, 25). Zudem ist zu erwähnen, dass jede ärztliche Aufklärung bezüglich einer möglichen Bluttransfusion auch Alternativen thematisieren muss. Jede unterbliebene Aufklärung stellt ein mögliches Haftungsrisiko dar (26). Somit sollte jeder praktizierende Arzt umfassend mit den Prinzipien des PBM vertraut sein und sie in den klinischen Alltag integrieren.

Am 26. Mai 2010 forderte die Weltgesundheitsorganisation in ihrer Publikation „Availability, safety and quality of blood products“ die Mitgliedsstaaten zur Integration des PBM in Behandlungsalgorithmen auf (27). Sukzessive wurden in den letzten Jahren in vielen Ländern die Standards des PBM eingeführt und umgesetzt (28-31). Im internationalen Vergleich mit zum Beispiel Großbritannien (32) oder Italien (33) ist in Deutschland sowohl die Implementierung des PBM in Leitlinien wie auch die Umsetzung im klinischen Alltag noch ausbaufähig (29). Dies trifft besonders auf pädiatrische Patienten zu (34) und mit dem Blick auf die Literatur wird ein breites Spektrum der Transfusionspraxis bei Kindern deutlich (35-40). Insbesondere brandverletzte Kinder stellen eine bedeutende Untergruppe dar, da jene im Rahmen der Verbrennungskrankheit a priori einer Immunsuppression ausgesetzt sind. Hier könnten immunmodulatorische Effekte durch ein restriktives Transfusionsregime und die Anwendung von PBM-Konzepten vermieden werden (17, 41). Dies ist besonders unter dem Aspekt interessant, dass Kinder, welche die Transfusion zu Beginn ihres Lebens erhalten, den längsten potenziellen Zeitraum aufweisen, negative Auswirkungen der gleichen zu entwickeln. Die hier vorliegende Arbeit sollte durch die Analyse des Transfusionsverhaltens innerhalb jener vulnerablen Patientengruppe und dessen Vergleich mit gültigen Leitlinien aufzeigen, inwieweit sich an diesen Handlungsempfehlungen im klinischen Alltag orientiert wird und wo Defizite bestehen.

Zudem stellen Herstellungsprozesse, Lagerung und klinische Anwendung der Blutprodukte einen komplexen und kostenintensiven Prozess dar. Somit sind auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ein überlegter Umgang und das Nutzen bestehender Alternativen angezeigt. Langfristig soll diese Studie zu jenem Aspekt sowie zu dem durch das Transfusionsgesetz geforderten Qualitätsmanagement einen Beitrag leisten (42).

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Primäres Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist es, einen Vergleich des Transfusionsverhaltens bei Verbrennungsoptern im Alter von 0 bis 8 Jahren in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz mit evidenzbasierten Leitlinien, insbesondere derer der Bundesärztekammer, durchzuführen. Sekundär werden die dokumentierten Indikationen zur Transfusion sowie der Transfusionsumfang und -Zeitpunkt ausgewertet.

Auf Grundlage der Ergebnisse können Empfehlungen für das Transfusionsmanagement bei pädiatrischen Verbrennungsoptern entwickelt werden. Sollten sich Abweichungen, aber auch Übereinstimmungen mit den Leitlinien ergeben, können diese Resultate eine nützliche Grundlage zur Reflexion des klinischen Handelns und für eine zukünftige Transfusionspraxis darstellen. Das Nutzen dieser Erkenntnisse kann vor allem bei der Patientengruppe pädiatrischer Verbrennungspatienten von Vorteil sein, da jene zum Zeitpunkt des Promotionsprojektes in der verfügbaren Literatur unterrepräsentiert sind.

Als weiteres sekundäres Ziel sollen im Rahmen der Studie patientenbezogene Daten wie Geschlecht, Gewicht, Vorerkrankungsprofil sowie Vital- und Laborparameter im Vergleich vor und nach Transfusion bearbeitet werden.

3 Literaturdiskussion

3.1 Transfusionspraxis bei pädiatrischen Patienten

Zum Zeitpunkt des Beginns dieses Promotionsprojektes lagen wenige Studien zu Transfusionen bei pädiatrischen Patienten vor. Prospektive Analysen bezüglich dieser Thematik existierten bisher kaum. Mehrere der im Anschluss vorgestellten Arbeiten, die sich mit der prävalenten Transfusionspraxis auseinandersetzen, erschienen nach Abschluss der Datenerhebung der vorliegenden Dissertation.

Laverdiere et al. analysierten 2002 die Transfusionspraxis von Intensivmedizinern im pädiatrischen Bereich in Kanada, Frankreich, Belgien und der Schweiz (43). Die Teilnehmer sollten Entscheidungen zur Transfusion in vier konstruierten Szenarien festlegen. Die angegebenen Hämoglobingrenzwerte erstreckten sich von 7 bis 13 g/dl. Die Differenz der Transfusionsgrenzwerte für die einzelnen Szenarien war signifikant ($p < 0,0001$). Niedriger PaO₂, Laktatwerterhöhung, hoher PROM-Score, aktive obere gastrointestinale Blutung, Notoperation und niedriges Alter wurden durch die Befragten als relevante Einflussfaktoren angegeben. Die Transfusionsvolumina variierten nicht signifikant je nach Szenario oder Hämoglobinwert.

In einer anderen groß angelegten Studie mit 160 Kliniken in Großbritannien wurden Kinder unter 18 Jahre, welche im Jahre 2009 eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion innerhalb eines dreimonatigen Zeitraums erhielten, inkludiert (44). 74 % der Patienten erhielten während deren Aufenthalt eine einzige Transfusion mit Erythrozyten. Der mediane Hämoglobinwert vor der Transfusion lag bei 7,9 g/dl (6,9–9,4). Das mediane applizierte Transfusionsvolumen lag bei 15 ml/kg (11,9–19,2).

2011 wurden im Rahmen einer Evaluationsstudie 175 Kinderanästhesiologen zu deren gegenwärtiger Transfusionspraxis befragt (45). Die angegebenen Hämoglobingrenzwerte differierten insgesamt von 6 bis 12 g/dl mit einem Median bei 7,6 g/dl (6,6–8,6). Die Schwellenwerte variierten auch für den Zeitpunkt der Transfusion: medianer Hämoglobingrenzwert im präoperativen Setting 7,9 (6,9–8,9), intraoperativ 7,3 (6,4–8,2) und postoperativ 8,1 (7,0–9,2) g/dl. Das Transfusionsvolumen lag im Median bei 11,7 (6,6–16,8) ml/kg. Als weitere Faktoren, welche neben dem Hämoglobinwert die Entscheidung zur Transfusion beeinflussten, nannten die Befragten das Patientenalter (79 %), klinische Toleranz der Anämie (99 %), medizinische Grundkonstitution (95 %), hämodynamische Instabilität (89 %), Gerinnungsstörung (86 %) und Sepsis (79 %). Mit 89 % gab der Großteil der Anästhesisten an, den Hämoglobinwert vor der Transfusion zu messen.

Guillen et al. untersuchten im Rahmen einer internationalen Umfrage das Transfusionsverhalten bei Frühgeborenen (46). Die teilnehmenden Neonatologen sollten Faktoren angeben, welche neben dem Hämoglobinwert Auswirkungen auf ihre Entscheidung zur Transfusion hatten. Hier wurden Gestationsalter, postnatales Alter, Sauerstoffbedarf, respiratorische Unterstützung, Retikulozytenzahl und Bedarf an Inotropika erwähnt. Als „sehr wichtig“ wurden unter den angegebenen Einflussfaktoren mit 44,7 % der Grad des Sauerstoffbedarfs sowie mit 44,1 % der Bedarf einer respiratorischen Unterstützung ausgewertet. Auch in dieser Umfrage wurden die Studienteilnehmer gebeten, für verschiedene Szenarien die Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion festzulegen. Mit 51,1 % bestätigte die Hälfte der Befragten, in ihrer Wirkungsstätte eine Handlungsempfehlung zur Transfusion zu haben. Besonders deutlich zeigten die Umfrageergebnisse eine große Bandbreite der Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion. Für die erste Lebenswoche gab es eine größere Bandbreite in der Verteilung der Hämoglobin-Transfusionsschwellenwerte für Säuglinge, die keine Atemunterstützung und mechanische Beatmung benötigten, verglichen mit den Schwellenwerten, die für die zweite, dritte und vierte Lebenswoche verwendet wurden.

Diese Ergebnisse decken sich mit einer Evaluationsstudie aus dem Jahre 2018, welche per Online-Umfrage innerhalb der Mitglieder des Bundes Deutscher Anästhesisten erfolgte (40). Die Studienteilnehmer wurden gebeten für verschiedene Szenarien die Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion festzulegen. 68 % der Befragten wiesen Erfahrungen im Bereich der Kinderanästhesie mit Patienten jünger als 6 Jahre auf. Die Ergebnisse ergaben einen minimalen medianen Hb-Grenzwert zur Transfusion von 6 g/dl für einen 16-jährigen Patienten und einen maximalen medianen Hb-Grenzwert von 10 g/dl für ein Frühgeborenes. Die Grenzwerte zur Transfusion für instabile Kinder waren im Median um 1 g/dl höher als für stabile Kinder ($p < 0,001$). Ähnliche Handlungsdifferenzen im Vergleich zu älteren Kindern ergaben sich bei Wittenmeier et al. für Neugeborene (+ 1 g/dl) oder Frühgeborene (+ 2 g/dl) ($p < 0,001$). Lediglich 16 % der Umfrageteilnehmer gaben Kenntnisse bezüglich einer Leitlinie an, welche Transfusionsempfehlungen für Kinder implementiert.

Nellis et al. untersuchten das Transfusionsverhalten an einer großen Kohorte hospitalisierter Kinder in mehreren Fachbereichen im Zeitraum von 2013 bis 2016 (47). Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten im Alter zwischen 0 und 18 Jahren, Ausschlusskriterium war eine stationäre Aufnahme im Rahmen der Geburt. 61770 stationäre Begegnungen von 41943 Patienten wurden ausgewertet. In 9 Prozent der Fälle erfolgte eine Transfusion von mindestens einem Blutprodukt. In Hinblick auf die gesamte Studienpopulation lagen die medianen Laborparameter vor der Transfusion bei folgenden Werten: Hämoglobin 7,9 g/dl (7,1–10,4 g/dl), Thrombozytenzahl 27000/ μ l (14000–54000/ μ l), INR 1,6 (1,4–2,0).

Zusammenfassend spiegeln die verfügbaren Publikationen, welche sich mit der zum Zeitpunkt des Promotionsprojektes aktuellen internationalen Transfusionspraxis bei Kindern auseinandergesetzt haben, ein heterogenes Handeln wider. Die Transfusionsgrenzwerte variieren über große Spannen von bis zu sechs Hb-Punkten (43, 45). Die Tendenz zu transfundieren war im Großteil der Arbeiten assoziiert mit dem Patientenalter, mit Komorbiditäten und Instabilitätskriterien (40, 45, 46). Maximal die Hälfte der Befragten gab an, ihre Transfusionsentscheidung auf dem Boden verfügbarer Handlungsempfehlungen für Kinder gefällt zu haben (40, 46). Somit könnte die Vermutung entstehen, dass vorwiegend auf Erfahrungswerten basierend oder orientiert an Leitlinien für Erwachsene transfundiert wird.

3.2 Indikation zur Bluttransfusion bei Kindern

Akuter Blutverlust oder chronische Anämien stellen Indikationen für eine Bluttransfusion dar. Therapeutisches Ziel ist die Umgehung einer manifesten anämischen Hypoxie. Die klinische Symptomatik einer Anämie stellt sich jedoch individuell dar. Daher müssen für die Indikation zur Transfusion neben der Hämoglobinkonzentration weitere Kriterien berücksichtigt werden: Dauer und Ursache der Anämie, Ausmaß des Blutverlustes, patientenbezogene Kompensationsmechanismen und Komorbiditäten, intravasaler Volumenstatus sowie das Vorliegen von physiologischen Transfusionstriggern.

In Expertenkreisen stellte sich in den letzten Jahren die Frage, inwieweit eine restriktive Indikationsstellung zur Transfusion als sicher zu bewerten ist. Hierauf basierend verglichen einige Studien bei Kindern restriktive mit liberaler Indikationsstellung zur Transfusion und implementierten die Analyse verschiedener Hämoglobinschwellenwerte sowie patientenbezogener Komorbiditäten und Einflussfaktoren.

Als Landmark-Studie ist hier die Arbeit von Lacroix et al. aus dem Jahre 2007 zu nennen (48). In deren „Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units“ (TRIPICU)-Studie mit prospektiv randomisiert kontrolliertem Design wurden 637 stabile kritisch kranke Patienten im Alter von 3 Tagen bis 14 Jahren zwei Gruppen mit einem Hb 7 g/dl vs. 9,5 g/dl zugeteilt. Die Studie sollte die Nichtunterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes (320 Kinder, ab einem Hämoglobinwert von 7 g/dl) gegenüber einem liberalen Regime (317 Kinder, ab einem Hämoglobinwert von 9,5 g/dl) zeigen. In der restriktiven Gruppe erhielten 174 Patienten (54 %) keine Transfusion, in der liberalen Gruppe 7 Patienten (2 %). Kinder in der restriktiven Transfusionsgruppe erhielten um 44 % weniger Transfusionen. Ein primärer Endpunkt der Studie war definiert als das Auftreten oder Fortschreiten eines Multiplen Organdysfunktionssyndroms (MODS). 38 Kinder im restriktiven Arm und 39 im liberalen Arm entwickelten ein MODS. (12 % in beiden Gruppen, absolute Risikoreduktion unter restriktiver Strategie 0,4 %, absolute Risikoreduktion unter liberaler Strategie 0,4 %, absolute Risikoreduktion unter restriktiver Strategie 0,4 %, absolute Risikoreduktion unter liberaler Strategie 0,4 %).

95 %-Konfidenzintervall, -4,6–5,4). In einer Sekundäranalyse waren in jeder Gruppe 14 Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung zu verzeichnen. Als Schlussfolgerung formulierten Lacroix et al., dass ein restriktives Transfusionsregime mit einem Hb-Grenzwert von 7 g/dl bei stabilen, kritisch kranken Kindern als sicher zu bewerten ist.

Ähnliche Schlussfolgerungen lässt eine randomisiert kontrollierte Studie von 2013 zu, in welcher die Transfusionsstrategie bei 107 Patienten mit nicht-zyanotischen kongenitalen Herzfehlern im Alter zwischen 6 Wochen und 6 Jahren ausgewertet wurde (37). 103 der Kinder unterzogen sich einer Bypassoperation. Präoperativ wurden aus dem Kollektiv 2 Gruppen anhand unterschiedlicher Hämoglobin-Transfusionsschwellenwerten gebildet (Hb 10,8 g/dl vs. Hb 8,0 g/dl). Primärer Endpunkt der Studie war die Krankenhausverweildauer, sekundäre Endpunkte Beatmungsdauer und Intensivverweildauer. Für beide Gruppen wurden das mittlere Transfusionsvolumen/Patient errechnet (restriktiv: 186 (\pm 70) ml; liberal: 258 (\pm 87) ml; $p < 0,001$, 95%-KI 40,6–104,6). Die Krankenhausverweildauer war im restriktiven Arm signifikant kürzer (Median 8 Tage (IQR 7–11) vs. Median 9 Tage (IQR 7–14), $p = 0,047$). Diese Studie zeigt, dass für Patienten mit kongenitalen zyanotischen Herzfehlern, welche sich einer elektiven herzchirurgischen Bypassoperation unterziehen, die angewendete restriktive Transfusionspraxis mit einem Hb-Grenzwert von 8,0 g/dl als sicher zu bewerten ist und die Krankenhausverweildauer verkürzt.

In ihrer „Premature Infants in Need of Transfusion“ (PINT)-Studie analysierten Kirpalani et al. die Mortalität und Morbidität bei restriktivem vs. liberalem Transfusionsansatz für 451 Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (< 1000 g, ELBW) (49). Die Ergebnisse für den primären Endpunkt, definiert als das Versterben vor Entlassung oder Überleben mit entweder schwerer Retinopathie, bronchopulmonaler Dysplasie oder neurologischer Schädigung, zeigten sich für die beiden Gruppen wie folgt: Restriktive Kohorte 74 %, 69,7 % für die liberale Kohorte ($p = 0,25$; 95%-KI 3,7–9,2 %). Die Transfusionsrate lag für die restriktive Einheit bei 89 % vs. 95 % für die liberale ($p = 0,037$). Zusammenfassend demonstriert diese Arbeit, dass bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht liberales Transfusionsverhalten die Rate an Blutübertragungen signifikant erhöht, jedoch kaum Rückschlüsse auf einen Nutzen zulässt.

Ein ähnliches Patientenlientel untersuchten zwei weitere Studien, welche nach dem hier vorliegenden Promotionsprojekt erschienen sind. Wiederum Kirpalani et al. widmeten sich im Jahre 2020 der Fragestellung, ob bei Frühgeborenen mit Anämie das Anstreben höherer Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion das Risiko für eine neurologische Schädigung oder das Mortalitätsrisiko reduzieren kann (50). Die Einschlusskriterien waren ein Geburtsgewicht < 1000 g und ein Gestationsalter zwischen 22+0 und 28+6 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war definiert als Tod oder neurologisches Defizit im Alter von 22 bis 26 Monaten. Von

845 Säuglingen in der liberalen Gruppe starben oder überlebten mit neurologischer Schädigung 423 (50,1 %), im Vergleich hierzu in der restriktiven Gruppe 422 von 877 Kindern (49,8 %) ($p = 0,93$; KI 0,92-1,10). Nach 2 Jahren zeigten sich für beide Kollektive ähnliche Verteilungen für Todesereignisse (16,2 % vs. 15,0 %) und neurologisches Defizit (39,6 % vs. 40,3 %). In Konsequenz lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass für Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht eine liberale Transfusionspraxis die Mortalität oder neurologische Schädigung im Alter zwischen 22 und 26 Monaten nicht verringert.

Ebenfalls Franz et al. widmeten sich in der ETTNO Studie 2020 der Analyse des Einflusses von liberaler und restriktiver Transfusion auf das Überleben und neurokognitive Outcome bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (51). An 36 Level III/IV neonatologischen Intensivstationen in Europa wurden 1013 Säuglinge im Zeitraum von 2011 bis 2014 inkludiert, es folgte ein Follow-up bis 2018. Primärer Endpunkt der Studie war Tod oder neurologische Einschränkung im Alter von 24 Monaten. Die Patienten wurden in eine restriktive und liberale Gruppe randomisiert, das mediane Alter aller Studienteilnehmer lag bei 26,3 Wochen, 50,2 % waren weiblichen Geschlechts. In der restriktiven Gruppe war das mittlere Transfusionsvolumen mit 19 ml annähernd halb so groß wie das der liberalen Gruppe mit 40 ml. In Kollation der beiden Studienarme (liberal vs. restriktiv) bezüglich des primären und sekundären Outcomes präsentierten sich folgende Ergebnisse: Tod im Alter von 24 Monaten (8,3 % vs. 9,0 %; 95%-KI -4,3 %–2,9 %; $p = 0,70$), kognitives Defizit (37,6 % vs. 34,4 %; 95%-KI -3,3 %–9,6 %; $p = 0,47$), zerebrale Lähmung (4,3 % vs. 5,6 %; 95%-KI -4,2 %–1,5 %; $p = 0,37$), operationsbedürftige nekrotisierende Enterokolitis (4,1 % vs. 5,4 %), bronchopulmonale Dysplasie (28,4 % vs. 26,0 %) und Retinopathie (8,7 % vs. 7,7 %). In Summe resultiert aus den analysierten Daten die Erkenntnis, dass bei Frühgeborenen eine liberale Transfusionsstrategie das Risiko für Versterben oder das Entwickeln neurokognitiver Störungen nicht verringert.

Zusammenfassend konnten hochrangige Studien die Sicherheit restriktiver Transfusionspraxis in pädiatrischen Patientengruppen verschiedener Alterskohorten und unterschiedlicher Komorbiditäten nachweisen. Die klinische Umsetzung jener Ergebnisse präsentiert sich variabel.

3.3 Risiken und Outcome nach Bluttransfusionen bei Kindern

Obwohl die Sicherheit von Bluttransfusionen innerhalb der letzten Jahrzehnte optimiert wurde, sind transfusionsbedingte Reaktionen, auch bei Kindern, mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (12, 52). Hier sind vor allem nicht infektiöse Ursachen wie TRALI und TACO mit Mortalitätsraten bis zu 30 % zu erwähnen (52, 53). Immunmodulatorische Auswirkungen von Transfusionen sind vorwiegend bei Transfusionen mit Leukozyten- oder Plasmaanteil beschrieben (15, 16). Es existieren Publikationen, die sich mit einem möglichen Zusammenhang

zwischen Bluttransfusionen und der Progression und Rezidiven von Krebserkrankungen befassen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die überwiegend retrospektiven Studien durch das Studiendesign „confounding by indication“-Effekte aufweisen (54-57). Eine symptomatische Anämie kann Frühsymptom einer noch nicht diagnostizierten malignen Erkrankung sein. Hieraus kann ein fälschlich abgeleiteter Zusammenhang zwischen einer Transfusion und der erst später diagnostizierten Neoplasie entstehen. Auf dem Boden aktueller wissenschaftlicher Kenntnis ist ein Zusammenhang zwischen Tumorneuerkrankungen oder -rezidiven nicht bestätigt (58). Einige Arbeiten lassen zusätzlich den Schluss zu, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP) mit einem dosisunabhängigen höheren Risiko für das Auftreten postoperativer Infektionen im Zusammenhang stehen (13, 14, 59). Des Weiteren treten in Blutungssituationen metabolische Störungen in Form von Azidose und Elektrolytentgleisungen sowie Hypothermie auf (8). Insbesondere die Hypothermie steigert den Sauerstoffverbrauch, verschlechtert die Hämostase und ist mit erhöhter Mortalität assoziiert (60).

Es ist erstrebenswert, die Gesamtgefährdung für die vulnerable Gruppe pädiatrischer Patienten so gering wie möglich zu halten und Risikofaktoren zu definieren. Diesem Aspekt widmeten sich verschiedene Arbeiten, welche im Folgenden vorgestellt werden.

Stainsby et al. widmeten sich der Diskussion und Beurteilung der jährlichen SHOT-Reporte von 1996 bis 2005, welche sich auf Kinder bezogen (12). Das System Serious Hazards of Transfusion (SHOT) erhält und analysiert Berichte über transfusionsassoziierte Nebenwirkungen und damit verbundene Ereignisse. 10 % der Dokumentation bezogen sich auf pädiatrische Patienten unter 18 Jahre ($n = 321$), 4,5 % auf unter 1-Jährige ($n = 147$). In 264 Fällen wurde die „Transfusion einer falschen Blutkomponente“ dokumentiert (u. a. AB0- und Rhesusinkompatible Blutprodukte). Des Weiteren wurde von 30 akuten und 3 verspäteten Transfusionsreaktionen, 20 Fällen von TRALI, 2 Fällen von transfusionsbedingter Infektion sowie 2 Fällen von transfusionsassoziiertes Graft-vs.-Host-Reaktion berichtet. Es wurden 5 Todesfälle verzeichnet, 3 davon im Zusammenhang mit TRALI und 2 im Rahmen einer Graft-vs.-Host-Reaktion. Basierend auf den Daten einer epidemiologischen Studie aus dem Jahre 2004 konnte mit den Ergebnissen der SHOT-Reporte eine Schätzung zur Inzidenz transfusionsbedingter unerwünschter Ereignisse für die beiden Altersgruppen angegeben werden: Für die unter 18-Jährigen liegt jene bei 18:100000, für Kleinkinder unter 1 Jahr bei 37:100000, verglichen mit einer Inzidenz für Erwachsene von 13:100000.

Die prospektive Beobachtungsstudie von Leonard et al. aus dem Jahre 2021 setzte sich mit 449 Kindern auseinander, welche eine lebensbedrohliche Blutungssituation erlitten (61). Beteiligt waren 24 Kinderkliniken in den Amerika, Kanada und Italien. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 0 und 17 Jahren sowie das Erhalten einer Transfusion mit mehr als 40 ml/kg

über 6 Stunden. Die Patienten wurden anhand ihrer Blutungsursachen (traumatisch 46,1 %, operativ 34,1 %, medizinisch 19,8 %) eingeteilt. 55 % der Kinder waren männlichen Geschlechts, das mediane Alter betrug 7,3 Jahre. Der Blutung gingen in 25 % eine Hypothermie und in 61,2 % der Fälle eine Hypotension voraus. Auch das Outcome wurde analysiert. Unter den postoperativen Komplikationen waren das Auftreten von ARDS (20,3 % der Fälle) und akutem Nierenversagen (18,5 %) am häufigsten. Die 28-Tage-Mortalität betrug insgesamt 37,5 %. 65,2 % der Todesfälle fielen auf die Subgruppe der Patienten mit medizinischer Blutung. 82 der Sterbefälle waren hämorrhagischer Genese, 86,5 % dieser ereigneten sich innerhalb der ersten 24 Stunden. Zusammenfassend ließen sich Unterschiede bezüglich des Outcomes der Patienten vor allem anhand der Blutungsgenese eruieren. Bereits 2015 beschrieben Neff et al., dass ein Transfusionsvolumen über 40 ml/kg innerhalb der ersten 24 Stunden mit hohem Risiko für frühes innerklinisches Versterben assoziiert ist (62).

In einer Metaanalyse von 2016 wurden 61 Studien (RCT sowie nicht randomisierte Arbeiten) zu nachteiligen Effekten einer Transfusion mit Erythrozyten bei Neugeborenen untersucht (63). Statistisch signifikante Unterschiede für eine Vielzahl negativer Auswirkungen (u. a. Mortalität 8 RCTs: risk ratio, 1,24; 95%-KI 0,89–1,672) zwischen restriktiver und liberaler Transfusionspraxis wurden nicht gefunden. Anzumerken ist, dass in vielen der Studien Verzerrungsrisiken und Defizite bezüglich des Studiendesigns sowie der Interpretation der Daten identifiziert wurden.

Viele der verfügbaren Publikationen konnten die Sicherheit restriktiver Transfusionsregime bei kritisch kranken Patienten bestätigen (37, 48, 50, 51). Darüber hinaus thematisierten andere Arbeiten Interaktionen und Zusammenhänge zwischen Transfusionen und kritischer Erkrankung.

Beispielsweise untersuchten Rajasekaran et al. von 2009 bis 2012 im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie, ob die Transfusion einen Einflussfaktor auf die Mortalität kritisch kranker Kinder darstellt, der unabhängig der ursprünglichen Krankheitsschwere ist (64). Zur Beurteilung des Risikoprofils der Patienten wurden spezifische Scoring-Systeme für die Pädiatrie genutzt (PRISM III, PIM2, PELOD). Es erfolgte die Durchführung multivariater Regressionsanalysen, um die Einflussfaktoren auf die Transfusionsentscheidung und die Mortalität zu definieren. PIM2 (95%-KI 1,35–2,12, $p < 0,001$), PRISM III (95%-KI 1,14–1,25, $p < 0,001$), das Transfusionsvolumen (95%-KI 1,03–1,13, $p = 0,001$) sowie die Applikation vasoaktiver Substanzen (95%-KI 1,40–6,41, $p = 0,005$) waren in dieser Analyse signifikante Einflussfaktoren für die Mortalität, der Hämoglobinwert hingegen nicht (95%-KI 0,93–1,22, $p = 0,366$). Für das zweite Regressionsmodell war die Transfusion als abhängige Variable und $Hb < 7$ g/dl, PIM2, PRISM III, PELOD und Aufnahme auf die Intensivstation die unabhängigen Variablen. Der PRISM III Score-Wert (95%-KI 1,01–1,07, $p = 0,006$) sowie das Serumhämoglobin (95%-KI 0,01–0,03, $p < 0,001$) erwiesen sich als signifikante Prädiktoren für eine Transfusion. In einer weiteren multivariaten Regression wurden Einflussfaktoren auf die Mortalität

ausschließlich bei Probanden untersucht, die eine Transfusion erhielten. Hier erwiesen sich neben PIM2, PRISM 3 und vasoaktiven Substanzen zusätzlich das Alter (95%-KI 0,82–0,98, $p = 0,016$) und der Transfusionszeitpunkt als signifikant. Bereits Kneyber et al. (65) untersuchten die Hypothese von Rajesakaran et al. in Form einer retrospektiven Kohortenstudie an 295 kritisch kranken PICU-Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In der univariaten Analyse konnten zwischen Transfundierten und nicht Transfundierten für die Mortalität (16,4 vs. 2,6 %, $p < 0,001$), für die Dauer der ventilatorischen Therapie ($11,1 \pm 1,8$ vs. $\pm 0,3$ Tage, $p < 0,001$) und für die Intensivverweildauer ($13,0 \pm 1,8$ vs. $3,2 \pm 0,2$ Tage, $p < 0,001$) signifikante Unterschiede gefunden werden. Die im Anschluss durchgeführte multivariate Analyse zeigte einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Morbidität und Mortalität mit unter anderem Alter, Hb-Wert und verabreichter Transfusion.

Schlussendlich ist festzuhalten, dass die Bandbreite potenzieller Risiken groß ist und die Inzidenzen für transfusionsbedingte unerwartete Ereignisse bei Kindern doppelt bis dreifach so hoch abzuschätzen sind wie für Erwachsene (12). Jedoch – vor allem in Bezug auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko – bergen Publikationen zu Risiken von Transfusionen auf dem Boden ihres Studiendesigns häufig Verzerrungspotenzial. Qualitativ hochwertige Studien konnten, insbesondere im Rahmen multivariater Analysen, zeigen, dass die Mortalität selten signifikant direkt mit einer Bluttransfusion assoziiert ist (63-65). Als Sonderfall sind Massivtransfusionen mit Volumina > 40 ml/kg zu nennen. Hier konnten signifikante Mortalitätsraten verzeichnet werden (61, 62).

3.4 Transfusion bei Kindern mit Verbrennungen

3.4.1 Definition und Pathophysiologie der thermischen Verletzung

Pathophysiologisch entspricht die thermische Hautverletzung einer Eiweißdenaturierung, welche zur Gewebeschädigung in Form einer Koagulationsnekrose führt. Diese kann durch heiße Flüssigkeiten, Dämpfe, Flächen, Flammen, Explosionen oder elektrischen Strom hervorgerufen werden. Je nach Dauer der Temperatureinwirkung und Höhe der Temperatur breitet sich die Schädigung in tiefere Hautschichten aus. Ab einem gewissen Ausmaß der Verletzung können sich zudem systemische Folgen wie Schocksymptomatik und Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bzw. Sepsis ausbilden, denn die thermische Schädigung des Gewebes ruft eine inflammatorische Kaskade mit der Freisetzung gefäßaktiver Substanzen wie Bradykinin, Histamin und Sauerstoffradikalen hervor (66). Diese Mediatoren führen in Kombination mit unmittelbarer Endothelschädigung zu einer gesteigerten Kapillarpermeabilität mit konsekutiver Flüssigkeitsverschiebung aus dem intravasalen in den interstitiellen Raum (67). Es kommt zur Ödembildung. Das Ödem komprimiert das Gewebe, was wiederum zusätzlich zu sinkender Gewebsperfusion und Sauerstoffmangel der noch vitalen Zellen führt. Es entsteht ein *circulus vitiosus*, aus dem ein Multiorganversagen resultieren kann (67).

3.4.2 Epidemiologie der thermischen Verletzungen

Verbrennungen stellen einen Großteil der Unfälle im Kindes- und Jugendalter dar. Jedes Jahr verbrennen sich in Deutschland mehr als 30000 Kinder so schwer, dass eine medizinische Versorgung notwendig wird. Ungefähr 6000 dieser Kinder müssen stationär betreut werden (68). Zwei Drittel dieser Unfallopfer sind Kleinkinder im Alter unter 4 Jahren. Meist ereignen sich diese Vorkommnisse im häuslichen Umfeld. Unter den akzidentellen thermischen Verletzungen sind > 70 % Verbrühungen, welche durch heiße Flüssigkeiten verursacht werden (69, 70). Eine Tasse mit bspw. heißem Tee kann bei einem Kleinkind bereits eine lebensgefährliche Verbrennung von bis zu 30 % der Körperoberfläche verursachen (68). Mit zunehmendem Alter verlagert sich die Häufigkeitsverteilung der thermischen Verletzung von der Verbrühung zur Verbrennung. Im Schulkindalter treten gehäuft Verbrennungen durch unsachgemäßen Umgang mit Feuer und Spiritusverpuffungen auf. In der Anamnese und körperlichen Untersuchung aller Verbrennungs- und Verbrühungsverletzung muss zudem immer die potenzielle Ursache einer nichtakzidentellen Verletzung in Form von Kindesmisshandlungen in Erwägung gezogen werden. Etwa 10 bis 25 % aller thermischen Verletzungen im Kindesalter sind Folge einer Misshandlung (71). Klassische Anzeichen hierfür sind zum Beispiel eine Inkongruenz des geschilderten Unfallablaufs zum Verletzungsmuster, weitere und gegebenenfalls ältere Verletzungen, körperliche und/oder psychische Verwahrlosung. Verdächtige Befunde in der klinischen Untersuchung sind vor allem Eintauchverletzungen, die symmetrisch an den Extremitäten imponieren oder eine ungewöhnliche Verteilung der Verbrennungen (72).

3.4.3 Beurteilung der thermischen Verletzung

Die Schwere thermischer Verletzungen wird in Prozent der Körperoberfläche (% verbrannte Körperoberfläche (VKOF)), der Tiefenausdehnung (Grad 1–4) (siehe Tabelle 2) und der Lokalisation bemessen. Die Oberflächenausdehnung der Verbrennung wird im Kindesalter nach der Handflächenregel (siehe Abbildung 1) oder nach dem Schema von Lund und Browder (siehe Tabelle 1) beurteilt. Anders als die Wallace-Neuner-Regel berücksichtigt das Lund- und Browder-Diagramm das Alter der Person, mit abnehmendem prozentualen Anteil für den Kopf und zunehmend prozentualen Anteil für die untere Extremität, wenn das Kind älter wird. Es ist wichtig, die altersspezifischen Beurteilungsschemata anzuwenden, da sich mit dem Körperwachstum die Proportionen Kopf zu Rumpf und den Extremitäten verändern. Die gravierendsten Oberflächenunterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern zeichnen sich im Bereich des Kopfes ab. Die Oberfläche des Kopfes macht bei Kindern in der Einschätzung der Körperoberfläche 20 % aus, bei Erwachsenen nur 9 % (73). Bei Erwachsenen und Kindern über 15 Jahren kann man zur Berechnung der Ausdehnung die Neuner-Regel nach Wallace anwenden. Dabei werden der Kopf und je ein Arm mit 9 % berechnet, jeweils ein Bein, Brust und Rücken mit 18 % sowie Hals und Genitale jeweils mit 1 % der Körperoberfläche (74).

Tabelle 2: Gradeinteilung Verletzungstiefe, modifiziert aus S2k-Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (80)

Einteilung	Tiefe	Klinik
Grad 1	Epidermal	Rötung, Schwellung, Schmerz, Epithel intakt
Grad 2a	Oberflächlich dermal	Blasenbildung, feuchter hyperämischer Wundgrund, prompte Rekapillarisation, Hautanhangsgebilde intakt, Schmerz
Grad 2b	Tief dermal, Haarfollikel und Schweißdrüsenausführungsgänge betroffen	Fetzenförmige Epidermolyse, Blasenbildung, weißlicher, feuchter Wundgrund, gestörte Rekapillarisation, Hautanhangsgebilde partiell, Schmerz mäßig
Grad 3	Komplett dermal	Trockene, weiße, elfenbeinfarbige Hautnekrose bis zur Verkohlung, Verlust der Hautanhangsgebilde, keine Schmerzen
Grad 4	Unterhautfettgewebe, ggf. Muskeln, Sehnen, Knochen und Gelenke	Verkohlung

3.4.4 Therapie der Verbrennung

Präklinisch sind Maßnahmen zum Schutz vor Hypothermie und Hypovolämie sowie eine adäquate Analgesie und der zügige Transport in ein Verbrennungszentrum oder Akutkrankenhaus vorrangig. Zur Versorgung tieferer Verbrennungen sind die Nekrosektomie und Spalthauttransplantation Therapien der Wahl (73). Im Rahmen einer Verbrennungskrankheit kann aufgrund der Flüssigkeitsverschiebung in den interstitiellen Raum, bedingt durch die erhöhte Kapillarpermeabilität, ein immenser Volumenbedarf entstehen. Bei Kindern besteht ab über 5 % VKOF akute Schockgefahr. Daher ist eine frühzeitig begonnene Volumentherapie bereits am Unfallort von großer Bedeutung (73). Auf Grundlage der verletzten Körperoberfläche (VKOF) lässt sich mittels der modifizierten Parkland-Formel nach Baxter der zusätzliche Volumenbedarf errechnen: In den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis werden 4 ml/kgKG/% VKO zugeführt. 50 % des errechneten Volumens sollen in den ersten 8 Stunden, die weiteren 50 % in den nachfolgenden 16 Stunden verabreicht werden. Zusätzlich werden am 2. Tag nach Unfallereignis 1 ml/kgKG/% VKO appliziert (73). Die Steuerung der Volumentherapie sollte unter engmaschiger Flüssigkeitsbilanzierung sowie sonografischer und klinischer Kontrolle dem Verlauf angepasst werden.

3.4.5 Studien zur Transfusion bei Patienten mit Verbrennungsverletzungen

Die verfügbare Literatur beinhaltet wenige Publikationen explizit zur Transfusion für die Untergruppe der pädiatrischen Patienten mit Verbrennungsverletzungen. Dies steht entgegen der Tatsache, dass brandverletzte Kinder eine wichtige, vergleichsweise hochfrequentiert transfundierte Patientengruppe darstellen (75, 76). Gründe hierfür stellen Art und Frequenz der operativen Prozeduren sowie die physiologische Reaktion des Körpers auf den thermischen Schaden

dar. Die chirurgische Therapie der Verbrennungsverletzung kann in einem hohen Blutverlust resultieren: Ein Kind verliert pro Exzision einer Verbrennungswunde im Gesicht circa 5 % seines Blutvolumens und 2 % pro Exzision in anderen Körperarealen (77). Somit ist es plausibel, dass einige Arbeiten einen Zusammenhang zwischen der Größe der Verbrennungsfläche und der Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion feststellen konnten. Palmieri et al. zeigten in einer retrospektiven Multicenterarbeit aus dem Jahre 2006, dass 75 % der Verbrennungsoffer mit einer Verbrennungsfläche > 20 % eine Bluttransfusion erhielten. Diese Studie bezog sich jedoch nicht ausschließlich auf Kinder, sondern auch auf Erwachsene (75). Die mittlere Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate betrug 14, was die bereits erwähnte Transfusionshäufigkeit bei diesem Patientenkollektiv unterstreicht. Auch nach Berücksichtigung der Verbrennungsschwere war die Zahl der Transfusionen mit erhöhter Mortalität (OR 0,95; $p < 0,001$) sowie mit größerem Risiko für Infektionen (OR 1,13; $p < 0,001$) assoziiert.

Mehrere Studien konnten die Sicherheit restriktiver Transfusionspraxis über ein breites pädiatrisches Patientenkollektiv über verschiedene Altersgruppen und mit unterschiedlichen Komorbiditäten darstellen (37, 48). Diese Studien evaluierten überwiegend stabile, kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen ohne akuten Blutverlust, weswegen die Übertragbarkeit auf Kinder mit Verbrennungen limitiert ist. Neben dem Risiko für einen hohen Blutverlust weisen Verbrennungspatienten weitere pathophysiologische Besonderheiten auf. Die Verbrennungswunde ist mit einem großen Infektionsrisiko assoziiert und löst spezifische lokale und systemische Reaktionen aus. Hypermetabolismus mit Tachykardien und Temperaturanstieg sowie kardiale Dysfunktion und Knochenmarkssuppression können auftreten (76).

Der Großteil der verfügbaren Arbeiten präsentiert sich als retrospektive Singlecenter- oder Multicenter-Beobachtungsstudie. Eine der ersten Publikationen, welche sich der bislang wenig evaluierten Subgruppe der Kinder mit Verbrennungsverletzungen widmete und die Auswirkungen eines restriktiven Transfusionsmanagements untersuchte, veröffentlichten 2007 Palmieri et al. (41). Retrospektiv wurden die Daten von 1140 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren analysiert. Im ersten Zeitintervall wurden die Kinder nach liberaler Strategie (ab Hb < 10 g/dl) transfundiert. Nach zweieinhalb Jahren wurde das Transfusionsprotokoll von liberal nach restriktiv umgestellt (Transfusion ab Hb < 7 g/dl). Der Vergleich der beiden Regime erbrachte keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität, Alter, Geschlecht, Verbrennungsfläche und Inhalationstrauma. Bei Patienten, die eine Bluttransfusion erhielten, lag die mittlere Verbrennungsfläche bei 30 %. Kinder in der liberalen Gruppe erhielten signifikant mehr Blutprodukte als jene in der restriktiven Gruppe ($12,3 \pm 1,8$ vs. $7,2 \pm 1,2$ Produkte/Patient, $p < 0,001$).

Transfusionen stehen im Zusammenhang mit immunologischen Effekten (52, 58). Vor allem Patienten mit Verbrennungsverletzungen sind in diesem Punkt eine besonders wichtige Klientel, da durch die Verbrennung selbst eine Immunsuppression hervorgerufen wird. Hier ist das Risiko

einer transfusionsassoziierten Immunmodulation (TRIM) besonders hervorzuheben. Die Pathologie einer TRIM kann sowohl eine Aktivierung des Immunsystems mit z. B. Transfusionsreaktionen, TRALI und transfusionsassoziiierter Graft-vs.-Host-Reaktion als auch Immunsuppression mit z. B. erhöhtem Infektionsrisiko auslösen (58, 78). Somit kann man, was diese spezielle Patientengruppe betrifft, umso mehr für ein restriktives Transfusionsverhalten plädieren.

Jeschke et al. unterstrichen in ihrer retrospektiven Arbeit 2007 diesen Aspekt, indem sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Sepsis bei pädiatrischen Verbrennungsoptionen (VKOF > 60 %) nach Bluttransfusion feststellten (79). Von 1997 bis 2004 wurden 252 Kinder nach dem Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche und Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Inhalationstraumata eingeteilt. Die Anzahl der verabreichten Blutprodukte (EKs, FFP) wurde erfasst und zwei Gruppen zugeordnet (hoher Verbrauch EKs > 20/FFP > 5; niedriger Verbrauch EKs < 20/FFP < 5). Für Patienten mit einer VKOF von 60 % war in der Gruppe mit hohem Blutprodukteverbrauch das Risiko, eine Sepsis zu entwickeln, im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Konsum signifikant erhöht (8 % vs. 58 %, $p < 0,05$). Obwohl die Ergebnisse jener Publikationen suggerieren, dass Transfusionen das Outcome von Verbrennungspatienten beeinflussen, kann durch den retrospektiven Studiencharakter kein eindeutiger kausaler Zusammenhang gebildet werden und es besteht eine Anfälligkeit für einen Bias durch Confounding.

Nach Abschluss der Datenerhebung des vorliegenden Promotionsprojektes publizierten Palmieri et al. 2018 ihre Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE)-Studie (80). Ziel dieser Multicenter-Arbeit war es, erstmalig prospektiv liberales mit restriktivem Transfusionsverhalten bei Patienten mit VKOF ≥ 20 % in Bezug auf das Outcome zu vergleichen. Diese Studie bezog sich ausschließlich auf erwachsene Probanden. Diese wurden in eine restriktive (Transfusion bei Hb < 7 g/dl) oder liberale Gruppe (Transfusion bei Hb $10 < \text{g/dl}$) unverblindet randomisiert. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass eine restriktive Transfusionsstrategie zwar das Outcome nicht verschlechtert (keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen für den primären Endpunkt der Studie: Auftreten von Blutstrominfektionen (23,7 % vs. 23,8 %, $p = 0,904$; multivariate Analyse OR = 1,13; 95%-KI 0,641–1,993) sowie auch für die sekundären Endpunkte: Mortalität, andere Infektionen, Krankenhausverweildauer, Intensivverweildauer, Organdysfunktion; $p > 0,05$), jedoch den Blutprodukteverbrauch im Vergleich zu liberaler Praxis halbiert ($20,3 \pm 32,7$ Blutprodukte, Median = 8, IQR 3,24 vs. $31,8 \pm 44,3$ Blutprodukte, Median = 16, $p < 0,0001$). Eine multivariate Anpassung der univariaten Analyse für Alter, Geschlecht, % VKOF, Inhalationstrauma und APACHE Score veränderte dieses Ergebnis nicht signifikant (OR = 1,13; 95%-KI 0,641–1,993). Eine Analyse mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität ($\chi^2 = 0,666$, $p = 0,414$).

Eine prospektive Kohortenstudie von Kilyewala et al. (70) aus einem Krankenhaus in Uganda untersuchte 112 pädiatrische Verbrennungspatienten. Nahezu 60 % der Kinder waren unter

fünf Jahre alt, mit 70 % waren die männlichen Studienteilnehmer überrepräsentiert. Anhand einer multivariaten Cox-Regression wurden Risikofaktoren für eine Bluttransfusion beleuchtet. In dieser Kohorte war Transfusion signifikant assoziiert mit Intensivaufenthalt (95%-KI 0,051–0,458, $p = 0,001$), BMI $< 2\text{kg/m}^2$ (95%-KI 1,220–11,367, $p = 0,021$), % VKO > 20 (95%-KI 1,005–11,102, $p = 0,049$), Vorerkrankungen (95%-KI 0,011–0,959, $p = 0,046$) und Leukozytenzahl < 4000 oder $> 12000/\mu\text{l}$ (95%-KI 0,084–1,035, $p = 0,05$). Alter unter 5 Jahren war zwar in der univariaten Analyse mit Transfusion assoziiert, konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht als signifikanter Risikofaktor definiert werden. Der mittlere Hämoglobinwert vor Transfusion betrug 8,2 g/dl. Anzumerken ist, dass die Versorgung und Infrastruktur des Mulago-Krankenhauses in Uganda nicht uneingeschränkt auf den Standard der Grundgesamtheit übertragen werden kann.

Bezüglich des Vergleiches restriktiver und liberaler Transfusionsregimes zeigt eine jüngere Studie aus 2018 von Voigt et al., dass ein restriktives Transfusionsverhalten mit einem Hämoglobingrenzwert von 7 g/dl explizit bei Kindern mit Verbrennungsverletzungen keinen Nachteil darstellt (81). Retrospektiv wurden verschiedene Daten nach Protokollwechsel von einer Transfusionsschwelle mit einem Hb von 10 g/dl zu 7 g/dl verglichen. Innerhalb der restriktiven Gruppe waren im Vergleich zur liberalen Gruppe die intraoperativen Transfusionsvolumina (824 ml vs. 1012 ml, $p < 0,001$) und ebenso die Transfusionsvolumina an Tagen ohne chirurgische Intervention (353 ml vs. 602, $p < 0,001$) signifikant niedriger. Ebenso war die Mortalität für die restriktive Kohorte signifikant niedriger (3,9 % vs. 8,0 %, $p < 0,05$). Die Inzidenz einer Sepsis war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei die Dauer der Sepsis unter restriktivem Transfusionsregime kürzer war.

Das optimale Transfusionsverhältnis von EK zu FFP während Exzisionen von Verbrennungswunden bei Kindern wurde bislang nicht definiert. Eine prospektive Studie an pädiatrischen Verbrennungspatienten verglich ein Verhältnis von 1:1 zu 4:1 EK/FFP in Bezug auf das Outcome. Kinder, welche eine verbrannte Körperoberfläche von > 20 % aufwiesen, wurden in zwei Gruppen ($n = \text{je } 34$) mit den beschriebenen Verhältnissen randomisiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich Alter, PRISM-Score, geschätztem Blutverlust, Inzidenzen für Blutstrominfektionen oder Pneumonien, Beatmungsdauer und Verweildauer gefunden ($p \text{ je } > 0,05$). Diese Studie suggeriert, dass eine 1:1-EK/FFP-Transfusionsstrategie keine Nachteile im Hinblick auf das Outcome bietet (82).

Resümierend ist festzuhalten, dass Kinder mit ihren altersabhängig physiologischen Charakteristika und Besonderheiten hinsichtlich der Verteilung der Körpermaße im Falle einer Verbrennungsverletzung komplexe Bedürfnisse haben. Die Formulierung einer evidenzbasierten Transfusionsstrategie für diese Patientensubgruppe erfordert weitere qualitativ hochwertige Studien.

3.5 Gültige Leitlinien zur Bluttransfusion für Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Im folgenden Abschnitt werden Leitlinien vorgestellt, welche Empfehlungen zur Transfusion bei Kindern beinhalten. Es wird im Wesentlichen auf die Inhalte bezüglich pädiatrischer Patienten eingegangen.

3.5.1 Deutschland – Leitlinien der Bundesärztekammer (2014)

In der zum Abschluss der Dissertationsschrift gültigen Gesamtnovelle 2020 wurde an der Grundkonzeption bei Kindern gemäß der 4. Auflage der Leitlinien von 2014 festgehalten. Der Vergleich der vorliegenden Daten erfolgte mit der Version von 2014. Die Besonderheit der zugrunde liegenden Handlungsempfehlung zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten besteht in ihrer Ausrichtung auf die Indikationsstellung und die Auswahl von Blutkomponenten sowie in den differenzierten Handlungsempfehlungen für spezifische Patientengruppen. Eine Klassifikation des Evidenz- und Empfehlungsgrades wurde implementiert. In elf Kapiteln werden mit der zuvor genannten Systematik Empfehlungen zur Therapie mit Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, Granulozytenkonzentraten, Plasma zur therapeutischen Anwendung, Humanalbumin, Faktor VIII-Konzentraten, Faktor VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentraten, Faktor IX-Konzentraten, aktivierten Prothrombin-Komplex-Konzentraten, Prokoagulatoren, Inhibitoren, humanen Immunglobulinen und zu der autologen Hämotherapie gegeben. Kapitel 11 stellt sehr ausführlich unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung der zuvor genannten Produkte dar. Im Folgenden sollen die für die hier vorliegende Studie relevanten Unterpunkte näher beleuchtet werden.

Kapitel 1: Erythrozytenkonzentrate

In einer Einführung werden die unterschiedlichen Präparate (leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung, kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat, gewaschenes Erythrozytenkonzentrat, bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat) charakterisiert. Im Anschluss werden deren physiologische Funktion und Lagerungsmaßgaben thematisiert. Explizit werden die Grundsätze zur Anwendung, Dosierung und Art der Anwendung erläutert. Zusätzlich werden klinische Symptome eruiert, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie als sogenannte physiologische Transfusionstrigger auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (siehe Tabelle 3 (83)).

Tabelle 3: Physiologische Transfusionstrigger aus Leitlinie BÄK 2014 (83)

Kardio-pulmonale Symptome <ul style="list-style-type: none"> -Tachykardie -Hypotension -Blutdruckabfall unklarer Genese -Dyspnoe
Ischämietypische EKG-Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> -neu auftretende ST-Senkungen oder -Hebungen -neu auftretende Rhythmusstörungen
Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm
Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung <ul style="list-style-type: none"> -Anstieg der globalen O₂-Extraktion > 50% -Abfall der O₂-Aufnahme > 10% vom Ausgangswert -Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung < 50% -Abfall des gemischtvenösen PO₂ < 32 mmHg -Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung < 60% -Laktazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

Die Besonderheiten der EK-Transfusion im Kindesalter werden in einem separaten Abschnitt behandelt. Für Neugeborene (insbesondere Frühgeborene) wird die Empfehlung ausgesprochen, „zur Akuttherapie eines Volumenmangels durch Blutverlust EK zu verabreichen sowie diagnostische Blutentnahmen so gering wie möglich zu halten, da der hierdurch verursachte Blutverlust die häufigste Ursache für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in diesem Alter ist“(83). Indikationen zur Transfusion bei Patienten bis zum 4. Lebensmonat sind in folgender Tabelle zusammengefasst (siehe Tabelle 4 (83)):

Tabelle 4: Indikationen zur EK-Transfusion bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat (83)

Bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat sollen EK unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden:			1 C+
Alter (Tage)	Mittlerer HK-Normwert (%)	Transfusionsindikation: HK-Grenze und/oder Indikationsliste	
1	56	<	<ul style="list-style-type: none"> Beatmung, O₂-Bedarf (FiO₂) > 0,4 oder lebensbedrohliche Symptome durch Anämie und/oder Hypovolämie geplante Operationen
< 15	50	40	
15-28	45	<	
> 28	40	35	
		<	
		30	
		<	
		25	

Bei Kindern älter als 4 Monate und akutem Blutverlust kann laut Autoren bei stabiler Herz-Kreislauf-Funktion ein Abfall des Hämatokriten bis auf 20 % bzw. der Hb-Konzentration bis auf 7 bis 6 g/dl durch Volumensubstitution therapiert werden. Bei Kindern dieser Altersgruppe mit instabilem Kreislauf liegt der Grenzwert der Transfusionsbedürftigkeit bei einem Hämatokrit von 30 %. Die Leitlinien postulieren, dass asymptotische Kinder jenseits von 4 Monaten bei chronischer Anämie Hämoglobinwerte von 8 bis 7 g/dl (Hämatokrit 24 bis 21 %) kompensieren

können. In einer weiteren Tabelle (siehe Tabelle 5 (83)) wird auf spezielle Indikationen zur EK-Transfusion bei Patienten nach dem 4. Lebensmonat eingegangen:

Tabelle 5: Indikationen zur EK-Transfusion bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat (83)

<p>Eine Erythrozytentransfusion bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat soll unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • präoperative Anämie und Hk < 24% • Blutverlust \geq 25% des Blutvolumens • symptomatische Anämie und Hk < 24% • Chemotherapie und/oder Radiotherapie und Hk < 24 % • schwere kardiale oder pulmonale Erkrankungen und Hk < 40% • symptomatische Sichelzellanämie oder andere hereditäre Anämien 	1 C+
---	-------------

Da die Transfusionsvolumina, speziell bei Früh- und Neugeborenen, deutlich genauer geplant werden müssen, als dies bei der Transfusion von Erythrozyten bei Erwachsenen der Fall ist, enthalten die Leitlinien zudem eine praxisrelevante Anleitung zur Berechnung des Transfusionsvolumens in ml EK/kgKG abhängig von Blutvolumen und Ziel-Hkt. Das empfohlene Transfusionsvolumen bei Kindern, speziell Früh- und Neugeborenen, wird mit 5–15 ml/kgKG benannt. Höhere Dosierungen werden beim hypovolämischen Schock, Austauschtransfusionen und Operationen mit kardiopulmonalem Bypass empfohlen.

Kapitel 4: Plasma zur therapeutischen Anwendung

In diesem Kapitel werden die vier in Deutschland gemäß der Liste des PEI zugelassenen Präparate gefrorenes Frischplasma (GFP), zur Pathogenreduktion mit Methylenblau/Licht behandeltes therapeutisches Plasma (MLP), lyophilisiertes Humanplasma (LHP) und zur Virusinaktivierung mit Solvens/Detergent behandeltes therapeutisches Plasma (SD-Plasma) zunächst bezüglich deren Herstellungsprozess und Qualitätskriterien besprochen. Als Therapieindikation für Plasma beschreiben die Handlungsempfehlungen, wenn die Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei komplexen Koagulopathien wegen Massivblutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen ersetzt oder angehoben werden müssen. Auch weisen die Leitlinien darauf hin, dass zur notfallmäßigen Aufhebung des Effektes oraler Antikoagulantien oder eines schweren Vitamin-K-Mangels hierbei rascher und besser wirksame Prothrombinkomplexe (PPSB) empfohlen werden.

Für eine effiziente Therapie mit Plasma werden als Voraussetzungen genannt:

- Laboranalytische Sicherung der Koagulopathie durch Point of Care-Diagnostik
- Festlegung der Dosis nach Therapieziel
- Laboranalytische Kontrolle des Transfusionseffektes nach Plasmagabe
- Festlegung geeigneter Transfusionsintervalle

Explizit für Patienten mit Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie wird auf die fehlenden Indikationen für therapeutisches Plasma hingewiesen. Anhand einer Beispielrechnung wird die erforderliche Dosis in ml Plasma/kg Körpergewicht angegeben. Zur suffizienten Anhebung der Gerinnungsfaktoren wird eine schnelle Plasma-Transfusion von 15–20 ml/kg KG mit einer Geschwindigkeit von 30–50 ml/min empfohlen (83). Vor allem für pädiatrische Patienten wird auf die Notwendigkeit der Wärmung der Konserven zur Vermeidung einer Hypothermie hingewiesen. Des Weiteren widmet sich ein kurzer Abschnitt dem Vorgehen im Rahmen spezieller Indikationen bei Kindern wie z. B. Austauschtransfusion, hämolytisch-urämisches Syndrom oder Bypass-Operationen.

Explizit auf Verbrennungspatienten wird nur im Kapitel 5.5.1.4 der Leitlinien eingegangen. Mit Verweis auf die aktuellen Leitlinien der European Burn Association sprechen sich die Autoren für einen Verzicht auf die Therapie mit Kolloiden innerhalb der ersten Stunden der Behandlung aus. Die S2K-Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ empfehlen bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Therapie mit kristalloiden Lösungen oder bei übermäßigem Flüssigkeitsbedarf die Gabe von Albumin zu erwägen, um im Verlauf der Verbrennungsbehandlung eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden (84).

3.5.2 Europa – European Society of Anaesthesiologists (ESA) (2017)

Die European Society of Anaesthesiologists empfiehlt ein restriktives Transfusionsmanagement (Evidenzlevel 1A). Die Transfusionsempfehlung für Kinder in einer akuten Blutungssituation, ausgenommen Frühgeborene und zyanotische Neugeborene, ist, einen Hämoglobinwert zwischen 7 und 9 g/dl anzustreben. Für FFP wird ein Transfusionsvolumen von 20–30 ml/kgKG angegeben. Auf pädiatrische Patienten mit Verbrennungsverletzungen wird nicht eingegangen.

3.5.3 Kanada – Canadian Blood Services (2017)

Die kanadischen Handlungsempfehlungen widmen der Transfusion bei neonatalen und pädiatrischen Patienten ein eigenes, recht ausführliches Kapitel (85). Allgemein sollte eine Bluttransfusion ab einem Hämoglobinwert < 8 g/dl in Erwägung gezogen und ab einem Wert < 7 g/dl normalerweise als indiziert angesehen werden. Die Entscheidung sollte auf Basis der klinischen Kondition des Kindes gefällt werden.

Transfusionsempfehlung für pädiatrische Patienten > 4 Monate:

- Akuter Blutverlust > 15 % des totalen Blutvolumens
- Hämoglobinwert unter 7 g/dl mit Symptomen einer Anämie
- Signifikante präoperative Anämie ohne alternative Korrekturmöglichkeiten
- Hämoglobinwert < 13 g/dl unter extrakorporaler Membranoxygenierung
- Chronische Transfusionsprogramme bei Blutbildungsstörungen wie z. B. Thalassämie

Unter dem Aspekt, dass die Menge des Blutverlusts häufig unterschätzt würde, sei zu berücksichtigen, dass Kleinkinder grundsätzlich aufgrund ihrer begrenzten Möglichkeit, die myokardiale Kontraktilität an die Hypovolämie anzupassen, einen akuten Blutverlust nicht so sehr tolerieren wie Erwachsene. Zusammenfassend gäbe es keinen absoluten Grenzwert, ab dem eine Transfusion im Kindesalter erfolgen sollte. Eine kritische Beurteilung der klinischen Situation sei unerlässlich und schlussendlich die Indikation für eine Bluttransfusion gegeben, wenn sich hierdurch Symptome einer inadäquaten Gewebeoxygenierung vorbeugen oder lindern lassen. Die Dosierung für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten lasse sich durch das Gewicht des Kindes errechnen (10 ml/kg KG).

Transfusionsempfehlung für Neugeborene:

- Akuter Blutverlust von > 10 % des Blutvolumens
- Hämoglobinwert < 8 g/dl bei stabilen Neugeborenen mit Symptomen einer Anämie wie Apnoe, Bradykardie, Tachykardie, unzureichender Gewichtszunahme
- Hämoglobinwert < 12 g/dl bei Neugeborenen mit akutem Lungenversagen oder kongenitalen Herzfehlern

3.5.4 Großbritannien – United Kingdom Blood Services (2013)

Auch die Autoren aus Großbritannien unterstreichen, dass die Transfusion bei pädiatrischen Patienten ein komplexes Themengebiet darstellt, da diese Patientengruppe von Neu- und Frühgeborenen bis hin zu jungen Erwachsenen reicht. Für jede Altersgruppe sollten die individuellen Risiken und Vorteile einer Transfusion berücksichtigt werden. Stattdessen würde sich häufig an den Leitlinien für Erwachsene orientiert (31). Auch in diesen Handlungsempfehlungen wird betont, dass, verglichen mit der Transfusionspraxis bei erwachsenen Patienten, bezüglich Transfusionen bei Kindern ein Bedarf an evidenzbasierten, qualifizierten Leitlinien besteht. Die Autoren deklarieren mit Hinweis auf die TRIPICU-Studie von Lacroix et al. ein restriktives Transfusionsverhalten mit einem Grenzwert von 7 g/dl als sicher für klinisch stabile Kinder auf pädiatrischen Intensivstationen. Eine höhere Grenze sollte in Betracht gezogen werden, falls das Kind Anämiesymptome oder Zeichen einer kardiorespiratorischen Dysfunktion zeige. Auf Transfusionen im perioperativen Setting wird nicht explizit eingegangen.

Es wird empfohlen, das Transfusionsvolumen vor der Transfusion in ml auszurechnen, um Fehldosierungen zu vermeiden. Auf pädiatrische Patienten zugeschnittene Handlungsalgorithmen könnten helfen, Dosierungs- und Verabreichungsfehler zu vermeiden.

Die Empfehlungen für Kinder beinhalten:

- Transfusion für stabile Kinder ab Hb < 7 g/dl
- Erythrozytenkonzentrate sollten mit 5 ml/kg/h appliziert werden und die Transfusion sollte innerhalb 4 Stunden vollendet sein.

- FFP sollte bei nicht blutenden Patienten nicht prophylaktisch oder aus laborkosmetischen Gründen verabreicht werden.
- Wenn indiziert, sollten FFP in einer Dosis von 12–15 ml/kgKG und in einer Laufrate von 10–20 ml/kg/h verabreicht werden.

Bezüglich der Entscheidung zur Transfusion bei Neugeborenen wird resümiert, dass jene häufig auf Expertenmeinungen basierend und individuell im klinischen Setting getroffen würden. Die britischen Empfehlungen in Form des fünften „Handbook of Transfusion Medicine“ wurde zuletzt 2013 aktualisiert. Diese Tatsache schränkt die Relevanz der Leitlinie ein.

3.5.5 Australien – National Blood Authority Australia (2016)

Auch die australische Handlungsempfehlung wird mit dem Hinweis auf ein restriktives Transfusionsregime eingeleitet. Bezüglich Frühgeborenen und Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht werden höhere Hämoglobingrenzwerte akzeptiert. Ähnlich den Leitlinien anderer Länder wird empfohlen, die Entscheidung für oder gegen eine Bluttransfusion nicht isoliert an Hämoglobingrenzwerten festzumachen, sondern die Laborparameter im Gesamtkontext und anhand der klinischen Situation zu beurteilen (28).

Für kreislaufstabile, pädiatrische Patienten – Neugeborene ausgenommen – werden folgende Grenzwerte genannt:

- Ab einem Hämoglobinwert < 7 g/dl ist eine Erythrozytentransfusion häufig angemessen
- Bei einem Hämoglobinwert zwischen 7–9 g/dl kann eine Erythrozytentransfusion angemessen sein. Das Vorliegen von Transfusionstriggern sowie Reaktionen auf vorherige Transfusion sollten berücksichtigt werden

Für Neonaten und pädiatrische Patienten sollte das Vorgehen anhand eines festen Algorithmus erfolgen, welcher folgende Aspekte beinhalten müsste: Altersspezifische Hämoglobinreferenzwerte, gewichtsadaptiertes Transfusionsvolumen, Patientenmonitoring während und nach der Transfusion sowie Erhebung und Dokumentation von Nebenwirkungen. Vor allem bei Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg wird auf die Notwendigkeit der gewichtsbezogenen Berechnung des Transfusionsvolumens hingewiesen.

Die gesamte australische Leitlinie, insbesondere das Modul 6 zu Neonaten und Kindern (zuletzt erneuert 2016), befindet sich zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Promotionsprojektes in einem Aktualisierungsprozess. Auf dem Netzauftritt der National Blood Authority Australia sind die noch in Überarbeitung befindlichen Fragestellungen zu finden. Explizit wird hier Bezug auf pädiatrische Patienten mit Verbrennungen genommen (86).

Tabelle 6: Vergleich der Transfusionsempfehlungen gültiger Leitlinien für Kinder

Leitlinie	Transfusionsempfehlung
Bundesärztekammer Deutschland – 2014 (83)	Früh- und Neugeborene: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion im akuten Blutverlust Kreislaufstabile Kinder jenseits Neonatalperiode, < 4 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb 7-6 g/dl Therapie primär per Volumensubstitution Kinder > 4 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreislaufstabile Kinder Hb < 6 g/dl ▪ Kreislaufinstabile Kinder Hb < 10 g/dl
European Society of Anaesthesiologists – 2017 (30)	Kinder (Frühgeborene und zyanotische Neugeborene ausgenommen) in akuter Blutungssituation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziel Hb 7–9 g/dl
Canadian Blood Services – 2017 (85)	Neugeborene: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuter Blutverlust von > 10 % des Blutvolumens ▪ Hb < 8 g/dl bei stabilen Neugeborenen mit Symptomen einer Anämie wie Apnoe, Bradykardie, Tachykardie, unzureichende Gewichtszunahme ▪ Hb < 12 g/dl bei akutem Lungenversagen oder kongenitalen Herzfehlern Kinder > 4 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuter Blutverlust > 15 % des Blutvolumens ▪ Hb unter 7 g/dl mit Symptomen einer Anämie ▪ Signifikante präoperative Anämie ohne alternative Korrekturmöglichkeiten ▪ Hämoglobinwert < 13 g/dl unter extrakorporaler Membranoxygenierung
UK Blood Services – 2013 (31)	Kreislaufstabile Kinder: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion ab Hb < 7 g/dl ▪ Höhere Grenze erwägen falls Anämiesymptome oder kardiorespiratorische Dysfunktion
National Blood Authority Australia – 2016 (28)	Kreislaufstabile Kinder (Neugeborene ausgenommen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion ab Hb < 7 g/dl häufig angemessen ▪ Bei Hb zwischen 7–9 g/dl kann eine Erythrozytentransfusion angemessen sein. Das Vorliegen von Transfusionstriggern sowie Reaktionen auf vorherige Transfusion sollten berücksichtigt werden

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungskonzept

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Zeitraumes vom 01.01.2010 bis 31.12.2014. Die Informationen entstammen den in der Klinik für Anästhesiologie der Universität Mainz gelagerten und archivierten Patientenakten. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Die für die Studie relevanten Daten wurden mit Excel 2013 aufgenommen. Aus Datenschutzgründen wurde die Datenbank vor der statistischen Auswertung anonymisiert. Dadurch war aus der für die Auswertung verwendeten Datenbank ohne die zweite Datenbank (mit Namen und Geburtsdatum) kein Rückschluss auf einzelne Patienten möglich. Es erfolgte der Transfer in eine Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-Datenbank zur weiteren statistischen Auswertung.

4.2 Studienpopulation

Alle Akten von Patienten im Alter von 0 bis 8 Jahren, die sich im Zeitraum von 2010 bis 2014 einer operativen Therapie aufgrund einer Verbrennungsverletzung unterzogen, wurden erfasst und ausgewertet. Wurde ein Patient während dieses Zeitraumes mehrfach operiert, so wurden alle Eingriffe in die Studie aufgenommen.

4.2.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um in die Datenerhebung einzugehen:

1. Patientenalter 0 bis 8 Jahre
2. Operative Therapie einer Verbrennungsverletzung
3. Vollständige Akte

Das lückenlose Zusammentragen aller Parameter, insbesondere der Laborwerte, erwies sich bei der Gesamtheit der Patienten als nicht immer möglich, sodass Akten bei wenigen fehlenden Werten nicht komplett ausgeschlossen wurden.

4.2.2 Ausschlusskriterien

Eine Akte wurde ausgeschlossen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutraf:

1. Andere Diagnose
2. Alter > 8 Jahre
3. Unvollständige Akte

4.3 Erhebung der Daten

Aus den im Archiv der Klinik für Anästhesiologie und dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin befindlichen Patientenakten der Jahre 2010 bis 2014 wurden alle zur Auswertung notwendigen Daten erhoben. Präoperative Parameter, so z. B. demografische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), Vorerkrankungen, anästhesiologische Klassifikation nach der American Society of Anaesthesiology (ASA) sowie präoperative Labordaten wurden dokumentiert. Erfasste Laborparameter waren: Hämoglobin (Hb in g/dl), Hämatokrit (Hkt in %), Leukozyten (in $10^3/\mu\text{l}$), CRP (in mg/l), Thrombozyten (in $10^3/\mu\text{l}$), Natrium (in mmol/l), Kalium (in mmol/l), Quick (in %), Kreatinin (in mg/dl), Harnstoff (in mg/dl), Bilirubin (mg/dl), partielle Thromboplastinzeit (PTT) (in sec), Laktat (in mmol/l) sowie der pH-Wert.

Für den intraoperativen Verlauf wurde die Dokumentation im anästhesiologischen Protokoll ausgewertet. Hier erfolgte die Erhebung von Indikation, Operationsdauer (dokumentiert wurde die Schnitt-Naht-Zeit in vollen Minuten anhand der Protokolle. Vorbereitende, nicht invasive Tätigkeiten wurden nicht zur OP-Dauer addiert), von intraoperativen Änderungen der Laborparameter, Blutverlust (als Summe des im Saugerauffangbehälter gemessenen und vom Anästhesisten geschätzten zusätzlichen Blutverlustes ermittelt), Infusionen und Transfusionen.

Im Detail beleuchtet wurden:

- Transfusionsumfang und -zeitpunkt
- Transfusionstrigger: Blutdruck (systolisch und diastolisch) (in mmHg), Herzfrequenz (in Schläge/min), Katecholaminbedarf

Unterschieden wurden die Blutkomponenten in Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Apherese-Thrombozytenkonzentrate (TK). Der Zeitpunkt der Transfusion wurde in 3 Kategorien unterteilt:

1. Präoperativ
2. Intraoperativ
3. Postoperativ

Die Verweildauer im Krankenhaus und die Mortalität wurden ebenfalls erfasst.

4.4 Auswertung der erhobenen Daten

Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Alle Daten wurden in einer Exceltabelle zusammengetragen. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die Erstellung einer Maske des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 28 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL), sowie die Eingabe der relevanten Parameter in diese Maske. Insgesamt wurden 118 Variablen erfasst. In Fällen, in denen Werte nicht für das gesamte Patientenkollektiv vorlagen, wurden lediglich die Patienten, bei denen der entsprechende Parameter vorhanden war, mit einbezogen. Diese Fälle sind durch abweichende Zahlen für n zu erkennen.

4.5 Angewandte statistische Verfahren

Zur Analyse der Werte für demografische Parameter sowie für Hämoglobin, Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach Transfusion wurden mittels deskriptiver Statistik und explorativer Datenanalyse Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Quartilen, Schiefe sowie Minima und Maxima berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte mit Kreis-/Balkendiagrammen und Differenzboxplots. SPSS verwendet für die Boxplots die Darstellung nach Tukey: Minimum und Maximum wurden durch die Begrenzung der Striche (Whisker) nach unten und oben gekennzeichnet. Der Median wurde durch den Balken im Inneren der Box dargestellt. Die untere und obere Kastenbegrenzung entspricht dem unteren (ersten) und oberen (dritten) Quartil. Die Länge (Höhe) der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR), 50 % der beobachteten Werte liegen „in“ der Box. Werte, die mehr als 1,5 bis zu 3 Kastenlängen (Interquartilsabstände) vom benachbarten Kastenrand entfernt liegen, werden in Form von Kreisen als Ausreißer gekennzeichnet. Werte, die über 3 Kastenlängen vom benachbarten Rand der Box abweichen, werden in Form von Sternen als Extremwerte ausgewiesen. Beide (Ausreißer und Extremwerte) gehen dann nicht in die Berechnung der übrigen dargestellten Maßzahlen ein.

Die in den Patientenunterlagen dokumentierten Indikationen zur Transfusion wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung aufgearbeitet. Volumenverhältnisse von EK zu FFP wurden patientenweise berechnet und in einem Histogramm dargestellt.

Mittels einer programmierten SPSS-Syntax wurde das Transfusionsverhalten mit den Leitlinien der BÄK auf Übereinstimmung überprüft und mit dem Test nach McNemar untersucht. Der Vergleich erfolgte mit den zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Leitlinien der BÄK 2014 (83). Anzumerken ist, dass sich innerhalb der zum Zeitpunkt des Abschlusses des Promotionsprojektes gültigen Leitlinie der BÄK 2020 bezüglich der empfohlenen Hämoglobinschwellenwerte zur Transfusion keine Änderung ergeben hat (29).

Zum Vergleich der Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, welcher untersucht, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen intervallskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben wurde getestet, ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben verschieden sind. Der Zusammenhang zwischen den quantitativen Variablen und der Übereinstimmung wurde mittels Pearson-Korrelation untersucht. Durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten r und des p -Wertes wurde hierbei die Stärke eines linearen Zusammenhangs erfasst. Als Nullhypothese wurde jeweils die Annahme der sich nicht unterscheidenden Mittelwerte festgelegt. Diese wurde bei zweiseitigem $p < 0,05$ verworfen.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Die Arbeit umfasste 152 den Einschlusskriterien entsprechende Patientenakten der Jahre 2010 bis 2014. 14 Akten enthielten jedoch auch nach erneuter Prüfung zu große Lücken und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die verwertbare Patientenanzahl reduzierte sich auf $n = 138$. Die folgenden Angaben beziehen sich immer auf $n = 138$ Patienten. Wenn für bestimmte Parameter nicht die Daten aller 138 Kinder verfügbar waren, wird n explizit angegeben.

5.1.1 Demografische Daten

Das Alter der 138 einbezogenen Patienten lag im Durchschnitt bei $34,7 \pm 27,7$ Monaten (Median 21,0). Das jüngste Kind war 9 Monate, das älteste Kind 101 Monate alt.

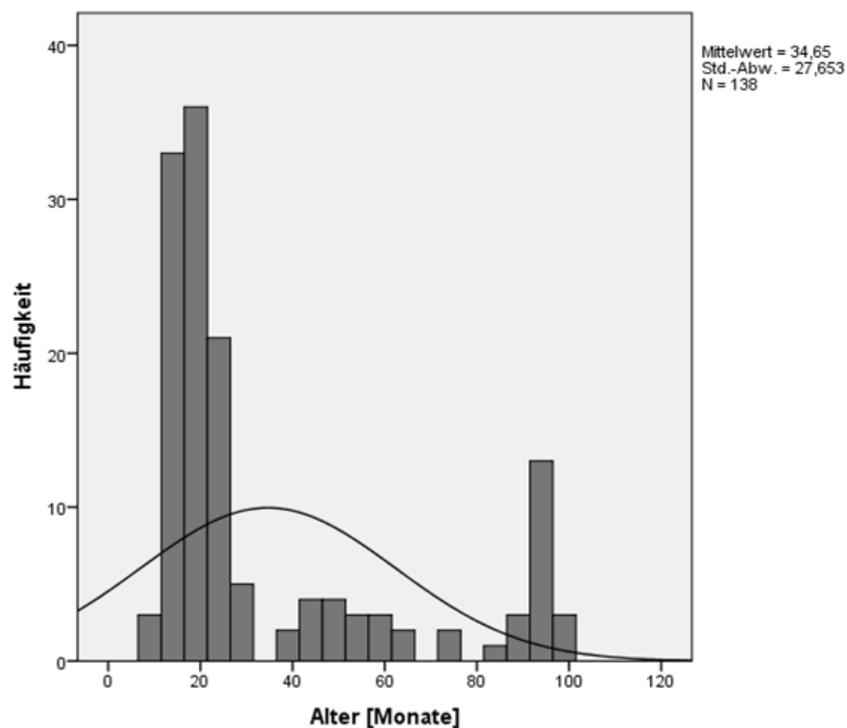


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten in Monaten

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der Kinder in Monaten für $n = 138$ Patienten.

Bezüglich des Geschlechts ergab sich folgende Verteilung:

Von den 138 Patienten waren 83 (60,1 %) männlich und 55 (39,9 %) weiblich. Der Mittelwert für das Gewicht lag bei $14,7 \text{ kg} \pm 6,2$ (Median 12,0), für Jungen bei $12,9 \text{ kg} \pm 3,8$ (Median 12,0) und für Mädchen bei $17,5 \text{ kg} \pm 8,0$ (Median 12,8).

Die Körpergröße betrug im Mittel $95,4 \text{ cm} \pm 16,8$ (Median 90,0), bei den Jungen $x = 89,9 \text{ cm} \pm 11,4$ (Median 86,5) und bei den Mädchen $x = 102,3 \text{ cm} \pm 19,8$ (Median 100,0).

5.1.2 Verteilung der Vorerkrankungen

Der überwiegende Teil der Patienten wies keine Vorerkrankungen auf (60,9 %).

16,7 % waren mit einer Vorerkrankung, 10,9 % mit 2, 3,6 % mit 3 und 8,0 % mit 4 Vorerkrankungen belastet.

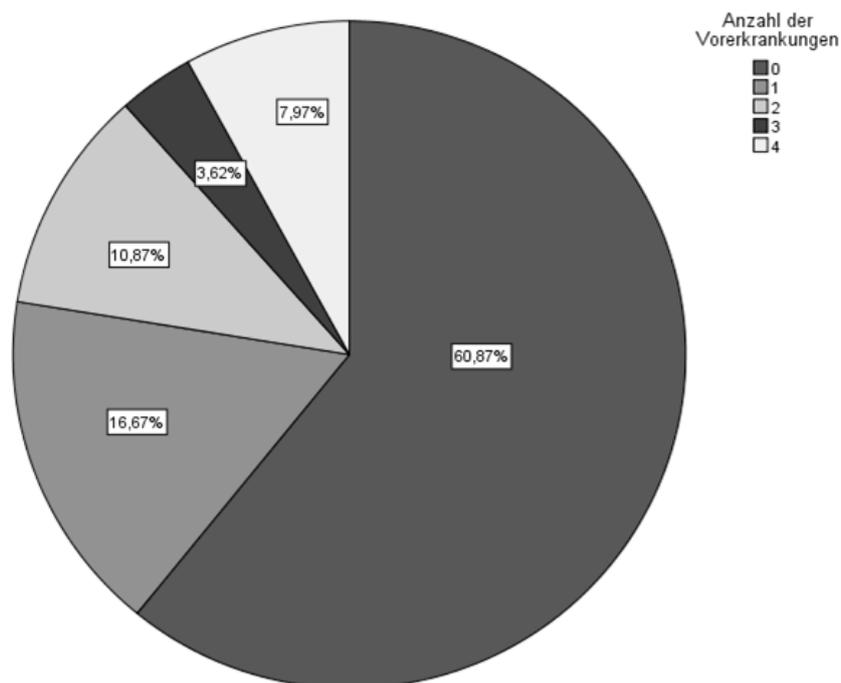


Abbildung 3: Verteilung der Anzahl der Vorerkrankungen

Abbildung 3 zeigt im Kreisdiagramm die prozentuale Verteilung der Anzahl der Vorerkrankungen aller 138 Kinder.

Im Folgenden wurden die Häufigkeiten der zugrundeliegenden Vorerkrankungen der Patienten in einem Säulendiagramm dargestellt. Verzeichnet wurden Krankheiten des Blutes, respiratorische Erkrankungen, SIRS und Sepsis, Elektrolytstörungen sowie angeborene kardiale Fehlbildungen. $n = 107$ Patienten wiesen die verschiedenen Vorerkrankungen auf, wobei in einigen Fällen ein Patient an mehr als einer Diagnose erkrankt war.

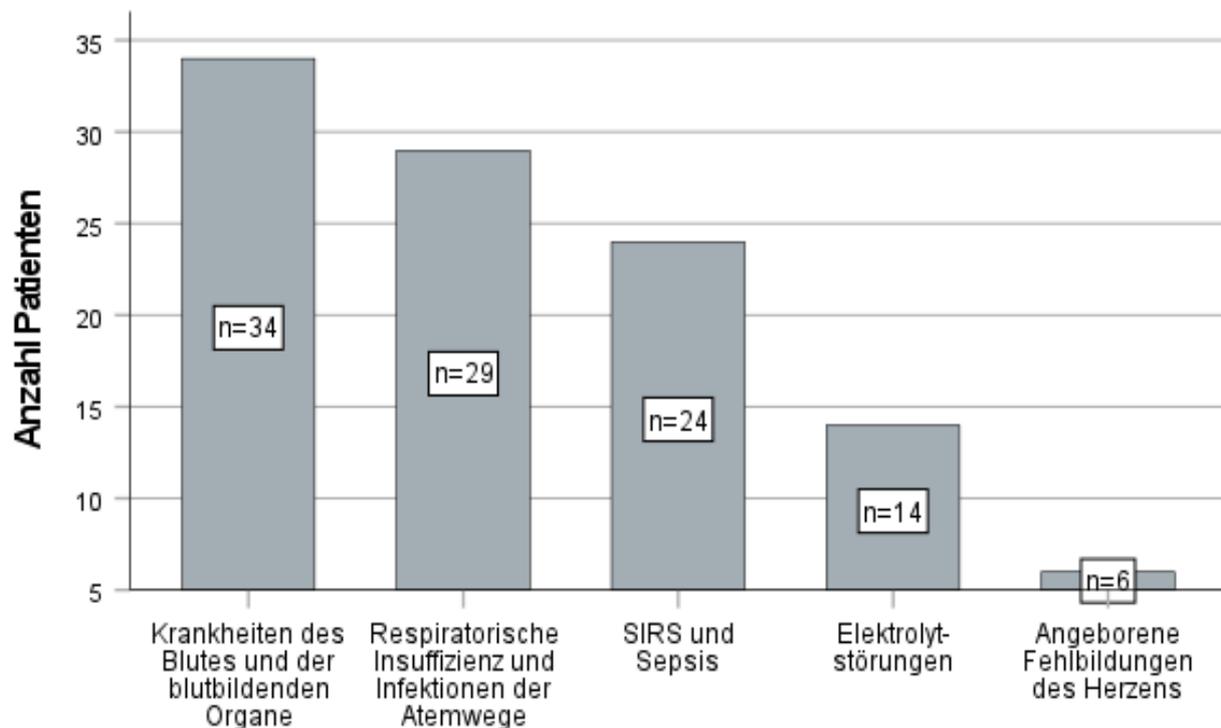


Abbildung 4: Verteilung der Genese der Vorerkrankungen

5.1.3 Verteilung der ASA-Scores

Die ASA-Klassifikation ist eine prävalente Klassifikation zur Abschätzung der präoperativen physischen Beschaffenheit von Patienten und gründet sich auf den Standards der American Society of Anaesthesiologists (ASA), welche 1941 von Meyer Saklad, Ivan Taylor und E.A. Rovenstein unter dem Titel „Grading of Patients for Surgical Procedures“ initiiert wurde. Die Einteilung erfolgt in 6 Klassen:

- ASA 1: normaler, gesunder Patient
- ASA 2: Patient mit leichter systemischer Erkrankung
- ASA 3: Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
- ASA 4: Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Lebensbedrohung darstellt
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
- ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

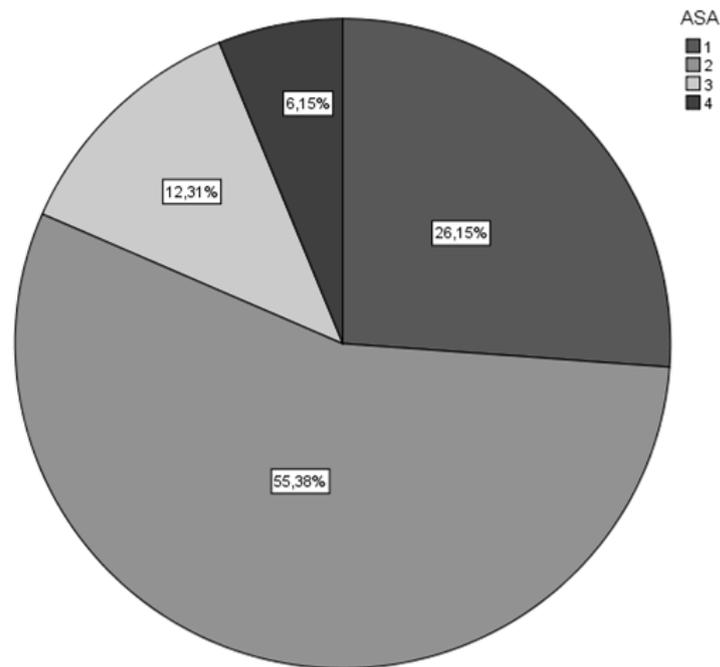


Abbildung 5: Verteilung der ASA-Klassifikation

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der ASA-Klassifikation in Prozent. 26,2 % der Patienten wiesen einen ASA-Score von 1, 55,4 % von 2, 12,3 % von 3 und 6,2 % von 4 auf.

5.1.4 Verteilung der Verbrennungsausdehnung

Die Körperoberfläche, abgekürzt KOF, ist definiert als die äußere Oberfläche des Körpers, welche von Haut bedeckt ist. Ihre Größe wird als Flächenmaß in m² angegeben und wird zur Abschätzung der Oberflächenausdehnung von Verbrennungen anhand verschiedener Regeln (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1) verwendet. Die Ausdehnung der Verbrennung wird in Prozent der verbrannten Körperoberfläche (% VKOF) angegeben. Für alle 138 Patienten lag die VKOF bei im Mittel 17,3 % (1–40, Median 15,0).

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zur Ausdehnung der Verbrennungsfläche

	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Ausdehnung der Verbrennungsfläche [%]	138	17,31	13,042	1	40	4,0	15,0	27,0

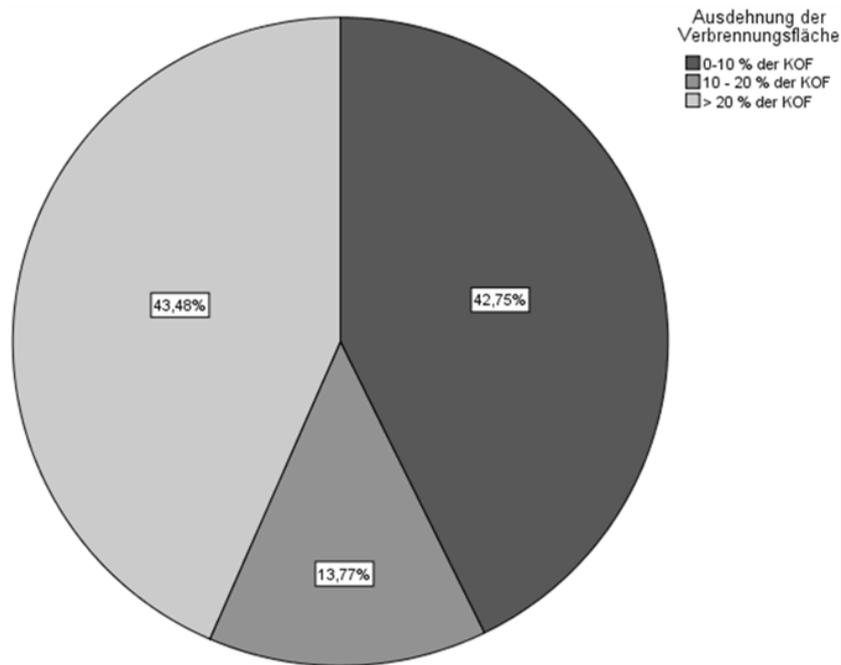


Abbildung 6: Verteilung der Verbrennungsfläche in % der KOF

In Abbildung 6 ist dargestellt, dass bei 42,8 % aller Patienten eine Ausdehnung der Verbrennungsfläche auf 0–10 % der Körperoberfläche (KOF), in 13,8 % auf 10–20 % der KOF und in 43,5 % auf > 20 % der KOF vorlag.

Blutverlust und Verbrennungsausdehnung

Der Blutverlust wurde als Summe des im Saugerauffangbehälter gemessenen und vom Anästhesisten geschätzten zusätzlichen Blutvolumen erfasst. In 17 Fällen erfolgte eine Dokumentation des Blutverlustes im Narkoseprotokoll.

Tabelle 8: Verbrennungsausdehnung und Blutverlust

Blutverlust	Verbrennungsausdehnung		Gesamt
	0 -10 % der KOF	> 10% der KOF	
kein Blutverlust	2 (50%)	1 (7,7%)	3 (17,6%)
geringer Blutverlust (< 50ml)	2 (50%)	5 (38,5%)	7 (41,2%)
mittlerer Blutverlust (< 250ml)	0 (0%)	3 (23,1%)	3 (17,6%)
großer Blutverlust (> 250ml)	0 (0%)	2 (15,4%)	2 (11,8%)
fraglicher Blutverlust	0 (0%)	2 (15,4%)	2 (11,8%)
Gesamt	4 (100%)	13 (100%)	17 (100%)

KOF: Körperoberfläche, Blutverlust in ml, Verbrennungsausdehnung in %

5.1.5 Operationsdauer

Definiert war die Operationsdauer als die Schnitt-Naht-Zeit in vollen Minuten anhand der Dokumentation im Narkoseprotokoll. Vorbereitende, nicht invasive Tätigkeiten wurden nicht zur OP-Dauer addiert. Die Dauer der Operationen wurde stundenweise erfasst (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Operationsdauer in Stunden

OP-Dauer	Gesamt
< 1 Stunde	64 (46,4 %)
1–2 Stunden	30 (21,7 %)
2–3 Stunden	18 (13,0 %)
3–4 Stunden	11 (8,0 %)
4–5 Stunden	5 (3,6 %)
> 5 Stunden	10 (7,3 %)
Gesamt	138 (100 %)

Verteilung der OP-Dauer in Abhängigkeit von der Verbrennungsausdehnung

Bei einer Verbrennungsausdehnung von 0–10 % KOF lag die OP-Dauer im Mittel bei 65,6 min \pm 58,3 (Median 40,0), bei 10–20 % KOF 88,2 min \pm 78,5 (Median 60,0) und bei >20 % KOF 156,9 min \pm 120,8 (Median 120,0).

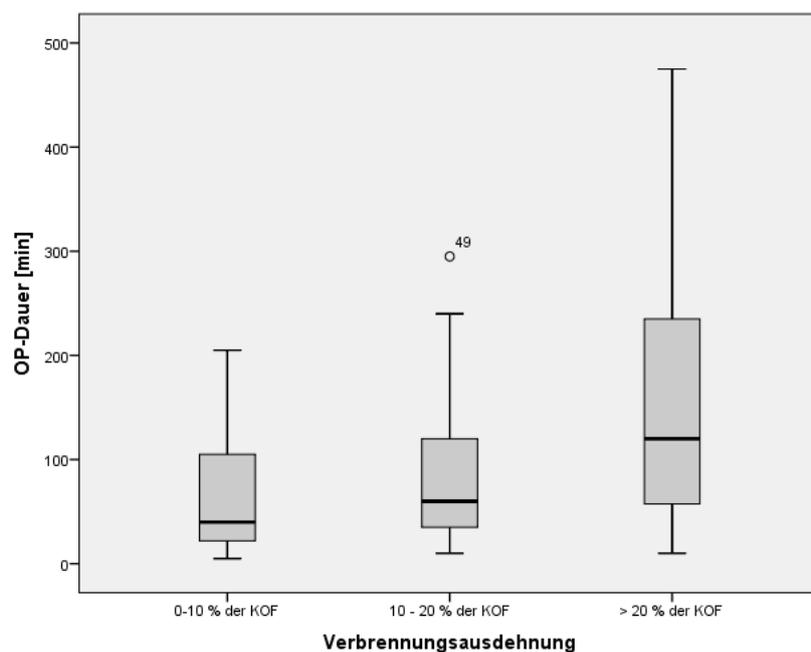


Abbildung 7: OP-Dauer in Abhängigkeit von der Verbrennungsausdehnung

Tabelle 10: Korrelation Ausdehnung Verbrennungsfläche [%] und OP-Dauer [min]

Korrelationen		OP-Dauer [min]	
Spearman-Rho	Ausdehnung der Verbrennungsfläche [%]	Korrelationskoeffizient	0,407**
		Sig. (2-seitig)	0,000
		N	138

Eine signifikante Korrelation zwischen Ausdehnung der Verbrennungsfläche in % und der Operationsdauer in Minuten konnte nachgewiesen werden (Spearman-Korrelation, $R = 0,407$, $p < 0,001$).

5.1.6 Postoperative Verweildauer

Im Mittel lag die postoperative Verweildauer bei 22 Tagen. Die minimale postoperative Verweildauer lag bei 0, die maximale bei 94 Tagen (Median 11).

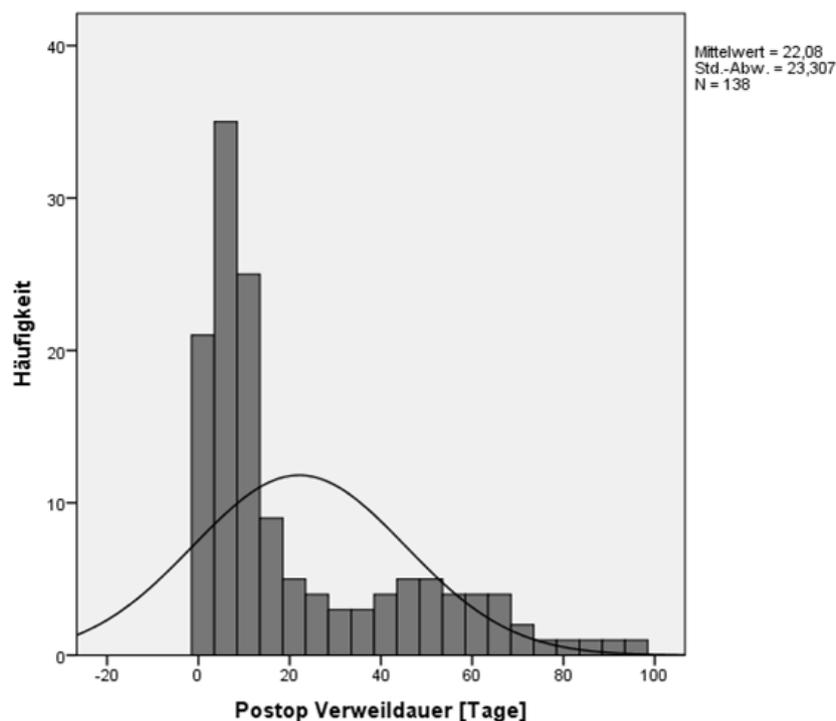


Abbildung 8: Verteilung postoperative Verweildauer in Tagen

In Bezug auf das Patientenalter lag die postoperative Verweildauer bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten im Mittel bei 7,7 Tagen $\pm 3,8$ (Median 7,0), im Alter von 13 bis 36 Monaten im Mittel bei 21,1 Tagen $\pm 23,4$ (Median 18,5) und bei über 37 Monaten im Mittel bei 27,8 Tagen $\pm 24,4$ (Median 16,5).

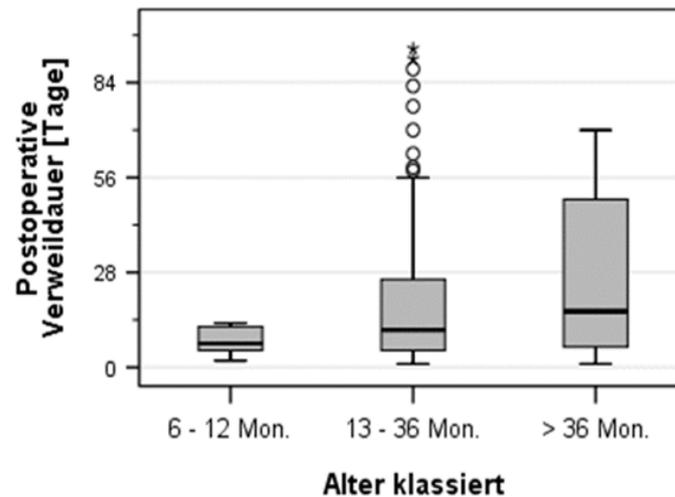


Abbildung 9: Postoperative Verweildauer klassiert nach Patientenalter in Monaten

5.1.7 Laborparameter

Folgende Tabelle 11 zeigt die deskriptive Statistik für die erhobenen Laborparameter:

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der erhobenen Laborparameter

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Hb min [g/dl]	91	9,82	1,87	6,3	13,8	8,40	9,60	11,20
Laktat max. [mmol/l]	47	1,29	0,95	0,26	4,80	0,70	1,00	1,31
pH min	54	7,35	0,08	7,15	7,57	7,32	7,36	7,40
Thrombozyten [/nl]	59	451,51	217,72	37	1061	291,00	374,00	586,00
Leukozyten [/nl]	50	11,36	5,25	3,56	27,00	8,00	9,96	12,73
Harnstoff [mg/dl]	49	9,58	4,41	3,00	19,00	6,16	9,00	13,50
Kreatinin [mg/dl]	51	0,42	0,09	0,27	0,79	0,36	0,40	0,45
Bilirubin [mg/dl]	38	0,29	0,16	0,10	0,92	0,19	0,27	0,33
Leukos postop [/nl]	39	1089,69	6735,61	6	42075	6,77	9,74	14,60
CRP postop [mg/l]	39	20,47	19,13	0,2	82,0	6,00	19,00	27,00
Quick [%]	44	95,86	18,34	40	125	89,25	97,00	106,75
PTT [s]	43	33,56	11,18	24	92	28,40	30,70	34,90

Hb Hämoglobin; CRP C-Reaktives Protein; PTT Partielle Thromboplastinzeit

Die Anzahl der berücksichtigten Fälle (n) unterscheidet sich für die einzelnen Laborparameter, da nicht für alle n = 138 Patienten jeder Laborwert vorlag.

Verwertete Laborparameter waren neben dem Hämoglobinwert als gängigem Transfusions-tigger weitere Werte, welche als Indikatoren für den Grad der Gewebeoxygenierung (z. B. Laktat), Hämostase (Thrombozyten, Quick, PTT), Inflammation (Leukozyten, CRP) und Volumenhaushalt sowie assoziiert mit dem Auftreten einer Sepsis (Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin) angesehen werden können.

Der minimale Hb-Wert, der während des gesamten Aufenthaltes erfasst wurde, betrug im Mittel $9,8 \pm 1,9$ (Median 9,6) und lag damit unter dem altersbezogenen Normbereich. Die restlichen erfassten Laborparameter wichen im Mittel nicht von den altersentsprechenden Normwerten ab. Bis auf die mit „postop“ gekennzeichneten Werte, den minimalen Hb-Wert, den maximalen Laktat sowie den minimalen pH-Wert wurden alle Laborparameter präoperativ erfasst.

5.2 Transfusion

In dieser Studie wurden bei der Bluttransfusion nur standardisierte AB0- und Rh-kompatible, leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma appliziert. 31 der 138 Patienten erhielten eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten. 18 dieser Kinder erhielten zusätzlich eine Transfusion mit Fresh Frozen Plasma.

Bei nicht transfundierten Kindern betrug der minimale Hb-Wert im Mittel 10,7 g/dl (7,0–13,8), bei den transfundierten 8,0 g/dl (6,3–11,3). Es ließ sich ein signifikanter Unterschied der Hb-Werte von transfundierten und nicht transfundierten Kindern feststellen (U-Test, $p < 0,001$).

5.2.1 Transfusionszeitpunkt

Für alle 138 Fälle wurde der stattgehabte Zeitpunkt der Bluttransfusionen ausgewertet. Unterschieden wurde zwischen prä-, intra- und postoperativer Transfusion.

Der Großteil der Transfusionen (26 von 31) wurde intraoperativ durchgeführt. Die restlichen 5 Transfusionen prä- und postoperativ.

Tabelle 12: Häufigkeiten der Transfusionszeitpunkte

Transfusionszeitpunkt	Häufigkeit	Prozente
Keine Transfusion	107	77,5
Intraoperativ	26	18,8
Präoperativ und intraoperativ	1	0,7
Postoperativ	1	0,7
Intraoperativ und postoperativ	3	2,2

Hier in Tabelle 12 ist die numerische sowie prozentuale Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Transfusionszeitpunkte ersichtlich.

5.2.2 Bereitstellungspraxis der Blutprodukte

Der Bereitstellungsprozess der Blutprodukte erfolgt an der Universitätsmedizin Mainz intern über die angegliederte Blutbank.

Tabelle 13: Verbrauch präoperativ angeforderter Konserven

Transfusion	Präoperative Anforderungen		Gesamt
	nein	ja	
nein	94 (81%)	13 (59,1%)	107 (77,5%)
ja	22 (19%)	9 (40,9%)	31 (22,5%)
Gesamt	116 (100%)	22 (100%)	138 (100%)

Wie in Tabelle 13 zu sehen wurden von den präoperativ angeforderten Blutkonserven lediglich 40,9 % auch transfundiert. In 19 % der Fälle wurde eine Bluttransfusion durchgeführt, obwohl präoperativ keine Blutprodukte bereitgestellt wurden. Bei Notfalleingriffen erfolgte in 13 % der Fälle eine präoperative Anforderung, bei Wahleingriffen in 17,9 % der Fälle (Chi-Quadrat-Test $p = 0,415$).

Die Crossmatched-to-transfused ratio (C/T-Ratio) setzt die Anzahl der präoperativ gekreuzten Blutprodukte in Verhältnis zur Anzahl der transfundierten Konserven.

$$\text{C/T-Ratio} = \frac{\text{Anzahl gekreuzte EK}}{\text{Anzahl transfundierte EK}}$$

Die C/T ist ein in der Literatur vielfach zur Beurteilung der Effektivität der Blutbereitstellungspraxis herangezogener Parameter. Hierbei wird ein Wert größer als 2,5 als ein Indikator für eine nicht effektive Blutbestellpraxis angesehen.

Für die in unserer Arbeit vorliegenden Daten zur Bereitstellung und Transfusion der Blutprodukte lag die C/T-Ratio bei 2,44.

5.2.3 Transfusionsvolumen

Das Transfusionsvolumen wird in ml bzw. ml/kg Körpergewicht angegeben. Die Berechnung des Volumens kann nach alters- und gewichtsspezifischen Formeln erfolgen. Für die Dokumentation der für diese Studie vorliegenden Werte war eine Errechnung anhand solcher Formeln nicht nachvollziehbar. Die im Narkoseprotokoll vermerkten Volumina wurden auf die Volumina der angegebenen Körpergewichte bezogen in ml/kgKG umgerechnet.

Tabelle 14: Verteilung der EK- und FFP-Transfusionsvolumina [ml]

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
EK [ml]	31	297,3	357,2	50	2000	120,0	200,0	350,0
FFP [ml]	18	422,2	544,5	60	2500	237,5	250,0	500,0

EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma

31 Kinder erhielten Erythrozytenkonzentrate, 18 von diesen zusätzlich Fresh Frozen Plasma. Das transfundierte Erythrozytenkonzentratvolumen lag im Mittel bei 297,3 ml (50–2000, Median 200), das transfundierte FFP-Volumen bei 422,2 ml (60–2500, Median 250). Die gewichtsbezogene Transfusionsmenge für Erythrozytenkonzentrate lag im Mittel bei 18,6 ml/kgKG (4,2–66,7, Median 13,6), für FFP bei 23,2 ml/kgKG (6,0–83,3, Median 21,0).

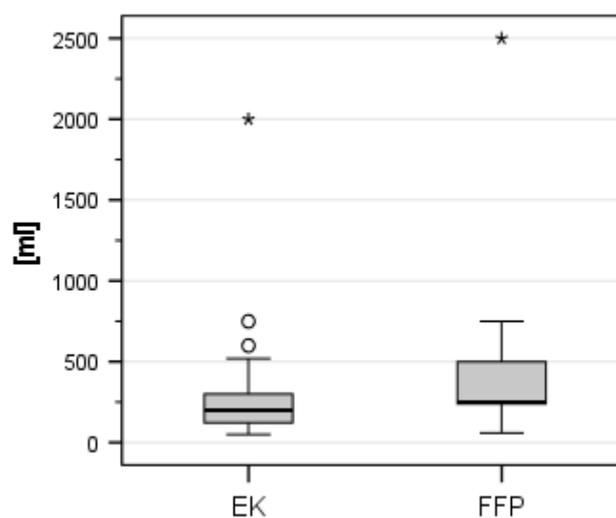


Abbildung 10: Boxplot Verbrauch EK [ml] und FFP [ml]

Transfusionsvolumen von Erythrozytenkonzentraten und FFP in Abhängigkeit der Operationsdauer

Es erfolgte die Erstellung von Streudiagrammen für den Zusammenhang zwischen erfasster Operationsdauer und Transfusionsvolumina für EK und FFP.

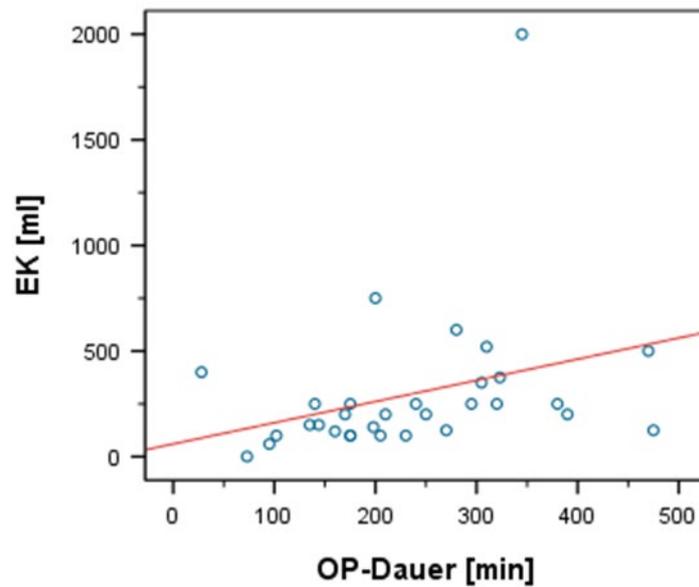


Abbildung 11: Verbrauch EK [ml] in Abhängigkeit der OP-Dauer [min]

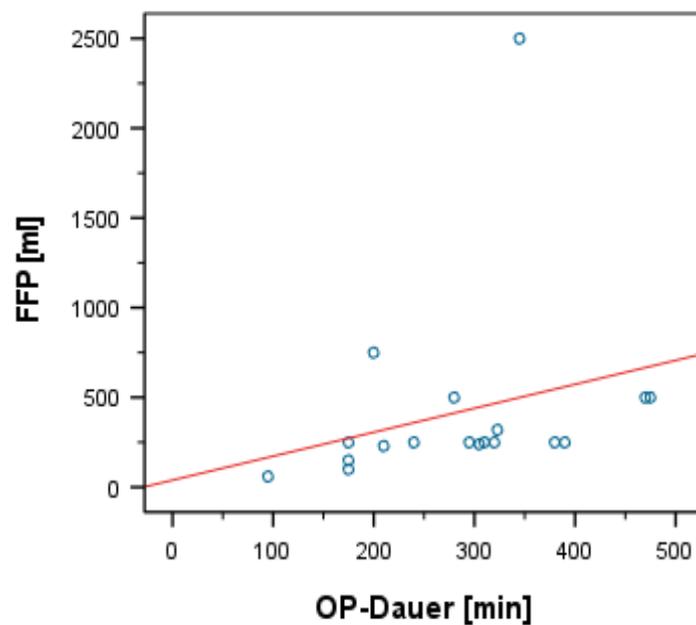


Abbildung 12: Verbrauch FFP [ml] in Abhängigkeit der OP-Dauer [min]

Tabelle 15: Korrelation Operationsdauer [min] und Transfusionsvolumina von EK und FFP [ml]

			EK [ml]	FFP [ml]
Spearman-Rho	OP-Dauer [min]	Korrelationskoeffizient	0,474**	0,584*
		Sig. (2-seitig)	0,007	0,011
		N	31	18

EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma

Es zeigte sich eine deutliche signifikant positive Korrelation zwischen der OP-Dauer und der EK sowie auch der FFP-Transfusionsmenge (Spearman-Korrelation $R = 0,474$, $p = 0,007$ und $R = 0,584$, $p = 0,011$).

5.2.4 Volumenverhältnis der Transfusionen (EK/FFP)

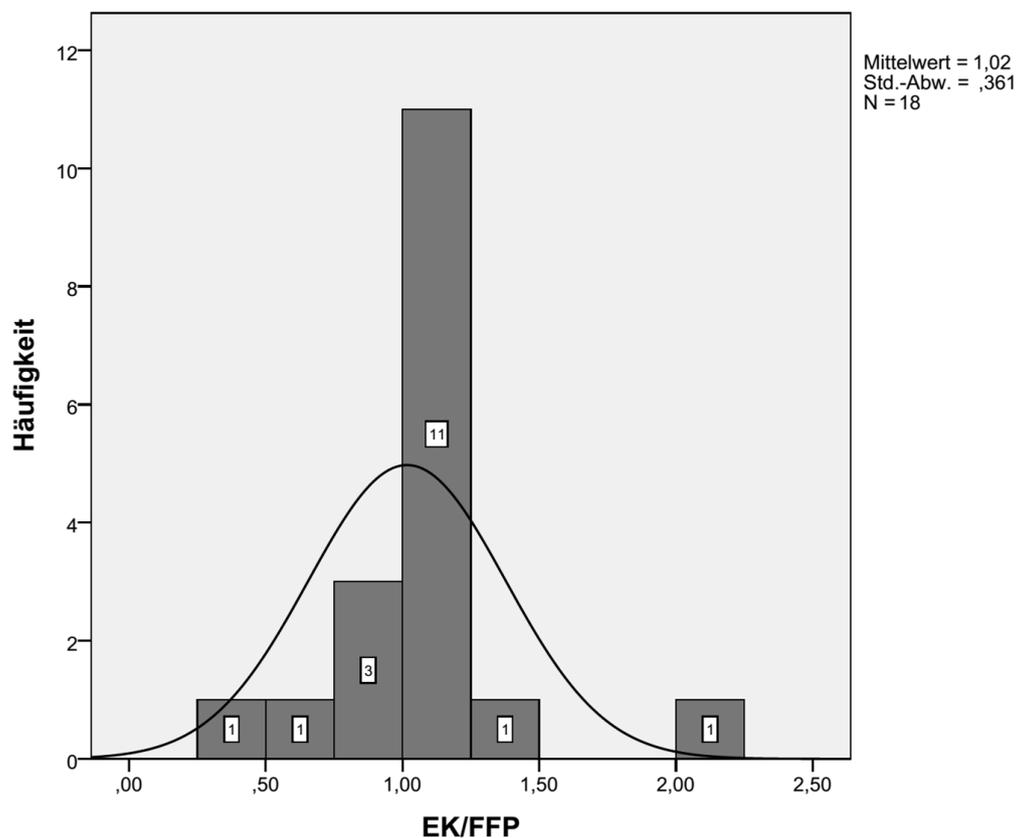


Abbildung 13: Volumenverhältnis EK/FFP

Abbildung 16 zeigt das Volumenverhältnis von Erythrozytenkonzentraten zu Fresh Frozen Plasma. Die transfundierten Volumina wurden in ml zueinander ins Verhältnis gesetzt, somit ergeben sich einheitslose Zahlen.

Bei 18 der erfolgten Transfusionen wurden sowohl Erythrozytenkonzentrate als auch Fresh Frozen Plasma appliziert. In 11 von 18 Fällen wurden Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma im Verhältnis 1:1 transfundiert ($1,02 \pm 0,36$). In einem Fall erfolgte die Bluttransfusion im Volumenverhältnis 2:1.

5.2.5 Indikationen zur Transfusion

Die häufigste dokumentierte Indikation zur perioperativen Transfusion war mit 35,5 % ein Hb-Abfall, in 6,5 % der Fälle war der Blutverlust als Indikation angegeben. Bei 6 bzw. 4 Transfusionen ließ die Dokumentation zusätzlich zum Hb-Abfall einen weiteren Transfusionstrigger in Form einer Kreislaufinstabilität (Hypotonie bzw. Tachykardie) erkennen. Lediglich in einem Fall wurde keine Transfusionsindikation im anästhesiologischen Protokoll festgehalten.

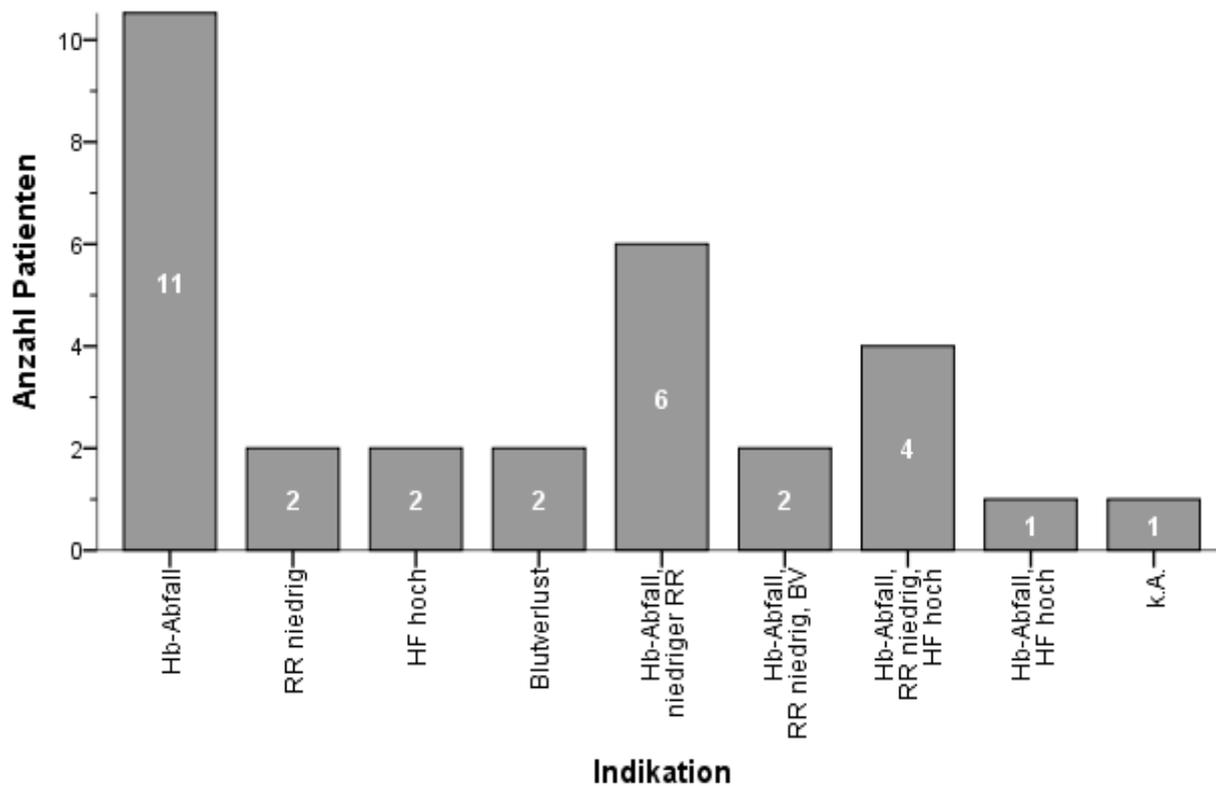


Abbildung 14: Indikationen zur Transfusion (Häufigkeitsanalyse)

5.2.6 Vergleich verschiedener Parameter vor und nach Transfusion

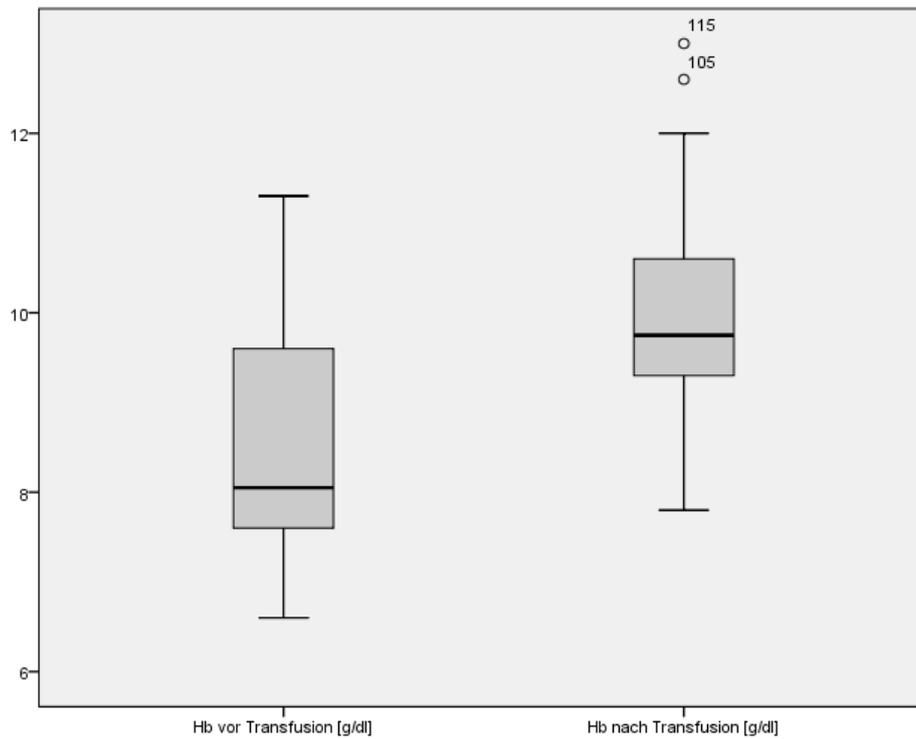


Abbildung 15: Boxplot Hämoglobinwert [g/dl] vor und nach Transfusion

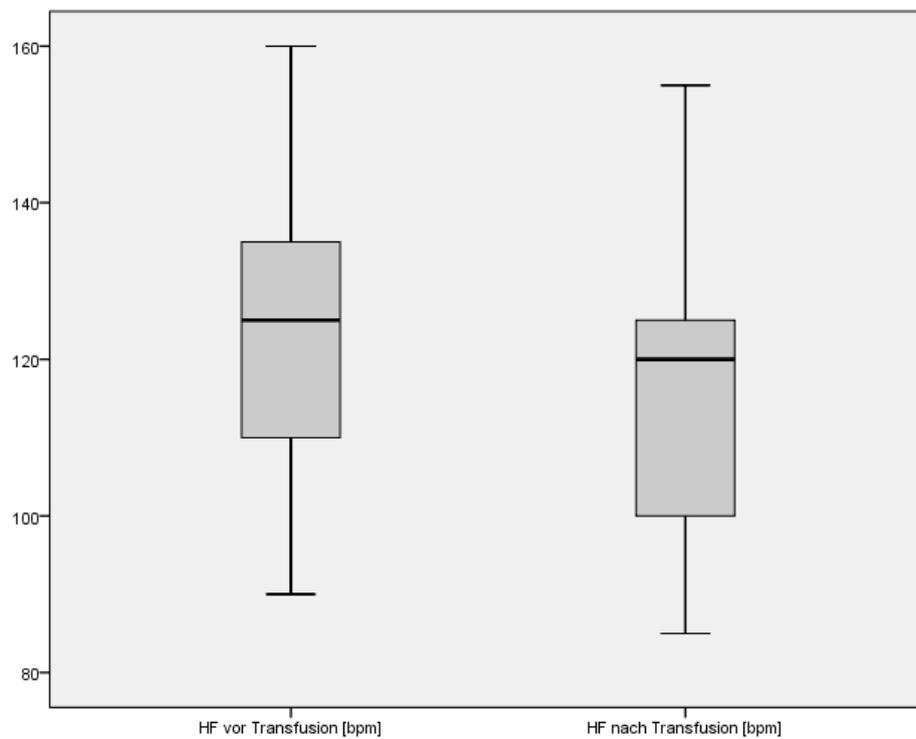


Abbildung 16: Boxplot Herzfrequenz [bpm] vor und nach Transfusion

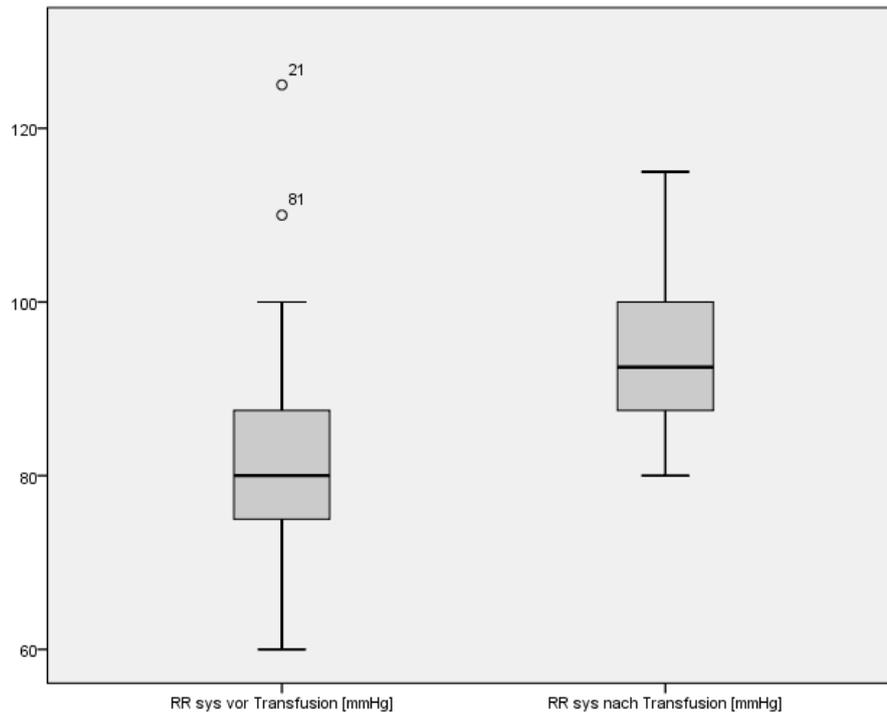


Abbildung 17: Boxplot systolischer Blutdruck [mmHg] vor und nach Transfusion

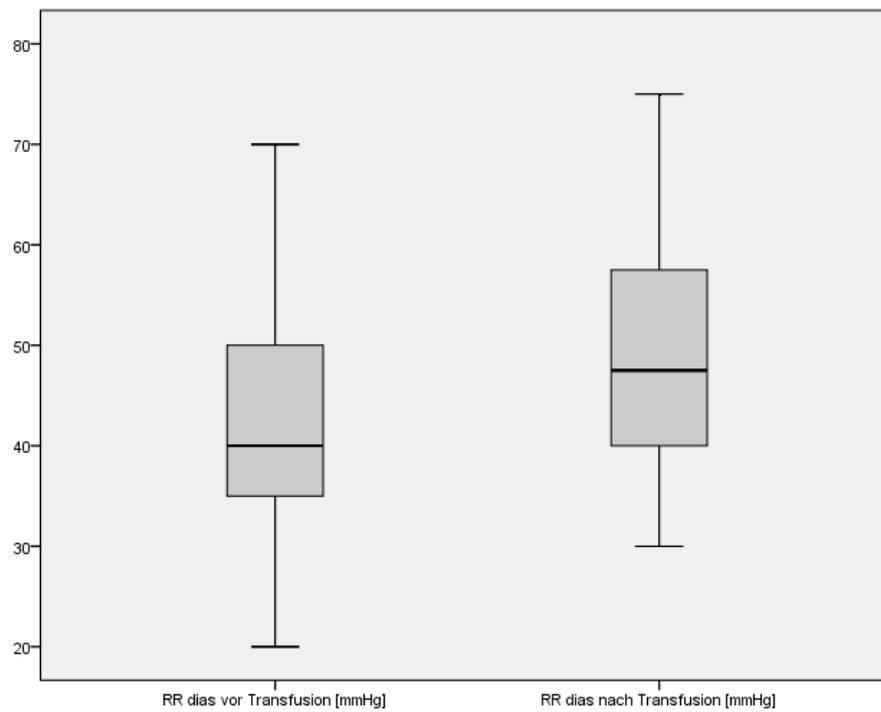


Abbildung 18: Boxplot diastolischer Blutdruck [mmHg] vor und nach Transfusion

Tabelle 16: Messgrößen für Effekte der Transfusion

Messgröße für Effekt der Transfusion	Vor Transfusion mit EK (Median)	Nach Transfusion mit EK (Median)	p-Wert
Hämoglobin	8,0 g/dl	9,8 g/dl	$p < 0,001$
Herzfrequenz	125/min	120/min	$p = 0,017$
Blutdruck systolisch	80 mmHg	93 mmHg	$p < 0,001$
Blutdruck diastolisch	40 mmHg	47,5 mmHg	$p < 0,004$

Es zeigen sich signifikante Veränderungen im Hb-Wert und auch im Herzfrequenz-Wert zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Transfusion (t-Test für verbundene Stichproben, $p < 0,001$ und $p < 0,017$). Auch in beiden Blutdruckwerten (RR systolisch und RR diastolisch) zeigt sich eine signifikante Veränderung zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Transfusion (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p < 0,001$ und $p < 0,004$).

5.3 Vergleich des Transfusionsverhaltens mit den Leitlinien der BÄK

Im Folgenden wurde eine Analyse anhand der in den Leitlinien der BÄK implementierten Transfusionsempfehlung für Kinder > 4 Monate durchgeführt.

Hiernach sollten kreislaufstabile Kinder ab einem Hämoglobinwert unter 6 g/dl eine Transfusion erhalten. Für kreislaufinstabile Kinder gibt die Leitlinie einen Hämoglobingrenzwert von 10 g/dl an.

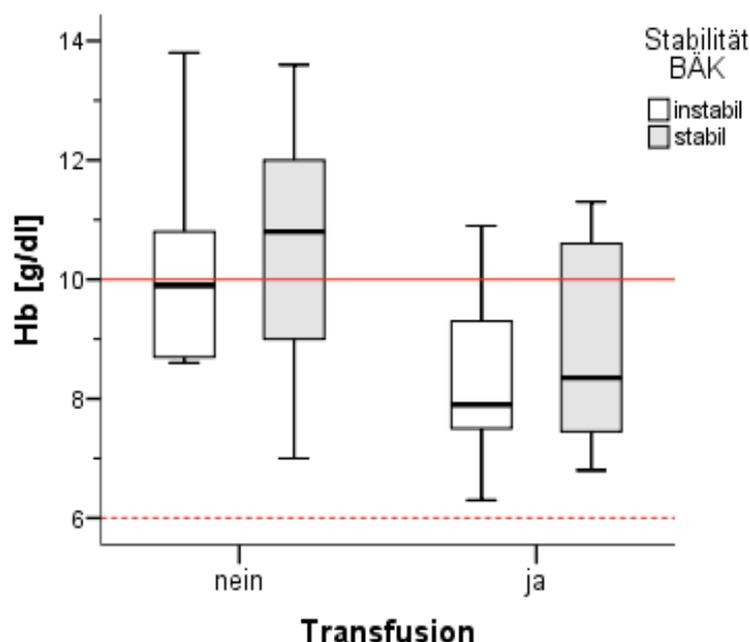


Abbildung 19: Boxplot Leitliniengerechtigkeit der Transfusion

Die in Abbildung 19 dargestellten Hämoglobinkonzentrationen sind die Hb-Werte vor der Transfusion bzw. bei denjenigen Kindern, die keine Transfusion erhalten haben, die minimalen Hb-Werte. Die durchgehende rote Linie stellt den Hb-Wert dar, der nach den Transfusionsempfehlungen der Bundesärztekammer bei instabilen (10 g/dl) Kindern, die gestrichelte rote Linie bei stabilen (6 g/dl) Kindern > 4 Monate nicht unterschritten werden soll. Als Kriterien der Instabilität wurden für verschiedene Altersgruppen die Unterschreitung von altersentsprechenden Grenzwerten des systolischen Druckes oder des mittleren arteriellen Druckes (modifiziert nach (87, 88)) oder Katecholaminpflichtigkeit angenommen.

Systolischer arterieller Blutdruck (modifiziert nach (87, 88)) **je:**

- < 60 mmHg für 4 Monate bis 1 Jahr alt
- < 65 mmHg für 1 Jahr alt
- < 70 mmHg für 2 Jahre alt
- < 80 mmHg für 3 bis 5 Jahre alt
- < 85 mmHg > 5 Jahre alt

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) (modifiziert nach (87, 88)) **je:**

- < 30 mmHg 4 Monate bis 1 Jahr alt
- < 40 mmHg 1 bis 5 Jahre alt
- < 50 mmHg > 5 Jahre alt

Tabelle 17: Hämoglobinwerte bei Kindern mit und ohne Transfusion

Transfusion		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
keine Transfusion	instabil Hb [g/dl]	13	10,2	1,8	8,6	13,8	8,7	9,9	11,4
	stabil Hb [g/dl]	47	10,6	1,6	7,0	13,6	9,0	10,8	12,0
Transfusion	instabil Hb [g/dl]	19	8,3	1,3	6,3	10,9	7,4	7,9	9,6
	stabil Hb [g/dl]	12	8,8	1,7	6,8	11,3	7,3	8,4	10,9

Der in Tabelle 17 dargestellte Hb-Wert ist bei denjenigen Kindern, die eine Transfusion erhielten, der direkt vor der Transfusion erhobene Wert. Bei den Kindern, die keine Transfusion erhalten haben, ist es der minimale Hb-Wert während des Krankenhausaufenthaltes. Der Hb-Wert vor der Transfusion lag bei stabilen Kindern höher (Median 8,4 g/dl) als bei den nicht stabilen Kindern (Median 7,9 g/dl). Ein signifikanter Unterschied zwischen den transfundierten stabilen und instabilen Kindern zeigt sich hier nicht (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,343$).

Tabelle 18 zeigt in der Übersicht die deskriptive Statistik für die verschiedenen Hb-Werte.

Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Hb-Werte für instabile und stabile Kinder

Stabilität nach BÄK		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Instabil	Hb min [g/dl]	32	9,0	1,8	6,3	13,8	7,6	8,7	10,1
	Hb max. [g/dl]	32	10,7	1,5	8,0	13,8	9,5	10,9	11,6
	Hb vor Transfusion [g/dl]	19	8,3	1,3	6,3	10,9	7,4	7,9	9,6
	Hb nach Transfusion [g/dl]	15	10,2	1,5	7,8	13,0	9,3	10,3	11,1
Stabil	Hb min [g/dl]	59	10,2	1,8	6,8	13,6	8,8	10,6	11,7
	Hb max. [g/dl]	59	11,0	1,3	8,6	13,6	9,8	11,0	12,0
	Hb vor Transfusion [g/dl]	12	8,8	1,7	6,8	11,3	7,3	8,4	10,9
	Hb nach Transfusion [g/dl]	11	9,8	1,0	8,5	12,0	9,1	9,6	10,0

Die vorhandenen Hb-Werte bei Transfundierten und nicht Transfundierten wurden verwertet, um mittels einer programmierten SPSS-Syntax das Transfusionsverhalten mit den Leitlinien der BÄK auf Übereinstimmung zu überprüfen.

Als Kriterien der Instabilität wurden für die verschiedenen Altersgruppen die Unterschreitung von erwähnten altersentsprechenden Grenzwerten des systolischen Druckes oder des mittleren arteriellen Druckes oder der Katecholaminpflichtigkeit angenommen. Diese Bedingungen wurden in die Programmierung der SPSS-Syntax inkludiert. Tabelle 19 zeigt die Auswertung der Leitliniengerechtigkeit der Daten der hier vorliegenden Studie.

Tabelle 19: Leitliniengerechtigkeit BÄK – erfolgte und nicht erfolgte Transfusionen in %

		Transfusion		Gesamt	
		keine Transfusion	Transfusion		
Transfusionsempfehlung BÄK	Nein	Anzahl	53	14	67
		% von Transfusion	88,3 %	45,2 %	73,6 %
		% der Gesamtzahl	58,2 %	15,4 %	73,6 %
	Ja	Anzahl	7	17	24
		% von Transfusion	11,7 %	54,8 %	26,4 %
		% der Gesamtzahl	7,7 %	18,7 %	26,4 %
Gesamt	Anzahl	60	31	91	
	% von Transfusion	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
	% der Gesamtzahl	65,9 %	34,1 %	100,0 %	

Die Entscheidung zu transfundieren war in 55 % (17 von 31 mit Transfusion) der Fälle leitliniengerecht, die Entscheidung nicht zu transfundieren war zu 88 % (53 von 60 Kindern ohne Transfusion mit Hb-Wert) leitliniengerecht. 14 Kinder (15,4 %) haben eine Transfusion erhalten, obwohl dies laut Leitlinie nicht angezeigt war (gelb -> zu liberal, dies entspricht 45 % aller Transfusionen). 7 Kinder (5,1 %) haben keine Transfusion erhalten, obwohl dies laut Leitlinie hätte erfolgen sollen (rot -> zu restriktiv). Getestet wurde hier, ob sich die tatsächliche Entscheidung für eine Transfusion (oder dagegen) von der Leitlinienempfehlung signifikant abweicht. Dies war nicht der Fall (McNemar-Test, $p = 0,189$). In den Fällen, in denen bei höheren Hb-Werten transfundiert wurde als in der Leitlinie vorgesehen, ging der Transfusion eine Kombination von Hb- und Blutdruckabfall voraus. In 58,2 % +18,7 % (Transfusion ja/nein, Farbindelex grün) der Fälle wurde leitliniengerecht gehandelt.

6 Diskussion

6.1 Patientenkollektiv

Es existieren diverse Studien bezüglich verschiedener Transfusionsregime in vielfältigen Patientenkollektiven, vorwiegend bei Erwachsenen. Für den Bereich der Pädiatrie, insbesondere bei Patienten mit Verbrennungsverletzungen, gibt es wenige aussagekräftige Daten (41, 70, 82). In dieser Patientengruppe ist die Anwendung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen zur Transfusion sinnvoll und notwendig, da sie im Rahmen der durch die Verbrennung bedingten Immunsuppression ein besonders vulnerables Klientel für unerwünschte Nebenwirkungen einer Bluttransfusion darstellen. Bislang haben sich einige Autoren mit der Analyse des Transfusionsmanagement im Kindesalter befasst, was zwar teilweise zu Überschneidungen, aber nicht zu einheitlichen Ergebnissen führte.

6.1.1 Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht

In der hier vorliegenden Arbeit lag das Alter der 138 einbezogenen Patienten im Durchschnitt bei $34,7 \pm 27,7$ Monaten (Median 21,0). Das jüngste Kind war 9 Monate, das älteste Kind 101 Monate alt. 59 % der Kinder in der Studie von Kilyewala et al. waren unter 5 Jahre alt (70). Bei Palmieri et al. 2007 lag das Alter in der liberalen Transfusionsgruppe bei $6,6 \pm 0,4$ Jahren, in der restriktive Gruppe bei $5,9 \pm 0,4$ Jahren (41). Ähnliche Altersverteilungen waren in den Studien von Voigt et al. (preprotocol change Gruppe 7 ± 5 Jahre, postprotocol change Gruppe 7 ± 6 Jahre) (81), Tejiram et al. ($7,4 \pm 5,5$ Jahre in der 1:1 und $8,2 \pm 5,3$ Jahre in der 4:1 Gruppe) (82) sowie Jeschke et al. (mittleres Alter 8 ± 1 Jahre) (89) zu finden .

Somit waren die Kinder im Mittel annäherungsweise halb so alt wie die Kinder der übrigen Studien an pädiatrischen Verbrennungspatienten. Die Kollektive der erfassten Studien weisen untereinander ähnlich breite Verteilungen des Alters auf, sodass die Grundlage für den Vergleich aller Studienergebnisse geschaffen ist.

Bezüglich des Geschlechts ergab sich folgende Verteilung: Von 138 Patienten waren 83 (60,1 %) männlich und 55 (39,9 %) weiblich. In allen anderen verfügbaren Studien zu Kindern mit Verbrennungsverletzungen waren die männlichen Studienteilnehmer mit Quoten zwischen 60 und 70 % überrepräsentiert (Voigt et al. 62 % (81). Jeschke et al. 63 % (79) Kilyewala et al. 70 % (70), Palmieri 2007: Verhältnis männlich : weiblich 2:1 in beiden Gruppen (41)). Die vorliegende Geschlechterverteilung ist also mit anderen erfassten Studien bei pädiatrischen Verbrennungspatienten vergleichbar. Dieser höhere Anteil männlicher Kinder mit thermischen Verletzungen könnte durch erhöhte Risikobereitschaft dieses Geschlechts bedingt sein und ist

konsistent mit der insgesamt höheren Inzidenz von Verletzungen in der männlichen Bevölkerung im Allgemeinen (90).

In der vorliegenden Arbeit lagen das Körpergewicht (Median 12,0 kg) und die Körpergröße (Median 90,0 cm) aller Kinder in altersbezogenen Normbereichen, sodass die allgemeine Gewichts- und Größenverteilung pädiatrischer Patienten weitestgehend abgedeckt wird. Bei Kilyewala et al. lag der BMI der Studienteilnehmer mit 52,7 % zu einem großen Teil im Normbereich, in 30,4 % der Fälle lag er unter und in 16,9 % der Fälle über der Norm (70). Die übrigen diskutierten Studien zu Kindern mit Verbrennungen machten keine Angaben zu Gewicht und Größe der Patienten.

6.1.2 Vorerkrankungen und ASA-Score

Der überwiegende Teil der Patienten im Kollektiv der hier vorliegenden Studie wies keine Vorerkrankungen auf (60,9 %). 16,7 % waren mit einer Vorerkrankung, 10,9 % mit 2, 3,6 % mit 3 und 8,0 % mit 4 Vorerkrankungen belastet. Die Genese der Vorerkrankungen teilte sich wie folgt auf: Am häufigsten waren mit 24,6 % Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe gefolgt von respiratorischer Insuffizienz und Atemwegsinfektionen mit 21 %, Sepsis (17,4 %), Elektrolytstörungen (10,1 %) und angeborenen Fehlbildungen des Herzens (4,3 %). Diese Häufigkeiten zeigten sich auch in der Verteilung der ASA-Scores. 26,2 % der Patienten wiesen einen ASA-Score von 1, 55,4 % von 2, 12,3 % von 3 und 6,2 % von 4 auf. Die Anzahl und die Schwere der Vorerkrankungen korrelieren definitionsgemäß mit der Höhe des ASA-Scores.

In der Studie von Kilyewala et al. wiesen 83 % der Probanden keine Vorerkrankungen, 1,8 % Erkrankungen des Blutes, 6,3 % respiratorische Erkrankungen, 5,4 % eine Epilepsie und 3,6 % andere Vorerkrankungen auf (70). Bei Jeschke et al. hatte keines der Kinder Vorerkrankungen (79).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit der Prävalenz an Vorerkrankungen der Patienten in den Studien an Kindern mit Verbrennungen übereinstimmend. Diese Häufigkeitsverteilung könnte damit zusammenhängen, dass sich Verbrennungsverletzungen unerwartet und spontan ereignen und äußerst selten mit Vorerkrankungen assoziiert sind. Die Population dieser Verletzungsgruppe setzt sich vorwiegend aus gesunden aktiven Kleinkindern zusammen.

Die Patientenkollektive der vorgestellten pädiatrischen Studien, welche keine pädiatrischen Patienten mit Verbrennungen untersuchten, stellen teils Kinder mit schweren Vorerkrankungen wie zum Beispiel Herzfehler, ARDS oder Folgeerkrankungen von Frühgeburtlichkeit dar und sind daher nur eingeschränkt vergleichbar (37, 49, 51, 91).

6.1.3 Verbrennungsfläche und OP-Dauer

In dieser Arbeit lag die mittlere Verbrennungsfläche bei 15 %, die maximale verzeichnete Fläche bei 40 %. Die Patienten der verfügbaren Studien mit pädiatrischen Verbrennungsoptionen zeigen deutlich ausgedehntere mittlere Verbrennungsflächen. Bei Palmieri 2007 fand sich eine mittlere VKOF in beiden Gruppen von 30,1 %, der Anteil drittgradiger Verbrennungen betrug 25,6 % (41). Hierzu betrug im Vergleich bei Voigt et al. die mittlere VKOF beider Gruppen 44 %, der Anteil drittgradiger Verbrennungen 29,5 % (81), bei Tejiram et al. betrug die mittlere VKOF 41 % (82).

Zusammenfassend sind die mittleren Verbrennungsflächen der verfügbaren Arbeiten nicht vergleichbar. Die VKOF der vorliegenden Arbeit sind im Mittel höchstens halb so ausgedehnt wie die der diskutierten Verbrennungsstudien. Äußerst wichtig ist jedoch anzumerken, dass die angegebenen mittleren VKOF der bearbeiteten Verbrennungsstudien ausschließlich für diejenigen Kinder angegeben wurden, welche eine Transfusion erhielten (bei Palmieri 2007 zum Beispiel für 266 transfundierte von insgesamt 1160 erfassten Patienten). In der vorliegenden Arbeit liegt die mittlere Verbrennungsfläche für diejenigen Kinder, welche eine Transfusion erhielten, bei 30 %. Dieses Resultat ist mit den Ergebnissen der diskutierten Studien vergleichbar (41). Mittlere Verbrennungsflächen für die Gesamtkollektive – Kinder, welche keine Transfusion erhielten inbegriffen – wurden nicht berechnet oder Patienten, die nicht transfundiert wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen wie z. B. bei Voigt et al.. Hingegen bezieht sich die angegebene mittlere Verbrennungsfläche von 15,0 % der vorliegenden Arbeit auf alle Patienten. Weitere denkbare Gründe für die Abweichungen könnten die unterschiedlichen Altersgruppen der Kollektive mit konsekutiv differierenden motorischen Aktionskreisen und Verletzungsmustern der Kinder sein (bei der vorliegenden Arbeit liegt das Alter im Median bei 21 Monaten, bei den übrigen Arbeiten bei 6 bis 8 Jahren). Jeschke et al. eruierten noch höhere Werte mit einer mittleren VKOF von 56 % und drittgradigen Verbrennungen (44 %). Jedoch ist anzumerken, dass in dieser Studie VKOF < 30 % ein Ausschlusskriterium war (79). In der TRIBE-Studie war ebenfalls eine Verbrennungsfläche < 20 % als Ausschlusskriterium benannt. Zudem bezog sich diese prospektive Arbeit an Verbrennungspatienten nur auf Erwachsene. Ein Vergleich mit Arbeiten, welche eine Untergrenze der VKOF als Einschlusskriterium definierten, ist somit nur sehr eingeschränkt durchführbar, da das Kollektiv der vorliegenden Dissertationsschrift alle dokumentierten Verbrennungsflächen beinhaltet. Bei 42,8 % der Patienten der hier vorliegenden Studie lag eine Ausdehnung der Verbrennungsfläche auf 0–10 % der Körperoberfläche (KOF) vor, bei 13,8 % auf 10–20 % der KOF und bei 43,5 % auf > 20 % der KOF. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit der Verteilung bei Kilyewala et al. (44,6 % der Kinder VKOF > 20 %) (70). Die vorliegende Arbeit untersuchte alle Verbrennungsflächen und konnte somit zeigen, welches Ausmaß der Verbrennung mit einem Risiko für eine Transfusion assoziiert war.

Insofern stellt ein Großteil der in den diskutierten Studien untersuchten Verletzungen schwergradige Verbrennungen dar. Vor dem pathophysiologischen Hintergrund erhöhter Kapillarpermeabilität im Rahmen der Verbrennungskrankheit steigt für die Gruppe der schwergradig Verbrannten das Risiko für intravasalen Volumenmangel.

Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit eine deutliche positive und signifikante Korrelation zwischen Ausdehnung der Verbrennungsfläche in % und der Operationsdauer in Minuten nachgewiesen werden (Spearman-Korrelation, $R = 0,407$, $p < 0,001$). In den vorgestellten Studien fanden sich hierzu keine Angaben, bei Jeschke et al. jedoch wurde eine Korrelation zwischen Ausdehnung der VKOF und der Operationsfrequenz (Gruppe VKOF $< 40\%$ 2,5–4 Operationen; Gruppe VKOF $> 60\%$ 6,1 Operationen) dargestellt.

6.1.4 Postoperative Verweildauer

In der vorliegenden Arbeit lag die postoperative Verweildauer für alle Patienten im Mittel bei 22 Tagen. Die minimale postoperative Verweildauer bei 0, die maximale bei 94 Tagen (Median 11).

Palmieri et al. verzeichneten in der traditionellen Transfusionsgruppe eine Verweildauer von 48 und in der restriktiven Gruppe eine Verweildauer von 39 Tagen (41). In der TRIBE-Studie betrug die Verweildauer für die beide Gruppen 31 Tage. In weiteren Arbeiten wurden folgende Verweildauern verzeichnet: Bei Tejiram et al. 1:1 Gruppe vs. 4:1 Gruppe, 57 vs. 60 Tage (82); bei Voigt et al. Pre-Protocol Change 24 Tage, Post-Protocol Change 27 Tage (81). Allgemeine Verweildauern für die gesamten Patientenkollektive (transfundierte sowie nicht transfundierte Kinder inbegriffen) wurden nicht berechnet. In den Arbeiten von Jeschke und Kilyewala et al. erfolgten keinerlei Angaben zur Verweildauer (70, 79).

Ein Vergleich der postoperativen Verweildauer mit den Daten der verfügbaren Studien ist nicht möglich, da eine Unterteilung der postoperativen Verweildauer in transfundierte/nicht transfundierte Patienten mit Auswirkungen auf die Verweildauer sich aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch nicht als sinnvoll darstellt.

6.2 Transfusionsverhalten bei Kindern mit Verbrennungsverletzung an der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich zu den Leitlinien der BÄK

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass bei pädiatrischen Verbrennungspatienten im Vergleich zu den Leitlinien der BÄK insgesamt zu liberal transfundiert wurde. Einzelaspekte der Handlungsempfehlung wie zum Beispiel das Transfusionsvolumen und -verhältnis wurden überwiegend leitliniengerecht umgesetzt.

Im Folgenden werden die Auswertungen mit den Leitlinien der BÄK, mit anderen gültigen Handlungsempfehlungen für Kinder sowie mit relevanten Studien verglichen.

6.2.1 Transfusionszeitpunkt

Die hier vorliegende Arbeit erfasste den Zeitpunkt der Transfusionen sowohl prä-, intra- und postoperativ. Der Großteil der Transfusionen (26 von 31) wurde intraoperativ durchgeführt. Nur wenige Arbeiten beleuchten das intra- und perioperative Transfusionsverhalten bei pädiatrischen Patienten (39, 41, 45). Stey et al. untersuchten das Transfusionsverhalten zwischen Operations-Schnittzeit bis 72 Stunden postoperativ. Bei Palmieri et al. 2007 zeigte sich die Verteilung des Transfusionszeitpunktes wie folgt: In der liberalen Gruppe wurden 733 von 1715 Konserven intraoperativ, 982 postoperativ transfundiert; in der restriktiven Gruppe 442 von 862 intraoperativ, 420 postoperativ (41). Der Hämoglobinwert vor Transfusion differierte ebenfalls deutlich bei intraoperativer und postoperativer Transfusion (liberale Gruppe intraoperativ 9,6 g/dl, postoperativ bei 9,1 g/dl; restriktive Gruppe intraoperativ 8,8 g/dl und postoperativ 7,3 g/dl) (41).

Auch Jouffroy et al. konnten zeigen, dass die Hämoglobinschwellenwerte zur Transfusion für den Zeitpunkt der Transfusion variierten: Der mediane Hämoglobingrenzwert lag im präoperativen Setting bei 7,9 (6,9–8,9), intraoperativ bei 7,3 (6,4–8,2) und postoperativ bei 8,1 (7,0–9,2) g/dl (45). Voigt et al. zeigten in ihrer Arbeit mit Verbrennungskindern, dass nach Protokollwechsel Bluttransfusionen an Tagen ohne chirurgische Intervention um 50 % und an Operationstagen um 25 % reduziert werden konnten (81). Die intraoperative Indikationsstellung zur Transfusion wird neben der objektivierbaren laborchemischen Hämoglobinwertmessung stark durch subjektivere Parameter wie der Dynamik oder dem Risiko einer aktiven Blutung, der Schätzung des Volumenverlustes und -bedarfs sowie dem Vorliegen von Transfusionsstiggern beeinflusst. Diese Resultate bezüglich speziell intraoperativem Transfusionsverhalten decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und stellen einen besonders interessanten Aspekt dar, der bei der Therapie pädiatrischer Verbrennungsoffer sowie bei der Gestaltung zukünftiger Studien berücksichtigt werden sollte.

Keine existierende Leitlinie unterscheidet zwischen prä-, intra- und postoperativem Transfusionsmanagement. Überwiegend resultieren Studien, welche Transfusionen bei Kindern evaluieren, aus Untersuchungen an Patientengruppen auf Intensivstationen. Hier können die hier vorliegenden Ergebnisse einen Beitrag zur Analyse des Transfusionsverhaltens vor allem im intraoperativen Setting leisten.

6.2.2 Bereitstellungspraxis der Blutprodukte

Von präoperativ angeforderten Blutkonserven wurden lediglich 40,9 % auch transfundiert. In 19 % der Fälle wurde eine Bluttransfusion durchgeführt, obwohl präoperativ keine Blutprodukte bereitgestellt wurden. Bei Notfalleingriffen erfolgte in 13 % der Fälle eine präoperative Anforderung, bei Wahleingriffen in 17,9 % der Fälle (Chi-Quadrat-Test $p = 0,415$).

Mehr als die Hälfte der angeforderten Blutprodukte wurde nicht transfundiert. Die C/T-Ratio betrug 2,44. An dieser Stelle sollte vor allem bei pädiatrischem Patientenkontext das Stichwort Vorausplanung und das explizite Auseinandersetzen mit einer möglichen Transfusion, dem Vorhandensein von Triggern oder dem benötigten gewichtsbezogenen Volumen betont werden. Dies kann zum Beispiel mit Hilfe von „Narkose- oder Transfusionskarten für Kinder“ standardisiert erfolgen. Einige Kliniken haben solche Karten fest in ihr alltägliches klinisches Handeln integriert. Dezierte Vorüberlegungen und das Nutzen von Entscheidungshilfen sowie die Bestellpraxis von Blutprodukten stellen Teile des Patient Blood Managements dar. Dieser Aspekt stellt vor Anwendung des 3-Säulen-Modells eine weitere Option dar, um finanzielle sowie personelle Ressourcen zu sparen.

Die Hämotherapie-Richtlinie 2017 adressierte das PBM als eine der zentralen Aufgaben der Transfusionskommission, indem sie auf die Relevanz der Erstellung von einrichtungs- und fachspezifischen Regelungen zur Anwendung von Blutprodukten auf dem Boden der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer in der jeweils gültigen Fassung und Unterstützung eines Konzepts zur Patienten-individualisierten Hämotherapie hinwies. Das Patient Blood Management ist damit als Aufgabenbereich der perioperativ tätigen Ärzte und Ärztinnen benannt. Im Rahmen der Gesamtnovelle 2020 der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten wird das Patient Blood Management erstmalig aufgeführt.

Einige der vorgestellten Verbrennungsstudien setzten sich mit den ökonomischen Aspekten im Rahmen der angewandten Transfusionspraxis und PBM auseinander.

Palmieri et al. verglichen 2007 die Kosten für Bluttransfusionen in der Gruppe mit traditionellem Protokoll (\$ 2781/Patient) und restriktivem Protokoll (\$ 1469/Patient). Auf Basis des berechneten Transfusionsvolumens/% VKOF konnte für die restriktive Gruppe eine direkte Kostenreduktion von 66138 US-Dollar kalkuliert werden (41). Wiederum Palmieri et al. zeigten in ihrer

TRIBE-Studie 2018, dass eine restriktive im Vergleich zu einer liberalen Strategie das Outcome nicht verschlechtert, jedoch den Blutkonservenverbrauch halbiert ($p < 0,0001$) (80). Bereits jede einzelne Anforderung eines Blutproduktes verursacht Bereitstellungskosten als Anteil der Prozesskosten der Transfusion von bis zu 30 % und stellt damit einen nicht unerheblichen Teil der Gesamtkosten für Blutprodukte dar. Umso bedeutsamer ist es, die Ökonomie der Anforderungen mit einer möglichst geringen Verwurfrate zu erreichen.

Für die Erstellung weiterer Studien sowie der Optimierung der Bereitstellungspraxis bei Verbrennungspatienten und hierzu typischen operativen Eingriffen könnte der Mercuriali-Algorithmus (92) einen interessanten Ansatz bilden. Mit diesem ist auf Basis der Daten vorangegangener Operationen eine Abschätzung des voraussichtlichen eingriffsbezogenen Transfusionsbedarfs möglich.

6.2.3 Transfusionsvolumen

Das in der vorliegenden Dissertation transfundierte Erythrozytenkonzentratvolumen lag im Mittel bei 297,3 ml (Median 200), das transfundierte FFP-Volumen bei 422,2 ml (Median 250). Die gewichtsbezogene Transfusionsmenge für Erythrozytenkonzentrate entspricht im Mittel 18,6 ml/kg KG (4,2–66,7, Median 13,6), für FFP 23,2 ml/kg KG (6,0–83,3, Median 21,0).

Einige der zum Zeitpunkt des Promotionsprojektes gültigen internationalen Leitlinien geht auf die Notwendigkeit der Berechnung des Transfusionsvolumens anhand des Körpergewichtes ein. Die Leitlinien der Bundesärztekammer geben 2014 einen Richtwert von 5–15 ml/kg KG und ab dem Jahre 2020 von 15–20 ml/kg KG als Transfusionsvolumen für Erythrozytenkonzentrate an (83) (29). In den kanadischen Leitlinien ist eine Dosierung von 10 ml/kg KG (ebenefalls für Erythrozytenkonzentrate) aufgeführt (85). Die britischen Leitlinien empfehlen explizit, „das Transfusionsvolumen vor der Transfusion in ml auszurechnen, um Fehldosierungen zu vermeiden“. Erythrozytenkonzentrate sollten mit 5 ml/kg/h appliziert werden und die Transfusion innerhalb von 4 Stunden vollendet sein (31).

Die Richtlinien der BÄK 2014 erwähnen zur suffizienten Anhebung der Gerinnungsfaktoren eine schnelle Plasma-Transfusion von 15–20 ml/kg KG mit einer Geschwindigkeit von 30–50 ml/min (83), ab dem Jahre 2020 wurde der empfohlene Wert auf 30 ml/kg KG angehoben (29). In den Handlungsempfehlungen der ESA 2017 wird ein Transfusionsvolumen für FFP von 20–30 ml/kg KG genannt (30). Die britischen Empfehlungen gehen ebenso auf die Dosierung für Fresh Frozen Plasma ein (12–15 ml/kg KG) und geben eine Laufrate von 10–20 ml/kg/h für die Infusion an (31).

Somit lagen die in der vorliegenden Arbeit applizierten Transfusionsvolumina für Erythrozytenkonzentrate im durch die BÄK ab 2020 empfohlenen gewichtsadaptierten Bereich. Die Werte

der hier vorliegenden Studie überschritten die für den Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Angaben der Leitlinien der BÄK von 2014.

Die in dieser Arbeit verabreichte gewichtsbezogene Transfusionsmenge für FFP liegt mit 23,2 ml/kg KG knapp über der 2014 durch die BÄK empfohlenen Dosierung und unter der Dosierungsangabe der BÄK von 2020. Das Transfusionsvolumen für FFP lag in der durchgeführten Studie über der in den britischen Leitlinien erwähnten Dosis (12–15ml/kg KG), und im Bereich der durch die ESA empfohlenen Dosierung mit 20–30 ml/kg KG.

Wenige Studien an pädiatrischen Patienten setzten sich mit den Transfusionsvolumina auseinander. In der Evaluationsstudie von Jouffroy et al. wurden Transfusionsvolumina von 11,7 (6,6–16,8) ml/kg für Erythrozytenkonzentrate verzeichnet (45). Bei New et al. lag das mediane applizierte Transfusionsvolumen bei 15 ml/kg (11,9–19,2) (44).

Die Festlegung eines korrekten Bluttransfusionsvolumens für Kinder mit Brandverletzung ist sehr komplex. Das Blutvolumen des Kindes variiert mit Alter und Gewicht in einer großen Bandbreite. Nur wenige Leitlinien enthalten Formeln zur Berechnung des gewichtsadaptierten Transfusionsvolumens. Wobei die Verbrennungskrankheit einen speziellen Fall mit teils extremen pathognomischen Besonderheiten darstellt. Beispielsweise kann ein Säugling mit Verbrennungsverletzungen des Kopfes bis zu 90 % seines Blutvolumens verlieren (35). Hier können solche Formeln eher eine annäherungsweise Schätzung liefern.

Auch in Hinblick auf die Möglichkeit nicht infektiöser Risiken von Bluttransfusionen wie zum Beispiel der transfusionsassoziierten Volumenüberladung oder TRALI ist die Frage der Transfusionsdosis unmittelbar nach der Transfusionsentscheidung zu berücksichtigen. Unklar bleibt zum aktuellen Stand der hier vorliegenden Erkenntnisse, inwieweit das verabreichte Volumen von Erythrozytenkonzentraten und FFP das Outcome von Kindern mit Verbrennungen beeinflusst. Hier sind vor allem bezüglich des möglichen Risikos eines TACO weitere Untersuchungen sinnvoll. Die Inzidenz für TACO bei Erwachsenen beträgt < 11 % und führt zu Mortalitätsraten zwischen 5–15 % (93). Bei Kindern finden sich deutlich höhere Mortalitäten für TACO zwischen 15–30 % (52, 94). Für die Inzidenz eines TACO bei pädiatrischen Verbrennungspatienten im Speziellen existieren bislang keine Untersuchungen.

6.2.4 Volumenverhältnis der Transfusionen

Im Falle der Patienten der vorliegenden Studie wurde bei 18 der erfolgten Transfusionen sowohl Erythrozytenkonzentrate als auch Fresh Frozen Plasma appliziert. In 11 von 18 Fällen wurden Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma im Verhältnis 1:1 transfundiert (1,02 ±0,36). In einem Fall im Verhältnis 2:1.

Für Patienten mit schwerem akuten Blutverlust wird in den Leitlinien der BÄK 2020 ein Volumenverhältnis von (EK/FFP) 1:1 bis 2:1 als sinnvoll erachtet (Evidenzgrad 1C) (vgl. Kapitel 4.4.4.1 der Leitlinie (29)). Diese Empfehlung wird jedoch nicht explizit für Kinder ausgesprochen. Die Leitlinien der BÄK 2014 thematisieren das Transfusionsverhältnis nicht. Die Richtlinien der ASA, welche sich jedoch nur auf Patienten > 35 kg beziehen, befürworten für den Fall einer Massentransfusion ebenso ein hohes EK/FFP-Verhältnis von 1:1 (95). Im Falle einer unkontrollierten Massenblutung bei erwachsenen Patienten empfiehlt die Leitlinie der ESA zur Therapie eines erworbenen Mangels an Gerinnungsfaktoren die Berücksichtigung eines verhältnisgesteuerten Transfusionsprotokolls (Erythrozytenkonzentrate/Plasma/Thrombozytenkonzentrate) (30).

Als Therapieindikation für Plasma nennen die Leitlinien der BÄK 2014, wenn die Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei komplexen Koagulopathien wegen Massivblutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen ersetzt oder angehoben werden müssen. Für eine effiziente Therapie mit Plasma wird als Voraussetzung unter anderem auf die Festlegung geeigneter Transfusionsintervalle hingewiesen (83).

In der Therapie massiver Hämorrhagien bei erwachsenen Traumapatienten können 1:1 EK:FFP Transfusionsregime im Vergleich zu anderen Volumenverhältnissen das Outcome verbessern (96, 97). Für pädiatrische Patienten existieren diesbezüglich wenige Daten (98, 99). Die Arbeit von Tejiram et al. konnte belegen, dass eine 1:1 (EK:FFP) Transfusionsstrategie im Vergleich zu einem 4:1 Verhältnis und damit insbesondere der verstärkte Gebrauch von FFP keine signifikanten Unterschiede für das Outcome von Kindern mit Verbrennungen zeigt (82). Vorhergehende Studien an Kindern zeigten differierende Ergebnisse (41, 100). Der Unterschied zu diesen Arbeiten besteht darin, dass bei Tejiram et al. keine TK transfundiert wurden, sondern ausschließlich EK und FFP. Thrombozytenkonzentrate sind mit höheren Komplikationsraten als die andere Blutprodukte assoziiert (6, 8). Dies könnte einen Grund für die unterschiedlichen Resultate darstellen. Kein Kind des Kollektivs der hier vorliegenden Arbeit erhielt Thrombozytenkonzentrate. Ebenfalls anzumerken ist, dass die Szenarien der vorliegenden Studie überwiegend keine Massentransfusionen darstellten. Explizit für Patienten mit Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie wird in den Leitlinien der BÄK 2014 auf die fehlenden Indikationen für therapeutisches Plasma hingewiesen (Vgl. 4.4.4.7 (83)).

Die Koagulopathie des brandverletzten Kindes ist ein vielschichtiges Thema, das zukünftig weitere Aufmerksamkeit verdient. Algorithmen zur Prävention von Massentransfusion und für den Fall der Notwendigkeit die Erstellung von Massentransfusionsprotokollen für brandverletzte Kinder könnten hilfreiche Aspekte darstellen.

6.2.5 Kriterien zur Indikationsstellung einer Transfusion

In der vorliegenden Arbeit war die häufigste dokumentierte Indikation mit 35,5 % ein Hb-Abfall, in 6,5 % der Fälle war der Blutverlust als Indikation angegeben. Bei 6 bzw. 4 Transfusionen ließ die Dokumentation zusätzlich zum Hb-Abfall einen weiteren Transfusionstrigger in Form einer Kreislaufinstabilität (Hypotonie bzw. Tachykardie) erkennen. Betrachtet man die ausgewerteten Effekte der durchgeführten Bluttransfusionen auf verschiedene Messgrößen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Hb-Wert), rechtfertigt dies die Verwendung dieser Parameter als Transfusionstrigger. Es zeigen sich signifikante Veränderungen im Hb-Wert und auch im Herzfrequenz-Wert zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Transfusion ($p < 0,001$ und $p < 0,017$). Auch in beiden Blutdruckwerten (RR systolisch und RR diastolisch) zeigt sich eine signifikante Veränderung zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Transfusion ($p < 0,001$ und $p < 0,004$).

Eine Indikationsstellung zur Bluttransfusion sollte evidenzbasiert und leitliniengerecht erfolgen. Einige Leitlinien implementieren Hb-Grenzwerte und das Vorliegen von Transfusionstriggern als Grundlage der Indikation. So betont die BÄK in ihren Leitlinien von 2014 und 2020 die Bedeutung physiologischer Transfusionstrigger (Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe, EKG-Veränderungen, Anstieg der Sauerstoffextraktion $> 50\%$, gemischtvenöse Sättigung $< 50\%$, neue Wandbewegungsstörungen im Echokardiogramm, Abfall der Sauerstoffaufnahme $> 10\%$ des Ausgangswertes, Laktatanstieg) (29, 83). Die kanadischen Handlungsempfehlungen aus dem Jahre 2017 benennen die einzelnen Trigger zwar nicht direkt, sie sehen bei pädiatrischen Patienten im Alter von über 4 Monaten jedoch eine Transfusion bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl mit Symptomen einer Anämie als indiziert (85). Bezüglich Neugeborenen werden jene Symptome genauer benannt (Apnoe, Bradykardie, Tachykardie, unzureichende Gewichtszunahme). Auch die australischen Handlungsempfehlungen weisen darauf hin, dass es von großer Wichtigkeit ist, die Hämoglobingrenzwerte stets im Kontext der klinischen Symptomatik zu beurteilen (28). Diese Tatsache spiegelt sich auch in den hier vorliegenden Ergebnissen bezüglich des Transfusionsverhaltens wider. Insgesamt war die Dokumentation der Indikation, welche zur Transfusionsentscheidung geführt hat, nicht in allen Fällen klar abgrenzbar. Wie bereits betont, liegt der Indikationsstellung zur Transfusion ein multivariates Entscheidungsmodell zu Grunde und ist für jeden einzelnen Patienten in jeder klinischen Situation individuell zu bewerten (35–37). Im Falle von Normovolämie und unauffälliger Hämodynamik ist ein niedriger Hb-Wert allein kein ausreichendes Transfusionskriterium (35). Hingegen ist bei aktiver Blutung mit Hypoxie sowie im hämorrhagischen Schock die rechtzeitige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten lebenserhaltend. Weitere, vor allem randomisiert kontrollierte Studien, sollten die Bedeutung der benannten Transfusionstrigger analysieren. Die Relevanz jener Faktoren wird in bereits durchgeführten Evaluationsstudien zur Transfusionspraxis deutlich (43, 45, 46).

In der Arbeit von Jouffroy et al. benannten die Studienteilnehmer als weitere Faktoren, welche neben dem Hämoglobinwert die Entscheidung zur Transfusion beeinflussten, das Patientenalter (79 %), die klinische Toleranz der Anämie (99 %), medizinische Grundkonstitution (95 %), hämodynamische Instabilität (89 %), Gerinnungsstörung (86 %) und Sepsis (79 %) (45). Guillen et al. analysierten mittels einer internationalen Umfrage das Transfusionsverhalten bei Frühgeborenen (46). Die teilnehmenden Neonatologen sollten Parameter angeben, welche neben dem Hämoglobinwert Auswirkungen auf ihre Entscheidung zur Transfusion hatten. Hier wurden Gestationsalter, postnatales Alter, Sauerstoffbedarf, respiratorische Unterstützung, Retikulozytenzahl und Inotropikabedarf erwähnt. Die Ergebnisse jener Studie zeigen, dass je nach behandeltem Patientenkollektiv, in diesem Fall die spezielle Gruppe der Frühgeborenen, besondere Transfusionstrigger berücksichtigt werden. Im gleichen Sinne sollten zukünftige Untersuchungen an brandverletzten Kinder diesen Aspekt inkludieren.

6.2.6 Hämoglobintrigger im Vergleich

In der vorliegenden Studie lag der Hämoglobinwert vor Transfusion im Median bei 8,0 g/dl (6,3–11,3). Der minimale Hb-Wert aller analysierten Kinder, der während des gesamten Aufenthaltes erfasst wurde, lag im Mittel bei $9,8 \pm 1,9$ (Min 6,3; Max 13,8; Median 9,6) und damit unter dem altersbezogenen Normbereich. Es konnte ein signifikanter Unterschied der mittleren minimalen Hb-Werte von nicht Transfundierte (10,7 g/dl) und Transfundierte (8,0 g/dl) dargestellt werden ($p < 0,001$). Der Hb-Wert vor der Transfusion lag bei stabilen Kindern höher (Median 8,4 g/dl) als bei nicht stabilen Kindern (Median 7,9 g/dl). Ein signifikanter Unterschied zwischen den transfundierten stabilen und instabilen Kindern zeigt sich hier nicht (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,343$).

Das jüngste Kind des zugrunde liegenden Patientenkollektivs war 9 Monate alt. Somit wurde der Vergleich mit den Leitlinien der BÄK 2014 lediglich mit dem Part, der die Kinder älter als 4 Monate betrifft, vorgenommen. Bei Kindern dieser Altersgruppe mit akutem Blutverlust empfiehlt die BÄK bei kreislaufstabilen Patienten als Grenzwert zur Transfusionsnotwendigkeit eine Hämoglobinkonzentration von 6–7 g/dl. Liegt eine instabile Kreislaufsituation vor, wird der Grenzwert mit 10 g/dl benannt.

Hierzu sollte angemerkt werden, dass in den Leitlinien der Begriff Kreislaufstabilität/-instabilität nicht näher anhand von apparativen oder klinischen Parametern definiert wird. Um die Studienteilnehmer den beiden Kategorien „stabile“ und „instabile Kreislaufsituation“ zuordnen zu können, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Einteilung der Patienten anhand von in der Fachliteratur beschriebenen altersbezogenen Grenzwerten für den systolischen Blutdruck und den mittleren arteriellen Druck. Teile der Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden 2021 in einer wissenschaftlichen Veröffentlichung verwertet. Hier erfolgte die Einteilung

der stabilen und instabilen Kinder im Vergleich zu den Leitlinien der BÄK ausschließlich anhand einer nicht vorhandenen oder vorhandenen Katecholaminpflichtigkeit (101). Damit unterscheiden sich die Analysen zur Leitliniengerechtigkeit in geringem Maße.

In der hier vorliegenden Arbeit stimmte die Entscheidung, nicht zu transfundieren, zu einem Großteil (53 von 60 Kindern, 88 %) mit den Richtlinien der Bundesärztekammer überein. Die Entscheidung zur Transfusion war mit den deutschen Richtlinien der BÄK 2014 in Relation gesetzt bei nur bei 55 % (17 von 31 Kindern) gerechtfertigt. Alle stabilen Kinder, die eine Transfusion erhielten, ($n = 12$, 39 % aller Transfusionen) wiesen einen Hb-Wert > 6 g/dl auf und wurden somit gänzlich mit zu liberaler Transfusionsstrategie therapiert. Unter den instabilen Kindern, die eine Transfusion erhielten, wurde bei $n = 2$ (6 % aller Transfusionen) ein Hb-Wert > 10 g/dl erfasst. Somit war die Entscheidung zu transfundieren in $39 \% + 6 \% = 45 \%$ zu liberal gefällt. Dementsprechend erfolgte der eindeutige Hauptanteil der zu liberal applizierten Transfusionen bei stabilen Kindern, was unter anderem durch den sehr restriktiv angesetzten Hb-Wert von 6 g/dl bedingt sein könnte. Zudem könnte eine nicht ausreichende Kenntnis der Anwender bezüglich der Maßgaben verfügbarer Handlungsempfehlungen ursächlich sein.

Die übrigen zum Zeitpunkt des Promotionsprojekts gültigen Leitlinien, welche Bezug auf pädiatrische Patienten nehmen, empfehlen ebenfalls eine evidenzbasierte Indikationsstellung und ein tendenziell restriktives Transfusionsmanagement. Die ESA spricht sich bei Kindern in akuter Blutungssituation für einen Ziel-Hb von 7-9 g/dl aus. Die Canadian Blood Services postulieren, dass für Kinder über 4 Monate ab Hb < 8 g/dl eine Transfusion in Erwägung gezogen werden sollte und ab einem Hb < 7 g/dl mit Symptomen einer Anämie normalerweise indiziert ist. Auch die UK Blood Services benennen eher restriktiv einen Hb > 7 g/dl als sicher für klinisch stabile Kinder. Das „UK National Comparative Audit of the Use of Red Cells in Neonates and Children 2010“ belegte, dass 74 % der transfundierten Kinder ein Erythrozytenkonzentrat bei Klinikaufnahme erhielten, was die Folgerung zulässt, dass einige Transfusionen vermeidbar gewesen wären. Die Autoren der National Blood Authority Australia erachten eine Erythrozytentransfusion ab einem Hb < 7 g/dl häufig als angemessen. Zusammenfassend sind die unteren Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion bei den vorgestellten Leitlinien im Vergleich zu denen der BÄK etwas liberaler angesetzt. Insofern ist der Vergleich mit den deutschen Leitlinien für stabile Kinder als besonders ambitioniert zu bewerten.

Die Hämoglobinschwellenwerte zur Transfusion in den vorgestellten Studien an brandverletzten Kindern bewegten sich zwischen 7 bis 10 g/dl.

In der Arbeit von Palmieri et al. 2007 lag der Hb vor Transfusion in der liberalen Gruppe intraoperativ bei 9,6 g/dl und postoperativ bei 9,1 g/dl, in der restriktiven Gruppe intraoperativ bei 8,8 g/dl und postoperativ auf ICU bei 7,3 g/dl (41). Der mittlere Hb-Wert vor Transfusion betrug bei Kilyewala et al. 8,2 g/dl (70). Bei Voigt et al. wurden die Kinder in der pre-protocol-change-

Gruppe ab einem Hb von 10 g/dl und in der post-change-Gruppe ab 7 g/dl transfundiert (81). Die Hämoglobingrenzwerte betragen in der Studie von Tejiram et al. 9 g/dl vs. 9,2 g/dl in beiden Gruppen (82). Bei Jeschke et al. erfolgte die Transfusion ab einem Hb \leq 8 g/dl (79). Die Studien konnten belegen, dass im Vergleich ein restriktives Prozedere bei Patienten mit Verbrennungsverletzungen keinen Nachteil darstellt.

Mit dem Blick auf internationale Studien zur Transfusionspraxis bei Kindern präsentieren sich die angewandten Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion in einer immensen Bandbreite mit Werten von 6,0 bis 13,0 g/dl (43, 45). Dies steht im Gegensatz zu den konsistenten Angaben in verfügbaren Handlungsempfehlungen und Studien an Kindern, welche suggerieren, dass ein restriktives Transfusionsverhalten als sicher zu bewerten ist (37, 41, 48, 50, 51, 81).

Handlungsdifferenzen zeigen sich auch im Vergleich von Kindern unterschiedlichen Alters. Wittenmeier et al. fanden einen minimalen medianen Hb-Grenzwert von 6 g/dl für einen 16 Jahre alten Patienten und einen maximalen für ein Frühgeborenes mit einem Wert von 10 g/dl. Ähnliche Unterschiede ergaben sich bei Wittenmeier et al. für Neugeborene (+ 1 g/dl) oder Frühgeborene (+ 2 g/dl) ($p < 0,001$) (40). Lediglich 16 % der Umfrageteilnehmer in der Arbeit von Wittenmeier et al. gaben Kenntnisse bezüglich einer Leitlinie an, welche Transfusionsempfehlungen für Kinder implementiert. Diese Ergebnisse decken sich mit einer internationalen Umfrage aus dem Jahre 2012, welche das Transfusionsverhalten bei Frühgeborenen untersuchte (46). Bei Jouffroy et al. gaben 89 % der befragten Studienteilnehmer an, den Hämoglobinwert vor der Transfusion zu messen (45). Dies unterstreicht die Tatsache, dass der Hämoglobinwert ubiquitär als wichtiger Transfusionstrigger angewendet wird.

Die Ergebnisse des Vergleiches des Transfusionsverhaltens bei brandverletzten Kindern an der Universitätsmedizin Mainz mit den Leitlinien der Bundesärztekammer sowie die in verschiedenen Studien belegten heterogenen klinischen Abläufe und verbreitete Unkenntnis bezüglich Leitlinien für pädiatrische Patienten sprechen für einen Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien und Überarbeitung gültiger Leitlinien.

6.3 Bewertung und Schlussfolgerung

Abschließend lässt die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit durchgeführte retrospektive Analyse den Schluss zu, dass das Transfusionsverhalten bei den untersuchten pädiatrischen Patienten mit Verbrennungsverletzungen liberaler als empfohlen praktiziert wird. Dies ist von besonderer Bedeutung, da diese Patientengruppe durch die Anwendung einer restriktiven Transfusionspraxis besonders profitieren kann, da das Risiko der Immunsuppression durch die Verbrennungsverletzung erhöht ist. (79).

Als retrospektive Beobachtungsstudie ergeben sich jedoch für unsere Arbeit Limitationen, da gegebenenfalls Störfaktoren nicht erkannt oder ausgeschlossen werden können. Zum Beispiel können retrospektiv Indikationen nicht immer stringent nachvollzogen werden. Unterschiede zwischen transfundierten und nicht transfundierten Patienten müssen ebenfalls mit Vorsicht interpretiert werden. Es ist wichtig, das Studiendesign und das Verzerrungspotenzial (z. B. durch die Indikation zur Transfusion) zu berücksichtigen, da diese die Resultate beeinflussen können. Retrospektive Studien sind ausgezeichnet geeignet, um Hypothesen zu erstellen, die dann in randomisiert kontrollierten Studien getestet werden können. Da eine Randomisierung bei retrospektiven Studien jedoch nicht umsetzbar ist, sind diese anfällig für systematische Fehler (Bias) und eine Vielfalt an Störfaktoren, die mit der Exposition und ebenso mit dem Outcome assoziiert sind (Confounder). Bei der Interpretation der Ergebnisse retrospektiver Studien ist daher Vorsicht geboten, wenn Patientenpopulationen untersucht werden, in denen möglicherweise Störfaktoren vorliegen. Es kann lediglich eine statistische Assoziation zwischen der Exposition, z. B. der Transfusion, und dem Outcome, z. B. der Verweildauer, festgestellt werden. In diesem Zusammenhang ist das sogenannte „confounding by indication“ zu betonen. Dieses kommt beispielsweise zum Tragen, wenn die Indikation für eine Therapie auch Einfluss auf das Outcome nimmt. So erhalten Patienten mit Vorerkrankungen und schweren Verläufen möglicherweise eher eine Bluttransfusion als Patienten ohne Vorerkrankungen. Statistisch scheint dann die Bluttransfusion mit einem schlechteren Outcome im Zusammenhang zu stehen. Einige Arbeiten zu Effekten einer Transfusion identifizierten bei einem retrospektivem Studiendesign eine Anfälligkeit für einen Bias durch Confounding (63, 79). Aufgrund des beschriebenen Verzerrungspotenzials wurden in dem vorliegenden Promotionsprojekt diese Zusammenhänge nicht als primäre Themen bearbeitet, sondern der Vergleich mit den Leitlinien der BÄK. Dadurch konnte die Gefahr des „confounding by indication“ limitiert werden. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit limitiert waren und aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine weitere Charakterisierung der Patienten über die erfassten Daten hinaus möglich war. Zudem wurden die Daten ausschließlich an einer einzigen Einrichtung rekrutiert. Somit ist die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Populationen nur begrenzt möglich.

Die Stärke der Studie stellt die Präsentation der aktuellen klinischen Praxis des Transfusionsverhaltens in dieser speziellen Patientengruppe von Verbrennungsoptionen komparativ zu gültigen Leitlinien dar. Auch die Untersuchung des Zusammenhangs der Verbrennungsausdehnung und der Transfusion für alle Verbrennungsflächen erfolgte bislang für pädiatrische Patienten nicht. Eine konkrete Analyse der Transfusionszeitpunkte, der Transfusionsvolumina, sowie der Volumenverhältnisse von EK/FFP, der Bereitstellungspraxis für die Blutprodukte, Transfusionstrigger und insbesondere der Hämoglobingrenzwerte zur Transfusion im direkten

Vergleich zu den Leitlinien der BÄK für das Kollektiv brandverletzter Kinder wurde nach unserer Kenntnis erstmalig durchgeführt. In anderen Studien wird eine mögliche Relevanz angesprochen, jedoch nicht mit den Vorgaben gültiger Leitlinien ins Verhältnis gesetzt untersucht, sodass dieser Zusammenhang erstmals genauer beleuchtet wurde. Die Prinzipien des Patient Blood Management wurden in der Analyse der hier vorliegenden Studie, trotz bestehender Handlungsempfehlungen auch für pädiatrische Patienten, unzureichend umgesetzt.

Die detaillierte Analyse der Transfusionspraxis dieser Arbeit kann als Grundlage zur Erstellung prospektiver Studien sowie auch spezifischer Leitlinien für die Transfusion bei Kindern mit Verbrennungen dienen.

7 Zusammenfassung

Das Konzept des „Patient Blood Managements“ fordert einen rationalen und restriktiven Umgang mit Bluttransfusionen auch bei Kindern.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die perioperative Transfusionspraxis bei brandverletzten Kindern untersucht, eine Patientengruppe, für die wenige aussagekräftige Daten existieren. Da dieses Kollektiv durch die Physiologie der Verbrennungsverletzung immunsupprimiert ist und jede Bluttransfusion unweigerlich einen Effekt auf das Immunsystem hat, können insbesondere diese Kinder von einem restriktiven Transfusionsverhalten profitieren. Ziel der Arbeit war es, einen Vergleich mit den evidenzbasierten Leitlinien der Bundesärztekammer und dem Transfusionsmanagement in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz durchzuführen.

Das jüngste Kind der Studie war 9 Monate, das älteste Kind 101 Monate alt (Median 21,0). Von 138 Patienten waren 83 (60,1 %) männlich und 55 (39,9 %) weiblich. 60,9 % wiesen keine Vorerkrankungen auf. Die Verbrennungsfläche aller Patienten lag im Median bei 15 %. Von den 138 über eine Zeitspanne von fünf Jahren operierten Kindern mit Verbrennungsverletzungen erhielten 31 Patienten eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, 18 dieser Kinder zusätzlich eine Transfusion mit FFP. Der Großteil der Transfusionen (26 von 31) wurde intraoperativ durchgeführt. Die restlichen 5 Transfusionen prä- und postoperativ. Von präoperativ angeforderten Blutkonserven wurden lediglich 40,9 % auch transfundiert, die C/T-Ratio betrug 2,44. In 19 % der Fälle wurde eine Bluttransfusion durchgeführt, obwohl präoperativ keine Blutprodukte bereitgestellt wurden. Das transfundierte Erythrozytenkonzentratvolumen lag im Mittel bei 297,3 ml (50–2000, Median 200), das transfundierte FFP-Volumen bei 422,2 ml (60–2500, Median 250). Die gewichtsbezogene Transfusionsmenge für Erythrozytenkonzentrate lag im Mittel bei 18,6 ml/kgKG (4,2–66,7, Median 13,6), für FFP bei 23,2 ml/kgKG (6,0–83,3, Median 21,0). Die Transfusion hatte einen signifikanten Effekt auf den Hb-Wert (Hb vor vs. nach Transfusion 8,0 vs. 9,8 g/dl; $p > 0,001$), den systolischen Blutdruck (80 vs. 93 mmHg; $p < 0,001$) und die Herzfrequenz (125 vs. 120/min; $p = 0,017$). Die mittlere minimale Hämoglobinkonzentration bei nicht transfundierten Patienten lag bei 10,7 g/dl und bei transfundierten Patienten bei 8 g/dl ($p < 0,001$). Bei 91 der Kinder konnte ein minimaler Hb-Wert erfasst und somit mit den Vorgaben der Transfusionsrichtlinien der BÄK verglichen werden. Das Transfusionsverhalten war im Vergleich zu den geltenden deutschen BÄK-Leitlinien zu einem großen Teil zu liberal (45 %). Die Richtlinien der Bundesärztekammer Deutschland zur Bluttransfusion empfehlen für Kinder ab 4 Monaten mit aktiver Blutung einen Hämoglobingrenzwert von 6 bis 7 g/dl (wenn stabil) und 10 g/dl (wenn instabil). In der hier vorliegenden Arbeit stimmte die Entscheidung, nicht zu transfundieren, überwiegend (53 von 60 Kindern, 88 %)

mit den Leitlinien der Bundesärztekammer überein. Die Entscheidung zur Transfusion war mit den deutschen Richtlinien in Relation gesetzt bei nur bei 55 % (17 von 31 Kindern) gerechtfertigt. Der Hauptanteil der laut Leitlinie der Bundesärztekammer nicht indizierten Transfusionen wurde bei stabilen Patienten durchgeführt, was unter anderem an dem strikt restriktiven Hämoglobingrenzwert von 6 g/dl liegen kann.

Vorangegangene Publikationen zeigen, dass eine restriktive Transfusionsstrategie für ein pädiatrisches Patientenkontinuum sicher ist und gegenüber einem liberalen Ansatz sogar zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität beitragen kann (37, 48, 50). Hieraus resultierend empfehlen die gültigen Leitlinien ein restriktives Prozedere. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei den untersuchten Kindern mit Verbrennungen die Leitlinien unzureichend umgesetzt wurden. Es wurde überwiegend zu liberal transfundiert. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass die Leitlinien der Bundesärztekammer bislang nicht ausreichend in Form einer evidenzbasierten restriktiven Transfusionspraxis bei pädiatrischen Verbrennungspatienten umgesetzt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Benedum J. Die Entwicklung der Bluttransfusion. In: Mueller-Eckhardt C, editor. Transfusionsmedizin: Grundlagen · Therapie · Methodik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1988. p. 2-20.
2. Landois L. Die Transfusion des Blutes. Versuch einer physiologischen Begründung nach eigenen Experimental-Untersuchungen : mit Berücksichtigung der Geschichte, der Indicationen, der operativen Technik und der Statistik 1875.
3. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. 1900;27:357-62
4. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanzbericht des PEI 2020 [13.09.2022]. Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/haemovigilanz-node.html>.
5. Blajchman MA, Goldman M. Bacterial contamination of platelet concentrates: incidence, significance, and prevention. Seminars in hematology. 2001;38:20-6.
6. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. Transfusion. 2007;47(4):644-52.
7. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention 2018 [updated Oct 27 PMC6204059]. 2018/10/28:[271].
8. Narayan S, Poles D. et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2021 Annual SHOT Report 2022.
9. Lippi G, Plebani M. Identification errors in the blood transfusion laboratory: a still relevant issue for patient safety. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. 2011;44(2):231-3.
10. World Health Organization. The Clinical use of blood : handbook. Geneva 2001.
11. Paul-Ehrlich-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen 2021 [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=19153110&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=688&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
12. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, Cohen H. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. Br J Haematol. 2008;141(1):73-9.
13. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. J Trauma. 2003;54(5):908-14.
14. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;311(13):1317-26.

15. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesthesia and analgesia*. 1996;82(1):187-204.
16. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther*. 2002;9(5):389-95.
17. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion*. 2017;57(1):195-206.
18. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. *Transfusion medicine reviews*. 2011;25(2):89-101.
19. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet*. 2013;381(9880):1855-65.
20. Spahn DR. Patient Blood Management: Success and Potential in the Future. *Ann Surg*. 2016;264(2):212-3.
21. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg*. 2016;264(2):203-11.
22. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, Klein AA, Muñoz M, Murphy MF, et al. Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management. *Perioperative medicine (London, England)*. 2017;6:5.
23. Meybohm P, Schmitz-Rixen T, Steinbicker A, Schwenk W, Zacharowski K. The patient blood management concept : Joint recommendation of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery. *Chirurg*. 2017;88(10):867-70.
24. Olivier RMR, Fischer L, Steinbicker AU. Patient blood management : Medical concept for increasing patient safety. *Der Anaesthesist*. 2020;69(1):55-71.
25. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach 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.
26. Oehlschläger M. Patient blood management as a medical standard –in the light of legislation and jurisdiction. *AnästH Intensivmed*. 2019; 60: 572.
27. World Health Organization. Availability, safety and quality of blood products (WHA63.12) 2010 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHA63.12>].
28. National Blood Authority . Patient Blood Management Guidelines: Module 6 – Neonatal and Paediatrics, (2016).
29. BÄK. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020.
30. 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. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(6):332-95.

31. United Kingdom Blood Services. 5th Handbook of Transfusion Medicine uk2013.
32. National Health Service UK. Patient Blood Management. An evidence-based approach to patient care 2014 [Available from: <https://hospital.blood.co.uk/patient-services/patient-blood-management/>].
33. Vaglio S, Gentili S, Marano G, Pupella S, Rafanelli D, Biancofiore G, et al. The Italian Regulatory Guidelines for the implementation of Patient Blood Management. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2017;15(4):325-8.
34. Wittenmeier E, Goeters C, Becke K. Patient blood management: Does the approach also make sense in children? *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2016;51(5):296-306.
35. Barcelona SL, Thompson AA, Cote CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. *Paediatric anaesthesia* 2005. p. 814-30.
36. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
37. de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):2011-9.
38. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Ducruet T, Lacroix J. Survey on stated transfusion practices in PICUs*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(5):409-16.
39. Stey AM, Vinocur CD, Moss RL, Hall BL, Cohen ME, Kraemer K, et al. Variation in intraoperative and postoperative red blood cell transfusion in pediatric surgery. *Transfusion*. 2016;56(3):666-72.
40. Wittenmeier E, Troeber C, Zier U, Schmidtman I, Pirlich N, Becke K, et al. Red blood cell transfusion in perioperative pediatric anesthesia: a survey of current practice in Germany. *Transfusion*. 2018;58(7):1597-605.
41. Palmieri TL, Lee T, O'Mara MS, Greenhalgh DG. Effects of a restrictive blood transfusion policy on outcomes in children with burn injury. *J Burn Care Res*. 2007;28(1):65-70.
42. Bundesregierung. Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169). Deutschland 1998.
43. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, Infante-Rivard C, Hume H, Toledano BJ, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2002;3(4):335-40.

44. New HV, Grant-Casey J, Lowe D, Kelleher A, Hennem S, Stanworth SJ. Red blood cell transfusion practice in children: current status and areas for improvement? A study of the use of red blood cell transfusions in children and infants. *Transfusion*. 2014;54(1):119-27.
45. Jouffroy R, Baugnon T, Carli P, Orliaguet G. A survey of blood transfusion practice in French-speaking pediatric anesthesiologists. *Paediatric anaesthesia*. 2011;21(4):385-93.
46. Guillen U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Seminars in perinatology*. 2012/07/24 ed2012. p. 244-7.
47. Nellis ME, Goel R, Hendrickson JE, Birch R, Patel RM, Karafin MS, et al. Transfusion practices in a large cohort of hospitalized children. *Transfusion*. 2021;61(7):2042-53.
48. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
49. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301-7.
50. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2639-51.
51. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(6):560-70.
52. Lavoie J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. *Paediatric anaesthesia* 2011. p. 14-24.
53. Renaudier P, Rebibo D, Waller C, Schlanger S, Vo Mai MP, Ounnoughene N, et al. [Pulmonary complications of transfusion (TACO-TRALI)]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2009;16(2):218-32.
54. Blomberg J, Möller T, Olsson H, Anderson H, Jonsson M. Cancer morbidity in blood recipients--results of a cohort study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1993;29a(15):2101-5.
55. Hjalgrim H, Edgren G, Rostgaard K, Reilly M, Tran TN, Titlestad KE, et al. Cancer incidence in blood transfusion recipients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(24):1864-74.
56. Jagoditsch M, Pozgainer P, Klingler A, Tschmelitsch J. Impact of Blood Transfusions on Recurrence and Survival After Rectal Cancer Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2006;49(8):1116-30.
57. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. *Cancer recurrence and infection. Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(4):371-9.

58. Arbeitskreis Blut. Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz volume. 2020;63:1022--4.
59. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2016;125(1):46-61.
60. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma*. 1987;27(9):1019-24.
61. Leonard JC, Josephson CD, Luther JF, Wisniewski SR, Allen C, Chiusolo F, et al. Life-Threatening Bleeding in Children: A Prospective Observational Study. *Critical care medicine*. 2021;49(11):1943-54.
62. Neff LP, Cannon JW, Morrison JJ, Edwards MJ, Spinella PC, Borgman MA. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2015;78(1):22-8; discussion 8-9.
63. Keir A, Pal S, Trivella M, Lieberman L, Callum J, Shehata N, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2016;56(11):2773-80.
64. Rajasekaran S, Kort E, Hackbarth R, Davis AT, Sanfilippo D, Fitzgerald R, et al. Red cell transfusions as an independent risk for mortality in critically ill children. *Journal of Intensive Care*. 2016;4(1):2.
65. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1414-22.
66. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. *Burns*. 1996;22(4):255-74.
67. Ottomann C, Hartmann B. Die Pathophysiologie des Verbrennungstraumas. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2004;41:380-7.
68. Information zu Verbrennungen und Verbrühungen bei Kindern und Jugendlichen: Paulinchen e.V. - Initiative für brandverletzte Kinder; 1997 [Available from: <https://www.paulinchen.de/brandverletzt/infomaterialien/>].
69. Jester I, Jester A, Demirakca S, Waag KL. Notfallmanagement bei der Primärversorgung kindlicher Verbrennungen. *Intensivmedizin + Notfallmedizin*. 2005;42(1):60-5.
70. Kilyewala C, Alenyo R, Ssentongo R. Determinants and time to blood transfusion among thermal burn patients admitted to Mulago Hospital. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):258.
71. Staubach R, Mehlig U, Loff S. Thermische Verletzungen im Kindesalter. *Pädiatrie up2date*. 2021;16(02):123-44.
72. Herrmann B. Körperliche Misshandlung von Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2002;150(11):1324-38.
73. Thermische Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung), Behandlung S2k-Leitlinie, (2015).

74. Wallace AB. The exposure treatment of burns. *Lancet*. 1951;1(6653):501-4.
75. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1602-7.
76. Palmieri TL. Children are not little adults: blood transfusion in children with burn injury. *Burns & trauma*. 2017;5:24.
77. Housinger TA, Lang D, Warden GD. A prospective study of blood loss with excisional therapy in pediatric burn patients. *J Trauma*. 1993;34(2):262-3.
78. Neves JF, Marques A, Valente R, Barata D. Nonlethal, attenuated, transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompromised child: case report and review of the literature. *Transfusion*. 2010;50(11):2484-8.
79. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Przkora R, Pereira CT, Herndon DN. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Critical care medicine*. 2007;35(2):579-83.
80. Palmieri TL, Holmes JH, Arnold B, Peck M, Potenza B, Cochran A, et al. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion in Major Burn Injury. *Ann Surg*. 2017;266(4):595-602.
81. Voigt CD, Hundeshagen G, Malagaris I, Watson K, Obiarinze RN, Hasanpour H, et al. Effects of a restrictive blood transfusion protocol on acute pediatric burn care: Transfusion threshold in pediatric burns. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2018;85(6):1048-54.
82. Tejiram S, Sen S, Romanowski KS, Greenhalgh DG, Palmieri TL. Examining 1:1 vs. 4:1 Packed Red Blood Cell to Fresh Frozen Plasma Ratio Transfusion During Pediatric Burn Excision. *J Burn Care Res*. 2020;41(3):443-9.
83. BÄK. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, (2014).
84. S2k Leitlinie - Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen, (2021).
85. Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion. Chapter 13: Neonatal and Pediatric Transfusion, (2017).
86. National Blood Authority. Research questions for the update of the Patient Blood Management Guidelines. Australia2021 [updated 03/2021. Available from: <https://www.blood.gov.au/system/files/Research-questions-for-the-update-of-the-PBM-Guidelines-Feb2021.pdf>.
87. RKI. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)2013.
88. Haffner D, Khalil M. Hypertonie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, editors. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 485-91.
89. Spinks A, Wasiak J, Cleland H, Beben N, Macpherson AK. Ten-year epidemiological study of pediatric burns in Canada. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):482-8.
90. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D, Dgu AG. Epidemiologie des Schwerverletzten Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung. *Der Unfallchirurg*. 2000;103:355-63.

91. Lacroix J, Demaret P, Tucci M. Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Seminars in perinatology*. 2012;36(4):225-31.
92. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Current medical research and opinion*. 1996;13(8):465-78.
93. Li G, Rachmale S, Kojcic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-43.
94. Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Current opinion in anaesthesiology*. 2016;29(3):352-8.
95. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management, (2015).
96. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Niles SE, McLaughlin DF, et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S69-77; discussion S-8.
97. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007;62(1):112-9.
98. Nosanov L, Inaba K, Okoye O, Resnick S, Upperman J, Shulman I, et al. The impact of blood product ratios in massively transfused pediatric trauma patients. *American journal of surgery*. 2013;206(5):655-60.
99. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JI. A pediatric massive transfusion protocol. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(5):1273-7.
100. Church GD, Matthay MA, Liu K, Milet M, Flori HR. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2009;10(3):297-302.
101. Wittenmeier E, Katharina A, Schmidtman I, Griemert E-V, Kriege M, König T, et al. Intraoperative transfusion practice in burned children in a university hospital over four years: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiology*. 2021;21(1):118.