

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

Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobin-Bestimmung des Masimo
PRONTO® im Rahmen der präoperativen Anämie-Diagnostik von Erwachsenen
unter Berücksichtigung des Geschlechterunterschieds

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

Vorgelegt von

Yuri Paumen
aus Mörfelden-Walldorf

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 04. Juni 2025

Gewidmet meiner Frau, meinen Eltern und meinem Bruder.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
Publikation	11
1. Einleitung.....	12
1.1 Problemdarstellung.....	12
1.2 Zielsetzung.....	13
2. Literaturdiskussion	14
2.1 Grundlegende Aspekte des Patient Blood Management.....	14
2.2 Anämie	17
2.3 Präoperative Anämie	22
2.4 Anämie-Diagnostik.....	24
2.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anämie-Diagnostik und Bluttransfusion	25
2.6 Hämoglobinmessmethoden.....	28
2.6.1 Definition der Genauigkeit von Messmethoden	28
2.6.2 Genauigkeit der nicht-invasiven Messung.....	30
3. Material und Methoden.....	34
3.1 Ethikvotum	34
3.2 Studiendesign.....	34
3.3 Studienpopulation	35
3.4 Aufklärung und Dokumentation	35
3.5 Procedere.....	36
3.6 Messgerät.....	37
3.7 Statistik.....	40
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Charakteristik der Patienten und Messungen.....	41
4.2 Übereinstimmung von SpHb® und labHb bei Frauen und Männern.....	43
4.2.1 Bland-Altman-Analyse	43
4.2.2 Out of Range	45
4.2.3 RMSE.....	45
4.3 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung von SpHb® und labHb	46
4.3.1 Geschlecht.....	46

4.3.1.1 Gesamte Studienpopulation	46
4.3.2 Alter	47
4.3.2.1 Gesamte Studienpopulation	47
4.3.2.2 Männer	48
4.3.2.3 Frauen.....	49
4.3.3 Gewicht	50
4.3.3.1 Gesamte Studienpopulation	50
4.3.3.2 Männer	51
4.3.3.3 Frauen.....	52
4.3.4 Perfusions-Index.....	53
4.3.4.1 Gesamte Studienpopulation	53
4.3.4.2 Männer	54
4.3.4.3 Frauen.....	55
4.3.5 Herzfrequenz.....	56
4.3.5.1 Gesamte Studienpopulation	56
4.3.5.2 Männer	57
4.3.5.3 Frauen.....	58
4.3.6 Einfluss von Vorerkrankungen.....	59
4.3.7 Einfluss der Messmethode auf die Übereinstimmung.....	60
4.4 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Richtung des Bias	60
4.5 Test-Retest-Reliabilität	60
4.6 Anwenderfreundlichkeit des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter®	61
5. Diskussion	62
5.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	62
5.2 Charakteristika des Patientenkollektivs und der Messungen	63
5.3 Genauigkeit der nicht-invasiven Messung.....	65
5.4 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung von SpHb und labHb	68
5.5 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Richtung des Bias	71
5.6 Test-Rest Reliabilität	71
5.7 Anwenderfreundlichkeit des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter®	72
5.8 Limitationen der Studie.....	73
5.9 Zusammenfassung und Ausblick.....	74
Literaturverzeichnis.....	76

Abkürzungsverzeichnis

labHb	laboranalytisch gemessener Hb-Wert
BGAHb	mittels BGA gemessener Hb-Wert
SpHb®	mittels Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® nicht-invasiv gemessener Hb-Wert
SpCO	mittels Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® nicht-invasiv gemessener Carboxyhämoglobin-Wert
SpMET	mittels Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® nicht-invasiv gemessener Methämoglobin-Wert
PI	Perfusions-Index
PBM	Patient Blood Management
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
WHO	World Health Organization
Fe ²⁺	Eisen (II)-oxid
Fe ³⁺	Eisen (III)-oxid
DMT1	Divalenter Metallionentransporter
sTFR	löslicher Transferrinrezeptor
RES	retikuloendothelialen System
POCT	Point-of-Care Testing
BGA	Blutgasanalyse
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
K-TEP	Knietotalendoprothese
ACVB	aorto-koronarer Venen-Bypass
LOA	Limits of Agreement
SD	Standardabweichung
CI	Konfidenzintervall
RMSE	Root mean square error

OOR	Out of range
SpO2	Sauerstoffsättigung
UNr	Untersuchungsnummer
PR	Pulsfrequenz
LED	Light Emitting Diodes
SET	Signal Extraction Technology
ASA	American Society of Anesthesiology
AUC	Area under the curve
UV	Ultraviolett

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Voraussetzungen für die Implementierung eines Patient Blood Management Programms, modifiziert nach (13).....	17
Abbildung 2: Weltweite Anamieursachen. HIV „human immunodeficiency virus“, IRIDA „iron-refractory iron deficiency anemia“(1)	19
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Eisenstoffwechsels. CYBRD1 Cytochrome B Reductase 1, DMT1 „divalent metal transporter 1“, Fe ²⁺ +Ham-Eisen, Fe ³⁺ +Non-Ham-Eisen, FPN Ferroportin, HIF-2 „hypoxia inducible factor 2“, HO-1 „hemoxygenase-1“, IRP „iron regulatory protein“(1).....	21
Abbildung 4: Relativer Verlust an Erythrozyten in Abhängigkeit vom Geschlecht und des chirurgischen Eingriffs (A), und die Wahrscheinlichkeit für eine allogene Bluttransfusion bei einem endoprothetischen Eingriff an der unteren Extremität in Abhängigkeit vom Geschlecht und despräoperativen Hämoglobin-Werts (B). Hüft-TEP, Hüft-Totalendoprothese; Knie-TEP, Knie-Totalendoprothese; ACVB, Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; Hb,Hämoglobin. P<0,001. (modifiziert nach (13), Referenz Daten (30,32)	26
Abbildung 5: Pronto® Pulse CO-Oximeter® (37).....	37
Abbildung 6: Absorptionsspektrum (37).....	38
Abbildung 7: Leuchtioden und Fotodetektor (37).....	38
Abbildung 8: Masimo Rainbow SET-Parallelalgorithmen (37).....	39
Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme für Frauen, Männer und die gesamte Studienpopulation	44
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Genauigkeit	46
Abbildung 11: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (gesamte Studienpopulation)	47
Abbildung 12: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (Männer).....	48
Abbildung 13: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (Frauen)	49
Abbildung 14: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (gesamte Studienpopulation).....	50
Abbildung 15: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (Männer).....	51
Abbildung 16: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (Frauen).....	52
Abbildung 17: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (gesamte Studienpopulation).....	53
Abbildung 18: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (Männer).....	54

Abbildung 19: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (Frauen) 55

Abbildung 20: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (gesamte Studienpopulation)
..... 56

Abbildung 21: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (Männer)..... 57

Abbildung 22: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (Frauen)..... 58

Abbildung 23: Datenerhebungsbogen „Pronto for PBM“-Studie 83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messcharakteristik der Studienpopulation.....	41
Tabelle 2: Patientencharakteristik der Studienpopulation	42
Tabelle 3: Übersicht über Bias und LOA, sowie zugehörige 95% Konfidenzintervalle	45
Tabelle 4: Einfluss von Vorerkrankungen der gesamten Studienpopulation auf die Übereinstimmung von SpHb® und labHb	59
Tabelle 5: Vergleich der Messergebnisse zwischen der ersten Messung und dem Durchschnitt beider Messergebnisse	60
Tabelle 6: Faktoren assoziiert mit einem Bias.....	60
Tabelle 7: Test-Retest-Reliabilität	61

Publikation

Ein geringer Teil der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind Teil einer Veröffentlichung:

E. Wittenmeier, Y. Paumen, P. Mildenerger, J. Smetiprach, N. Pirlich, E.-V. Griemert, M. Kriege, K. Engelhard: Non-invasive haemoglobin measurement as an index test to detect pre-operative anaemia in elective surgery patients – a prospective study. *Anaesthesia*. 2021; 76(5): 647-654.

Abstract: Non-invasive haemoglobin measurement using absolute values lacks the precision to be the sole basis for the treatment of pre-operative anaemia. However, it can possibly serve as a screening test, indexing ‘anaemia’ with high sensitivity when values remain under prespecified cut-off values. Based on previous data, non-invasive haemoglobin cut-off values (146 g.l⁻¹ for women and 152 g.l⁻¹ for men) detect true anaemia with 99% sensitivity. An index test with these prespecified cut-off values was verified by prospective measurement of non-invasive and invasive haemoglobin pre-operatively in elective surgical patients. In 809 patients, this showed an estimated sensitivity (95%CI) of 98.9% (94.1–99.9%) in women and 96.4% (91.0–99.0%) in men. This saved invasive blood tests in 9% of female and 28% of male patients. In female patients, a lower non-invasive haemoglobin cut-off value (138 g.l⁻¹) would save 28% of invasive blood tests with a sensitivity of 95%. The target 99% sensitivity would be reached by non-invasive haemoglobin cut-off values of 152 g.l⁻¹ in female and 162 g.l⁻¹ in male patients, saving 3% and 9% of invasive blood tests, respectively. Bias and limits of agreement between non-invasive and laboratory haemoglobin levels were 2 and – 25 to 28 g.l⁻¹, respectively. Patient and measurement characteristics did not influence the agreement between non-invasive and laboratory haemoglobin levels. Although sensitivity was very high, the index test using prespecified cut-off values just failed to reach the target sensitivity to detect true anaemia. Nevertheless, with respect to blood-sparing effects, the use of the index test in men may be clinically useful, while an index test with a lower cut-off (132 g.l⁻¹) could be more clinically appropriate in women.

1. Einleitung

1.1 Problemdarstellung

Das Konzept Patient Blood Management wird derzeit weltweit im perioperativen Bereich angewandt. Hierbei soll multidisziplinär und patientenindividuell das Outcome des Patienten durch Diagnose und Therapie der Anämie sowie Vermeidung der Transfusion verbessert werden. Eine zentrale Rolle nimmt das rechtzeitige Erkennen und die Therapie einer präoperativ bestehenden Anämie ein. Die Diagnose einer Anämie erfordert die Bestimmung des Hämoglobin-Wertes (Hb) und erfolgt üblicherweise mittels Blutentnahme. In Rahmen der präoperativen Vorstellung in der Anästhesiesprechstunde oder chirurgischen Ambulanz liegen meist keine Laborwerte vor, sodass eine Anämie nicht erkannt werden kann. In der Regel erhalten die Patienten die Blutentnahme bei der stationären Aufnahme wenige Tage vor der Operation, wenn es bereits zu spät ist eine präoperative Anämie zu therapieren. Der aktuelle Goldstandard zur Hb-Bestimmung ist das invasive laboranalytische Verfahren (labHb). Ein weiteres invasives Verfahren ist die arterielle Blutgasanalyse (BGAHb). Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit nicht-invasiv den Hämoglobin-Wert am Patientenbett mittels des Pronto® Pulse CO-Oximeter® (Masimo Cooperation, Irvine, CA, USA) zu bestimmen. Dieses Messgerät wird mithilfe eines Sensors (Fingerclip) an einen Finger oder Zeh des Patienten angebracht und innerhalb weniger Sekunden werden die gemessenen Werte auf dem Bildschirm des Messgeräts angezeigt. Dabei misst der Sensor am Kapillarbett die Änderungen der Lichtabsorption innerhalb eines Pulszyklus nachdem Infrarotlicht und unterschiedlich sichtbares Licht entsendet wurde. Letztendlich kann hierdurch der Gesamthämoglobingehalt des arteriellen Bluts ermittelt werden (SpHb®). Die Vorteile der nicht-invasiven Hb-Bestimmung sind die nicht benötigte Blutentnahme sowie das zeitnah vorliegende Ergebnis. In Bezug zur Messgenauigkeit des Pronto® Pulse CO-Oximeter® wurden bereits vereinzelt Studien durchgeführt (6,7,8), wobei die Genauigkeit in diesen Untersuchungen nicht befriedigend war. Der Hersteller hat mittlerweile einen verbesserten Sensor (rainbow® DCI®-mini) entwickelt, welcher genauere Messungen ermöglichen soll.

1.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wird die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung im Vergleich zum invasiven laboranalytischen Verfahren in Rahmen der präoperativen Anämie-Diagnostik festgestellt. Dabei wird erfasst, ob eine Übereinstimmung zwischen dem mit der Pronto® Pulse CO-Oximeter® (Masimo Cooperation, Irvine, CA, USA) gemessenen Hb-Wert (SpHb®) und dem aus dem Patientenblut gemessenen Hb-Wert mit dem Siemens Advia 2120 (labHb, Referenzwert) bei Erwachsenen besteht. Sollte sich hierbei eine klinisch akzeptable Übereinstimmung der Messwerte ergeben, so wäre dieses Verfahren in Zukunft als Alternative zum Goldstandard im klinischen Alltag einsetzbar. Eine Blutentnahme könnte dadurch sowohl dem Patienten als auch der Klinik „erspart“ bleiben. Als ein besonderer Schwerpunkt in dieser Arbeit sollen der Einfluss patientenbezogener Faktoren wie Geschlecht, Gewicht, ASA-Status, Perfusions-Index (PI), sowie der Einfluss von Vorerkrankungen auf die Messgenauigkeit bestimmt werden.

2. Literaturdiskussion

2.1 Grundlegende Aspekte des Patient Blood Management

Das Patient Blood Management ist ein patientenorientiertes, multidisziplinäres und evidenzbasiertes Behandlungskonzept. Die Ziele dieses Behandlungskonzepts sind die präoperative Diagnose und Optimierung eines Defizits des Erythrozytenvolumens und weiterer essenzieller Substanzen der Erythropoese, sowie die perioperative Minimierung des Blutverlusts und die gezielte Verabreichung zellulärer und nichtzellulärer Blutprodukte unter Erhöhung und Ausschöpfung der Anämietoleranz (1,2). Nachdem sich in den letzten Jahren vermehrt Hinweise (3) darstellten, dass die Erythrozytentransfusion bei schwer erkrankten Patienten mit kardiopulmonalen, metabolischen und immunologischen Erkrankungen als einen eigenständigen Risikofaktor hinsichtlich erhöhter Morbidität und Mortalität gewertet werden konnte, wurde vermehrt der möglicherweise lebensrettende Effekt einer Bluttransfusion kritisch analysiert (4, 74, 75, 76, 77). Aus diesen Überlegungen heraus wurden zunehmend Konzepte gefordert und entwickelt, welche durch konsequente Vermeidung bekannter und unbekannter Transfusionsrisiken und durch die Einsparung von Blutprodukten, insbesondere im Hinblick auf die zunehmenden Kosten des Gesundheitssystems, eine auf den jeweiligen Patienten individualisierte Beeinflussung des Erythrozytenvolumens ermöglichen sollte. Daraufhin wurden hierzu eine Vielzahl von Übersichten veröffentlicht; als Beispiel kann auf die Übersicht von Goodnough et al. hingewiesen werden (5). Im Zuge dieser Entwicklung, findet in Deutschland seit 2013 ein stetiges Umdenken statt hinsichtlich des Umgangs mit Blutprodukten und der Diagnostik und Therapie der perioperativen Anämie und Blutgerinnungsstörung. Es folgten über mehrere Jahre hinweg eine zunehmende Implementierung des Konzepts Patient Blood Management (PBM) in einigen Kliniken, v.a. Universitätskliniken in Deutschland, um eine bestmögliche und evidenzbasierte Versorgung der Patienten zu ermöglichen.

Das Konzept Patient Blood Management beruht im Wesentlichen auf drei Säulen:

1. Diagnostik und Optimierung des Erythrozytenvolumens
2. Minimierung von iatrogener Blutung und Blutverlust
3. Ausschöpfung der individuellen, physiologischen Anämietoleranz

Unter dem Aspekt dieser drei Säulen, kann die Situation eines Patienten analysiert und entsprechend dem zeitlichen Kontext weiter in drei zeitliche Stadien (prä-, intra- und postoperativ) unterteilt werden (9). Im Vergleich zur früheren Praxis werden in den aktuellen Leitlinien enge Indikationsgrenzen zur Anwendung Blutprodukten angesetzt (10). Als Begründung werden Level Ia-Evidenzen aufgeführt, in welche ein restriktives Transfusionsregime mit einem Transfusionstrigger von einer Hämoglobin (Hb)-Konzentration von 7-8 g/dl gegenüber einem liberalen Transfusionsregime keine Nachteile besitzt. Herbert et al. publizierten 1999 die erste Studie, welche prospektiv, randomisiert und multizentrisch ein liberales Transfusionsregime mit einem restriktiven bei Patienten auf Intensivstationen verglich. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass ein restriktiver Transfusionstrigger von 7 g/dl mit Erhalt der Hämoglobin-Konzentration bei 7 – 9 g/dl gegenüber einem liberalen Transfusionstrigger von 10 g/dl mit Erhalt der Hämoglobin-Konzentration bei 10 - 12 g/dl zu keinen Nachteilen bei den Patienten führten. (48). Ein Jahr davor hatten Carson et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 8787 Patienten über 60 Jahre, welche sich einem operativen Eingriff bei Hüftfraktur unterzogen, festgestellt, dass die Transfusion bei 8 g/dl keine Vorteile gegenüber einer nicht durchgeführten Transfusion bei 8 g/dl erbrachte (49). Diese Studien führten zu weiteren Untersuchungen hinsichtlich evidenzbasierter Transfusionsrigger (50,51). Durch konsequente Umsetzung dieser Evidenzen konnte in der in diesem Kontext häufig zitierten „Real-World-Studie“ mit über 600.000 Patienten in Australien nach Implementierung eines PBM-Programms, eine Reduktion aller Transfusionen um 40% und eine signifikante Verbesserung der Krankenhausmortalität und Krankheitsverläufe ermöglicht werden (11). Carson et al. publizierten 2019 die Indikationen zur Transfusion von Blutprodukten und die Grenzen der „Red-blood cell“ (RBC)-Transfusion (12).

Von Relevanz bei der Gabe von Blutprodukten sind:

- die Prätransfusionstestung,
- administrative Aspekte (wie Lagerung, Verarbeitung, Modifikation und Aufteilung sowie die Infusion von Blutprodukten an sich),
- pädiatrische Indikationen,
- chirurgische und anästhesiologisch relevante Verfahren (wie die Eigenblutspende und die Sammlung von Blut zur Retransfusion von aufbereiteten roten Blutkörperchen),

- Trauma oder Massentransfusion und
- die Transfusionsindikationen bei hämatologischen Erkrankungen (wie beispielsweise bei Sichelzellanämie und Thalassämie).

Im Allgemeinen gilt derzeit eine Hb-Konzentration von 7-8 g/dl als Transfusionstrigger. Zurzeit existieren nur wenige Ausnahmen, welche dazu führen können, höhere Hb-Konzentrationen als Transfusionstrigger zu akzeptieren (10):

- Bei Vorliegen eines symptomatischen Patienten mit einer anämischen Hypoxämie, kann der Hb-Wert durch eine Transfusion erhöht werden.
- Bei Patienten im akuten Koronarsyndrom, welche zurzeit nicht adäquat in klinischen Studien evaluiert wurden, könnten höhere Hb-Konzentrationen angezeigt sein.
- Im Rahmen einer Massentransfusion, sollte die Hb-Konzentration nicht als einziger Transfusionstrigger verwendet werden. In der Initialphase eines Blutverlusts kann der Hb-Wert noch normwertig sein, um dann im Verlauf rapide absinken, wie z.B. bei einer schweren gastrointestinalen Blutung oder Trauma. In dieser Situation sollte die Transfusionsindikation auf den hämodynamischen Status und den geschätzten Blutverlust basieren. Der offizielle Ziel-Wert bei einer Massentransfusion ist ein Hb-Wert von 7-9 g/dl und ein Hämatokrit (Hkt) von 30% zur Verbesserung der primären Hämostase.
- Im Falle von repetitiven Transfusionen sollte eine mögliche Eisenüberladung bedacht werden, sodass so restriktiv und so viel wie nötig transfundiert werden sollte.

Das Patient Blood Management setzt sich zum Ziel, soweit möglich auf nichtnotwendige Transfusionen zu verzichten und die Transfusion möglichst auf eine Einheit pro Transfusionszeitpunkt zu limitieren, sofern keine akute Blutung oder instabile Situation vorliegt. Im Rahmen dieses Konzepts wird empfohlen, zu jedem Zeitpunkt eine Anämie-Diagnostik -und therapie einzuleiten oder eine bereits begonnene Therapie der Anämie fortzuführen bzw. die Ursache der Anämie zu behandeln. Das Risiko einer Infektion in Folge einer Substitution mit Blutprodukten ist, wenn auch inzwischen mit einem geringen Risiko belegt, weiterhin zu beachten (z.B. Infektion mit „human immunodeficiency virus“ [HIV], Hepatitis-B [HBV] oder Hepatitis-C-Virus [HCV]). Aufgrund der in der heutigen Zeit aufwendigen und kostenintensiven laborchemischen Bearbeitung dieser Blutprodukte, haben diese an Bedeutung verloren. Hierdurch

beträgt das derzeitige Risiko einer HIV-Infektion durch Blutprodukte 1:10 Mio., für eine HBV-Infektion 1:500.000 oder für eine HCV-Infektion unter 1:10 Mio (14). Der beim Patient Blood Management propagierte restriktive Gebrauch von allogenen Blutprodukten ist nicht nur aus medizinischen Aspekten für Patienten von Nutzen. Für die Zukunft wird ein absoluter Mangel an Blutspendern und damit auch allogener Blutprodukte in den hochentwickelten Ländern prognostiziert (15), wodurch diese die bisherige Vorgehensweise bei der Verwendung von Blutprodukten kritisch hinterfragen müssen, um die Transfusion patientenorientierter und wirkungsvoller gestalten zu können. Im Zuge dessen sind Blutprodukte auch als gravierender ökonomischer Faktor des Gesundheitssystems identifiziert worden, welches weiterhin über ein hochgradiges Einsparpotenzial verfügt.

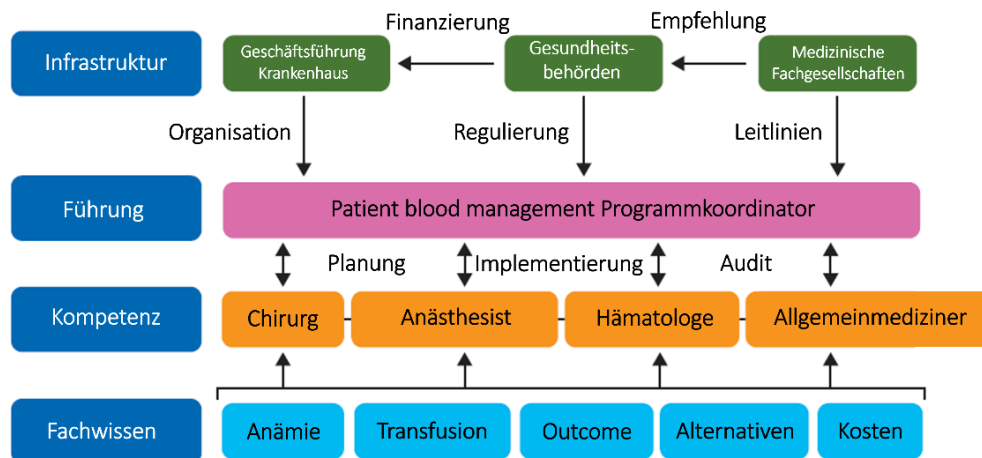


Abbildung 1: Voraussetzungen für die Implementierung eines Patient Blood Management Programms, modifiziert nach (13)

2.2 Anämie

Eine Anämie wird seitens der World Health Organisation als ein alters-, geschlechts- und schwangerschaftsunabhängiges Unterschreiten eines Hämoglobinwerts von 12 g/dl für erwachsene Frauen und 13g/dl für erwachsene Männer definiert. Laut den aktuellen Daten der Global Burden of Disease Study 2021 litten im Jahr 2021 1,92 Mrd. Menschen der Weltbevölkerung weltweit an einer Anämie, welches einen relativen Anteil von 24,3 % an der Weltbevölkerung entspricht (16). Die Anämie ist eine Erkrankung, welche weltweit am häufigsten Kinder im Vorschulalter und Frauen in allen Altersgruppen (im Vergleich zu Männern) betrifft. Die Eisenmangelanämie ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern die häufigste Ursache der

Anämie, gefolgt von weiteren wichtigen Ursachen wie Hämoglobinopathien, gastrointestinale Blutverluste, gynäkologische Erkrankungen und tropische Erkrankungen (v.a. Malaria und Schistosomiasis, Hakenwurminfektionen [z.B. durch *Ancylostoma duodenale*]). Im Organismus ist Hämoglobin für den Sauerstofftransport und für die Abgabe von CO₂ über die Lunge essenziell. Eine Vielzahl von Krankheiten können zu einer Erniedrigung des Hämoglobins oder der Erythrozytenzahl (Erythrozytenmasse) und damit zu der Entstehung einer Anämie beitragen. Dementsprechend zahlreich sind die Pathophysiologien, welche zu einer Anämie führen, und umfassen nutritive Mangelzustände (hier insbesondere der Eisenmangel), genetisch bedingte Störungen der Hämoglobinsynthese, Veränderungen der Erythrozytenmorphologie, chronische Inflammation, akute Infektion sowie akute und chronische Blutverluste (18). Die Anämie kann sich bei Patienten mit Symptomen wie körperlicher Schwäche, Konzentrationsstörungen sowie mentalen und motorischen Entwicklungsverzögerungen präsentieren (19,20). Zusätzlich kann eine chronische Anämie ein Risikofaktor für eine erhöhte Infektanfälligkeit und Herzinsuffizienz sein (20,21). Musallam et al. berichten in einer Gesamtkohorte von 227425 stationären, nicht-kardiochirurgischen Patienten von einer Prävalenz der präoperativen Anämie von 30% (24). Des Weiteren konnten Hazen et al. in einer Gesamtkohorte von 35484 Patienten bei stationären, kardiochirurgischen Patienten von einer Prävalenz der präoperativen Anämie von 19,2% berichten (52). Bei bis zu 40% der Patienten liegt eine Eisenmangelanämie vor, während bei ca. 40% eine Anämie bei chronischen Erkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Tumoranämie, Infektionen) und in ca.5% der Fälle eine seltene Form (z.B. Vitamin-B12-/ Folsäure Mangel, idiopathisch) vorliegt (25). Eine Anämie kann in Ihrer Ätiologie in angeborene und erworbene Ursachen unterteilt werden, welche sich entweder mit verminderter Synthese oder vermehrtem Abbau von Erythrozyten bei Patienten präsentiert. Angeborene Anämien weisen pathophysiologisch eine Störung der zellulären Erythropoese und/oder der Hämoglobinsynthese auf. Diese können sich in einer gestörten Differenzierung und Reifung manifestieren, wie z.B. in der Diamond-Blackfan-Anämie, und dadurch zu einer verminderten Bildung von reifen Erythrozyten führen. Es können auch durch Störungen der Struktur der Erythrozyten auftreten, wie z.B. die hereditäre Sphärozytose, welche sich durch eine erhöhte Fragilität und verkürzte Lebensdauer manifestiert. Als Beispiele für eine Störung der Hämoglobinsynthese sind die Sichelzellerkrankung und Thalassämien erwähnenswert aufgrund der jeweiligen quantitativen und qualitativen Veränderungen und der damit einhergehenden Anämie. Im mitteleuropäischen Raum sind angeborene Anämien selten, jedoch sollte bei Auffinden einer mikrozytären Anämie und nach

Ausschluss eines Eisenmangels, insbesondere unter Berücksichtigung der zunehmenden Globalisierung und Migration, diese in der Differentialdiagnose einer präoperativen Anämie genannt werden (26). Erworbene Anämien entstehen zumeist aufgrund eines Eisenmangels, sodass die Eisenmangelanämie als Ursache eine bedeutende Stellung einnimmt. Das Spurenelement Eisen nimmt eine essenzielle Rolle im menschlichen Organismus ein und ist Bestandteil der Erythropoese, sowie des oxidativen Metabolismus und der zellulären Immunität. Im menschlichen Körper befinden sich unter physiologischen Bedingungen 50mg/kg KG Eisen, wovon 65% an Hämoglobin gebunden vorliegen.

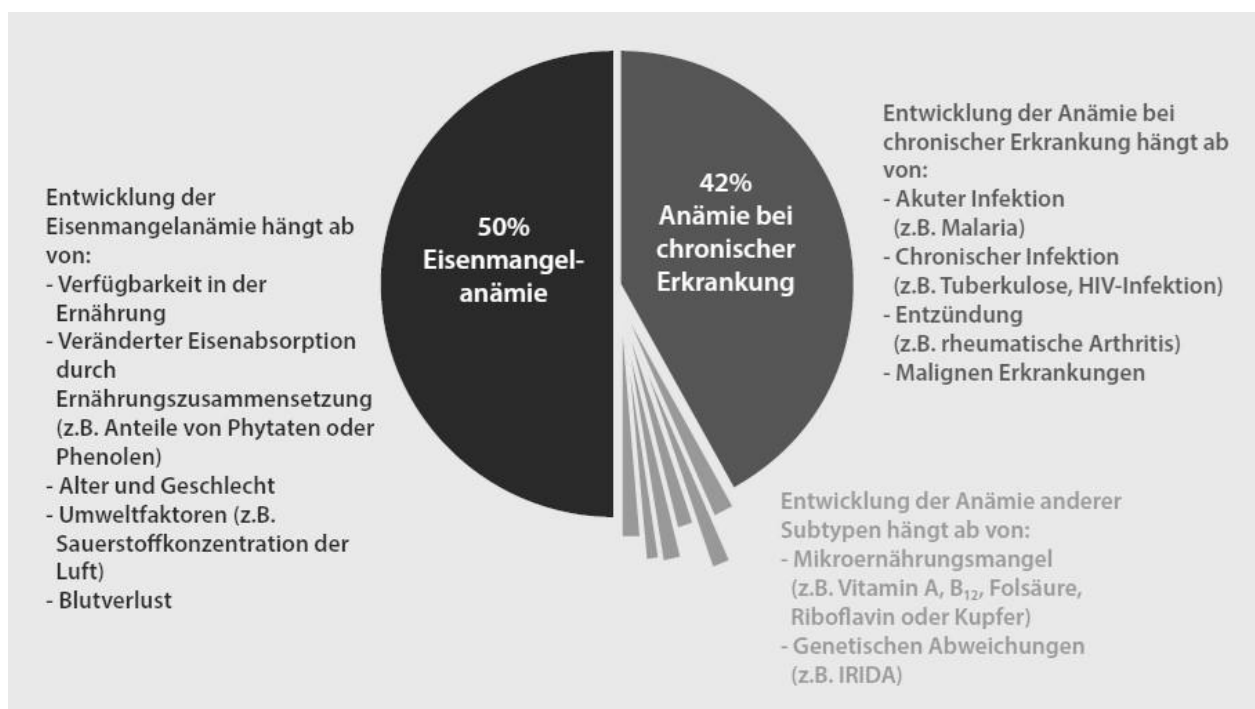


Abbildung 2: Weltweite Anamieursachen. HIV „human immunodeficiency virus“, IRIDA „iron-refractory iron deficiency anemia“(1)

Eine schädigende Eisenüberladung wird durch eine gezielte Steuerung der Eisenaufnahme und Speicherung und der nicht aktiven Ausscheidung über abgestorbene intestinale Mukosazellen und Blutverluste, effektiv verhindert (27). Das Eisen wird im menschlichen Organismus primär oral aufgenommen, circa 90% hiervon liegen in ionisierter Form vor und werden im Duodenum als Fe^{2+} über Transportproteine (Divalenter Metallionentransporter 1, DMT1) resorbiert. Dieser Vorgang kann sowohl medikamentös als auch durch eine Helicobacter-pylori-Infektion durch eine Reduktion der Magenacidität gestört werden (27). Nach der Resorption im Duodenum werden die

Fe^{2+} -Ionen zu Fe^{3+} -Ionen oxidiert und danach an das plasmatische Transportprotein Transferrin gebunden. Das Transportprotein Transferrin ist verantwortlich für den Transport des Eisens im menschlichen Organismus zwischen dem Ort der Resorption, dem Ort der Eisenspeicherung und dem Ort der Eisenverwertung. Hierbei werden unter physiologischen Bedingungen circa 30-40% der Eisentransportkapazität des Transferrins genutzt, welches unter pathologischen Bedingungen rapide gesteigert werden kann (27). Über einen Transferrinrezeptor 1 (Teile dieses Rezeptors befinden sich im Plasma und werden als löslicher Transferrinrezeptor (sTFR) bezeichnet) wird mit Eisen beladenes Transferrin mittels Endozytose in Zellen, darunter insbesondere Erythroblasten aufgenommen. Nach Aufnahme in den Erythroblasten werden die Eisenionen abgespalten und durch das Mitochondrium in das Protoporphyrin IX eingebaut, woraufhin das nun gebildete Hämolekül zur Bildung des Hämoglobins in das Zytoplasma einer erythroiden Zelle freigesetzt wird. Das nun unbeladene Transferrin wird nach diesem Prozess mittels Exozytose erneut dem Plasma für zukünftige Transporte zur Verfügung gestellt. Im Verlauf wird das Eisen, insbesondere aus alten Erythrozyten und Bakterien, abgebaut und vor allem im retikuloendothelialen System (RES) in den Makrophagen, sowohl als auch in Hepatozyten und Enterozyten als zytosolisches Speicherprotein Ferritin, gespeichert. Zusätzlich zu Ferritin, werden geringe Mengen des Eisens auch als Hämosiderin in Lysosomen gespeichert. Der täglich stattfindende Eisenverlust wird durch einen intestinalen Resorptionsprozess ausgeglichen und durch das in den Hepatozyten gebildete Hormon Hepcidin reguliert und kann bei Bedarf auf das 10-Fache gesteigert werden (27). Hepcidin nimmt daher eine wichtige Rolle in der Regulation des Eisenstoffwechsels ein und kann sowohl bei einem Eisenüberschuss als auch unter Inflammation hochreguliert werden. Dies führt zu einer Verminderung der Freisetzung von Eisen aus Eisenspeichern in Enterozyten, Hepatozyten und Makrophagen als auch der enteralen Resorption. Im Gegensatz hierzu kann das Vorliegen einer Hypoxämie, eines Eisenmangels, einer Eisenmangelanämie zu einer verminderten Bildung von Hepcidin führen und damit zu vermehrter Eisenresorption und Freisetzung ermöglichen (27). Liegt bei einem Patienten ein Eisenmangel und ggf. eine Eisenmangelanämie vor, kann eine Unterteilung in einen absoluten (entleerte Eisenspeicher), beispielsweise durch einen erhöhten Eisenbedarf, erhöhter Eisen (Blut)-Verlust oder verminderte oder gestörte Eisenaufnahme, oder einen funktionellen Eisenmangel (ausreichende Eisenreserven vorhanden, eingeschränkte Mobilisierbarkeit), beispielsweise durch eine akute -oder chronische inflammatorische Erkrankung, erfolgen (27). Dies ist für eine mögliche Therapie von besonderer Relevanz und sollte im Rahmen der laborchemischen Differentialdiagnose differenziert und beachtet werden. Ein

absoluter Eisenmangel sollte, unabhängig zu einer nicht bestehenden Anämie, durch Substitution von Eisen behandelt werden, während ein funktioneller Eisenmangel nicht durch eine Substitution behandelt werden kann und soll (27). Letztendlich führt ein Eisenmangel zur Bildung von hypochromen, mikrozytären Erythrozyten, aufgrund einer verminderten Hämoglobinbildung.

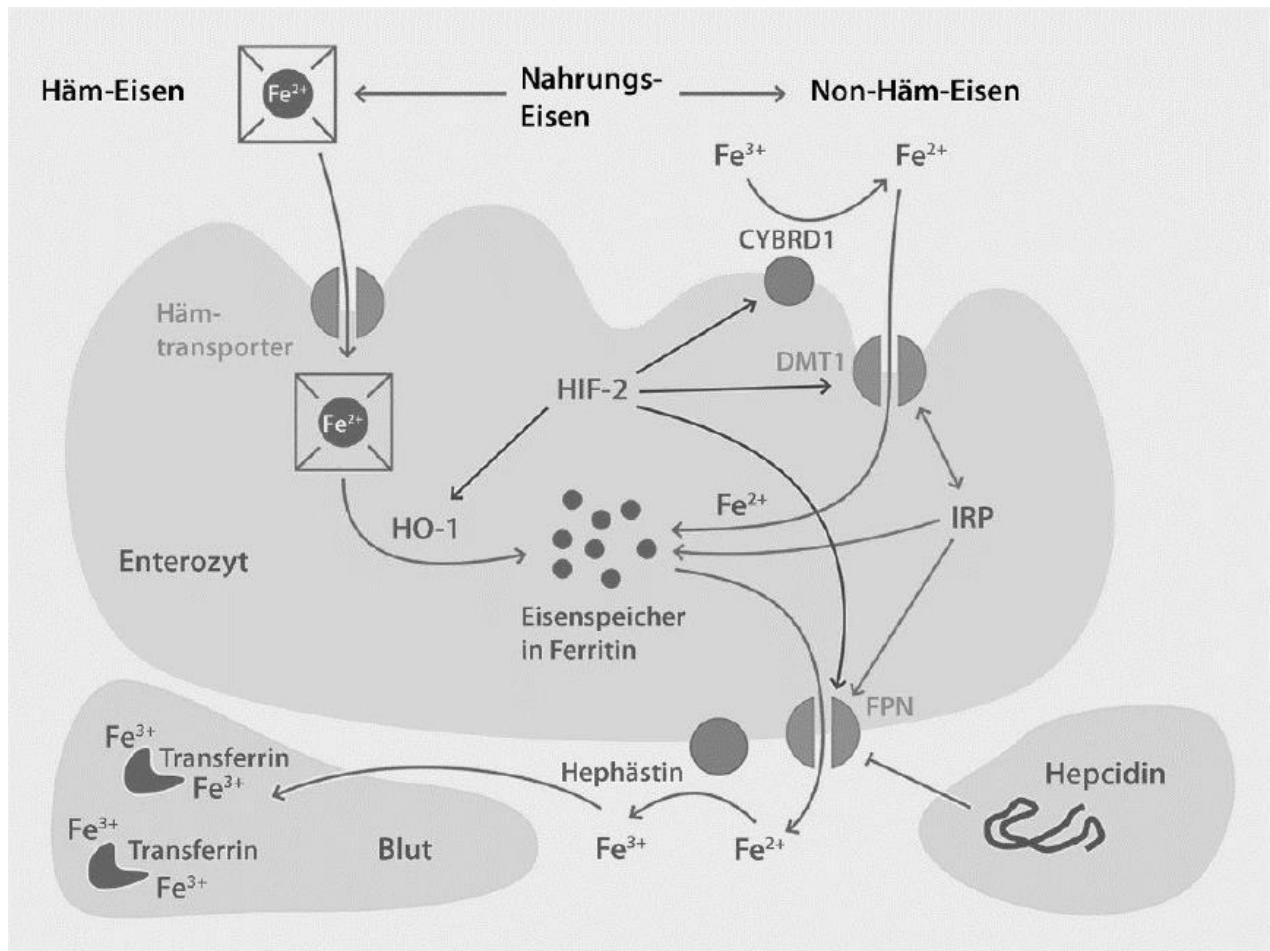


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Eisenstoffwechsels. CYBRD1 Cytochrome B Reductase 1, DMT1 „divalent metal transporter 1“, Fe²⁺+Ham-Eisen, Fe³⁺+Non-Ham-Eisen, FPN Ferroportin, HIF-2 „hypoxia inducible factor 2“, HO-1 „hemoxygenase-1“, IRP „iron regulatory protein“(1)

Die Anämie bei chronischer Inflammation ist eine häufig auftretende und wichtige Form der Anämie, welche sich bei inflammatorischen Grunderkrankungen, malignen Grunderkrankungen und Infektionen manifestieren kann (28). Hierbei spielen pathophysiologisch die Bildung und Wirkung diverser proinflammatorischer Zytokine eine entscheidende Rolle, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interferon-y (IFN-y), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Interleukin-6 (IL-6) führt zu einer Hochregulierung von Hepcidin und

vermindert somit die Freisetzung von Eisen aus Eisenspeichern und die enterale Eisenresorption. Die genannten proinflammatorischen Zytokine führen zu einer zytokininduzierten Suppression der Erythropoese durch direkte Einwirkungen auf die sich im Knochenmark befindenden erythropoetischen Progenitoren, eine ineffektive Erythropoese und eine verminderte Bildung von Erythropoetin und der Sensitivität der Zielorgane, sowie eine Verkürzung der Lebenszeit der Erythrozyten aufgrund einer vermehrten Aktivierung von Makrophagen und der sich daraus resultierenden Phagozytose (27,28). Weitere erworbene Ursachen einer Anämie können ein Mangel an Folsäure, insbesondere bei Fehl- und Unterernährung, sowie ein Mangel an Vitamin-B12-Anämien insbesondere bei gastrointestinalen Erkrankungen, sein. Diese Ursachen sind jedoch insgesamt seltener als die Eisenmangelanämie (40%) und die Anämie bei chronischer Inflammation (40%). Differentialdiagnostisch sollte bei einer erworbenen Ursache der Anämie auch eine hämolytische Anämie mit einer verkürzten Überlebenszeit von Erythrozyten und eine hyporegenerative Anämie beruhend auf einer malignen hämatologischen Erkrankung in Betracht gezogen werden.

2.3 Präoperative Anämie

Die präoperative Anämie weist unter chirurgischen Patienten in Industrienationen eine Prävalenz von 14-41 % auf und kann je nach Grunderkrankung und der operativen Disziplin deutlich höher sein als in der allgemeinen Bevölkerung (22-24,32,53-55,74,75-77). In der Regel sind chirurgische Patienten älter und verfügen bereits über weitere Vorerkrankungen. Bei Kolon- und Rektumoperationen liegt das durchschnittliche Alter der Patienten bei über 60 Jahren, hierbei sind präoperativ anämische Patienten älter als nicht anämische Patienten (56). Des Weiteren beträgt bei Hüft-, Knie- und Wirbelsäulenoperationen das Durchschnittsalter 60 Jahre, während sie bei peripheren gefäßchirurgischen Eingriffen sogar 69 Jahre betragen (57,58). Einhergehend mit dem hohen Alter chirurgischer Patienten treten zunehmend onkologische und renale Erkrankungen auf, welche ebenfalls die Entwicklung einer Anämie begünstigen (59-62,77). In Abhängigkeit von der untersuchten Patientenpopulation, bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung einer präoperativen Anämie. Sie können von einer Gleichverteilung mit 39 % in einer großen, nicht-kardiochirurgischen Kohorte (53) bis zu einem Anteil von 76,5% Frauen in einer Studie mit Hüftfrakturen reichen (63). Vor kardiochirurgischen Operationen wiesen 55,9 % der Männer eine schwere Anämie (Hämatokrit <30 %) auf (64). Baron et al. wiesen in ihrer

prospektiven Studie mit 39309 Patienten nach, dass eine präoperative Anämie sowohl bei Frauen (26,5%) als auch bei Männern (31,1%) eine hohe Prävalenz aufweist (22). Zudem konnte eine Assoziation zwischen Mortalität und präoperative Anämie auch mit dem zunehmenden Schweregrad einer Anämie eruiert werden. Demnach haben Patienten mit schwerer Anämie (OR 2,82; 95% CI 2,06-3,85) oder milde Anämie (OR 1,99; 95% CI 1,67-2,37) eine höhere Mortalität im Krankenhaus als Patienten mit Hb-Konzentrationen im Normbereich. Der Schweregrad einer Anämie wurde in dieser Studie definiert als: Schwere Anämie Hb < 12 g/dl bei Männern und Hb < 11 g/dl bei Frauen; milde Anämie Hb 12-13 g/dl bei Männern und Hb 11-12 g/dl bei Frauen. Zusätzlich war die Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) länger und die postoperative Aufnahme auf eine Intensivstation ($p < 0,001$) häufiger bei Patienten mit einer präoperativen Anämie als bei Patienten mit normwertigen Hb-Werten. Von Heyman et al. untersuchten in ihrer Observations-Kohortenstudie an 4494 kardiochirurgischen Patienten den Einfluss einer präoperativen Anämie mit unterschiedlichen Schweregraden und intraoperativer Transfusionen auf das Langzeitüberleben nach 3 Jahren (23). Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass sowohl der Schweregrad einer präoperativen Anämie (milde Anämie: hazard ratio (HR) 1,441; 95% CI, 1,201-1,728; schwere Anämie: HR 1,805; 95% CI, 1,336-2,440) als auch die intraoperative Transfusion (HR 1,340; 95% CI 1,109-1,260) mit einem verminderten Langzeitüberleben nach 3 Jahren vergesellschaftet war. Die Mortalität betrug nach 3 Jahren 15,0 % bei nicht anämischen Patienten, 30,8 % bei Patienten mit milder Anämie sowie 51,2 % bei Patienten mit schwerer Anämie ($p < 0,001$). Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts zeigte eine ähnliche Verteilung mit 3,7 % bei nicht anämischen Patienten, 8,6 % bei Patienten mit milder Anämie sowie 15,0% bei Patienten mit schwerer Anämie. Der Schweregrad der Anämie wurde in dieser Studie definiert als: Schwere Anämie < 10 g/dl bei Männern und Frauen; milde Anämie Hb 10-13 g/dl bei Männern und Hb 10-12 g/dl bei Frauen. Musallam et al. konnten bei nicht kardiochirurgischen Patienten mit einer präoperativen Anämie eine erhöhte Mortalität nach 30 Tagen im Gegensatz zu nicht anämischen Patienten nachweisen (OR 1,42; 95% CI 1,31-1,54). Dabei war die erhöhte Mortalität sowohl bei Patienten mit milder Anämie (OR 1,41; 95% CI 1,30-1,53) als auch bei Patienten mit moderater bis schwerer Anämie (OR 1,44; 95% CI 1,29-1,60) gegeben. Auch die Morbidität nach 30 Tagen war bei Patienten mit Anämie höher als bei Patienten ohne Anämie (OR 1,35; 1,30-1,40). Eine präoperative Anämie führt allgemein zu einer verminderten postoperativen kardialen, respiratorischen, zerebralen und renalen Funktion. Zudem weisen die betroffenen Patienten vermehrt Wundinfektionen, Sepsis sowie thromboembolischen Ereignisse auf (24). Des Weiteren

führt eine präoperative Anämie zu einem signifikant erhöhten Risiko nach Hüft- und Kolonoperationen eine Pneumonie zu erleiden ($p \leq 0,05$) (65). Nach peripheren Gefäßchirurgischen Eingriffen sind präoperativ anämische Patienten von einer erhöhten Rate an kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt, Linksherzversagen sowie plötzlicher Herztod betroffen (58).

2.4 Anämie-Diagnostik

Eine Anämie wird seitens der World Health Organisation (WHO) als ein alters-, geschlechts- und schwangerschaftsunabhängiges Unterschreiten eines Hämoglobinwerts von 12 g/dl für erwachsene Frauen und 13 g/dl für erwachsene Männer definiert. Laut dem aktuellen Global Burden of Disease Study 2021 litten 1,92 Mrd. Menschen weltweit an einer Anämie, welches an der Weltbevölkerung einen relativen Anteil von 24,3 % entspricht (16). Bei bis zu 40% der Patienten liegt eine Eisenmangelanämie vor, während bei ca. 40% eine Anämie bei chronischen Erkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Tumoranämie, Infektionen) und in ca. 5% der Fälle eine seltene Form (z.B. Vitamin-B12-/ Folsäure Mangel, idiopathisch) vorliegt (25). In diesem Kontext ist der Goldstandard aktuell die Hb-Bestimmung mittels automatisierter laboranalytischer Messung einer invasiv gewonnen EDTA-Blutprobe durch ein Hämatologiesystem. Basierend auf dem Prinzip der Durchflusszytometrie wird bei dieser Methode eine Differenzierung der zellulären Blutbestandteile durch Laserlicht erbracht. Hierdurch kann die Zusammensetzung und Größe der einzelnen Blutzellen anhand der Streuung des Lichtes durch diese analysiert werden (73). Bedingung ist eine venöse Blutentnahme von etwa 250 µl Blut. Die Analyse der Blutprobe dauert ab dem Zeitpunkt der Blutentnahme, in Abhängigkeit von der Struktur der Klinik, im elektiven Setting ca. 1 bis 2 Stunden. Als alternative Messverfahren zur Hb-Bestimmung stehen Point-of-Care-Testings (POCT) zur Verfügung. Der Vorteil dieser ist, dass die Durchführung und Analyse am Patientenbett erfolgen kann und das Ergebnis unmittelbar verfügbar ist, wodurch letztendlich der Transport ins Zentrallabor entfällt. Die POCT beinhalten die Blutgasanalyse (BGA) und die nicht-invasive, spektrophotometrische Messung. Die nicht-invasive Messung ist das jüngste Verfahren der Hb-Bestimmung und erfolgt bei Erwachsenen am Finger mittels eines Sensors. Dabei ist weder eine Blutentnahme noch eine Punktion notwendig. Das Gerät zeigt das Ergebnis zeitnah innerhalb weniger Minuten an und es besteht bei bestimmten Modellen auch die Möglichkeit zur kontinuierlichen Messung. In diesem Kontext kann das Gerät Pronto® Pulse CO-Oximeter® (Masimo Cooperation, Irvine, CA, USA) genannt werden, dass seit 2009 verfügbar ist.

2.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anämie-Diagnostik und Bluttransfusion

Die Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Anämie-Diagnostik und Bluttransfusion ist im perioperativen Kontext von hoher Relevanz. Im Allgemeinen ist bekannt, dass Frauen im Vergleich zu Männern im Durchschnitt einen um ca. 12% niedrigeren Hämoglobin-Wert aufweisen (29). Auch ein geringeres zirkulierendes Blutvolumen und eine geringere Körperoberfläche liegen vor. Dies ist insofern relevant, dass Frauen durch einen Blutverlust in Relation zu ihrem zirkulierenden Blutvolumen, einem erhöhten Risiko für eine Anämie während einer Operation ausgesetzt sein könnten. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass eine Frau bei einem zirkulierenden Blutvolumen von 4 Litern und einem Blutverlust von 500 ml ein Drittel mehr Hämoglobin verliert als ein Mann mit einem zirkulierenden Blutvolumen von 5,5 Litern (30). Diese Thematik wird umso wichtiger, wenn man bedenkt, dass beim selben operativen Eingriff geschlechtsunabhängig ein annähernd gleich hoher Blutverlust entsteht. Munoz et al. konnten in ihrer Untersuchung mit 3342 Patienten veranschaulichen, dass bei Anwendung eines Hämoglobin-Grenzwerts von 13 g/dl für beide Geschlechter vor elektiven Eingriffen, 65% der anämischen Patienten Frauen waren (31). Rosenecher et al. untersuchten in ihrer prospektiven, Observationsstudie (OSTHEO) das perioperative Vorgehen bei Bluttransfusionen bei elektiven Hüft -und Knie totalendoprothesen (H-TEP und K-TEP) in 6 europäischen Ländern mit insgesamt 3996 Patienten (32). Neben dem Vorgehen und Hb-Grenzwerten bei Bluttransfusionen sollten auch Risikofaktoren im Hinblick auf eine daraus resultierende allogene Bluttransfusion identifiziert werden. Hierbei konnte festgestellt werden, dass das Transfusionsrisiko bei Frauen bei Anwendung eines präoperativen Hämoglobin-Grenzwertes zur Diagnose einer Anämie von 12 g/dl doppelt so hoch war als bei Männern mit einem Hb-Wert von 13 g/dl. Darauf basierend empfehlen die Autoren dieser Studie einen präoperativen Hb-Wert von 13 g/dl unabhängig vom Geschlecht zur Diagnose einer Anämie anzusetzen. Gombotz et al. gingen dieser Thematik in ihrer Studie nach und untersuchten in ihrer Post-hoc Analyse bei 6350 Patienten aus 23 Kliniken die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Transfusionen in Rahmen von Elektiveingriffen (30). In dieser Studie wurden Patienten untersucht, welche sowohl aorto-koronare Venen-Bypass-Operationen (ACVB) als auch primäre, unilaterale Hüft -und Knie totalendoprothesen (H-TEP und K-TEP) erhielten. Hierbei wurden die Grenzwerte der WHO für eine Anämie (12 g/dl bei Frauen und 13 g/dl bei Männern) verwendet.

Bei der Auswertung der Daten wurde festgestellt, dass die Rate an Transfusionen bei Frauen signifikant höher war als bei Männern (ACVB 81% vs 49%, H-TEP 46% vs 24% und K-TEP 37% vs 23%).

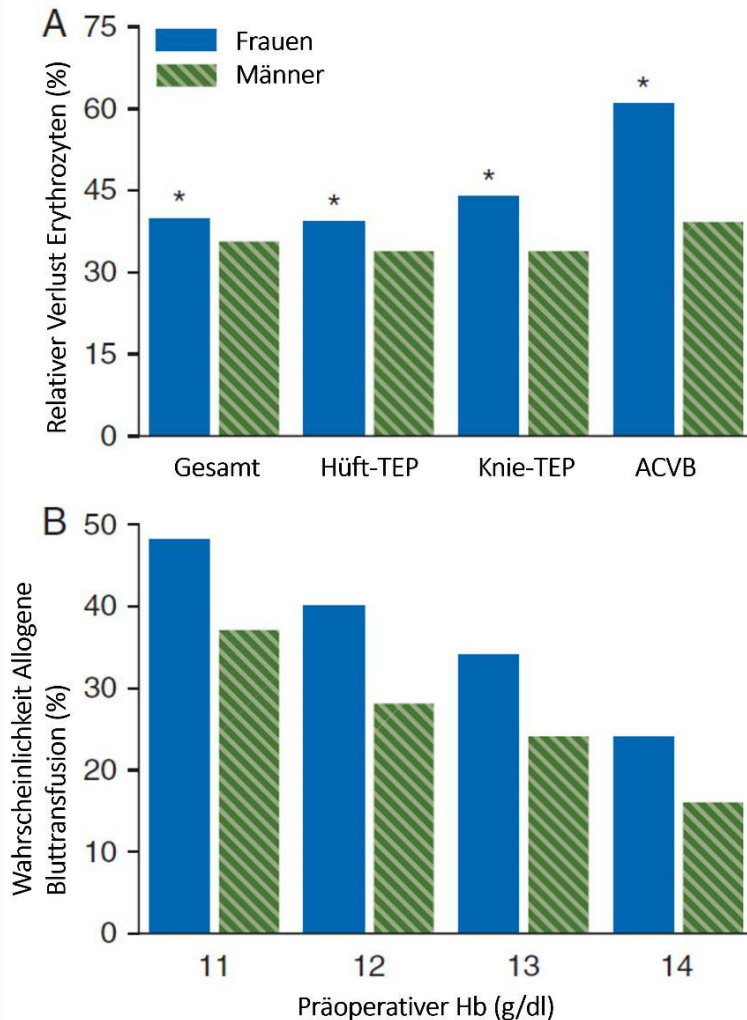


Abbildung 4: Relativer Verlust an Erythrozyten in Abhängigkeit vom Geschlecht und des chirurgischen Eingriffs (A), und die Wahrscheinlichkeit für eine allogene Bluttransfusion bei einem endoprothetischen Eingriff an der unteren Extremität in Abhängigkeit vom Geschlecht und des präoperativen Hämoglobin-Werts (B). Hüft-TEP, Hüft-Totalendoprothese; Knie-TEP, Knie-Totalendoprothese; ACVB, Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; Hb, Hämoglobin. $P < 0,001$. (modifiziert nach (13), Referenz Daten (30,32))

Bei transfundierten Männern war der absolute Blutverlust in allen chirurgischen Gruppen zwar höher, während bei Frauen der relative Blutverlust höher in der ACVB-Gruppe war (52,8% vs 47,8%) und bei den beiden orthopädischen Gruppen vergleichbar ausfiel. Das relative, transfundierte Volumen an Erythrozyten war bei Frauen in allen chirurgischen Gruppen signifikant

höher (ACVB 40,0 % vs 22,3%; H-TEP 26,4% vs 20,8%; K-TEP 25,2% vs 20,2 %). Außerdem konnte am postoperativen Tag 5 bei Frauen sowohl ein erhöhter relativer als auch absoluter Hb-Wert im Vergleich mit Männern festgestellt werden. Die Autoren konnten zusätzlich berechnen, dass das postoperative, relative Erythrozyten Volumen bei Frauen um ca.5 % höher war als bei Männern. Es bestand hinsichtlich der Prävalenz der Anämie zwischen den Geschlechtern keine nennenswerten Unterschiede. Einer der Hauptgründe für die erhöhte Transfusionsrate bei Frauen in Vergleich zu Männern sehen die Autoren in der Anwendung der gleichen, absoluten Hb-Grenzwerte zur Entscheidungsfindung bei Transfusion, ohne dabei das Geschlecht zu berücksichtigen. Dies führe zusammen mit der im klinischen Alltag bei ACVB und orthopädischen Eingriffen angewendeten liberalen Transfusionsstrategie, entgegen der Empfehlungen relevanter Leitlinien, zu einer Übertransfusion von Frauen. Limitierend bei dieser Studie war, dass sie als Post-Hoc Analyse auf der Datenbasis zweier, konsekutiver Studien aufbaut. Außerdem konnte aufgrund limitierter finanzieller Ressourcen das postoperative Outcome nicht weitergehend evaluiert werden. Aufgrund der Tatsache, dass die zwei für diese Analyse hinzugezogenen Studien als Observationsstudien konzipiert waren, wurden die Ätiologie der vorliegenden präoperativen Anämien nicht untersucht. Auf Grundlage der Studienergebnisse und dessen Limitationen, empfehlen die Autoren die Durchführung prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studien, welche geschlechtsspezifische Transfusionsgrenzen und Transfusionsziele mit den derzeitigen Standards vergleicht und untersucht. In der Studie von Klein et al. konnte bei Patienten, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, festgestellt werden, dass unabhängig vom Geschlecht ein um 1 g/dl niedrigerer präoperativer Hb-Wert mit einer erhöhten Rate an Transfusionen, erhöhter Mortalität und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang steht (33). Obwohl in den genannten Studien einige Autoren die Anwendung eines Hämoglobin-Grenzwerts von 13 g/dl für beide Geschlechter empfehlen, sind bisher noch keine prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien zur Klärung dieser Fragestellung erfolgt. Die Daten legen nahe, dass die bisherige geschlechtsabhängige Definition einer Anämie für Frauen im perioperativen Kontext und der daraus resultierenden Indikation zur Bluttransfusion überdacht werden muss. Letztendlich empfehlen Munoz et al. in ihrem Übersichtsartikel für chirurgische Patienten eine Neudefinition der „präoperativen Anämie“ und postulieren, dass ein Konzept der „sub-optimalen präoperativen Hb-Konzentration“ sinnvoller wäre (13). Ihrer Meinung nach sollen bis zur Entstehung neuer physiologischeren Definitionen, die Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht bei einem präoperativen Hb-Wert von < 13 g/dl als anämisch eingestuft werden. Dabei

soll präoperativ ein Hb-Wert von >13 g/dl für beide Geschlechter angestrebt werden, um das Outcome zu verbessern und die Anzahl an Bluttransfusionen zu verringern.

2.6 Hämoglobinmessmethoden

2.6.1 Definition der Genauigkeit von Messmethoden

Im Rahmen dieser Studie sollte die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung erfasst werden. Jedoch existiert in der Literatur keine einheitliche Definition für den Begriff der Genauigkeit und es gilt zunächst diesen im medizinischen Zusammenhang zu konkretisieren. Aus statistischer Sichtweise sind die Begriffe Übereinstimmung oder Abweichung in Bezug zu einem Goldstandard eindeutiger. Sowohl in der Vergangenheit als auch in der Gegenwart wurden in zahlreichen Studien die Übereinstimmung zweier Messmethoden mittels Korrelationsanalyse durchgeführt. Dies ist jedoch nicht zielführend, um eine Übereinstimmung zu beurteilen, aufgrund der Tatsache das Abweichungen beider Messverfahren auch bei signifikanter Korrelation groß sein können (34). Das statistische Verfahren der Wahl zur Prüfung, ob die Übereinstimmung einer neuen klinischen Messmethode ausreichend ist, um eine bestehende Referenzmethode zu ersetzen, ist die Bland-Altman-Analyse (35). Hierbei werden in einem Streudiagramm die Differenzen der Messwerte beider Methoden (y-Achse) in Relation zum Mittelwert beider Methoden (x-Achse) eingetragen. Anschließend kann anhand des Bias und der Limits of agreement (LOA) die Abweichung beider Messverfahren dargestellt werden. Dabei stellt der Bias der Mittelwert der Differenzen dar, während die LOA die obere und untere Grenze der Übereinstimmung angeben. Die LOA werden jeweils aus dem Bias $\pm 1,96$ x Standardabweichung (SD) errechnet und können um die jeweiligen 95% Konfidenzintervalle (CI) erweitert werden. Diese 95%-Konfidenzintervalle (CI) ermöglichen eine genauere Einschätzung des Bias und die LOA und geben in Abhängigkeit von der Fallzahl ein Intervall an, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % den tatsächlichen Wert der gesamten Daten beinhaltet. Aufgrund dieser Berechnung kann, unter Voraussetzung der Normalverteilung der Daten, ein Rückschluss von der Studienpopulation auf die Gesamtpopulation geschlossen werden. In Rahmen von Studien ist die richtige Interpretation des Bland-Altman-Diagramms entscheidend, jedoch werden sie in der Literatur häufig missverstanden. Hierbei werden in der Literatur oft nur anhand des Bias die Genauigkeit einer Messmethode beurteilt. Der Bias ermöglicht keine Aussage bezüglich der absoluten Abweichung vom Goldstandard und kann selbst

bei großen Abweichungen um null liegen. Dies ergibt sich aufgrund der Tatsache, dass sich positive und negative Abweichungen ausgleichen. Letztendlich kann der Bias eine Information über Richtung der Abweichung angeben, woraus sich ableiten lässt, ob die alternative Messmethode im Mittel eher zu hohe oder zu niedrige Werte misst. Anstatt des Bias, ist die geeignete Beurteilungsgröße für den Grad der Übereinstimmung die LOA (36). Die ärztliche Studienleitung obliegt die Aufgabe einen Grenzbereich festzulegen, um eine bestmögliche Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen. Der Grenzbereich definiert die Grenzen, in derer eine Abweichung der alternativen Messmethode zur Referenzmethode klinisch akzeptabel ist. Daher muss bei der Interpretation von Genauigkeit stets die klinische Relevanz der medizinischen Fragestellung berücksichtigt werden (34). Anhand der nicht-invasiven Hb-Messung würde dies bedeuten, dass eine klinisch akzeptable Genauigkeit erreicht wurde, sofern die LOA maximal +/- 1 g/dl betragen. Der Hersteller MASIMO gibt für das Messgerät Pronto® Pulse CO-Oximeter® diesen Grenzbereich als Messgenauigkeit an (37). In Anbetracht der Vorteile der nicht-invasiven Messung entspricht eine Abweichung von +/- 1 g/dl unter 10% der in dieser Studie im Mittel gemessenen Hb-Werte und wäre im klinischen Kontext zum Teil tolerierbar, in manchen klinischen Situationen wäre auch diese Abweichung für das Treffen klinischer Entscheidungen zu groß. Alternativ zu Bland-Altman-Analyse existieren zwei weitere statistische Verfahren, welche eine Einschätzung der Genauigkeit ermöglichen. Eines davon ist der Root mean square error (RMSE) und dieser gilt als quantitatives Maß für den Messfehler der alternativen Messemethode. Er wird aus der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung der beiden Messmethoden (Alternativmethode x_i , Referenzmethode y_i) berechnet:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum (x_i - y_i)^2}$$

Ein weiteres statistisches Verfahren ist eine Out of Range-Berechnung (OOR) zur Veranschaulichung der klinischen Verlässlichkeit. Hierbei wird auch ein Grenzbereich festgelegt, innerhalb dessen eine Abweichung von der Referenzmethode klinisch akzeptabel ist. Bei der Out of Range-Berechnung wird der prozentuale Anteil der gemessenen Werte der Alternativmethode errechnet, welche außerhalb dieses Grenzbereichs liegen. Für die nicht-invasive Messmethode kann auch hier die vom Hersteller angeführte Angabe zur Messgenauigkeit (+/- 1 g/dl) verwendet

werden und damit der Anteil der > 1 g/dl abweichenden SpHb®-Werte errechnet und graphisch dargestellt werden.

2.6.2 Genauigkeit der nicht-invasiven Messung

Die Frage der Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen und kann nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der klinischen Relevanz dieser Thematik, wurden im letzten Jahrzehnt diverse Studien mit großen Fallzahlen und unterschiedlichen Studiendesigns durchgeführt. Die Ergebnisse waren sehr heterogen. Je nachdem welche Studie analysiert wird, differieren die erhobenen Werte für Bias und LOA stark und die dazugehörigen Schlussfolgerungen sind widersprüchlich. Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven sowie die verschiedenen klinischen Situationen in der die Daten erhoben wurden. Zusätzlich wurden je nach Studie unterschiedliche statistische Methoden, Messgeräte und Softwares zur Erhebung und Auswertung der Daten angewandt. Die Interpretation der Ergebnisse war zum Teil subjektiv und hing von der Genauigkeitsdefinition der Studienleitung ab. Im Jahr 2014 fasste eine große Meta-Analyse insgesamt 32 Studien von 2005 bis 2013 zusammen mit einer Fallzahl von insgesamt 4425 Patienten (38). Dabei wurde sowohl Erwachsenenstudien als auch Kinderstudien einbezogen und die Übereinstimmung der SpHb®-Messung mit der Referenzmethode untersucht. In diesen Studien wurde die SpHb®-Messung in einer Reihe von klinischen Situationen durchgeführt, von gesunden Patienten über Patienten in der Notaufnahme und auf der Intensivstation bis hin zum perioperativen Zeitraum. Die Bestimmung von labHb und SpHb® erfolgte durch verschiedene Geräte-Typen. Die Studien zeigten untereinander hinsichtlich ihrer Ergebnisse starke Unterschiede bezüglich des Bias und LOA auf. Die Autoren konnten infolge einer Subgruppen-Bildung anhand der klinischen Situation hierzu keine Ursache identifizieren. In den Studien, welche das Masimo Pronto-7® einsetzen, lag der mittlere Bias bei zwar 0,05 g/dl, jedoch waren die LOA mit -2,35 bis 2,46 g/dl zu breit. Letztendlich konnte aufgrund dieser Daten die nicht-invasive Hb-Messung als alleinige Grundlage zur klinischen Entscheidungsfindung nicht empfohlen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Khalafallah et al. in ihrer Studie an 726 erwachsenen Patienten. Hierbei wurde der SpHb® mithilfe des Masimo Pronto-7® innerhalb der Prämedikationsambulanz bestimmt und dabei die Übereinstimmung mit labHb überprüft. Bei Frauen lag der mittlere Bias bei -0,3 g/dl und die LOA bei -2,88 g/dl bis 2,28 g/dl, während der mittlere Bias bei Männern bei -0,81 g/dl und die

LOA bei -3,336 g/dl bis 1,67 g/dl (6). Es war in dieser Studie auffällig, dass bei 20% der Studienteilnehmern keine erfolgreiche Messung möglich war. Die Autoren führen dies auf die falsch gewählte Größe des an der Fingerspitze angebrachten Sensorclips und auf periphere Gefäßerkrankungen zurück. Die Ergebnisse wiesen auch darauf hin, dass SpHb® männliche Patienten mit einer niedrigen Hb-Konzentration besser identifiziert als weibliche Patienten mit niedrigen Hb-Konzentration. Als Grund vermuten die Autoren, dass das Gerät an männlichen Patienten entwickelt wurde. Auch Gayat et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie mit 600 erwachsenen Patienten, während ihres Aufenthalts in einer Notaufnahme, die Übereinstimmung des SpHb® bei Verwendung des Masimo Pronto-7® mit labHb (47). Innerhalb der Studienpopulation betrug der mittlere Bias 0,56 g/dl und die LOA -1,84 g/dl- 2,94 g/dl, eine geschlechtsspezifische Untersuchung der Daten erfolgt nicht. Obwohl der mittlere Bias relativ limitiert erschien, waren die LOA so breit, dass die Autoren eine klinische Einsetzbarkeit als fragwürdig einstufen. In einer Studie von Belardinelli et al. wurde im Gegensatz zu vorerkrankten Patienten im klinischen Alltag, an gesunden Blutspendern die Übereinstimmung des SpHb® mit labHb untersucht und das Potential für den Einschluss von Blutspendern evaluiert (66). Hierbei wurden 908 Patienten in die Studie eingeschlossen und der mittlere Bias betrug 0,53 g/dl und die LOA -2,57 g/dl - 1,51 g/dl. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die nicht invasive Messung durch das Masimo Pronto-7® die Ergebnisse einer invasiven Messung mittels Blutentnahme nicht replizieren kann und damit die Identifikation ungeeigneter Blutspender nicht mit ausreichender Genauigkeit ermöglicht. Als ungeeignete Blutspender gelten Frauen und Männer mit einer Hämoglobin-Konzentration von weniger als 12,5 g/dl und 13,5 g/dl. Eine weitere Studie, welche die Genauigkeit der nicht invasiven Messung an Blutspendern untersuchte, wurde durch Al-Khabori et al. durchgeführt (67). In dieser prospektiven Observationsstudie wurden 106 Patienten (98 Männer, 8 Frauen) miteingeschlossen und es konnte ein mittlerer Bias von 0,2 g/dl und breite LOA mit -2,2 -2,6 g/dl bestimmt werden. Die Autoren geben an, dass ein Großteil der SpHb® Werte innerhalb ± 1 g/dl vom labHb lagen und damit aus der Sicht einer Blutbank nicht klinisch relevant sein könnten. Sie sehen einen Nutzen des Masimo Pronto-7® als Screening-Instrument in ländlichen Gebieten, um geeignete Blutspender in Gegenden ohne geeignete Labordiagnostik zu erfassen. Gleichzeitig weisen sie als Limitation die geringe Anzahl an weiblichen Patienten auf und verweisen auf Durchführung großangelegter, prospektiver Studien, um ihre Ergebnisse zu validieren. Eine weitere klinische Situation wurde durch Shah et al. untersucht, welche 440 ambulante Patienten aus zwei Praxen und einer öffentlichen Veranstaltung zum

Gesundheitsscreening mit gesunden Patienten in ihre Studie miteinschlossen (68). Die Autoren der Studie untersuchten die Genauigkeit des Masimo Pronto-7® bei ambulanten Patienten, weil sich bis dahin veröffentlichte Studien auf Patienten im perioperativen Zeitraum sowie bei einem Aufenthalt auf einer Intensivstation konzentriert haben. Auch sollte die Eignung des nicht-invasiven Verfahrens als Alternative gegenüber einer invasiven Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration durch Blutentnahme untersucht und ein Vergleich zu einem weiteren invasiven Point-of-Care Verfahren (Hemocue®) erfolgen. Ihre Ergebnisse wiesen einen mittleren Bias von -0,14 g/dl sowie LOA von -2,3 – 2,0 g/dl für die Messung durch das Masimo Pronto-7® auf und -0,10 g/dl sowie LOA von 3,2 – 3,0 g/dl für die Messung durch das Hemocue® auf. Die Autoren bewerteten die Genauigkeit beider Point-of-Care Verfahren als ähnlich genau ein und hoben trotz verminderter Genauigkeit gegenüber dem Goldstandard labHb, die Vorteile für den Patienten aufgrund einer angenehmeren und effizienteren Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration hervor. Auch wurde durch die Autoren auf die Möglichkeit verwiesen, aufgrund der Genauigkeit des nicht-invasiven Verfahrens, ein Screening der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich einer Anämie durchzuführen. Eine weitere Studie an gesunden Blutspendern wurde durch Ardin et al. durchgeführt, in welcher die Genauigkeit von drei nicht-invasiven Methoden (NBM 200, Pronto-7® und Haemospect®) gegenüber der invasiven Methode Compolab® mittels Kapillarblut und der Referenzmethode labHb verglichen wurde und geeignete von ungeeigneten Blutspendern differenzieren (69). Auch hier wurde analog zu Belardinielli et al. versucht ungeeignete Blutspender, definiert als Frauen und Männer mit einer Hämoglobin-Konzentration von weniger als 12,5 g/dl und 13,5 g/dl, korrekt zu kategorisieren. Ardin et al. führten die Untersuchung in drei unabhängigen Gruppen an insgesamt 351 Patienten durch und das Masimo Pronto-7® wies einen mittleren Bias von -0,50 g/dl sowie LOA von -2,44-1,43 g/dl auf. Die Ergebnisse des NBM 200 wiesen einen mittleren Bias von -0,22 g/dl sowie LOA -2,44-1,43 g/dl und das Haemospect® einen mittleren Bias von -0,50 g/dl sowie LOA von -2,44-1,43 g/dl auf. Im Gegensatz zu den nicht-invasiven Methoden wies das invasive Verfahren durch Compolab® einen mittleren Bias von -0,53 g/dl sowie LOA von -2,13-1,06 g/dl auf. Im Vergleich zur Referenzmethode labHb, wurden durch das Masimo Pronto-7® 92,8 %, durch Haemospect® 91,7%, NBM 200 86,4% und Compolab® 88,4% als geeignete Blutspender identifiziert. Des Weiteren untersuchte Sunming et al. die Genauigkeit des Masimo Pronto-7® und der invasiven Bestimmung des Hämoglobins mittels Hemocue® und verglichen dies mit der Referenzmethode labHb (70). Es wurden 610 Blutspender in die Studie eingeschlossen, jedoch nur 553 davon wurden untersucht. Die Ergebnisse der Studie wiesen darauf hin, dass die nicht-invasive

Methode mittels des Masimo Pronto-7® die Hämoglobin-Konzentration mit einem mittleren Bias von -0,59 g/dl und LOA von -2,54 -1,388 g/dl überschätzte. Die invasive Methode mittels Hemocue® überschätzt die Hämoglobin-Konzentration mit einem mittleren Bias von 0,43 g/dl und LOA von -0,81-1,67 g/dl. Die Genauigkeit des Masimo Pronto-7® wurde in einer Studie von Vyas et al. an Patienten, welche in Hochebenen (> 2500 Meter über Meeresspiegel) in Peru leben, evaluiert (71). In diesen Höhen kann sich eine chronische Höhenkrankheit mit Polyzythämie entwickeln und dies wird als Diagnosekriterium herangezogen. Die Polyzythämie wird vor Ort durch eine venöse Blutentnahme diagnostiziert und für Programme zur Surveillance der Bevölkerung verwendet. Die Verarbeitung der Blutentnahme ist in dieser Hochebene von Peru mit erhöhtem logistischem Aufwand und Kosten verbunden. Es wurden in dieser Studie nicht-invasive und kostengünstige Alternative Messmethoden, darunter das Masimo Pronto-7®, an 382 Patienten in Puno, Peru (3825 Meter über Meeresspiegel) evaluiert. Das Masimo Pronto-7® wies einen mittleren Bias von -0,2 g/dl und LOA von -2,8 g/dl – 2,5 g/dl auf. Im Zuge der durchgeführten Blant-Altman Analyse wurde festgestellt, dass das Masimo Pronto-7® niedrigere Hämoglobin-Werte überschätzt und höhere Hämoglobin-Werte unterschätzt. Die Autoren werteten dies als unzureichende Genauigkeit zur Diagnose einer Polyzythämie ein und sahen jedoch das Potenzial dieses Geräts als Screening-Instrument mithilfe von definierten Cut-off-Werten ein. Ihrer Ansicht nach könnten Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Polyzythämie im Rahmen eines Screening-Programms mithilfe dieses Geräts frühzeitig identifiziert werden. Letztendlich sind in Zukunft Studien mit großen Fallzahlen notwendig, um die Genauigkeit weiter zu evaluieren (39). In der Literatur wird meist die Übereinstimmung mit der Referenzmethode zu einem gegebenen Zeitpunkt untersucht und die Fragestellung eruiert, ob die Referenzmethode durch die nicht-invasive Hb-Messung ersetzt werden könnte. Ein weiteres Thema, welches mittels nicht-invasiver Hb-Messung ermöglicht werden könnte, wäre die kontinuierliche Messung akuter Hb-Veränderungen, z.B. als Trend-Monitor im Rahmen perioperativer Blutungen oder zur Stützung der Transfusionsentscheidung. Darauf basierend könnte eine invasive Blutentnahme als endgültiger Nachweis folgen, sodass beide Methoden komplementär zueinander eingesetzt werden könnten. In der vorliegenden Literatur werden zum Teil nur zwei Messzeitpunkte bestimmt und insbesondere die Daten für anämische und pädiatrische Patienten sind sehr begrenzt. Letztendlich kann derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung für die Verwendung der nicht-invasiven Messung als Trend-Monitor getroffen werden (40).

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie „Validierung und Eruierung des möglichen Einsatzes des MASIMO Pronto®-Gerätes zur nichtinvasiven präoperativen Anämie-Diagnostik im Rahmen des Patient Blood Management (PRONTO for PBM) wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz durch ein zustimmendes Votum am 17.04.2018 erteilt (Ethiknummer 2018-13157). Diese Studie wurde auf der Website ClinicalTrials.gov (NCT03586141) registriert.

3.2 Studiendesign

In Rahmen einer prospektiven klinischen Studie wurde im Zeitraum Juli 2018 – Dezember 2018 die Übereinstimmung eines nicht-invasiven Messverfahrens zur Hämoglobin-Bestimmung an Erwachsenen untersucht.

Die primäre Zielsetzung war die Validierung und Eruierung des möglichen Einsatzes des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® als Screening-Instrument zur nicht-invasiven präoperativen Anämie-Diagnostik im Rahmen des Patient Blood Management und wurde anderweitig veröffentlicht. Diese Arbeit beinhaltet die sekundäre Zielsetzung, welche die Übereinstimmung zwischen der Referenzmethode labHb und der alternativen Messmethode durch das SpHb®-Messgerät Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® unter Berücksichtigung des Geschlechterunterschieds untersucht.

Ein weiteres sekundäres Ziel war die Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit.

Hierbei wurden die folgenden patientenbezogenen Variablen betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Herzfrequenz
- Körpergewicht
- Perfusions-Index
- Vorerkrankungen

Ein weiteres sekundäres Ziel war die Bewertung der Reliabilität nach wiederholten Messungen am Patienten. Dabei wurde auch beurteilt, ob die Anwendung des Mittelwerts zweier Messungen des SpHb® eine größere Übereinstimmung mit labHb ermöglichen würde als die einmalige Erfassung des SpHb®.

3.3 Studienpopulation

Die Studie wurde in der Anästhesiesprechstunde der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. In der Anästhesiesprechstunde wird der gesundheitliche Zustand des Patienten evaluiert und der Patient für die geeignete Narkoseform aufgeklärt. Für den primären Endpunkt dieser Studie war der Einschluss von 400 weiblichen, 400 männlichen erwachsenen Patienten geplant. Auch Kinder wurden gescreent, die Population der Kinder wurden in dieser Arbeit nicht miteinbezogen, diese Daten werden in einer weiteren Publikation veröffentlicht. Die Hämoglobin-Messung wurde bei allen Patienten unter Verwendung des nicht-invasiven SpHb-Messgerätes Pronto® Pulse CO-Oximeter® (Masimo Cooperation, Irvine, CA, USA) durchgeführt.

Die Einschlusskriterien beinhalteten die Erfüllung der folgenden Charakteristika:

- schriftliche Einverständniserklärung des Erwachsenen
- Erwachsene, welche sich in der Universitätsmedizin Mainz einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen und im Rahmen präoperativer Vorbereitungen eine Blutentnahme zur Bestimmung des Hb erhalten.

Ausschlusskriterien waren die folgenden:

- nicht einwilligungsfähige Patienten oder Ablehnung der Studienteilnahme
- gesetzlich betreute Patienten

3.4 Aufklärung und Dokumentation

Alle in dieser Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten stellten sich für einen elektiven chirurgischen Eingriff vor und wurden während des Prämedikationsgesprächs für die Studie

rekrutiert. Vor Einschluss des Patienten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und der Patient umfassend mündlich und schriftlich über Inhalt, Ziel und Risiken der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung wurde daraufhin in einem hierfür vorgefertigten Kontrollbogen schriftlich dokumentiert.

Zu jedem Patienten wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt und die folgenden Angaben aufgenommen (s. Anhang, Abbildung 23):

- patientenbezogene Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergewicht, ASA-Klassifikation, Nüchternheit, Vorerkrankungen)
- Dauer bis zum Erhalt eines validen Signals und Anzahl der Sensorplatzierungsversuche
- Messort
- erfasste Werte des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® (SpHb®, PI, Herzfrequenz, SpO₂)
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme

Jeder Patient wurde pseudonymisiert, indem ihm eine Identifikationsnummer und der Messreihe eine Untersuchungsnummer (UNr) zugeordnet wurde.

3.5 Procedere

Die Aufnahme der Patientendaten und den dazugehörigen Vorerkrankungen und Messdaten wurden in ein separates Datenblatt für jeden Patienten einzeln dokumentiert. Die Hämoglobin-Messung wurde bei allen Patienten unter Verwendung des nicht-invasiven SpHb®-Messgerätes Pronto® Pulse CO-Oximeter® (Masimo Cooperation, Irvine, CA, USA) durchgeführt. Es wurden zwei Messungen hintereinander mit kurzer Unterbrechung am Patienten durchgeführt und das Messgerät für die zweite Messung neu angelegt. Das Messgerät wurde am kleinen Finger der nicht-dominanten Hand angelegt und alternativ bestand die Möglichkeit einen anderen Finger der nicht-dominanten Hand, ein Finger der dominanten Hand oder einen Zeh zu verwenden. Die invasive Blutentnahme zur Bestimmung des Referenz-Hb sollte innerhalb von 24 Stunden rund um diese Messung erfolgen und wurde durch ein Hämatologiesystem (labHb, Referenzmethode, Siemens Advia®2120, München, Deutschland) ermöglicht. Wurde dem Patienten innerhalb von 24 Stunden

kein Blut entnommen, sondern war die Blutentnahme zu einem späteren Zeitpunkt präoperativ erfolgt, so wurde die Messung auf der Station oder im Wartebereich des OP-Trakts wiederholt.

3.6 Messgerät

Das Messgerät Pronto® Pulse CO-Oximeter® wurde entwickelt, um eine simultane, bettseitige und nicht-invasive Bestimmung des Hämoglobin-Wertes (SpHb®), der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂), der Pulsfrequenz (PR) und des Perfusionsindex (PI) zu ermöglichen (37). Das Gerät besteht aus einem Sensor, welches für die Messung der Vitalparameter an einer Fingerspitze des Patienten angebracht wird und aus einem Handgerät, mit dem der Sensor durch ein Patientenkabel verbunden ist (Abb. 1). Die gemessenen Vitalparameter werden an das Handgerät übertragen, verarbeitet und der errechnete SpHb®-Wert in g/dL auf einem Display angezeigt. Die grundlegende Funktionsweise dieses Messgeräts beruht auf dem Prinzip der Pulsoxymetrie bei der sich die Blutkomponenten Oxyhämoglobin, Deoxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin, Methämoglobin und Blutplasmakomponenten in ihrer Absorption von Infrarotlicht und sichtbaren Licht (unter Anwendung der Spektrophotometrie) unterscheiden (1, Abb. 2). Mit dem Puls ändert sich die arterielle Menge des Bluts im Gewebe (Fotoplethysomografie), wodurch die absorbierte Lichtmenge von den unterschiedlichen Mengen des Bluts schwankt.

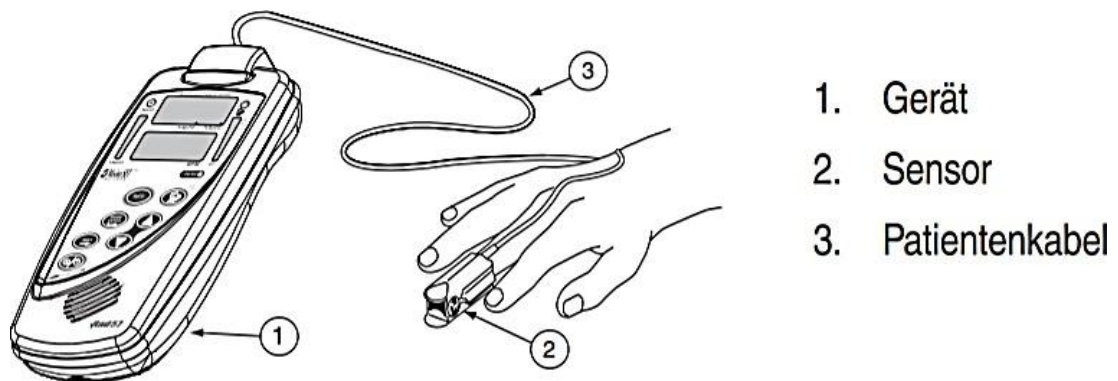


Abbildung 5: Pronto® Pulse CO-Oximeter® (37)

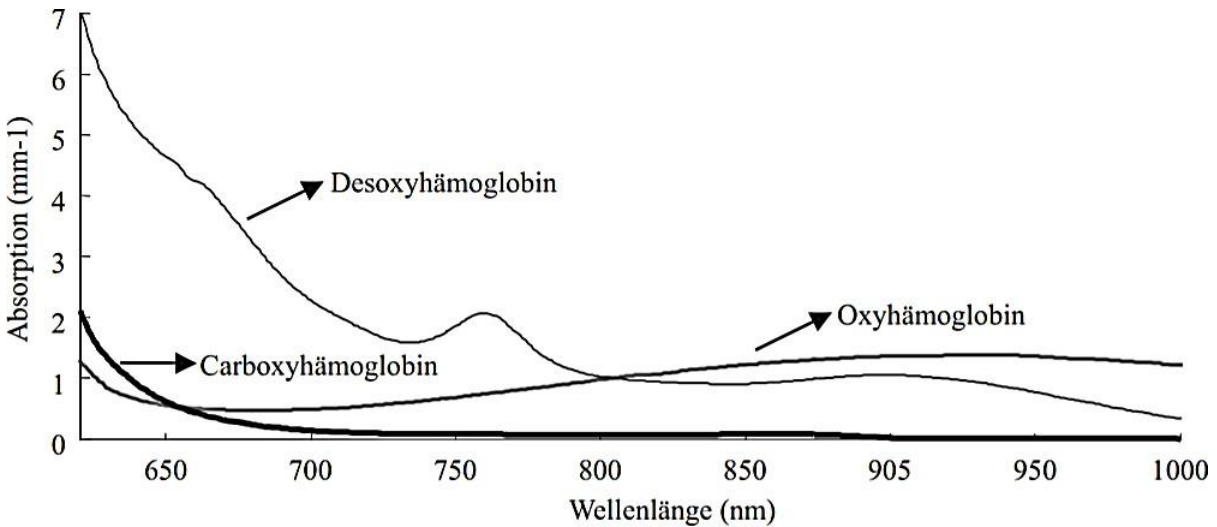
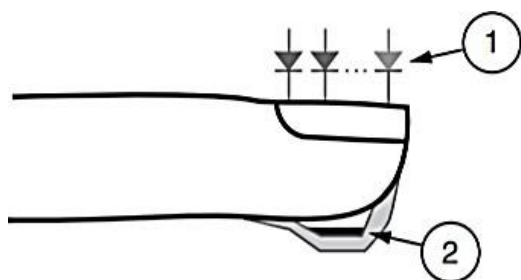


Abbildung 6: Absorptionsspektrum (37)

Unter der Anwendung eines Multiwellenlängen-Sensors ist es dem Pronto® Pulse CO-Oximeter® möglich zwischen sauerstoffarmes und sauerstoffreiches Blut, mit Sauerstoff angereichertes Blut, Blut mit Kohlenmonoxidgehalt und Blutplasma zu unterscheiden.

Der an der Fingerspitze angebrachte Sensor leitet mit verschiedenen LEDs unterschiedlich sichtbares Licht und Infrarotlicht (LEDs, 500-1000nm) durch das Kapillarbett an eine Fotodiode (Fotodetektor, Abb. 3). Die Signaldaten ermitteln die unterschiedliche Lichtabsorption während des Pulszyklus und werden vom Sensor in ein elektrisches Signal umgewandelt zur Berechnung an das Handgerät übertragen. Das stärkste Licht hat eine maximale Strahlungsleistung mit einer Nennleistung von ≤ 25 mW (37).



1. LEDs (Light Emitting Diodes = Leuchtdioden)
2. Einbaudetektor

Abbildung 7: Leuchtioden und Fotodetektor (37)

Nachdem das Handgerät die Signaldaten vom Sensor empfangen hat, wird unter Anwendung der Masimo Rainbow SET-Technologie die Signalextraktion durchgeführt, um Berechnungen zur

Bestimmung des Hämoglobin-Wertes (SpHb® in g/dL), der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂), den Carboxyhämoglobin- (SpCO) und Methämoglobingehalt (SpMet) und die Pulsfrequenz zu ermöglichen. Die Messungen der Werte von SpHb®, SpCO und SpMet unterliegen der Gleichung einer Multiwellenlängenkalibrierung, wodurch der Prozentsatz von Gesamthämoglobin, Kolonstoffmonoxid oder Methämoglobin im arteriellen Blut ermittelt werden kann. Im Unterschied zu einem herkömmlichen Pulsoximeter unterscheidet sich die Signalverarbeitung mit der Masimo SET Signal Extraction Technology. Herkömmliche Pulsoximeter wurden dahingehend entwickelt, dass diese an der Messstelle das arterielle Blut als die einzige Blutbewegung (Pulsation) ermitteln. Aufgrund von Bewegungen des Patienten kommt es ebenfalls zu Bewegungen des nicht-arteriellen Bluts, wodurch herkömmliche Pulsoximeter niedrige Werte als Sauerstoffsättigung ermitteln, da diese nicht zwischen arteriellen und nicht-arteriellen Blut unterscheiden können. Diese Unterschiede kann die Masimo SET-Pulsoximetrie durch Verwendung paralleler Algorithmen und adaptiver digitaler Filter anpassen, indem es diese veränderlichen, physiologischen Signale anpasst und durch eine Aufteilung in seine Grundbestandteile voneinander trennt (Abb. 4). Anschließend wird die tatsächlich vorliegende arterielle Sauerstoffsättigung zur Anzeige an den Monitor gesendet (37).

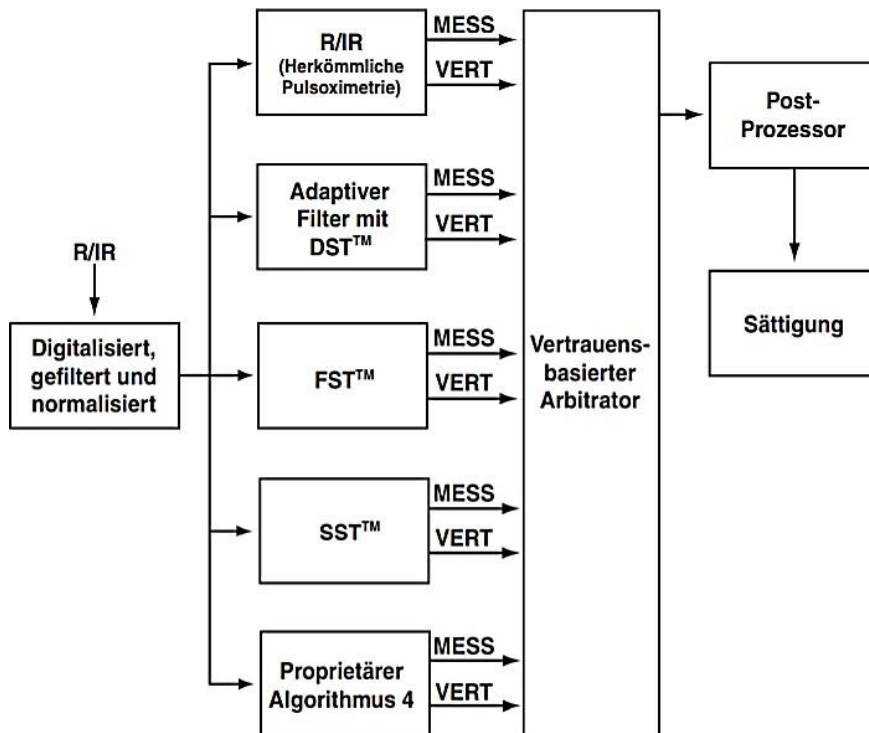


Abbildung 8: Masimo Rainbow SET-Parallelalgorithmen (37)

3.7 Statistik

Die Statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem IMBEI der Universitätsmedizin Mainz. Die Software SPSS Statistics 23.0 der Firma IBM (Version 2016) wurde zur Auswertung der Daten und zur graphischen Darstellung der Ergebnisse verwendet. In Rahmen der Datenerfassung wurde alle Daten und Werte der Datenerhebungsbögen in tabellarischer Form in diese Software eingetragen. Zur Beschreibung der Charakteristik der Studienpopulation wurden Wertetabellen und Boxplots entworfen. Es erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten für kategoriale Variablen, während für quantitative Variablen Standardabweichung, Mittelwert, Median, Extremwerte und Quartile berechnet wurden. Um die Übereinstimmung der nicht-invasiven Messmethode mit der Referenzmethode darzustellen, wurde ein graphischer Vergleich mittels eines Bland-Altman-Diagramms gewählt. Währenddessen wurden Bias, LOA, sowie die dazugehörigen 95%-CI bestimmt. Der RMSE wurde als quantitatives Maß für den Messfehler berechnet. Die Größe der Studienpopulation wurde anhand des primären Endpunktes der Studie (Sensitivitätstest von Cut off Werten) mit 400 weiblichen und 400 männlichen Erwachsenen berechnet(44). Der sekundäre Endpunkt der Studie war die Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit. Der Einfluss des Geschlechts als kategoriales Merkmal und der Differenz der Messwerte wurde anhand des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Bestimmung eines linearen Zusammenhangs zwischen der Differenz der Messwerte und quantitativen Variablen wurde mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson und zweiseitigem Signifikanztest durchgeführt. Die folgenden Variablen wurden betrachtet: Alter, Herzfrequenz, Körpergewicht, Perfusions-Index und Vorerkrankungen. Liegt ein Korrelationskoeffizient $|r| > 0,6$ vor, wird von der jeweiligen Variable ein relevanter Einfluss ausgegangen. Dabei wurde durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten r mittels Pearson-Korrelation die Stärke eines linearen Zusammenhangs erfasst, hierbei wurde auch eine Varianzanalyse durchgeführt. Zusätzlich wurde für den Einfluss von Vorerkrankungen der Regressionskoeffizient bestimmt. Für alle Berechnungen wurde der zuerst gemessene SpHb®-Wert der beiden durchgeführten Messungen verwendet. Eine Ausnahme bestand bei der Berechnung der Test-Retest Reliabilität, wobei beide Messungen verwendet wurden, um einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen als Pearson-Korrelationskoeffizienten zu berechnen. Der Prozentsatz an statistischen Ausreißern (Out of range; >1 g dl vom labHb) wurde bestimmt, aufgrund der Angabe des Herstellers, dass dieses Gerät über eine Messgenauigkeit von

±1 g dl⁻¹ verfügt (37). Aufgrund des explorativen Charakters sind im alle p-Werte als deskriptiv anzusehen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristik der Patienten und Messungen

Von Juli 2018 – Dezember 2018 wurden nicht-invasive Messungen bei insgesamt 817 Patienten durchgeführt. Bei acht Patienten war es nicht möglich ein SpHb Messergebnis zu erzielen; bei vier Patienten war nur eine Messung möglich; und vier SpHb Messungen mussten wiederholt werden. Bei insgesamt 1% (1% der Frauen, 1% der Männer) war kein SpHb-Wert messbar. Von den 809 Patienten mit SpHb Messungen, erhielten 808 Patienten eine Blutentnahme mit anschließender Bestimmung des Hämoglobin-Wertes im Labor (labHb), sodass bei 808 Patienten sowohl einen SpHb und labHb vorlag. Ähnliche Untersuchungsbedingungen konnten auch stationär realisiert werden, sodass dieses Verfahren unter im Klinikalltag realistischen Bedingungen evaluiert werden konnte. Eine Messung im Operationssaal wurde nicht durchgeführt.

Die Messcharakteristik der Studienpopulation ist in Tabelle 1 und die Patientencharakteristik der Studienpopulation ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 1: Messcharakteristik der Studienpopulation

Die Werte bestehen aus Anzahl (Anteil in %) oder Median (Intraquartilabstand) [Spannweite].

	Frauen n= 401	Männer n= 408	Total n= 809
ASA			
1	28 (7%)	43 (11%)	71 (9%)
2	217 (54%)	191 (47%)	408 (50%)
3	146 (36%)	150 (37%)	296 (37%)
4	10 (3%)	24 (6%)	34 (4%)
Anämie Prävalenz	92 (23%) bei LabHb < 12 (g/dl)	110 (27%)	202 (25%)
	179 (45%)		

	bei LabHb < 13 (g/dl)		
LabHb (g/dl)	13,1 (12,0-13,8 [7,0-18,6])	14,2 (12,9-15,2 [7,2-17,6])	13,5 (12,4-14,6 [7,0-18,6])
SpHb (g/dl)	13,0 (12,2-13,8 [8,7-18,8])	14,2 (13,1-14,9 [9,0-18,0])	13,5 (12,5-14,6 [8,7-18,8])
Patienten mit labHb<10,0 g/dl	29 (7%)	16 (4%)	45 (6%)
Fehlgeschlagene SpHb Messungen	4 (1%)	4 (1%)	8 (1%)
Dauer Messung (Sek.)	17 (16-17 [11-34])	17 (15-17 [14-30])	17 (15-17 [11-34])
Messort (Anzahl Messungen)	1*: 400 2†: 3 3‡: 2	1*: 410 2†:0 3‡: 2	1*: 810 2†: 3 3‡: 4

Messort: 1* - kleiner Finger der nicht-dominanten Hand, 2† - anderer Finger der nicht-dominanten Hand, 3‡ - ein Finger der dominanten Hand, SpHb (nicht-invasive Hämoglobinmessung, Masimo®), labHb (Hämoglobinwert aus dem Blutbild (labHb;Siemens Advia 2120; Referenzmethode), ASA (American Society of Anesthesiologists), PI (perfusion index).

Tabelle 2: Patientencharakteristik der Studienpopulation

	Frauen	Männer	Total
	n= 401	n= 408	n= 809
Alter	59 (17)	61 (16)	60 (17)
Körpergröße (cm)	165 (7)	177 (17)	171 (10)
Gewicht (kg)	72 (17)	86 (15)	79 (17)
BMI (kg/m ²)	27 (6)	27 (5)	27 (5)

SpO ₂	98% (97-99 [82-100]) %	97% (97-98 [47-100]) %	98% (97-98 [47-100]) %
Herzfrequenz	76 (68-84 [48-128])	74 (64-83 [32-130])	74 (66-84 [32-130])
PI	4 (2-7 [0-20])	5 (3-7 [0-16])	5 (3-7 [0-20])

PI (perfusion index), BMI (Body-Mass-Index), SpO₂ (Sauerstoffsättigung)

4.2 Übereinstimmung von SpHb® und labHb bei Frauen und Männern

Die Übereinstimmung wurde von SpHb® und labHb jeweils bei Frauen und Männern als auch in der gesamten Studienpopulation graphisch und quantitativ für die Fallzahl n=808 analysiert.

4.2.1 Bland-Altman-Analyse

Zur Bestimmung und graphischen Darstellung der Übereinstimmung der nicht-invasiven Hb-Messung mit der Referenzmethode wurde zunächst eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Dies beinhaltet ein Streudiagramm und stellt die Differenzen von SpHb® und labHb in Abhängigkeit von den Mittelwerten der beiden Messmethoden dar. Während der Bias den Mittelwert aller gemessenen Differenzen beschreibt, errechnen sich die oberen und unteren LOA jeweils aus dem Bias $\pm 1,96$ SD. In Abbildung 4 sind Bland-Altman-Diagramme jeweils für Frauen und Männer aufgetragen, als auch für die gesamte Studienpopulation (Frauen und Männer). In Abbildung 5 werden die Ergebnisse der nicht-invasiven Hb-Messung gegen die invasive Bestimmung mittels Blutentnahme (Referenzmethode) tabellarisch aufgetragen, um einen Vergleich zu ermöglichen. In Bezug zur gesamten Studienpopulation sagt der Bias von 0,2 g/dl aus, dass der SpHb® im Mittel den tatsächlichen Hb-Wert um 0,2 g/dl überschätzt. Als Grenzen der Übereinstimmung liegen der obere LOA bei 2,8 g/dl und der untere LOA bei -2,5 g/dl, sodass sich ein Bereich von 5,3 g/dl ergibt, innerhalb dessen sich 95% aller gemessenen Differenzen befinden. In der Konsequenz besteht bei 5% SpHb®-Werte eine Abweichung zur Referenzmethode um mehr als 2,8 g/dl oder -2,5 g/dl. In Anbetracht der Daten bei Frauen und Männern als eigene Gruppen wird deutlich, dass bei Frauen der SpHb® mit einem Bias von 0,3 g/dl den tatsächlichen Hb-Wert um 0,3 g/dl überschätzt. Beide Geschlechtergruppen weisen eine obere LOA von 2,8 g/dl auf, während der untere LOA bei Frauen -2,3 g/dl und bei Männern -2,6 g/dl beträgt.

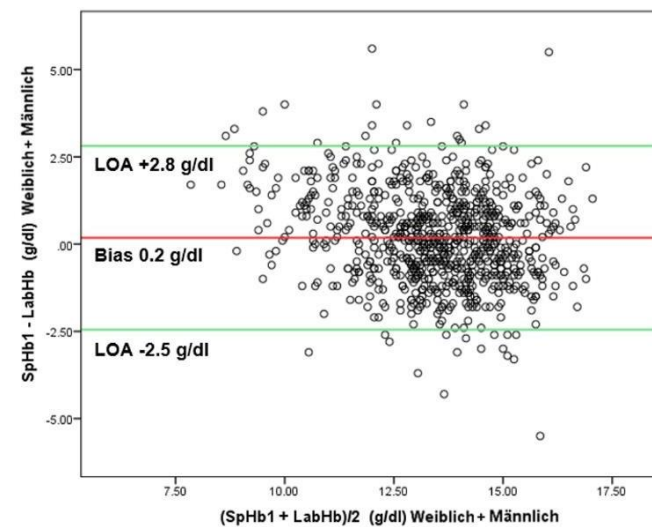
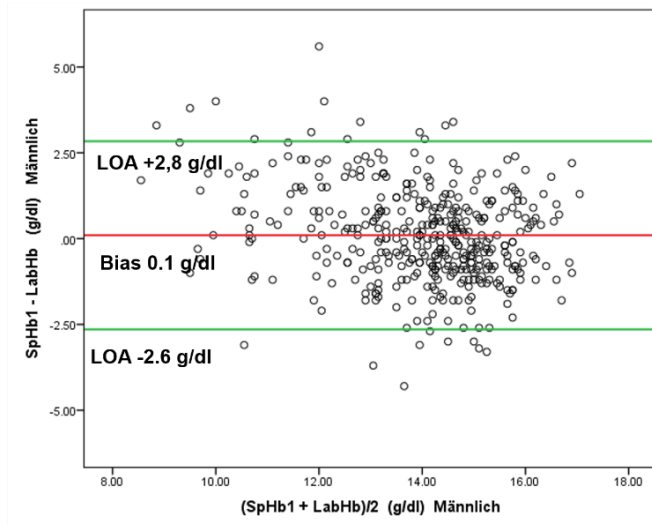
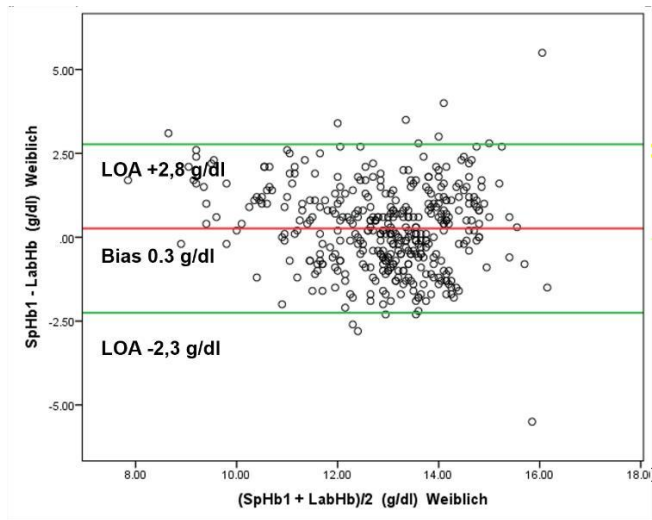


Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme für Frauen, Männer und die gesamte Studienpopulation

Die x-Achse zeigt die Mittelwerte und die y-Achse zeigt die Differenzen der Messwerte auf. Zusätzlich eingezeichnet sind der Bias (rote durchgezogene Linie) und die LOA (grüne durchgezogene Linien).

Tabelle 3: Übersicht über Bias und LOA, sowie zugehörige 95% Konfidenzintervalle

	Frauen	Männer	Gesamt
Anzahl (n)	400	408	808
Bias (g/dl)	0,3	0,1	0,2
Konfidenzintervall des Bias (g/dl)	0,1 bis 0,4	-0,4 bis 2,4	0,1 bis 0,3
Limits of agreement (g/dl)	-2,3 bis 2,8	-2,6 bis 2,8	-2,5 bis 2,8
Konfidenzintervall des lower limit (g/dl)	-2,5 bis -2,0	-2,9 bis -2,4	-2,6 bis -2,3
Konfidenzintervall des upper limit (g/dl)	2,6 bis 3,0	2,6 bis 3,1	2,6 bis 3,0

4.2.2 Out of Range

Aufgrund der Angabe des Herstellers, dass dieses Gerät über eine Messgenauigkeit von ± 1 g/dl verfügt (37), wurde die Out of Range (>1 g/dl von der Referenzmethode) bestimmt. Die Berechnung des OOR ergab, dass sich bei Frauen 47%, bei Männern 45% und bei der gesamten Studienpopulation 46% aller SpHb®-Werte um >1 g/dl vom labHb abweichen. Im Umkehrschluss liegen bei Frauen 43%, bei Männern 55% und bei der gesamten Studienpopulation 44% innerhalb der vom Hersteller angegebenen Grenzen der Messgenauigkeit.

4.2.3 RMSE

Das RMSE der nicht-invasiven Messung betrug bei Frauen, Männern und der gesamten Studienpopulation jeweils 1,9 g/dl. Dies bedeutet, dass der nicht-invasive SpHb®-Wert im Mittel um $\pm 1,9$ g/dl von der Referenzmethode abweicht.

4.3 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung von SpHb® und labHb

Der sekundäre Endpunkt der Studie war die Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit. Der Einfluss des Geschlechts als kategoriales Merkmal und der Differenz der Messwerte wurde anhand des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Bestimmung eines linearen Zusammenhangs zwischen der Differenz der Messwerte und quantitativen Variablen wurde mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson und zweiseitigem Signifikanztest durchgeführt. Die folgenden Variablen wurden betrachtet: Alter, Herzfrequenz, Körpergewicht und Perfusions-Index. Liegt ein Korrelationskoeffizient $|r| > 0,6$ vor, so geht von der jeweiligen Variable ein relevanter Einfluss aus.

4.3.1 Geschlecht

4.3.1.1 Gesamte Studienpopulation

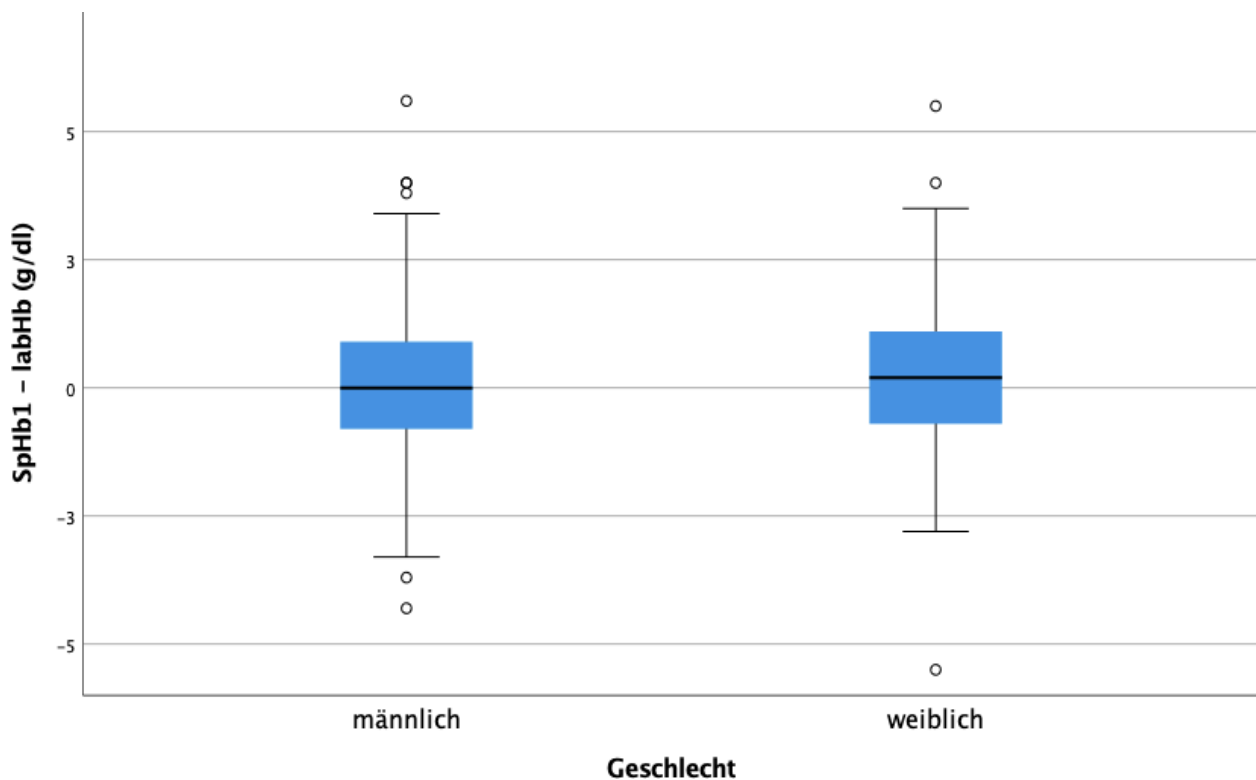


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Genauigkeit

Für das gegebene Signifikanzniveau besteht bei $p=0,076$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Übereinstimmung der beiden Messmethoden.

4.3.2 Alter

4.3.2.1 Gesamte Studienpopulation

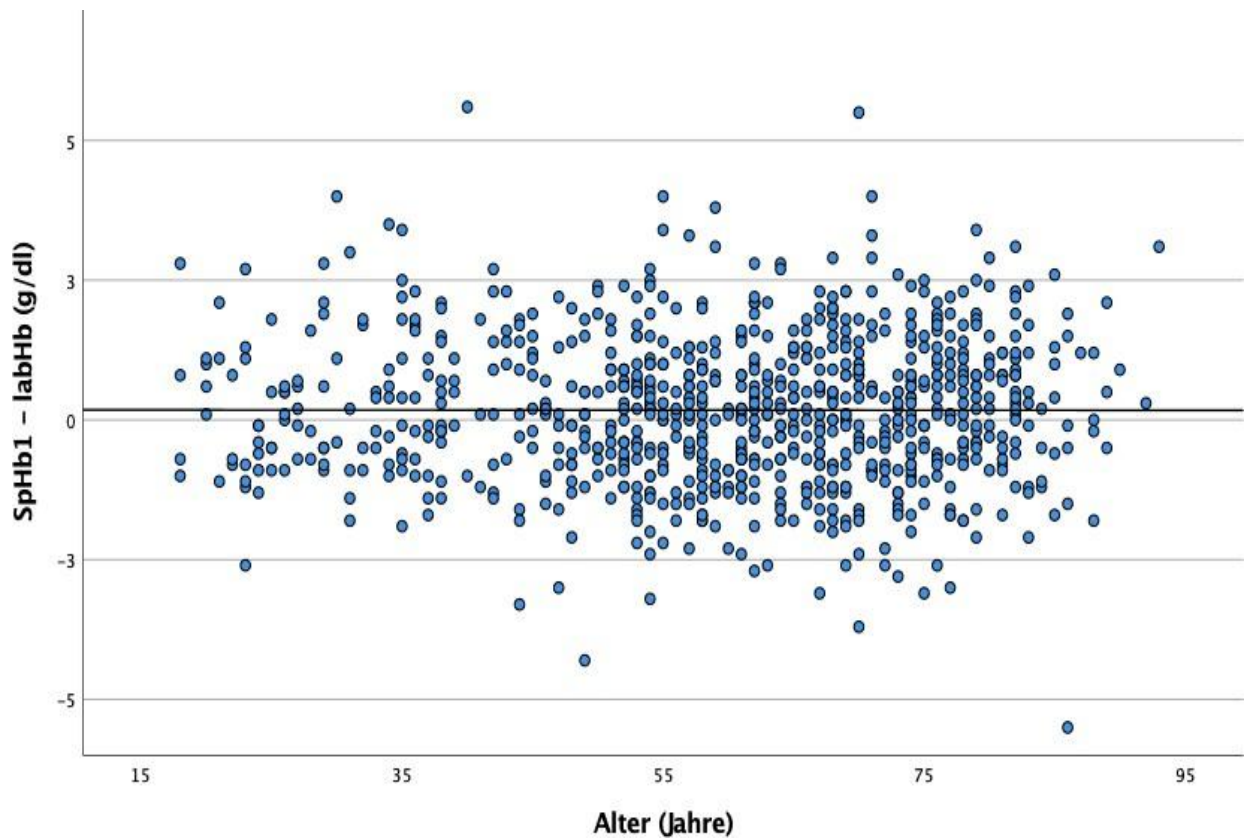


Abbildung 11: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (gesamte Studienpopulation)

Es besteht bei $p=0,748$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = - 0,011$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.2.2 Männer

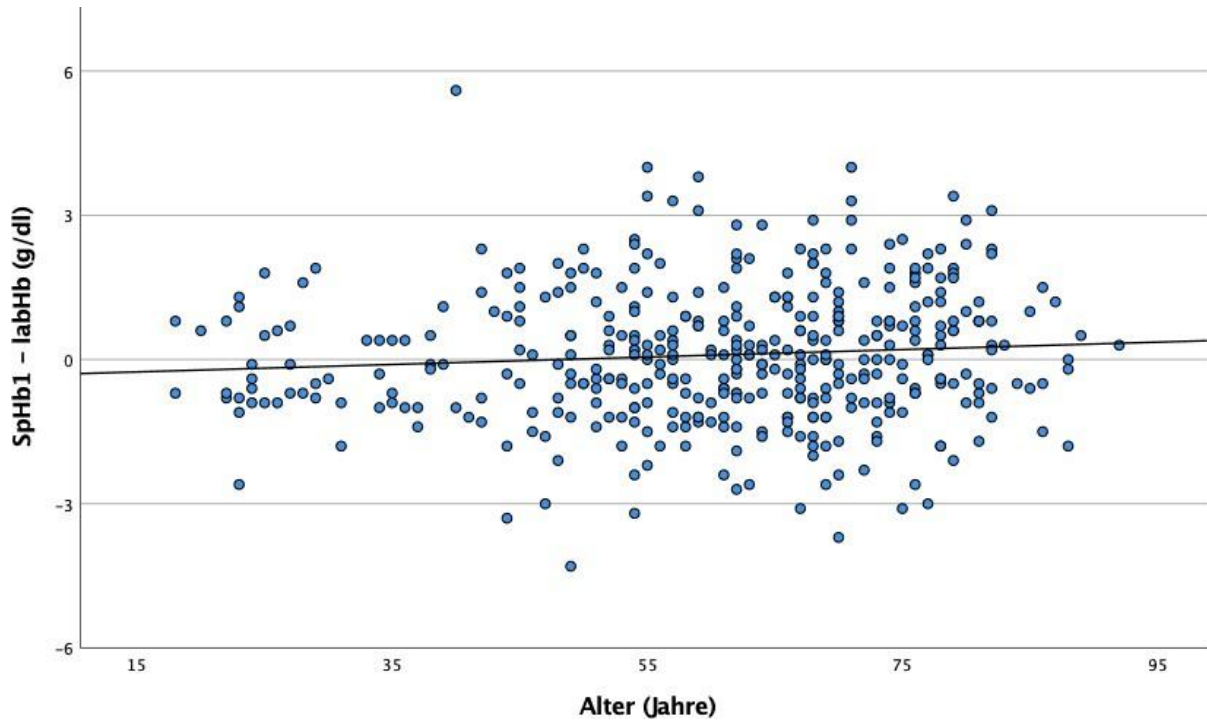


Abbildung 12: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (Männer)

Es besteht bei $p=0,962$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,002$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.2.3 Frauen

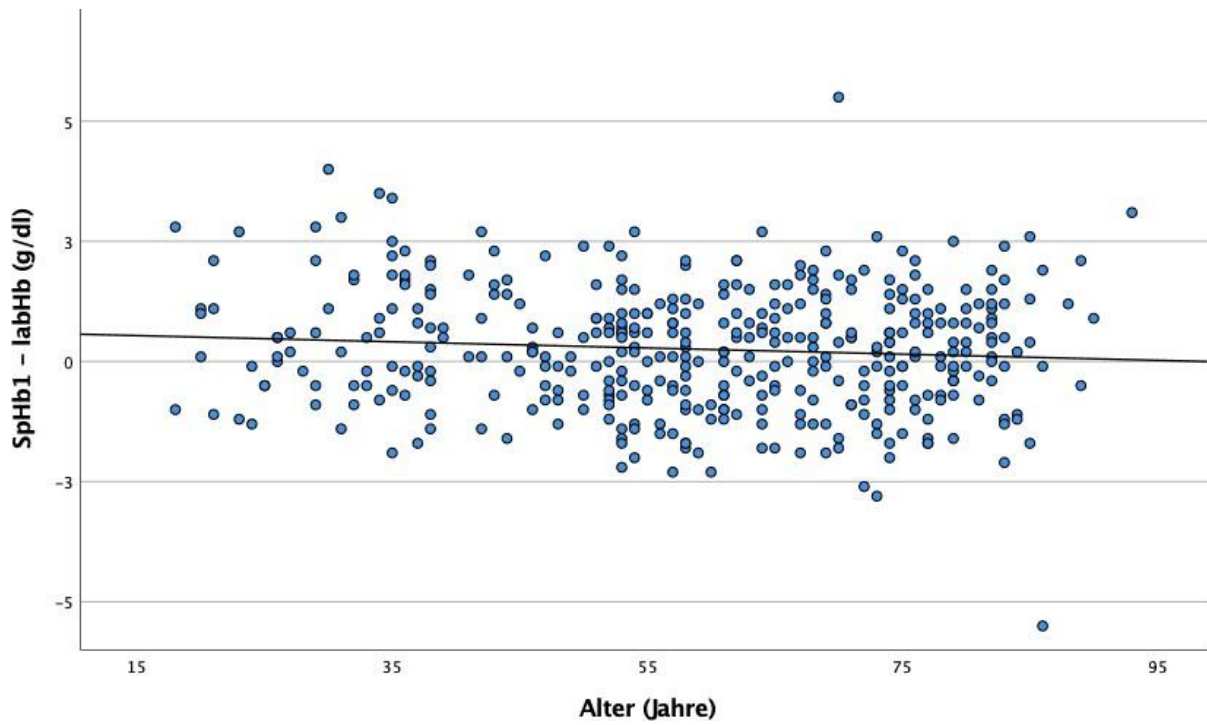


Abbildung 13: Pearson-Korrelation für die Variable Alter (Frauen)

Es besteht bei $p=0,738$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = - 0,017$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.3 Gewicht

4.3.3.1 Gesamte Studienpopulation

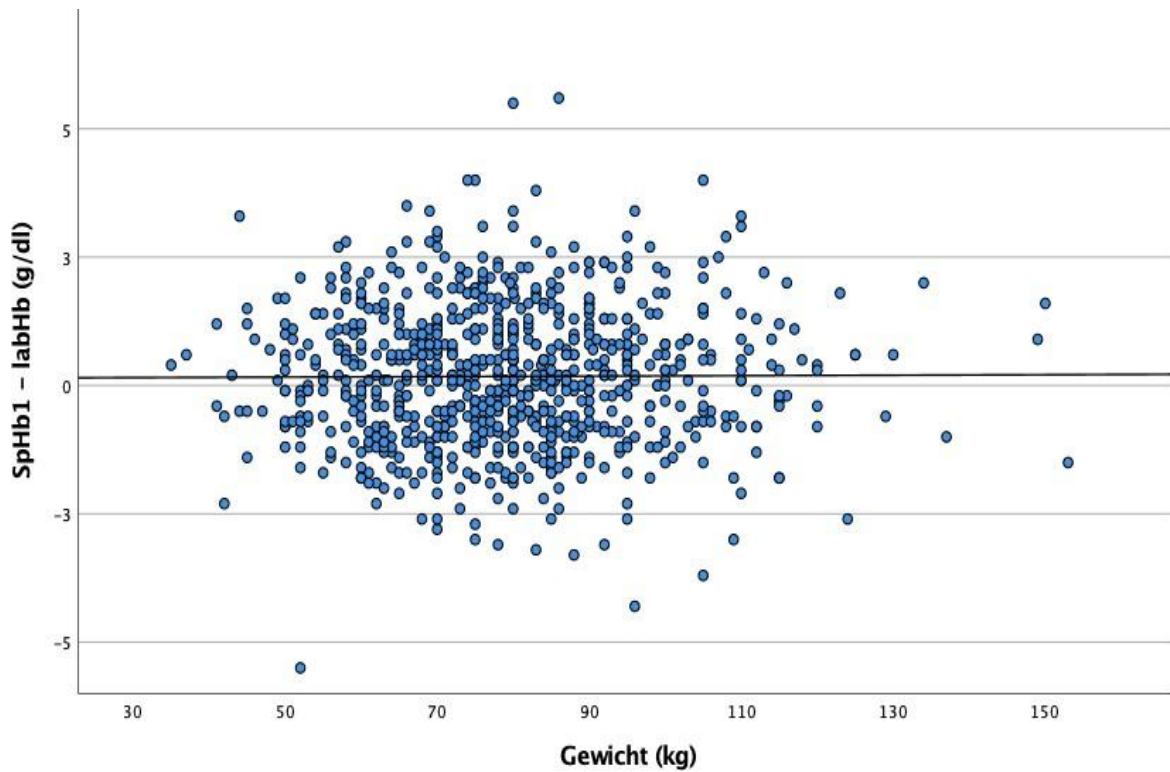


Abbildung 14: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (gesamte Studienpopulation)

Es besteht bei $p=0,482$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,025$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.3.2 Männer

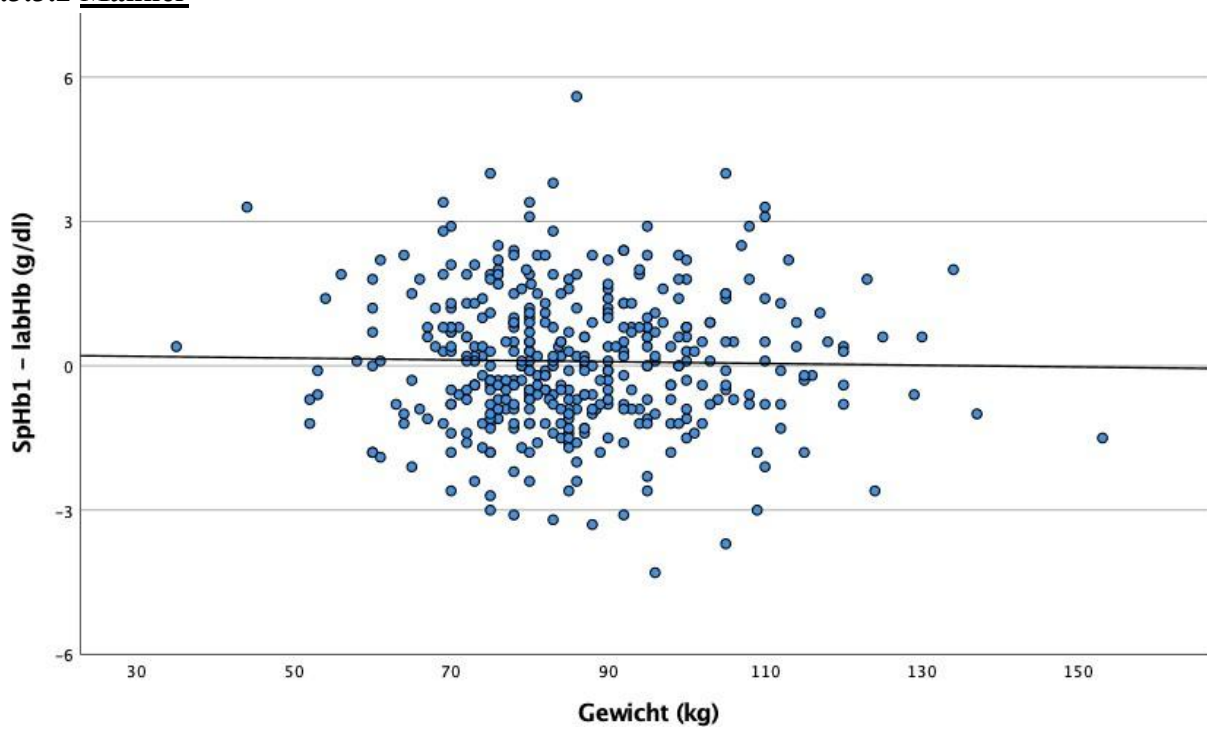


Abbildung 15: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (Männer)

Es besteht bei $p=0,464$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,036$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Übereinstimmung beider Messmethoden bei den Männern

4.3.3.3 Frauen

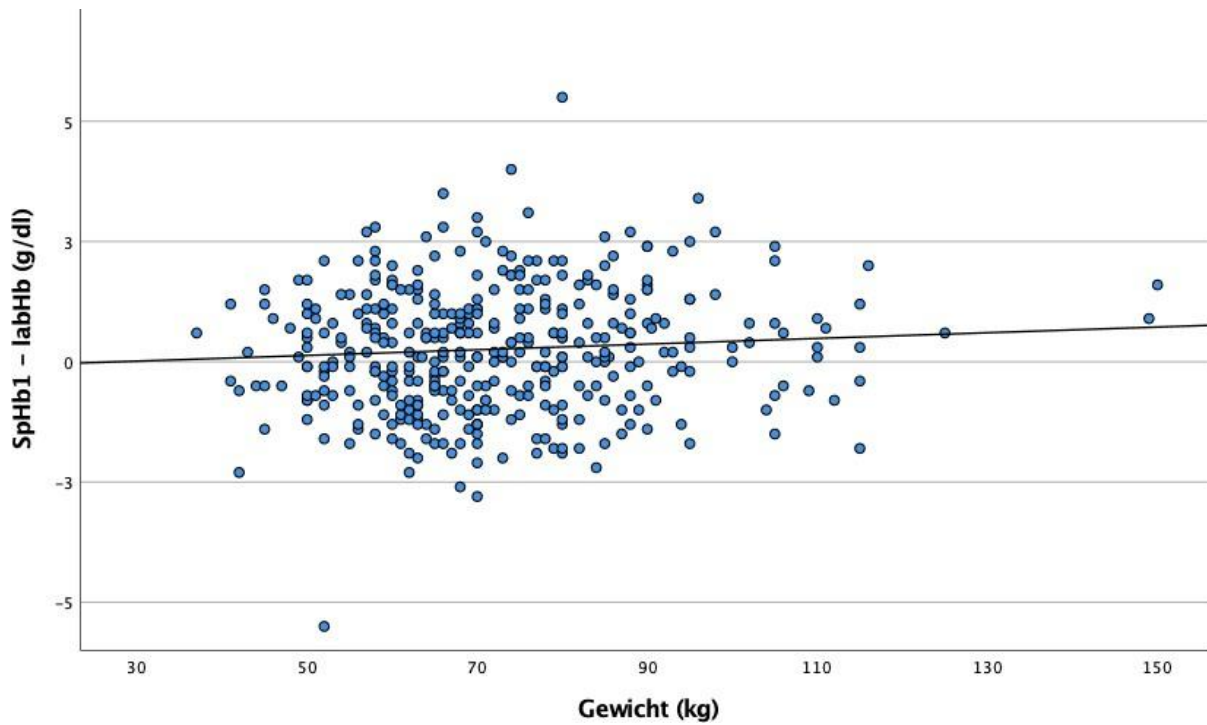


Abbildung 16: Pearson-Korrelation für die Variable Gewicht (Frauen)

Es besteht bei $p=0,069$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,164$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.4 Perfusions-Index

4.3.4.1 Gesamte Studienpopulation

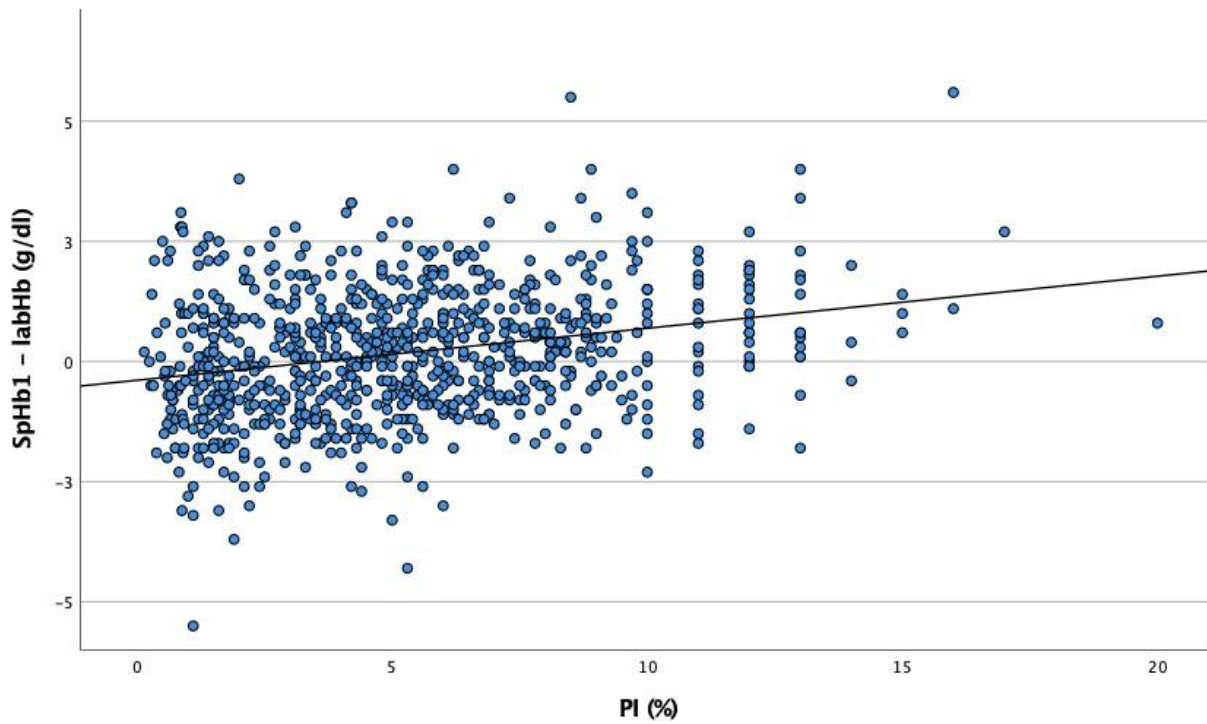


Abbildung 17: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (gesamte Studienpopulation)

Es besteht bei $p=0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,254$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.4.2 Männer

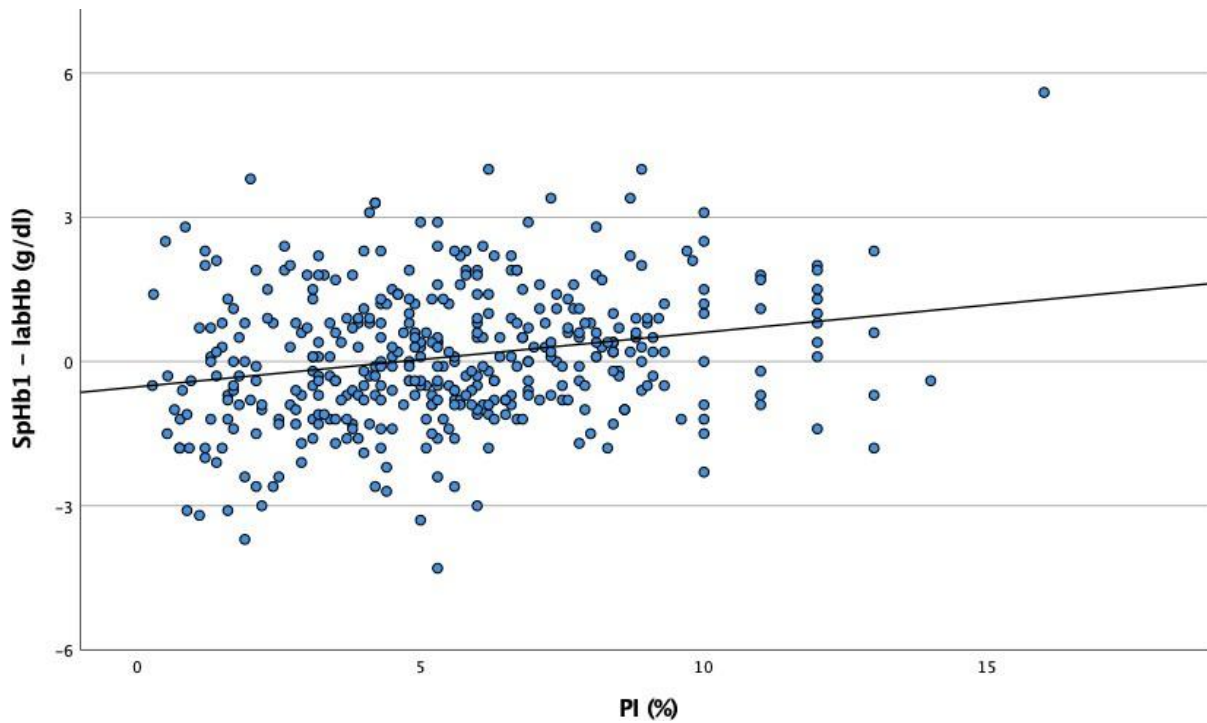


Abbildung 18: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (Männer)

Es besteht bei $p=0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,212$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.4.3 Frauen

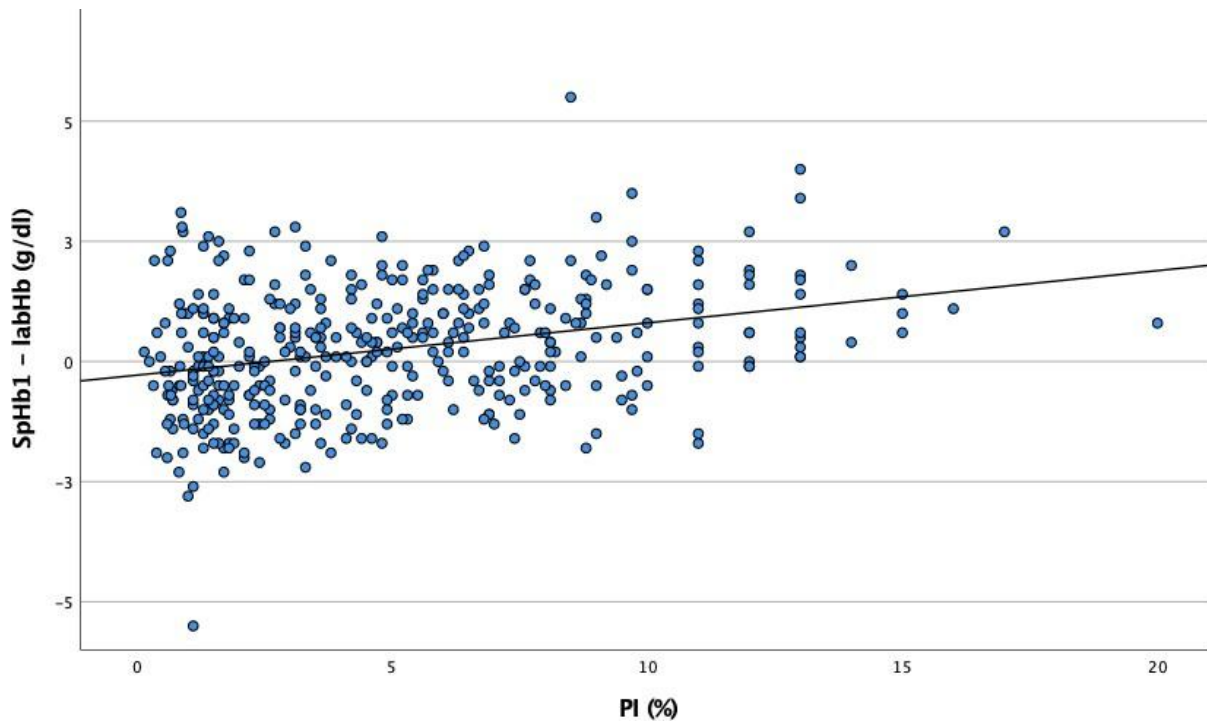


Abbildung 19: Pearson-Korrelation für die Variable Perfusions-Index (PI) (Frauen)

Es besteht bei $p=0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,308$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.5 Herzfrequenz

4.3.5.1 Gesamte Studienpopulation

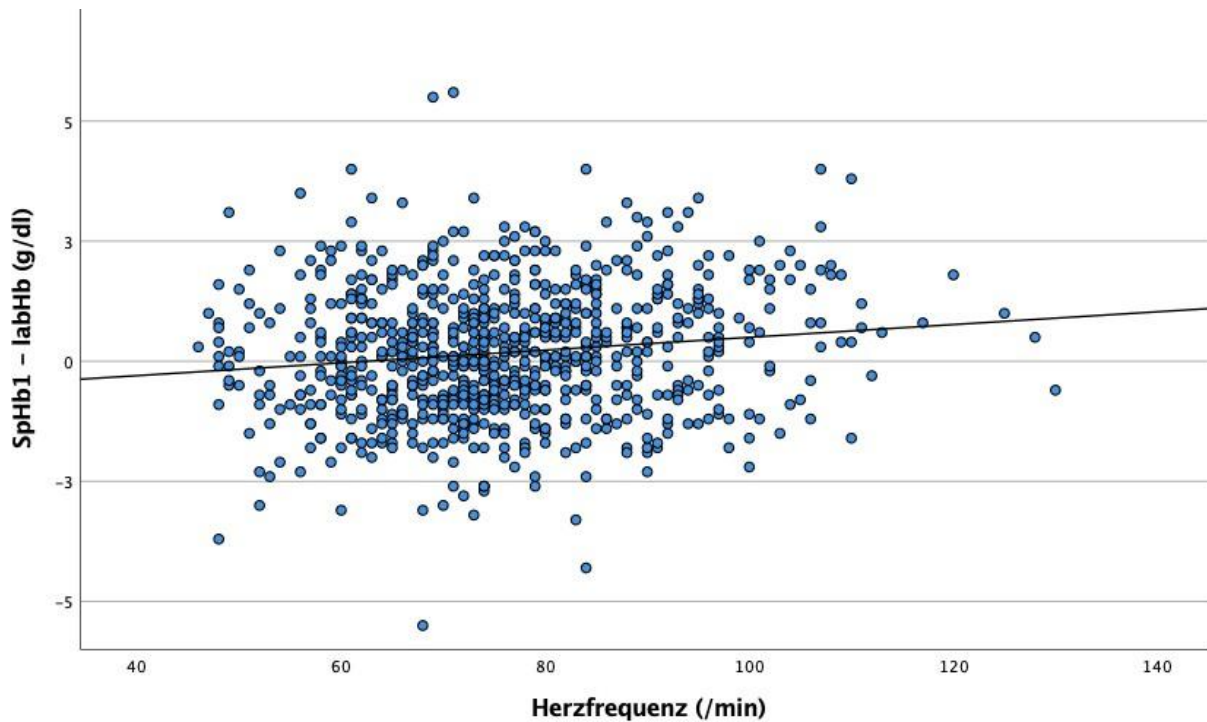


Abbildung 20: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (gesamte Studienpopulation)

Es besteht bei $p=0,002$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,113$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.5.2 Männer

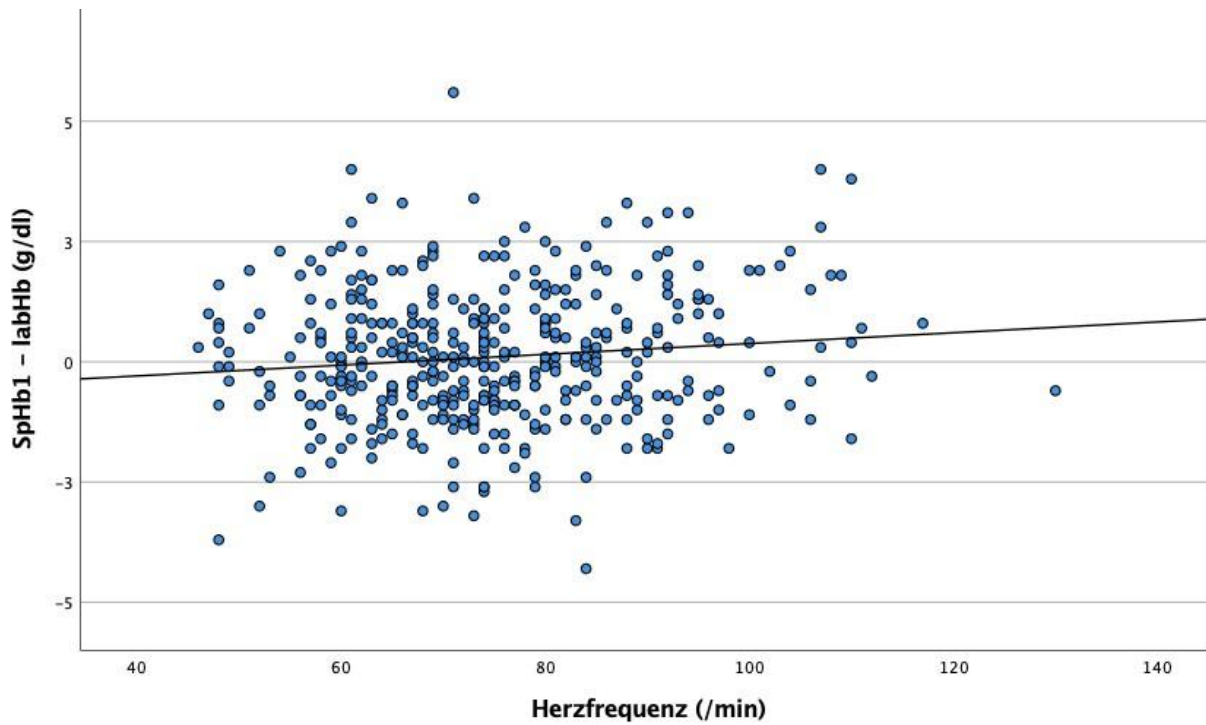


Abbildung 21: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (Männer)

Es besteht bei $p=0,002$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,147$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.5.3 Frauen

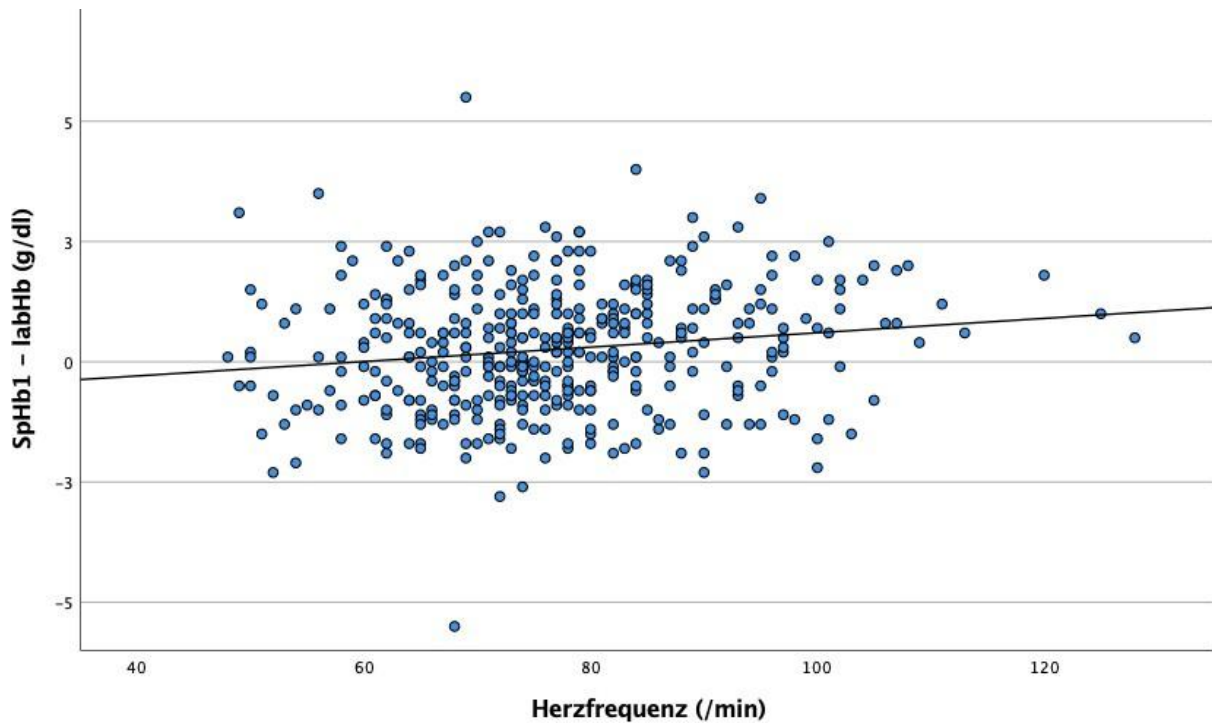


Abbildung 22: Pearson-Korrelation für die Variable Herzfrequenz (Frauen)

Es besteht bei $p=0,080$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,087$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden.

4.3.6 Einfluss von Vorerkrankungen

Ein Einfluss von diversen Vorerkrankungen der gesamten Studienpopulation wurde hinsichtlich der Übereinstimmung von SpHb® und labHb® überprüft. Die Variablen Nüchternheit ($p=0,018$, $b=-0,363$), extrakardiale Arteriopathie ($p=0,040$, $b=-0,709$) und Raucher ($p=0,002$, $b=-0,539$) wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung von SpHb® und labHb® nach. Die restlichen Variablen wiesen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Tabelle 4: Einfluss von Vorerkrankungen der gesamten Studienpopulation auf die Übereinstimmung von SpHb® und labHb

Vorerkrankungen	Regressionskoeffizient	P-Wert
Raucher	-0.539	0.002
Nüchternheit	-0.363	0.018
extrakardiale Arteriopathie	-0.709	0.040
Arterielle Hypertonie	0.200	0.146
Schilddrüsenerkrankungen	0.275	0.152
COPD	0.269	0.384
Diabetes Mellitus	0.166	0.406
Periphere Nervenerkrankungen	-0.248	0.422
Tumorerkrankungen	-0.166	0.446
Multiple Sklerose	-0.820	0.468
entzünd.Darmerkrankungen	-0.300	0.686
chron.Lungenerkrankungen (kein COPD)	-0.073	0.912

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

4.3.7 Einfluss der Messmethode auf die Übereinstimmung

Die Verwendung des Durchschnitts der beiden Messergebnisse führte gegenüber der alleinigen Verwendung des ersten Messergebnisses zu keiner verbesserten Messgenauigkeit.

Tabelle 5: Vergleich der Messergebnisse zwischen der ersten Messung und dem Durchschnitt beider Messergebnisse

	Frauen	Männer	P-Wert*
Erste Messung, AUC (95%CI)	0,86 (0,81-0,9)	0,84 (0,8-0,89)	0,74
Durchschnitt beider Messergebnisse, AUC (95%CI)	0,87 (0,82-0,91)	0,86 (0,82-0,9)	0,79
P-Wert †	0,17	0,07	

4.4 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Richtung des Bias

Tabelle 6: Faktoren assoziiert mit einem Bias

Erhöhung um 1 SD:	Frauen		Männer	
	Effekt auf den Bias in g/dl	P- Wert	Effekt auf den Bias in g/dl	P- Wert
LabHb	-0,86 [-0,96 bis - 0,76]	< 0,001	-0,84 [-0,94 bis - 0,74]	< 0,001
PI	0,44 [0,3-0,58]	< 0,001	0,28 [0,15-0,41]	< 0,001
Diastolischer Blutdruck	-0,14 [0,3-0,01]	0,07	-0,24 [-0,37 bis - 0,11]	< 0,001
Herzfrequenz	0,13 [-0,02 bis 0,28]	0,08	0,17 [0,04-0,3]	0,010

4.5 Test-Retest-Reliabilität

Die Test-Retest-Reliabilität des SpHb wurde als Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen der ersten und zweiten Messung durchgeführt.

Der Korrelationskoeffizient betrug für Frauen 0,86 (95% CI: 0,84-0,89), für Männer 0,88 (95% CI: 0,88-0,92) und in der gesamten Studienpopulation 0,89 (95% CI: 0,89-0,91).

Tabelle 7: Test-Retest-Reliabilität

	Frauen	Männer	Total
Test-Retest-Reliabilität	0,86 (0,84–0,89)	0,89 (0,88–0,92)	0,89 (0,89–0,91)

4.6 Anwenderfreundlichkeit des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter®

Das Messgerät wurde am kleinen Finger der nicht-dominanten Hand angelegt und alternativ bestand die Möglichkeit einen anderen Finger der nicht-dominanten Hand, einen Finger der dominanten Hand oder einen Zeh zu verwenden. Das Anbringen des Sensors ließ sich an jeden der o.g. Finger ohne nennenswerte Schwierigkeiten schnell und entsprechend den Angaben des Herstellers durchführen. Die Kalibrierung und Messzeit betrug im Mittel bei beiden Geschlechtern 17 Sekunden und die Messung schlug sowohl bei 1% der Frauen als auch bei 1% der Männer fehl. Der Fingerclip des Messgeräts kann bis zu 1000 Messungen durchführen, bis dieses ausgetauscht werden muss. Wir führten 817 Messungen innerhalb der Studie durch und der Fingerclip wurde einmal ausgetauscht. Dies ist auf zahlreiche Probemessungen außerhalb der Studie zurückzuführen, sodass nach insgesamt 1000 Messungen ein Wechsel des Fingerclips erfolgte.

5. Diskussion

5.1 Auswahl des Patientenkollektivs

In der Vergangenheit wurden bereits diverse Untersuchungen an erwachsenen und pädiatrischen Patienten hinsichtlich der Übereinstimmung der nichtinvasiven Hb-Messung mit der Referenzmethode durchgeführt. Bei erwachsenen Patienten ist die Datenlage aufgrund der klinischen Relevanz dieser Thematik zwar reichhaltig, jedoch auch sehr heterogen aufgrund von Unterschieden in den untersuchten Patientenkollektiven sowie die verschiedenen klinischen Situationen in der die Daten erhoben wurden. Hinzu kam die Anwendung unterschiedlicher statistischer Methoden, Messgeräte und Softwares zur Erhebung und Auswertung der Daten. Aus diesen Gründen ist eine erneute Evaluation des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® und des neuen, dazugehörigen DCI®-Mini-Sensors insbesondere für den klinischen Alltag nützlich und sinnvoll. Für erwachsene Patienten ist ein präoperativer Einsatz nicht-invasiver Messmethoden in Rahmen der Anästhesiesprechstunde zur Abklärung einer möglichen Anämie und damit der Verzicht einer Blutentnahme als Teil eines Patient Blood Managements Programms, ein ideales und klinisch sinnvolles Einsatzgebiet. Aufgrund der großzügigen Einschlusskriterien konnten erwachsene Patienten jeglichen Alters, welche sich zu einem elektiven, chirurgischen Eingriff an der Universitätsmedizin Mainz vorstellten, eingeschlossen werden. Hierbei wurden erwachsene Patienten aller chirurgischen Disziplinen eingeschlossen. Somit ist eine Übertragung die Studienergebnisse auf die klinische Patientenpopulation und eine Evaluation der Messgenauigkeit und Anwenderfreundlichkeit des nicht-invasiven Messverfahrens in Rahmen einer Anästhesiesprechstunde möglich. Für einen Einsatz im klinischen Alltag sind eine hohe Messgenauigkeit und hohe Anwenderfreundlichkeit, die notwendigen Voraussetzungen.

5.2 Charakteristika des Patientenkollektivs und der Messungen

In Rahmen dieser Studie wurde eine beinahe gleich hohe Anzahl an Frauen (n=401) und Männern (n=408) gemessen, sodass geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Übereinstimmung der nicht-invasiven Messmethode mit der Referenzmethode als auch der Einfluss diverser Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit evaluiert werden konnten. Es wurden keine Komplikationen während der Bestimmung des SpHb oder labHb festgestellt. Das Patientenkollektiv weist in dieser Studie eine große Bandbreite an Hb-Werten zum Messzeitpunkt (7,0-18,6 g/dl) aus, wodurch sowohl Anämien als auch Polyglobulien hinsichtlich ihres Einflusses auf die Messung evaluiert werden konnten. Die Aufklärung der Patienten gestaltete sich unkompliziert und es bestand eine gewisse Neugier in Bezug auf die Funktionsweise und die Anwendungsbereiche des Messgerätes. Insbesondere die Möglichkeit eine Blutentnahme dem Patienten in Zukunft zu „ersparen“ wurde allgemein vom Patientenkollektiv sehr begrüßt. Das Wohl des Patienten stand bei der Durchführung der Messung zu jeder Zeit im Vordergrund und bei Bedarf wurde diese in Einzelfällen nachträglich auf der Station innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bzw. nach der Blutentnahme wiederholt. Der Patientenzustand war während der Messung stabil und es konnten keine akuten kardiorespiratorischen Verschlechterungen wie Tachy- und Bradykardien oder Abfälle der Sauerstoffsättigung beobachtet werden, welche möglicherweise die Messgenauigkeit beeinflussen könnten. Ein Großteil des Patientenkollektivs wurde als ASA II und ASA III eingestuft, aufgrund des Vorliegens von leichten und schweren Vorerkrankungen. Diese wurden mithilfe eines Datenerhebungsbogens für jeden Patienten dokumentiert und der Einfluss auf die Messgenauigkeit wurde daraufhin in der Auswertung quantifiziert. Die Untersuchungsbedingungen in der Anästhesiesprechstunde waren nahezu ideal, aufgrund der aktiven Mitarbeit der Patienten und des Ausschließens diverser Umweltfaktoren.

Die Ergebnisse in dieser Studie zeigen, dass die Anämieprävalenz bei Frauen 23 %, bei Männern 27 % und im Patientenkollektiv 25 % betrug. Diese Werte sind nahezu deckungsgleich mit dem aktuellen Daten aus Global Burden of Disease Study aus dem Jahre 2021 nach der 1,92 Mrd. Menschen weltweit an einer Anämie leiden, welches einem relativen Anteil von 24,3% an der Weltbevölkerung entspricht (16). Die Anämieprävalenz innerhalb unterschiedlicher Populationen, mit akuten und/oder chronifizierten Erkrankungen sowie hospitalisierten und nicht hospitalisierten Populationen, wurde durch Shander et al. in Rahmen einer Übersichtsarbeit mit systematisch erfolgter Literaturrecherche zwischen den Jahren 1966 und 2013 umfassend untersucht (72). Die

publizierten Daten wiesen eine große Spannbreite hinsichtlich der Anämieprävalenz, von 5% bei geriatrischen Frauen mit Hüftfraktur bis zu 89,4 % bei Patienten zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation, auf. Es ist zu vermuten, dass die in dieser Studie untersuchte Studienpopulation, aufgrund einer bereits erfolgten bzw. zum Teil erfolgten medizinischen Abklärung und Therapie durch andere medizinische Fachrichtungen sowie der Vorstellung als elektive Patienten innerhalb der Anästhesiesprechstunde, eher eine Anämieprävalenz aufweist, welche nahezu dem relativen Anteil der Weltbevölkerung entspricht. Eine Anämie wird seitens der World Health Organisation (WHO) als ein alters-, geschlechts- und schwangerschaftsunabhängiges Unterschreiten eines Hämoglobinwerts von 12 g/dl für erwachsene Frauen und 13 g/dl für erwachsene Männer definiert. Aufgrund dieser diagnostischen Kriterien und des geringeren zirkulierenden Blutvolumens, der geringeren Körperoberfläche und des geschlechtsunabhängigen annähernd gleich hohen Blutverlusts bei operativen Eingriffen, könnten Frauen einem erhöhten Risiko einer perioperativen Anämie und letztendlich einer erhöhten Transfusionsrate ausgesetzt sein. Die Risiken einer Transfusion sind allgemein bekannt und es gilt diese möglichst zu vermeiden. In dieser Studie wurde zusätzlich ein Hämoglobin-Grenzwert von 13 g/dl bei Frauen angewendet, um einen möglichen Unterschied in der Anämieprävalenz festzustellen. Hierbei wiesen Frauen eine mehr als Verdoppelung der Anämieprävalenz von 23 % auf 47 % auf. Dementsprechend könnte präoperativ eine Abklärung und Therapie der vorliegenden Anämie erfolgen, welche bei Anwendung des derzeitigen Hämoglobin-Grenzwerts von 12 g/dl nicht erfasst und initiiert werden würde. Eine Reduktion des Transfusionsrisikos und der Transfusionsrate wäre möglich und negative Einflüsse durch die Transfusion könnten vermindert werden. Diese Thematik wurde in den letzten Jahren durch diverse Autoren untersucht. Munoz et al. veranschaulichte bei Anwendungen eines Hämoglobin-Grenzwerts von 13 g/dl für beide Geschlechter vor elektiven Eingriffen eine Anämieprävalenz von 65 % bei Frauen (31). In der prospektiven, Observationsstudie (OSTHEO) konnten die Autoren um Rosenecher et al., dass das Transfusionsrisiko bei Frauen bei Anwendung eines präoperativen Hämoglobin-Grenzwertes zur Diagnose einer Anämie von 12 g/dl doppelt so hoch war als bei Männern mit einem Hb-Wert von 13 g/dl (32). Die Autoren postulieren, dass die erhöhte Transfusionsrate bei Frauen in Vergleich zu Männern in der Anwendung der gleichen, absoluten Hb-Grenzwerte zur Entscheidungsfindung bei Transfusion liegt. Die Autoren der genannten Studien sprechen sich für eine Anwendung eines Hämoglobin-Grenzwerts von 13 g/dl für beide Geschlechter aus. Bis zur Entstehung neuer physiologischer Definitionen wäre ein von Munoz et al. postuliertes Konzept der „sub-optimalen

präoperativen Hb-Konzentration“ (13) anwendbar. Hierbei sollen die Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht bei einem präoperativen Hb-Wert von < 13 g/dl als anämisch eingestuft werden. Dabei soll präoperativ ein Hb-Wert von >13 g/dl für beide Geschlechter angestrebt werden, um das Outcome zu verbessern und die Anzahl an Bluttransfusionen zu verringern. Die Daten aus diesen Studien legen nahe, dass die bisherige geschlechtsabhängige Definition einer Anämie für Frauen im perioperativen Kontext und der daraus resultierenden Indikation zur Bluttransfusion überdacht werden muss. Im Endeffekt fehlen zur Klärung dieser Fragestellung weitere prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien.

5.3 Genauigkeit der nicht-invasiven Messung

Die Ergebnisse in dieser Studie weisen im Vergleich mit vorherigen Studien weiterhin klinisch relevante Abweichungen von der Referenzmethode auf. Der Bias beträgt 0,2 g/dl und die LOA betragen $-2,5 - 2,8$ g/dl. In Rahmen dieser Studie wird durch die nicht-invasive Messung der tatsächliche Hb-Wert im Mittel um 0,2 g/dl leicht überschätzt (Bias 0,2 g/dl). Die LOA stellen dar, dass die Abweichung nach oben im Mittel beinahe genauso hoch ist wie die Abweichung nach unten. In Anbetracht der Daten bei Frauen und Männern als eigene Gruppen wird deutlich, dass bei Frauen der SpHb® mit einem Bias von 0,3 g/dl den tatsächlichen Hb-Wert um 0,3 g/dl überschätzt. Im Vergleich hierzu überschätzt der SpHb® bei Männern mit einem Bias von 0,1 g/dl den tatsächlichen Wert um 0,1 g/dl. Beide Geschlechtergruppen weisen eine obere LOA von 2,8 g/dl auf, während der untere LOA bei Frauen $-2,3$ g/dl und bei Männern $-2,6$ g/dl beträgt. Ähnlich wie in der gesamten Studienpopulation, stellen die LOA bei den einzelnen Geschlechtergruppen im Mittel die Abweichung nach oben im Mittel beinahe genauso hoch ist wie die Abweichung nach unten. Andere vergleichbare Studien bei Erwachsenen ergaben negativere bzw. deutlich positivere Bias-Werte ($-0,02$ bis $+ 0,97$ g/dl) (6,7,47,66,68,69,70,71). Der Bias als Richtung der durchschnittlichen Abweichung ist in dieser Studie somit vergleichbar. Der Bias (0,2 g/dl) und die LOA ($-2,5$ bis $2,8$ g/dl) können am ehesten mit der Studie von Khalafallah et al. mit einem Bias (0,97 g/dl) und LOA ($-2,89$ bis $1,9$ g/dl) verglichen werden (6). Auch diese Studie führte die Messung während der Anästhesiesprechstunde bei Patienten durch, welche sich zu einem elektiven Eingriff vorstellten und beide Geschlechter wurden miteingeschlossen. Die Abweichungen könnten unter anderem durch den in dieser Studie verwendeten Sensor (rainbow® DCI®-mini) begründet werden, welcher durch den Hersteller neu entwickelt wurde. Des Weiteren wurde gezielt

eine größere Zahl an onkologischen Patienten miteingeschlossen. Al-Khabori et al. konnte bei Blutspendern ein Bias von 0,2 g/dl feststellen, jedoch wurden in dieser Studie keine LOA bestimmt (7). Auch Belardinelli et al. ermittelte bei Blutspendern ein Bias von 0,53 g/dl und LOA von -2,57 bis 1,51 g/dl (66). Des Weiteren wurde durch Ardin et al. bei Blutspendern ein Bias von -0,5 g/dl ohne LOA bestimmt (69) und Sümnnig et al. ermittelten ebenfalls bei Blutspendern ein Bias von 0,59 g/dl und LOA von -2,8 bis 2,5 g/dl. Ein Vergleich mit diesen vier Studien mit den Werten aus dieser Studie ist bedingt möglich, weil es sich hierbei um Kollektive aus Blutspendern handelt und der neue Sensor des Herstellers (rainbow® DCI®-mini) nicht verwendet wurde. Innerhalb einer Notaufnahme konnte Gayat et al. ein Bias von 0.56 g/dl und LOA -1,84 bis 2,94 g/dl ermitteln ohne Anwendung des neuen Sensors (47). Vyas et al. wies ein Bias von 0,2 g/dl und LOA von -2,8 bis 2,5 g/dl in Peru auf einer Höhe von 3825 Metern in einer Ambulanz auf, ohne Anwendung des neuen Sensors (71). In allen genannten Studien konnten große Abweichungen der nicht-invasiven Messmethode über unterschiedlichen klinischen Situationen sowohl in den positiven als auch in den negativen Bereich festgestellt werden.

Auch hinsichtlich ihrer Breite (5,3 g/dl) sind die LOA dieser Studie mit anderen Studien vergleichbar. Die LOA anderer Studien weisen eine im Mittel größere Abweichung von der Referenzmethode auf mit einer Breite zwischen 3,88 und 5,55 g/dl (6,47,66,68,70,71). Sowohl der Bias als auch die LOA in dieser Studie weisen weitestgehend ähnliche Ergebnisse mit den meisten der genannten Studien auf, in der der MASIMO Pronto® Pulse CO-Oximeter® eingesetzt wurde. Aufgrund des neuen, dazugehörigen DCI®-mini Sensors und einiger Unterschiede im Studiendesign, wäre allerdings ein höherer Grad der Übereinstimmung als in den vorherigen Studien zu erwarten gewesen. Ein Vergleich dieser Studie zu den Vorstudien zeigt, dass hierbei präzisere Messbedingungen in einem ambulanten Umfeld gepaart mit einer hohen Mitarbeit seitens der Patienten und geringen Umwelteinflüssen erfolgte. In Anbetracht der Ergebnisse in dieser Studie, kann eine Verbesserung durch die neue Sensorgeneration hinsichtlich der Messgenauigkeit nicht bestätigt werden. Zusätzlich wurde in dieser Studie großen Wert auf eine präzise und dem Studiendesign und Fragestellung entsprechende statistische Auswertung und Interpretation der Messergebnisse gelegt.

Der Begriff der klinisch akzeptablen Genauigkeit für die Hb-Messung kann als ein maximaler Unterschied von +/- 1 g/dl zur Referenzmethode definiert werden. Der Gerätehersteller MASIMO hat diesen Grenzbereich für den Pronto® Pulse CO-Oximeter® definiert (37). In der Auswertung

wurde zusätzlich das RMSE bestimmt, welches die mittlere Abweichung vom gemessenen Hb-Wert vom tatsächlichen Hb-Wert angibt. Das RMSE betrug in dieser Studie 1,9 g/dl. Die Richtung der Abweichung wird mit dem RMSE nicht angegeben. Das RMSE liegt nicht in einem klinisch akzeptablen Grenzbereich von maximal +/- 1 g/dl zur Referenzmethode. Das RMSE wurde in dieser Studie ermittelt, um einen weiteren statistischen Parameter zur Evaluierung der klinisch akzeptablen Genauigkeit darzustellen und um einen möglichen Vergleich zu weiteren Studien und den Angaben des Herstellers zu ermöglichen. Ein Vergleich des ermittelten RMSE mit anderen relevanten erwachsenen Studien ist derzeit nicht möglich, weil bei diesen das RMSE nicht bestimmt wurde. Als weiterer statistischer Parameter wurde das Out of Range bestimmt, welches den Anteil der Werte in Prozent angibt die außerhalb des Grenzbereichs von +/- 1 g/dl liegen. Das Out of Range ergab, dass 46% aller Messwerte außerhalb dieses Grenzbereichs liegen. Demnach liegen nur etwas mehr als die Hälfte aller gemessenen Werte innerhalb eines klinisch akzeptablen Bereichs. Das Out of Range wurde in den relevanten erwachsenen Studien nicht mitbestimmt, wodurch ein Vergleich der Messwerte dieser Studie nicht möglich ist.

Im gesamten Patientenkollektiv wurden SpHb-Werte von 8,7– 18,8 g/dl und labHb-Werte von 7,0– 18,6 g/dl bestimmt, während bei beiden Messmethoden im Mittel ein Wert von 13,5 g/dl festgestellt wurde. Somit konnten Patienten sowohl mit Anämien als auch Polyglobulien untersucht werden.

Zusammenfassend weisen die Daten der nicht-invasiven Hb-Messung auf signifikante und klinisch inakzeptable Abweichungen von der laboranalytischen Referenzmethode hin. Die LOA gelten als die wichtigsten und aussagekräftigsten Kennwerte hinsichtlich der Validierung eines neuen Messverfahrens (36). In dieser Studie weichen sie im unteren Bereich um mehr als das Doppelte (-2,5 g/dl) und im oberen Bereich beinahe um das Dreifache (2,8 g/dl) von den Anforderungen ab. Auch die in dieser Studie zusätzlich ermittelten Parameter, das RMSE und das Out of Range, weisen eine für die klinische Entscheidungsfindung unzureichende Genauigkeit auf. Die Angaben des Herstellers MASIMO in seinem User-Manual konnten damit nicht realisiert werden. Als nicht-invasives Messverfahren ist das Pronto® Pulse CO-Oximeter®, auch durch Einsatz des neuen DCI®-mini Sensors, nicht als Ersatz zur Referenzmethode geeignet. Auf Grundlage der nicht-invasiven Hb-Messung sollten keine klinischen Entscheidungen getroffen werden, weil diese zu ungenau und damit zu weitreichenden therapeutischen Konsequenzen, insbesondere beim Transfusionsmanagement, führen können. Die nicht-invasive Hb-Messung ist weiterhin grundsätzlich, trotz eines neuen Sensors, nicht geeignet für eine zügige Spot-Check-Messung.

5.4 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung von SpHb und labHb

In vorherigen Studien wurde bereits untersucht, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf die Messgenauigkeit haben. In Rahmen dieser Studie ist aufgrund des neuen DCI®-mini Sensors eine erneute Evaluation verschiedenster Variablen erfolgt, um durch deren Berücksichtigung eine Verbesserung der Messergebnisse zu ermöglichen. Insbesondere sollten die geschlechtsspezifischen Unterschiede dieser Variablen evaluiert werden und im Kontext der kontroversen Diskussion um geschlechtsunabhängiger Diagnosekriterien für eine Anämie betrachtet werden. Geschlecht, Alter, Gewicht, PI und Herzfrequenz wurden als patientenbezogene Einflussfaktoren ausgewählt und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Genauigkeit untersucht.

Die Korrelation der vier Variablen Geschlecht, Alter, Gewicht, PI und Herzfrequenz mit der Übereinstimmung war sehr gering ausgeprägt ($|r| < 0,3$) und auch die Regressionsanalyse konnte keinen gerichteten Zusammenhang feststellen.

Es konnte in dieser Studie für das Geschlecht kein signifikanter Einfluss auf die Übereinstimmung beider Messmethoden festgestellt werden ($p=0,076$). Die Variable Geschlecht ist in dieser Studie unabhängig von der Messgenauigkeit. Gayat et al. untersuchten den Einfluss dieser Variable und ermittelten keinen signifikanten Einfluss ($p=0,98$). Das Geschlecht als Variable wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf die Messgenauigkeit in der Literatur nicht untersucht (6,7,47,66,68,69,70,71).

Hinsichtlich des Alters als Variable konnten Gayat et al. feststellen, dass dies bei Männern einen signifikanten Einfluss auf den Bias hat ($p=0,028$), jedoch mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,08$ dieser Einfluss nicht relevant war. Das Alter als Variable wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf die Messgenauigkeit in der Literatur nicht untersucht (6,7,47,66,68,69,70,71). In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Übereinstimmung beider Messmethoden bei der gesamten Studienpopulation ($p=0,748$) sowie bei Männern ($p=0,962$) als auch bei Frauen ($p=0,738$) ermittelt werden. Die Korrelationskoeffizienten lagen bei der gesamten Studienpopulation mit $r = -0,011$, bei Männern mit $r = 0,002$ und bei Frauen mit $r = -0,017$, vor. Somit ist die Variable Alter in dieser Studie unabhängig von der Messgenauigkeit.

Die Variable Gewicht wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf die Messgenauigkeit in der Literatur nicht untersucht (6,7,47,66,68,69,70,71). In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Übereinstimmung beider Messmethoden bei der gesamten

Studienpopulation ($p=0,482$) sowie bei Männern ($p=0,464$) als auch bei Frauen ($p=0,069$) ermittelt werden. Die Korrelationskoeffizienten lagen bei der gesamten Studienpopulation mit $r = 0,025$, bei Männern mit $r=0,036$ und bei Frauen mit $r=0,164$, vor. Somit ist die Variable Gewicht in dieser Studie unabhängig von der Messgenauigkeit.

Ein Einfluss auf die Messgenauigkeit durch das PI der weiblichen Patienten wurde vermutet, basierend auf den Ergebnissen der Studie von Khalafallah et al. (6). Die Autoren vermuten, dass dies aufgrund einer Abstimmung des Messgeräts auf Männer resultieren könnte. Gayat et al. konnte bei Männern keinen Einfluss des PI auf die Messgenauigkeit ermitteln (47). In der Literatur wurde dieser Zusammenhang nicht untersucht (6,7,66,68,69,70,71). In dieser Studie konnte ein signifikanter Einfluss des PI auf die Messgenauigkeit bei Männern ($p=0,001$) und bei Frauen ($p=0,001$) ermittelt werden. Der Parameter PI wird zur Beurteilung der peripheren Durchblutungssituation verwendet, wobei ein niedriger PI auf eine schlechtere Kapillarperfusion zurückzuführen ist und somit einen Einfluss auf die Messgenauigkeit vermuten lässt. Der Hersteller MASIMO berücksichtigt diese Tatsache und gibt als Voraussetzung für ein adäquates Messergebnis einen $PI > 1\%$ an (37). Die Korrelationsanalyse des PI der gesamten Studienpopulation in dieser Studie ergab bei einem $p=0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,254$ zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Perfusions-Index und der Übereinstimmung beider Messmethoden, jedoch lag hierbei kein relevanter Einfluss durch diese Variable vor. Ähnliche Korrelationskoeffizienten wurden bei Männern ($r=0,212$) und Frauen ($r=0,308$) festgestellt, sodass auch geschlechtsspezifisch kein relevanter Einfluss durch diese Variable vorlag. Somit ist die Variable PI in dieser Studie unabhängig von der Messgenauigkeit.

Ein Einfluss der Herzfrequenz auf die Messgenauigkeit wurde bei Männern durch Gayat et al. nicht festgestellt (47). In der Literatur wurde dieser Zusammenhang nicht untersucht (6,7,66,68,69,70,71). In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Übereinstimmung beider Messmethoden bei Männern ($p=0,002$) und für die gesamte Studienpopulation ermittelt werden ($p=0,002$), während dies bei Frauen nicht ermittelt werden konnte ($p=0,008$). Sowohl bei Männern als auch bei der gesamten Studienpopulation lagen jeweils ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,147$ und $r = 0,113$ vor, wodurch kein relevanter Einfluss durch diese Variable vorliegt. Somit ist die Variable Herzfrequenz in dieser Studie unabhängig von der Messgenauigkeit.

Ein Einfluss durch Vorerkrankungen auf die Messgenauigkeit wurde in der Literatur nicht untersucht (6,7,66,68,69,70,71). In dieser Studie wiesen die Variablen Nüchternheit ($p=0,018$, $b=-0,363$), extrakardiale Arteriopathie ($p=0,040$, $b=-0,709$) und Raucher ($p=0,002$, $b=-0,539$) für das gesamte Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung von SpHb® und labHb® nach. Somit wurden bei Vorliegen dieser Variablen niedrigere SpHb®-Werte im Vergleich zu labHb-Werten gemessen.

Insgesamt konnten zwischen den Variablen Geschlecht, Alter, Gewicht, PI und Herzfrequenz und der Genauigkeit der SpHb®-Messung für das gesamte Kollektiv kein Zusammenhang ermittelt werden. Im Gegensatz hierzu konnte für das gesamte Kollektiv ein Einfluss durch Vorerkrankungen in Bezug auf die Variablen Nüchternheit, extrakardiale Arteriopathie und Raucher festgestellt werden. Bei Auswertung der Daten für Frauen konnten zwischen den Variablen Alter, Gewicht, PI und Herzfrequenz und der Genauigkeit der SpHb®-Messung kein Zusammenhang ermittelt werden. Es konnte auch bei der Auswertung der Daten für Männer zwischen den Variablen Alter, Gewicht, PI und der Genauigkeit der SpHb®-Messung kein Zusammenhang festgestellt werden.

Anhand der Ergebnisse kann die Aussage getroffen werden, dass der Grad der Übereinstimmung unabhängig vom Geschlecht, Alter, Gewicht, Durchblutungssituation und Herzfrequenz ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kim et al in ihrer Metaanalyse. Hierbei konnte für die Messungengenauigkeit bei der Anwendung in verschiedenen klinischen Situationen keine Ursache nachgewiesen werden (39). Ein Einfluss der Vorerkrankungen konnte bei bestimmten Variablen (Nüchternheit, extrakardiale Arteriopathie, Raucher) auf die Messgenauigkeit festgestellt werden. Letztendlich sollten diese Überlegungen in Anbetracht der unzureichenden Ergebnisse in der Bland-Altman-Analyse vorerst eine sekundäre Rolle einnehmen. Eine allgemeine Empfehlung zur Etablierung der nicht-invasiven Messmethode ist derzeit aufgrund der für den klinischen Alltag inakzeptablen Abweichung von der Referenzmethode unabhängig vom klinischen Setting nicht auszusprechen. Die Unabhängigkeit der genannten Einflussfaktoren kann als positiver Aspekt angesehen werden, dies legt einen universellen Einsatzbereich bezüglich des klinischen Settings und des Patientenkollektivs nahe. Jedoch konnte bislang die Ursache der Messungengenauigkeit nicht eruiert werden und es besteht somit aus den untersuchten Faktoren kein Ansatz der Verbesserungsmöglichkeit. Die Verwendung des Durchschnitts der beiden Messergebnisse führte gegenüber der alleinigen Verwendung des ersten Messergebnisses bei Männern zu einer erhöhten

Genauigkeit, jedoch war diese nicht klinisch relevant. Unter Anbetracht der zusätzlichen Kosten und des Zeitaufwands, kann eine zweite nicht-invasive Messung nicht empfohlen werden.

5.5 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Richtung des Bias

Der Bias gibt Information über die Richtung der Abweichung, woraus sich ableiten lässt, ob die alternative Messmethode im Mittel eher zu hohe oder zu niedrige Werte misst. Die Übereinstimmung zwischen SpHb® und labHb wurde durch keine der patientenbezogenen Einflussfaktoren beeinflusst. Dennoch konnten drei Variablen identifiziert werden, welche die Richtung des Bias beeinflussten. Hierzu gehören das labHb, diastolische Blutdruck und der Perfusionsindex. Das labHb war mit einem negativen Bias in Bezug auf die Messdifferenz in beiden Geschlechtern assoziiert und weist somit darauf hin, dass das SpHb® das labHb bei hohen labHb Werten unterschätzt. Dies wurde ebenfalls in einer Studie von Gayat et al. festgestellt, welche Patienten in der Notaufnahme untersuchte (47). In der Studie von Gayat et al. wurde der diastolische Blutdruck als richtungsweisende Variable für den Bias aller Patienten festgestellt, während in dieser Studie dies nur auf Männer zutraf. Des Weiteren war in dieser Studie der Perfusionsindex in beiden Geschlechtern mit einem positiven Bias in Bezug auf die Messunterschiede zwischen SpHb® und labHb verbunden, während dies in der Studie von Khalafallah et al. für Frauen festgestellt wurde (6). Dies deutet darauf hin, dass in dieser Studie das SpHb® das labHb bei einem niedrigen Perfusionsindex überschätzt bzw. ein geringerer labHb besteht. Der Perfusionsindex hat keinen Einfluss bei beiden Geschlechtern hinsichtlich der Übereinstimmung, jedoch einen Einfluss auf den Bias. Der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz wiesen ebenfalls keinen Einfluss auf die Übereinstimmung aus.

5.6 Test-Rest Reliabilität

Um die Test-Retest-Reliabilität zu untersuchen, wurden zwei Messungen in kurzer Abfolge mit Abnahme des Messgeräts durchgeführt. Messfehler durch Bewegungsartefakte konnten durch die Compliance der Patienten nahezu ausgeschlossen werden. Die Test-Retest-Reliabilität des SpHb wurde als Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen der ersten und zweiten Messung durchgeführt und betrug für Frauen 0,86 (95% CI: 0,84-0,89), für Männer 0,88 (95% CI: 0,88-0,92) und in der gesamten Studienpopulation 0,89 (95% CI: 0,89-0,91). Hierdurch ist das Ergebnis der

Test-Retest-Reliabilität mit 0,89 zwar quantitativ ein ausreichend guter Wert, jedoch in Anbetracht der nahezu idealen Messbedingungen verbesserungswürdig. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen zwei Messungen betrug 0,89 für die gesamte Studienpopulation und hat sich somit gegenüber früher festgestellten 0,78 durch Al-Khabori et al. und 0,8 durch Gayat et al. (7,47) leicht verbessert.

5.7 Anwenderfreundlichkeit des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter®

Eine neue Messmethode muss präzise Messungen durchführen und zugleich praktikabel sein, um in der Klinik eingesetzt werden zu können. Sollte die Messmethode keinen Wert bestimmen können, ist eine Aussage darüber möglich, wie hoch der Anteil der Patienten ist bei der die Messung nicht funktioniert. Die Dauer bis zum Erhalt eines Messsignals sowie die Anzahl und der Messort der Sensorplatzierungsversuche sind relevante Kriterien für die Anwenderfreundlichkeit der SpHb-Messung. Bisher wurden bereits Studien in unterschiedlichen klinischen Situationen wie z.B. in der Ambulanz oder Notaufnahme (6,42) durchgeführt. Die Rate an fehlgeschlagenen Messungen war in dieser Studie geringer als in vorherigen Studien. Einen spezifischen Grund für die fehlgeschlagene Messung ließ sich bei diesen Patienten nicht vermuten. Bei Khallafallah et al. schlugen 20 % der Messungen bei präoperativen und onkologischen fehl (6), während bei traumatologischen Patienten eine Rate von 14 % festgestellt werden konnte (45). Das hohe Versagen der Messung in der Studie von Khallafallah et al. wurde mit einer möglicherweise inadäquaten Größe des am Finger angebrachten Sensors in Verbindung gebracht, welches sich nach Anwendung von zwei Sensoren unterschiedlicher Größe besserte. Auch konnte hier bei Patienten mit Arteriopathien und Raynaud Syndrom ein erhöhtes Versagen der Messung festgestellt werden (6). Im Vergleich hierzu versagten bei Gayat et al. 8 % der Messungen in der Notaufnahme (41). Ein Zusammenhang der in dieser Studie niedrigen Rate an fehlgeschlagenen Messungen und den hier verwendeten neuen DCI®-mini Sensor wäre ein möglicher Erklärungsansatz. Entsprechend der niedrigen Rate an fehlgeschlagenen Messungen, wurde in dieser Studie der Ort der Sensorplatzierung nur 2- bis 3-mal sowohl bei Frauen als auch Männern geändert, um ein Messergebnis zu erhalten. Bei mehr als 99% der Patienten war nach der ersten Anwendung des Sensors ein Messergebnis erfasst worden. Die Wartezeit bis zum Erhalt eines Messergebnisses betrug bei beiden Geschlechtern im Mittel 17 Sekunden, während dies sowohl in der Studie von Khallafallah et. al und Gayal et al. nicht explizit dokumentiert wurde. Die kurze Anwendungsdauer

ist im klinischen Alltag sicherlich ein Vorteil gegenüber der Bestimmung des labHb mittels Blutentnahme.

5.8 Limitationen der Studie

Diese Studie beinhaltete einige Limitationen, welche die Qualität der Daten hätte beeinflussen können. Eine wichtige Limitation des Studiendesigns war, dass die Bestimmung des SpHb und labHb nicht exakt zur gleichen Zeit erfolgte, sondern ein Zeitintervall von bis zu 24 Stunden zwischen den Messungen festgelegt wurde. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass der primäre Endpunkt dieser Studie nicht die Bestimmung der Messgenauigkeit war, sondern Validierung als Indextest zum Screening auf eine präoperative Anämie mit hoher Sensitivität unter definierten Cut-Off Werten. Im klinischen Alltag werden die Patienten in der Prämedikationsambulanz häufig bereits einer nicht-invasiven Messung unterzogen, bevor anschließend auf Station eine invasive Messung mittels Blutentnahme durchgeführt wird. Somit spiegelt das gewählte Zeitintervall von 24 Stunden den klinischen Alltag realistisch wider.

Aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien konnten in der Prämedikationsambulanz über alle chirurgischen Abteilungen hinweg ein repräsentatives Patientenkollektiv in diese Studie aufgenommen werden. Es wurden beinahe eine gleich hohe Anzahl weiblicher und männlicher Patienten mit den unterschiedlichsten chirurgischen OP-Indikationen und Vorerkrankungen untersucht. Die Mitarbeit der Patienten während der Messung war vorbildlich und schwerwiegende Bewegungsartefakte konnten ausgeschlossen werden. Dies ist insofern relevant, da Bewegungsartefakte die Signalstabilität beeinflussen können und im User-Manual des Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® wird dies als möglicher Einflussfaktor auf die Messgenauigkeit angegeben (37). Die späteren Blutentnahmen zur Bestimmung des labHb gestalteten sich ebenfalls unauffällig. Auch Umwelteinflüsse, z.B. durch starke UV-Strahlung, Regen, Luftfeuchtigkeit und große Temperaturschwankungen lagen in der Prämedikationsambulanz nicht vor, wobei erwähnt werden muss, dass eine Objektivierung dieser Faktoren und eine statistische Analyse schwierig zu realisieren sind. Potenzielle Einflussfaktoren wie z.B. Geschlecht, Herzfrequenz, PI und Vorerkrankungen wurden in dieser Studie weitestgehend berücksichtigt und deren Einfluss patientenbezogen untersucht. Diverse Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen einem schlechten Patientenzustand und eines Versagens der SpHb-Messung (41, 46). Im User-Manual des Geräts wird der Finger zur Sensorplatzierung empfohlen, wobei das Messsystem ursprünglich

an Erwachsenen mit Hb-Werten zwischen 8 und 17 mg/dl entwickelt wurde (37). Innerhalb der genannten Hb-Werte gilt die vom Hersteller angegebene Messgenauigkeit von ± 1 g/dl. Demzufolge sind die in dieser Studie erhobenen Polyglobulien bis 18,8 g/dl nicht abgedeckt und dies könnte ein möglicher Erklärungsansatz für die Unterschätzung des SpHb von der Referenzmethode bei hohen Hb-Werten sein.

5.9 Zusammenfassung und Ausblick

Ein neues und für den klinischen Alltag geeignetes Hb-Messverfahren muss diverse Kriterien erfüllen. Die Messung sollte für den Anwender einfach durchzuführen und das Messergebnis möglichst zeitnah verfügbar sein. Für den Patienten sollte die Durchführung möglichst angenehm, wenig invasiv und blutsparend sein. Im Hinblick auf die zunehmende Ökonomisierung in der Krankenversorgung ist auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis zu berücksichtigen. Letztendlich ist die Genauigkeit des Hb-Messverfahrens die Grundvoraussetzung für die Einsetzbarkeit. Es gilt mit der Referenzmethode innerhalb eines klinisch akzeptablen Bereichs von ± 1 g/dl übereinzustimmen. Im Vergleich der nicht-invasiven Messung mittels SpHb® mit der Referenzmethode mittels labHb, kann diese hinsichtlich des Verzichts auf eine Blutentnahme durch Punktion und der schnellen Präsentation des Messergebnisses überzeugen. Bei Erwachsenen ist die Anwendung unproblematisch und der Sensor des Messgeräts ermöglicht bis zu 1000 Messungen bevor ein neuer Sensor angebracht werden muss. Nach Bewertung der Daten dieser Studie scheitert die Etablierung der nicht-invasiven Hb-Messung maßgeblich an einem Kriterium, der Genauigkeit. Die Messwerte weichen deutlich vom klinischen akzeptablen Bereich (± 1 g/dl) ab. Hierbei ist insbesondere die geringe Übereinstimmung bei hohen Hb-Werten zu benennen, sodass Polyglobulien unterschätzt werden könnten. Demnach sollten klinische Entscheidungen, insbesondere die Indikation zur Transfusion von Fremdblut, nicht allein auf Grundlage des SpHb®-Wertes getroffen werden. In der Literatur wird auch der Einsatz zum Trendmonitoring sowie als Ergänzung zur Referenzmethode gegenwärtig nicht empfohlen. Der Versuch in der Prämedikationsambulanz durch nicht-invasive Hb-Diagnostik Anämien frühzeitig zu diagnostizieren und dann innerhalb eines PBM-Programms zu therapieren, was bislang leider nicht überzeugend. Zusammenfassend ist die laboranalytische Hb-Messung nach wie vor als Goldstandard alternativlos. Dies schmälert jedoch nicht das weitreichende Potential einer nicht-invasiven Hb-Messung und eine Reevaluation im Rahmen weiterer Studien ist nach wie vor sinnvoll. Einflussfaktoren für die Abweichungen

durch bestimmte Vorerkrankungen konnten in dieser Studie identifiziert werden (Nüchternheit, extrakardiale Arteriopathie, Raucher). Weitere Faktoren zeigten keinen Einfluss und es konnten lediglich für einige Faktoren deren Einfluss auf die Richtung der Abweichung bestimmt werden (labHb, diastolischer Blutdruck und der Perfusionsindex). Insbesondere das Geschlecht hatte keinen Einfluss, was der besondere Gegenstand dieser Studie war. Die Daten legen nahe, dass das Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter® mit unzureichender Genauigkeit misst und damit technisch nicht ausgereift ist. Für die Zukunft ist es wünschenswert die Entwicklung der Messgeräte auf Grundlage der spektrophotometrischen Hb-Messung zu fördern, um eine klinische Einsetzbarkeit zu realisieren.

Literaturverzeichnis

1. Olivier, R.M.R., Fischer, L. & Steinbicker, A.U. Patient Blood Management. *Anaesthetist* 2020; 69:55–71.
2. Schlegel E., Biscopio J., Patient Blood Management-Vom Blutprodukt zur individuellen Therapie. *Anästh Intensivmed* 2014; 55:498-509.
3. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
4. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107 (1): i41-59.
5. Goodnough T, Shander A, Riou B. Patient Blood Management. *Anesthesiology* 2012; 116:1367–1376
6. Khalafallah AA, Chilvers CR, Thomas M, et al. Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment. *Br J Anaesth* 2015;114: 669-76.
7. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Al-Farsi K, et al. Validation of a non-invasive pulse CO-oximetry based hemoglobin estimation in normal blood donors. *Transfus Apher Sci* 2014;50: 95-8.
8. Ardin S, Stormer M, Radojska S, et al. Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors. *Transfusion* 2015;55(2):379-87.
9. Scientific Committee of ICC-PBM (2018) International consensus conference on patient blood management. <https://icc-pbm.eu/>.
10. Bundesärztekammer (2020) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020.
11. Leahy MF, Hofmann, A, Towler, S, Trentino, KM, Burrows, SA, Swain, SG, Hamdorf, J, Gallagher, T, Koay, A, Geelhoed, GC & Farmer, SL. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: A retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017;57(6):1347-1358.

12. Carson JL et al. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult. 2019; <https://www.uptodate.com/contents/indications-and-hemoglobin-thresholds-for-red-blood-cell-transfusion-in-the-adult>.
13. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langeneker S, et al. ‘Fit to fly’: overcoming barriers to pre-operative haemoglobin optimisation in surgical patients. *Br J of Anaesth* 2015; 115: 15– 24.
14. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. Paul-Ehrlich-Institut 2021.
15. Greinacher A, Fendrich K, Brzenska R, Kiefel V, Hoffmann W (2011) Implications of demographics on future blood supply: a population based cross-sectional study. *Transfusion* 51(4):702–709.
16. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e713-e734. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00160-6. Epub 2023 Jul 31.
17. Kaufner L, von Heymann C (Hrsg). S3 Leitlinie „Präoperative Anämie“. 2018; AWMF Registernummer 001–0024.
18. Haas JD, Fairchild MW. Summary and conclusions of the International Conference on Iron Deficiency and Behavioral Development, October 10–12, 1988. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3):703–705.
19. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: Systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8(2):117–132.
20. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7):501–511.
21. Hershko C, Karsai A, Eylon L et al. The effect of chronic iron deficiency on some biochemical functions of the human hemopoietic tissue. *Blood* 36(3):321–329.
22. Baron DM, Hochrieser H, Posch M et al. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014; 113(3):416–423.

23. von Heymann C, Kaufner L, Sander Met al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152(5):1412–1420.
24. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–1407.
25. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832–1843.
26. Dickerhoff R. Hämoglobinkrankheiten. *Internist* 2015; 56:1009–1018.
27. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011; 64:281–286.
28. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28(4):671–681.
29. Gombotz H, Schreier G, Neubauer S, et al. Gender disparities in red blood cell transfusion in elective surgery: a post hoc multicentre cohort study. *BMJ Open* 2016 ;6(12): e012210.
30. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hoffman A. Blood use in elective surgery: an Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007; 47: 1468–80.
31. Munoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017; 72: 826–34.
32. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. OSTHEO Investigation. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin European overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43: 459– 69.
33. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN, Richards T; Association of Cardiothoracic Anaesthetists (ACTA). The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627-35.
34. Kwiecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M: Concordance analysis—part 16 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(30): 515–21.
35. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–10.
36. Rice MJ, Gravenstein N, Morey TE. Noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough? *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(4):902-7.
37. Masimo Pronto® Pulse CO-Oximeter®. Operator's Manual. USA 2011.

38. Kim SH, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and analg.* 2014;119(2):332-46.
39. Kim SH, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and analg.* 2014;119(2):332-46.
40. Suehiro K, Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: ready for prime time? *Current opinion in critical care.* 2015;21(3):265-70.
41. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus JF, Mathieu E, et al. Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Annals of Emergency Medicine.* 2011;57(4):330-3.
42. Osborn ZT, Villalba N, Derickson PR, Sewatsky TP, Wager AP, Freeman K. Accuracy of Point-of-Care Testing for Anemia in the Emergency Department. *Respir Care.* 2019;64(11):1343-1350.
43. Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B; Comparison of the Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Monitoring by Spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with Automated Laboratory Hemoglobin Measurement. *Anesthesiology* 2011; 115:548–554.
44. Wittenmeier E, Paumen Y, Mildenerger P, Smetiprach J, Pirlich N., Griemert E.-V., Kriege M, Engelhard K: Non-invasive haemoglobin measurement as an index test to detect pre-operative anaemia in elective surgery patients – a prospective study. *Anaesthesia* 2021; 76(5): 647-654.
45. Joseph B, Pandit V, Aziz H, et al. Transforming hemoglobin measurement in trauma patients: noninvasive spot check hemoglobin. *Journal of the American College of Surgery* 2015; 220: 93– 8.
46. Phillips MR, Khoury AL, Bortsov AV, Marzinsky A, Short KA, Cairns BA, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *The Journal of surgical research.* 2015;195(1):257-62.
47. Gayat E, Aulagnier J, Matthieu E, Boisson M, Fischler M. Non-invasive measurement of hemoglobin: assessment of two different point-of-care technologies. *PLoS One* 2012;7: e30065.

48. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
49. Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Mortality. *JAMA*. 1998;279(3):199–205.
50. Hébert PC. Transfusion requirements in critical care (TRICC): a multicentre, randomized, controlled clinical study. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical care Trials Group. *Br J Anaesth*. 1998;81 Suppl 1:25-33.
51. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453-2462.
52. Hazen YJJM, Noordzij PG, Gerritse BM, Scohy TV, Houterman S, Bramer S, Berendsen RR, Bouwman RA, Eberl S, Haenen JSE, Hofland J, Ter Horst M, Kingma MF, Van Klarenbosch J, Klok T, De Korte MPJ, Van Der Maaten JMAA, Spanjersberg AJ, Wietsma NE, van der Meer NJM, Rettig TCD; Cardiothoracic Surgery Registration Committee of the Netherlands Heart Registration. Preoperative anaemia and outcome after elective cardiac surgery: a Dutch national registry analysis. *Br J Anaesth*. 2022;128(4):636-643.
53. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009;110(3):574-81
54. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C; PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery:A multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(3):160–167.
55. Williams ML, He X, Rankin JS; Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery:A report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(5):1628–1634(discussion1634)
56. Leichte SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg*, 2011; 212(2): 187-194

57. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J, Stuchin S, Iorio R, Errico T, Radford MJ, Berger JS. Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. *The American Journal of Medicine*, 2016; 129(3): 315-323, e2.
58. Oshin OA, Torella F. Low hemoglobin concentration is associated with poor outcome after peripheral arterial surgery. *Vasc Endovascular Surg*, 2013; 47(6): 449-453.
59. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE*, 2014; 9(1): e84943.
60. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2004; 40(15): 2293-2306.
61. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2008*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2008; 58(2): 71-96.
62. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003; 41(1): 1-12.
63. Praetorius K, Madsen CM, Abrahamsen B et al. Low levels of hemoglobin at admission are associated with increased 30-day mortality in patients with hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2016; 7(3):115–120.
64. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechio S et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: A propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2012 94(4):1134–114.
65. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res*, 2002; 102(2): 237-244.
66. Belardinelli A, Benni M, Tazzari PL, Pagliaro P. Noninvasive methods for haemoglobin screening in prospective blood donors. *Vox Sang*. 2013; 105(2):116-20.
67. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Al-Farsi K, Al-Huneini M, Al-Hashim A, Al-Kemyani N, Daar S. Validation of a non-invasive pulse CO-oximetry based hemoglobin estimation in normal blood donors. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):95-8.

68. Shah N, Osea E, Martinez G. Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer. *Int J Lab Hematol* 2014; 36:56-61.
69. Ardin S, Störmer M, Radojska S, et al. Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors. *Transfusion* 2015; 55: 379–387.
70. Sümniġ A, Hron G, Westphal A, et al. The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates: a prospective study. *Transfusion* 2015; 55:2847–2854.
71. Vyas KJ, Danz D, Gilman RH, et al. Noninvasive assessment of excessive erythrocytosis as a screening method for chronic mountain sickness at high altitude. *High Alt. Med. Biol.* 2015;16 162–168.
72. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB., Ghigliione M, Glaspy J, Lew I. Iron Deficiency Anemia — Bridging the Knowledge and Practice Gap. *Transfusion Medicine Reviews* 2014
73. Harris N, Devoto G, Lotz J, Pappa J, Wranovics D, et al. Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer: an international multicenter clinical trial. *Laboratory hematology.* 2005; 11 (1):62-70
74. Lasocki S, Belbachir A, Mertes PM, Pelley EL, Capdevila X. Evaluation of Anemia and Iron Deficiency in French Surgical Departments: The National Multicenter Observational PERIOPES Study. *Anesth Analg.* 2023 Jul 1;137(1):182-190. doi: 10.1213/ANE.0000000000006362. Epub 2023 Jun 16. PMID: 36701251.
75. Warner MA, Hanson AC, Plimier C, Lee C, Liu VX, Richards T, Kor DJ, Roubinian NH. Association between anaemia and hospital readmissions in patients undergoing major surgery requiring postoperative intensive care. *Anaesthesia.* 2023 Jan;78(1):45-54. doi: 10.1111/anae.15859. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074010; PMCID: PMC9742142.
76. Hazen et al. Preoperative anaemia and outcome after elective cardiac surgery: a Dutch national registry analysis *Br J Anaesth* 2022;128:636–643, doi: 10.1016/j.bja.2021.12.016
77. Rubino AS, De Santo LS, Montella AP, Golini Petrarcone C, Palmieri L, Galbiati D, Galdieri N, De Feo M. Prognostic Implication of Preoperative Anemia in Redo Cardiac Surgery: A Single-Center Propensity-Matched Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Apr 6;10(4):160. doi: 10.3390/jcdd10040160. PMID: 37103039; PMCID: PMC10146465

Abbildung 23: Datenerhebungsbogen „Pronto for PBM“-Studie

PRONTO for PBM

CRF Studientag

In der Anästhesie-Sprechstunde	1. Messung		2. Messung <small>direkt im Anschluss an 1. Messung</small> <input type="checkbox"/> keine 2. Messung erfolgt	
	Uhrzeit der Ablesung (Pronto®-UHR)	Uhr	Uhrzeit der Ablesung (Pronto®-UHR)	Uhr
Zwischen 1. und 2. Messung bitte Neuplatzierung des Sensorclips. Es darf derselbe Messort verwendet werden.				
<i>Messort Erwachsene und Kinder > 10kg KG</i> <small>Achtung: Nummerierung entspricht Priorität!</small>	<input type="checkbox"/> 1. Kleiner Finger der nicht-dominanten Hand <input type="checkbox"/> 2. anderer Finger der nicht-dominanten Hand <input type="checkbox"/> 3. ein Finger der dominanten Hand <input type="checkbox"/> 4. Fußzeh		<input type="checkbox"/> 1. Kleiner Finger der nicht-dominanten Hand <input type="checkbox"/> 2. anderer Finger der nicht-dominanten Hand <input type="checkbox"/> 3. ein Finger der dominanten Hand <input type="checkbox"/> 4. Fußzeh	
<i>Messort Kinder 3-10kg KG</i> <small>Achtung: Nummerierung entspricht Priorität!</small>	<input type="checkbox"/> 1. Großer Zeh <input type="checkbox"/> 2. Daumen <input type="checkbox"/> 3. Finger		<input type="checkbox"/> 1. Großer Zeh <input type="checkbox"/> 2. Daumen <input type="checkbox"/> 3. Finger	
<i>Patient ist nüchtern?</i> <small>(8h keine feste Nahrung, 2 h keine flüssige Nahrung)</small>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
<i>Anzahl der Versuche den SpHb-Sensor zu platzieren bis Signal valide war:</i>				
<i>Dauer von Beginn des ersten Versuches der SpHb-Sensorplatzierung bis Erhalt eines validen Signals:</i>	Sec.		Sec.	
MASIMO PRONTO®- PARAMETER				
MASIMO® SpHb	g/dl		g/dl	
PI				
VITALPARAMETER				
HF	/min		/min	
SpO2	%		%	

Zeitpunkt der Blutentnahme sollte \pm 24 Stunden rund um den MASIMO-Pronto®-Messzeitpunkt liegen.

Aus Lauris übernehmen:		<input type="checkbox"/> keine Blutentnahme bisher → Weiterbeobachtung bis OP
Datum der Probe:		
Uhrzeit der Probe:		
Auftragsnummer:		
labHb	g/dl	

Name des Studienpersonals:	Unterschrift:
----------------------------	---------------

. .

Heutiges Datum

Code (wird von Studienleitung vergeben)

Patientenetikett	Geplanter Eingriff:
------------------	---------------------

1. Körpergewicht	kg
2. Körpergröße	cm
3. Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
4. Blutdruck vom Anästhesieprotokoll	mmHg
5. ASA-Klassifikation	<input type="checkbox"/> ASA 1 <input type="checkbox"/> ASA 4 <input type="checkbox"/> ASA 2 <input type="checkbox"/> ASA 5 <input type="checkbox"/> ASA 3

Vorerkrankungen / Operationen keine

<p>Myokardial</p> <p><input type="checkbox"/> Angina pectoris</p> <p><input type="checkbox"/> Z. n. Myokardinfarkt</p> <p><input type="checkbox"/> Z. n. Herzoperation</p>	<p><input type="checkbox"/> Arrhythmien</p> <p><input type="checkbox"/> Aktive Endokarditis</p> <p><input type="checkbox"/> pulmonale Hypertension</p>
<p>Vaskulär</p> <p><input type="checkbox"/> Arterielle Hypertonie</p> <p><input type="checkbox"/> cerebrovaskuläre Erkrankungen (Stroke oder TIA)</p>	<p><input type="checkbox"/> extrakardiale Arteriopathie</p>
<p>Pulmonal</p> <p><input type="checkbox"/> COPD</p> <p><input type="checkbox"/> chron. Lungenerkrankungen unabhängig von COPD)</p>	<p><input type="checkbox"/> Asthma</p>
<p>Neurologisch</p> <p><input type="checkbox"/> Demenz</p> <p><input type="checkbox"/> Multiple Sklerose</p> <p><input type="checkbox"/> Alzheimer-Krankheit</p>	<p><input type="checkbox"/> Hemiplegie/Paraplegie</p> <p><input type="checkbox"/> Mb. Parkinson</p> <p><input type="checkbox"/> Periphere Nervenerkrankungen</p>
<p>Endokrin</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus</p> <p><input type="checkbox"/> Schilddrüsenerkrankungen</p>	<p><input type="checkbox"/> Adipositas</p>
<p>6. Renal</p> <p><input type="checkbox"/> moderate bis schwerwiegende Niereninsuffizienz ohne Dialyse</p>	<p><input type="checkbox"/> Dialysepflichtigkeit</p>
<p>Gastrointestinal</p> <p><input type="checkbox"/> Lebererkrankungen</p> <p><input type="checkbox"/> entzündliche Darmerkrankungen</p> <p><input type="checkbox"/> Hernie</p>	<p><input type="checkbox"/> GIB innerhalb der letzten 6 Monate die Behandlung und/oder Transfusion benötigten</p> <p><input type="checkbox"/> Magengeschwüre</p> <p><input type="checkbox"/> Reflux</p>
<p>Onkologisch/ Immunologisch</p> <p><input type="checkbox"/> Tumorerkrankungen</p> <p><input type="checkbox"/> Lymphome</p>	<p><input type="checkbox"/> Leukämien</p> <p><input type="checkbox"/> AIDS</p>
<p>Psychisch</p> <p><input type="checkbox"/> Angst oder Panikstörungen</p>	<p><input type="checkbox"/> Depressionen in medikamentöser Behandlung oder mit einer Krankenhausaufnahme in der Anamnese</p>
<p>Muskuloskelettal</p> <p><input type="checkbox"/> Arthritis</p> <p><input type="checkbox"/> Osteoporose</p> <p><input type="checkbox"/> Sehbehinderungen</p>	<p><input type="checkbox"/> degenerative Bandscheibenerkrankungen</p> <p><input type="checkbox"/> Bindegewebserkrankungen</p> <p><input type="checkbox"/> Hörbehinderungen</p>
<p>Sonstige</p> <p><input type="checkbox"/> Raucher</p> <p><input type="checkbox"/> schlechter AZ</p>	<p><input type="checkbox"/> Ex-Raucher (> 6 Monate abstinent)</p> <p><input type="checkbox"/> C2-Abusus</p>

Auf Station oder im OP präoperativ	1. Messung		2. Messung <small>direkt im Anschluss an 1. Messung</small> <input type="checkbox"/> keine 2. Messung erfolgt	
	Uhrzeit der Ablesung (Pronto®-UHR)	Uhr	Uhrzeit der Ablesung (Pronto®-UHR)	Uhr
Zwischen 1. und 2. Messung bitte Neuplatzierung des Sensorclips. Es darf derselbe Messort verwendet werden.				
<i>Messort Erwachsene und Kinder > 10kg KG</i> <small>Achtung: Nummerierung entspricht Priorität!</small>	<input type="checkbox"/> 1. Kleiner Finger der nicht-dominanten Hand		<input type="checkbox"/> 1. Kleiner Finger der nicht-dominanten Hand	
	<input type="checkbox"/> 2. anderer Finger der nicht-dominanten Hand		<input type="checkbox"/> 2. anderer Finger der nicht-dominanten Hand	
	<input type="checkbox"/> 3. ein Finger der dominanten Hand		<input type="checkbox"/> 3. ein Finger der dominanten Hand	
	<input type="checkbox"/> 4. Fußzeh		<input type="checkbox"/> 4. Fußzeh	
<i>Messort Kinder 3-10kg KG</i> <small>Achtung: Nummerierung entspricht Priorität!</small>	<input type="checkbox"/> 1. Großer Zeh		<input type="checkbox"/> 1. Großer Zeh	
	<input type="checkbox"/> 2. Daumen		<input type="checkbox"/> 2. Daumen	
	<input type="checkbox"/> 3. Finger		<input type="checkbox"/> 3. Finger	
<i>Patient ist nüchtern?</i> <small>(8h keine feste Nahrung, 2 h keine flüssige Nahrung)</small>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
<i>Anzahl der Versuche den SpHb-Sensor zu platzieren bis Signal valide war:</i>				
<i>Dauer von Beginn des ersten Versuches der SpHb-Sensorplatzierung bis Erhalt eines validen Signals:</i>		Sec.		Sec.
MASIMO PRONTO®- PARAMETER				
MASIMO® SpHb		g/dl		g/dl
PI				
VITALPARAMETER				
HF		/min		/min
SpO2		%		%

Zeitpunkt der Blutentnahme sollte ± 24 Stunden rund um den MASIMO-Pronto®-Messzeitpunkt liegen.

Aus Lauris übernehmen:	<input type="checkbox"/> keine Blutentnahme präoperativ → Studienende
Datum der Probe:	
Uhrzeit der Probe:	
Auftragsnummer:	
labHb	g/dl

Name des Studienpersonals:	Unterschrift:
----------------------------	---------------