

Aus dem Universitätsklinikum Münster

**Klinik und Poliklinik für
Mund – und Kiefer – Gesichtschirurgie**

Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Ulrich Joos

**Prognostische Faktoren für die Transfusionsfrequenz
bei der operativen Therapie von
Plattenepithelkarzinomen
der Mundhöhle**

INAUGURAL – DISSERTATION

Zur Erlangung
des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

**Lange, Anna-Christin
aus Essen, Deutschland**

2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms – Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Johannes Kleinheinz
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ludwig Figgener

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie
Direktor: Univ -Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Ulrich Joos
Referent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Johannes Kleinheinz
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ludwig Figgener

Zusammenfassung

Prognostische Faktoren für die Transfusionsfrequenz bei der operativen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

Anna-Christin Lange

Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Mundhöhle. Ihre umfangreichen Operationen benötigen oft Bluttransfusionen. Im Sinne des Qualitätsmanagements ist die Überwachung von Transfusionen gefordert.

Ziel war die Ermittlung der Transfusionsfrequenz und die Identifikation von Risiko- und Schutzfaktoren bei der operativen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.

150 Akten von operativ therapierten Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom wurden auf 34 Parameter retrospektiv untersucht. Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, wobei 141 Akten verwendbar waren.

77 Patienten bekamen eine Transfusion (55%). 72 Patienten (51,1%) erhielten davon Erythrozytenkonzentrate. Bei den insgesamt 113 in die logistische Regression einbezogenen Patienten erwiesen sich eine lange OP-Dauer, eine Unterkieferresektion und das männliche Geschlecht als Risikofaktoren. Im hiesigen Patientenkollektiv zeigten Patienten mit einem hohen HKT, einer Oberkieferbeteiligung und einer langen PTT ein signifikant geringeres Risiko eine Transfusion zu erhalten. 72% benötigten zwischen 1-4 Konserven.

Die Studie zeigt, dass eine Überarbeitung der Richtlinien zur gezielten präoperativen Bereitstellung von Konserven nötig ist. Dies bietet zum einen Schutz für den Patienten, zum anderen können Kosten gesenkt werden. Auch die Regelungen zur Eigenblutspende bei Tumorkranken sollten überdacht werden. Zur Sicherung der Ergebnisse müssen weitere Studien in anderen Einrichtungen folgen.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2007

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Abkürzungen	1-2
1 Einleitung	3-12
1.1 Das Plattenepithelkarzinom	3
1.2 Historischer Überblick der Transfusionsmedizin	4-5
1.3 Indikationen zur Bluttransfusion	6-7
1.4 Risiken einer Bluttransfusion	7-9
1.5 Immunsuppression	9-11
1.6 Qualitätsmanagement	11-12
2 Zielsetzung	13
3 Material und Methoden	14-19
3.1 Untersuchungskonzept	14
3.2 Patienten	14
3.3 Einschlusskriterien	14
3.4 Ausschlusskriterien	15
3.5 Datenerhebungsbogen	15-18
3.6 Datenauswertung und Darstellung	19
4 Ergebnisse	20-51
4.1 Deskription der Datensammlung	20-23
4.2 Deskriptive Analyse	23-38
4.2.1 Patientendaten	23
4.2.2 Tumordaten	24-26
4.2.3 OP-Daten	27-30
4.2.4 Laborwerte	31-32
4.2.5 Transfusionen	32-38
4.3 Statistische Analyse	38-51
4.3.1 Logistische Regression	38-44
4.3.2 ROC-Kurve	44-45
4.3.3 Transfusionsfrequenz bei Signifikanz	45-51
4.3.3.1 Risikofaktoren	46-48
4.3.3.2 Protektive Faktoren	49-51

5	Diskussion	52-62
5.1	Transfusionsfrequenz	52-54
5.2	Prognostische Faktoren	55
5.2.1	OP-Dauer	56
5.2.2	Knochenresektion	56-57
5.2.3	Geschlecht	57-58
5.2.4	Hämatokrit	58-59
5.2.5	Oberkieferbeteiligung	59
5.2.6	PTT	59-60
5.3	Bedeutung und Grenzen	60-62
6	Schlussfolgerung	63
	Literaturverzeichnis	64-73
	Abbildungsverzeichnis	74-75
	Curriculum Vitae	76

Abkürzungen

EK = Erythrozytenkonzentrat

ERY = Erythrozyten

FFP = Fresh Frozen Plasma

GIT = Gastrointestinaltrakt

Hb = Hämoglobin

HBV = Hepatitis-B-Virus

HCV = Hepatitis-C-Virus

HKT = Hämatokrit

HIV = Humanes Immundefizienz Virus

LEU = Leukozyten

pN = pathologisch untersuchter Lymphknotenstatus

pT = pathologisch untersuchte Tumorgroße

PTT = partielle Thromboplastinzeit

Quick = PT = Prothrombinzeit

TK = Thrombozytenkonzentrat

THROM = Thrombozyten

TTV = Transfusion Transmitted Virus

UGT = Urogenitaltrakt

WNV = West Nile Virus

TNM-Klassifikation für orale Plattenepithelkarzinome

T = Größe des Primärtumors

T1 = maximaler Durchmesser: < 2cm

T2 = maximaler Durchmesser: 2-4cm

T3 = maximaler Durchmesser: >4cm

T4 = maximaler Durchmesser: Jeder Tumor, der die Nachbarstrukturen infiltriert

N = regionärer Lymphknotenbefund

NX = nicht untersucht

N1 = Eine Lymphknotenmetastase ipsilateral bis zu einem Durchmesser von
3cm

N2a = Eine Lymphknotenmetastase ipsilateral bis zu einem Durchmesser von
3-6cm

N2b = Mehrere Lymphknotenmetastasen ipsilateral bis zu einem Durchmesser
von 6cm

N2c = Bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen bis 6cm

N3 = Eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen > 6cm

M = Fernmetastasen

Mx = Metastasierung nicht untersucht

M0 = keine Metastasen

M1 = Nachweisbare Fernmetastasen

1 Einleitung

1.1 Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist der meist verbreitete maligne Tumor der Mundhöhle, wobei die häufigste Lokalisation im Mundboden liegt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt. Risikofaktoren sind Rauchen, Alkohol und schlechte Mundhygiene [80]. Zu Anfang sind die Tumore meistens symptomlos, sodass die Diagnose oft erst spät gestellt wird. Deswegen sind Screeninguntersuchungen der Schleimhaut bei der allgemein Zahnärztlichen Kontrolle angezeigt. Die biologische Aggressivität der einzelnen Tumore ist sehr unterschiedlich. Sie metastasieren eher lymphogen als hämatogen. Als kurative Therapie wird fast immer eine Tumorradikaloperation gewählt. Der Sicherheitsabstand muss mindestens 1cm in allen Raumebenen im Gesunden liegen. Häufig wird eine Nachbestrahlung angeschlossen. Oft beinhaltet die Tumoroperation eine Neck-Dissection und Knochenresektion. Der Knochendefekt wird in der Regel nicht primär durch autogenen Knochen rekonstruiert, sondern mit einer Überbrückungsplatte versorgt. Der Weichteildefekt kann lokal, durch einen Nahlappen, Spalthaut, einen Fernlappen oder einen mikrovaskulären Lappen gedeckt werden. Durch die oft sehr aufwendigen und langwierigen Operationen kann es zu massivem Blutverlust kommen, sodass Bluttransfusionen nötig werden. Die Operation bedeutet für die meisten Patienten nicht nur eine funktionelle Einbuße im Bereich des Kauorgans, sondern oft auch eine ästhetische Beeinträchtigung. Nach der Operation müssen die Patienten in ein lebenslanges Recallsystem aufgenommen werden, um mögliche Rezidive früh zu erkennen.

1.2. Historischer Überblick der Transfusionsmedizin

„Des Herzen Blut ist der Menschen Denkkraft“ soll Empedokles [16] gesagt haben, während Hippokrates der Überzeugung war, dass das Blut dem Menschen das Bewusstsein verleiht und das Trinken von Tierblut zur Behandlung der Epilepsie empfahl [28]. So reichen die Überlegungen über die Heilkräfte des Blutes bis weit in die Geschichte zurück. Der Begriff „Blutbad“ entstand, indem an Lepra erkrankte Könige der Ägypter in von Menschen geopfertem Blut badeten und so auf Heilung hofften. Auch die alten Griechen sprachen dem Blut heilende Fähigkeiten zu und benutzten es zur „Verjüngung“ von älteren Menschen. Auch Papst Innozenz VIII (1336-1406) soll Blut von 10-jährigen Knaben getrunken haben, um wieder junge physische Eigenschaften zu erwerben. Sowohl die Knaben, als auch der Papst starben. 1640 soll der Landgeistliche F. Potter (1594-1678) über Fremdbluttransfusionen als therapeutische Maßnahme spekuliert haben. Die erste homologe Transfusion wurde durch Richard Lower (1631-1691) im Jahre 1665 an zwei Hunden erfolgreich durchgeführt [29]. Ein Jahr später (1667) führte Jean Baptiste Denis die erste Bluttransfusion von einem Lamm zu einem 10-jährigen Jungen durch [54]. Der Junge, der aufgrund von etlichen Aderlässen schon stark geschwächt war, überstand die Transfusion ohne Schaden. Danach transfundierten Lower und Edmund King einem Mann erfolgreich Schafsblut [53, 14]. Trotzdem ist nachzuvollziehen, dass diverse Tiefschläge folgten und eine Reihe von Menschen starben, sodass Transfusionen schließlich verboten wurden. Es entstand eine Pause in der Transfusionsforschung von etwa 150 Jahren [104].

J. Blundell (1790-1877) war derjenige, der 1818 als erster eine Transfusion von Mensch zu Mensch wagte. Als er 1825 Frauen therapierte, die nach der Geburt zu verbluten drohten, erwarb er den Ruf als „Vater der modernen Transfusionsmedizin“. Die Erfolge sind darauf zurückzuführen, dass laut Walker die Wahrscheinlichkeit, eine kompatible Blutgruppe zu erhalten, bei 64,4% liegt [102]. Trotz etlicher Erfolge brachten die Transfusionen aber auch eine Vielzahl

von frustrierenden Ergebnissen, so dass schließlich seltsame Erfindungen wie z.B. Milch als Transfusionsmittel erprobt wurden [67].

Bahnbrechende Erkenntnisse lieferte erst 1900 Karl Landsteiner, der als erster die Blutgruppeneigenschaften des ABO-Systems und die korrespondierenden Isoagglutinine als Ergebnis zahlreicher Experimente beschrieb [43] und hierfür im Jahre 1930 den Nobelpreis für Medizin erhielt. De Castello und Sturli identifizierten die Blutgruppe AB [13]. Ottenberg demonstrierte die Bedeutung der Kompatibilitätstestung [68]. Außerdem zeigte er die universelle Einsetzbarkeit der Typ 0 Spender [69]. Die erste Blutbank wurde 1919 im Rockefeller-Institut in den USA gegründet. 1925 begann man mit der Herstellung von Testsera in Wien. Das Rhesus-System wurde von Landsteiner und Wiener entdeckt [44]. Diese Entdeckung stand in Zusammenhang mit einer ungewöhnlichen Transfusionsreaktion [50]. Einen weiteren Beitrag zur Entwicklung der Transfusionsmedizin brachten Methoden zur Blutkonservierung [74] und Gerinnungshemmung [51]. Es begann eine rasante Entwicklung der Transfusionsmedizin. Neue Techniken entwickeln sich stetig weiter, die Transfusion wird immer sicherer und hat schon lange einen großen Stellenwert in der Medizin erreicht. Pro Jahr werden in Deutschland mehr als 4 Millionen Erythrozytenkonzentrate verabreicht [24]. Dem stetig wachsenden Blutbedarf steht allerdings eine begrenzte Spendebereitschaft gegenüber [110]. Durch Knappheit der Ressourcen und durch stetig neue Tests zur Reduzierung der Transfusionsrisiken sind die Kosten pro Konserve weiterhin steigend. In den USA wird sich die Zahl der über 65-Jährigen bis zum Jahre 2030 nach neusten Schätzungen verdoppeln, sodass allein in dieser Altersgruppe 12-13 Millionen Transfusionen allogenen Blutes erforderlich werden [98]. Gedanken über eine strengere Indikationsstellung sind zum einen zur Kostenreduktion, zum anderen durch das weiter bestehende Restrisiko einer Transfusion angezeigt. Weitere Möglichkeiten der Kostenreduktion sind in einer genaueren Anforderung von Konserven zu finden.

1.3 Indikation zur Bluttransfusion

Vor etlichen Jahren gab es eine grobe Faustregel, eine Bluttransfusion bei einem Hämatokrit unter 30% und einem Hämoglobinwert von weniger als 10 g/dl durchzuführen. Diese Regel ist längst überholt [59]. Die jetzigen Erkenntnisse über Nebenwirkungen und Gefahren und die mit den immer weiter entwickelten Tests verbundenen Kosten fordern nach anderen Richtlinien und strengeren Indikationen.

Differenziert werden muss zwischen der chronischen Anämie, wie sie häufig bei Patienten mit Tumorleiden vorkommt (z.B. chronisch blutendes Colonkarzinom) und dem akuten Blutverlust, zu dem es oft bei einem Polytrauma oder in Verbindung mit einer Operation kommen kann. Während bei der chronischen Anämie der Körper an einen reduzierten Hämoglobingehalt gewöhnt ist, und durch Kompensationsmechanismen wie z.B. eine Veränderung des 2,3-Diphosphoglyceratspiegels oder der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz [86] in gewissem Maße in der Lage ist, den Sauerstoffmangel im Blut und damit auch im Gewebe zu tolerieren, hat der Körper bei einem akuten Blutverlust mit einem Volumenmangel zu kämpfen. Die Folge kann ein Volumenmangelschock sein. Ziel ist es, den Volumenmangel möglichst schnell auszugleichen, was nicht zwingend eine Bluttransfusion zur Folge haben muss. Zunächst wird versucht, den Volumenmangel durch Infusionen mit Kristalloiden und Kolloiden auszugleichen. Ziel hierbei ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutstromes (Normovolämie) und einer normalen mikrovaskulären Organperfusion. Das Blut ist hierbei verdünnt. Durch die Mechanismen der natürlichen Anämietoleranz nach Habler et al. [23] scheint es möglich, die Transfusion möglichst weit hinauszuzögern bzw. zu vermeiden. So ist es in Kombination mit anderen blutsparenden Maßnahmen möglich, auch bei Patienten, die Transfusionen ablehnen (z.B. Zeugen Jehovas), umfangreiche Tumoroperationen im Kopf-Hals-Bereich durchzuführen [100]. Der Zeitpunkt, ab wann der Patient zwingend eine Transfusion benötigt, ist schwer festzulegen. Ältere Transfusionskriterien schreiben eine Transfusion bei einem Hb-Wert <7g/dl vor [12]. Neuere Empfehlungen sehen bei einem Hb-Wert <6g/dl die

zwingende Indikation [83, 85]. Bei älteren Patienten und Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen besteht die Indikation auch schon zwischen einem Hb-Wert von 8-10g/dl, bei Sepsis und Polytrauma zwischen 7-10g/dl. Eine Indikation bei einem Hb-Wert von 10g/dl, scheint allenfalls bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sinnvoll zu sein [23].

1.4 Risiken einer Bluttransfusion

Auch wenn Transfusionen oft lebensrettende Maßnahmen darstellen und einige Operationen ohne sie gar nicht durchführbar wären, so verbergen sich hinter ihnen auch zahlreiche Risiken. Über diese Risiken müssen Patienten präoperativ aufgeklärt werden, sofern die Transfusionswahrscheinlichkeit bei der durchzuführenden Operation bei 10% oder mehr liegt.

Durch Einführung von Screeningtests konnte die Zahl viral übertragener Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten immer weiter vermindert werden. So war es in den 80iger Jahren möglich, das durch eine Transfusion übertragene Hepatitis-B-Risiko von 10% in den 70iger Jahren, auf 1-3% zu senken [62]. Das HIV-Risiko konnte nach Einführung der Antikörpertestung 1985 und der Einführung der Antigentestung 1995 ebenfalls reduziert werden [81, 88]. Auch wenn durch steigende Sensitivität und Spezifität Screeningtests immer genauer werden, so ist das Risiko nicht gänzlich zu eliminieren. Die 2003 herausgegeben Leitlinien zur Therapie mit Blutprodukten und Plasmaderivaten geben ein transfusionsbezogenes HIV Infektionsrisiko von < 1:1.000.000 an. Für Hepatitis B liegt das Risiko zwischen 1:1.000.000 – 1:1.000.000, für Hepatitis C < 1:1.000.000 [46]. Dadurch dass Hepatitis A keine chronische Erkrankung darstellt und akut infizierte Patienten nicht als Spender in Frage kommen, ist das Risiko ebenfalls begrenzt. Dodd gibt das Risiko einer infizierten Konserve mit 1:1.000.000 an [17].

Takata et al. fanden heraus, dass das durch Transfusionen übertragene DNA-Virus TTV (Transfusion Transmitted Virus) deutlich öfter als eine HBV- oder HCV-Infektion vorliegt. Sie wiesen es bei 31,1% der im Krankenhaus dental

behandelten Patienten nach. Von 192 Tumorpatienten waren 57 Patienten betroffen [92].

Auch die Durchseuchung mit dem Zytomegalievirus ist nicht selten. Je nach geographischen und sozioökonomischen Bedingungen reicht die Seroprävalenz von 40%-100% [70]. Während dieses Virus im intakten Immunsystem kaum Schaden verursacht, kann es bei Säuglingen und immungeschwächten Personen zu schweren Krankheitsverläufen kommen. Deswegen ist eine Testung nötig, um infizierte Spender zu identifizieren [22].

2002 wurde festgestellt, dass auch Bluttransfusionen einen Übertragungsweg des 1999 identifizierten West Nile Virus (WNV) darstellen. Bei dem WNV tritt eine Meningitis und Enzephalitis auf [76].

Ein allgemeines Problem bei der Identifikation von infizierten Spendern sind Latenzzeiten und diagnostische Lücken [45]. Hat sich ein Spender frisch infiziert, ist symptomlos und hat noch keine nachweisbaren Antikörper im Blut, so bleibt er unentdeckt.

Es kann aber nicht nur zu einer viralen Infektion kommen, sondern auch zu einer begünstigten, postoperativ entwickelten bakteriellen Infektion sowie einer verzögerten Wundheilung [10, 7, 96]. Auch über eine mögliche Übertragung von Prionen wird berichtet [107]. Bakterielle Kontaminationen von Blutkonserven treten bei 1:1000-1:2000 Einheiten auf [109, 47]. Übertragungen von beispielsweise Epstein-Barr-Virus, Leishmanose Brucellen, Malaria, Toxoplasmose und anderen Erkrankungen sind selten [20].

Ein weiteres Risiko besteht in einer ABO-Inkompatibilität. Die Ursache der hämolytischen Transfusionsreaktionen ist meist auf Identifikationsfehler bzw. Verwechslungen und falsche Kreuzproben zurück zu führen [78, 1]. Die Folge eines hämolytischen Zwischenfalls ist eine komplementbedingte Zerstörung von Erythrozyten bei der Übertragung von Blutprodukten, ausgelöst durch Blutgruppenantikörper wie Anti-A und Anti-B. Klinisch stellt sich so eine Reaktion durch Schweiß, Unruhe, Übelkeit, Schock oder Verbrauchskoagulopathie dar. Symptome in Narkose sind gering. Blutdruckabfall, Hämoglobinurie und verminderte Gerinnung können Anzeichen sein [42].

Eine transfusionsassoziierte akute Lungenentzündung tritt nach Webert und Blajchmann in 0,04% - 0,16% der Fälle auf [106]. Popovsky et al. sehen das Risiko bei 1:5000 [71]. Das Risiko eines anaphylaktischen Schocks liegt bei 1:20000-1:50000 [103]. Eine Graft-versus-host-Reaktion kann bei immunsupprimierten Patienten auftreten, weswegen die Granulozytenpräparate mit 30 Gray bestrahlt werden müssen. Insgesamt tritt diese Komplikation nur selten auf [21].

1.5 Immunsuppression

Unabhängig von Risiken, die mit einem speziellen Krankheitsbild einhergehen, sind in den letzten Jahren vermehrt Diskussionen über eine mögliche, in Zusammenhang mit Transfusionen stehende, Immunsuppression aufgekommen [26, 61]. Auch über eventuell verkürzte Überlebensraten [94], erhöhte Rezidivraten [6, 32, 34] und postoperative Infektionen [89] wurde berichtet. Es gibt Anzeichen dafür, dass autologe Transfusionen weniger schädlich sein könnten als heterologe Transfusionen [63, 65].

Die unter dem Begriff „Postaggressionssyndrom“ zusammengefassten Auswirkungen eines chirurgischen Eingriffes beinhalten Auswirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt, den Intermediärstoffwechsel, den Magen-Darm-Trakt, die Blutgerinnung, das Nervensystem und das humorale und immunologische System [79]. Heimlich et al. fanden an 33 Patienten mit Plattenepithelkarzinomem der Mundhöhle heraus, dass die Dauer der Operation, das Ausmaß des Operationstraumas sowie der Blutverlust mit dem Abfall immunologischer Parameter unmittelbar postoperativ korrelieren. Bei Operationen >7h und einem durchschnittlichen Blutverlust von 1493ml kam es zu einem signifikanten Abfall der Gesamtlymphozyten, der CD4⁺-T-Lymphozyten und der CD8⁺-T-Lymphozyten. Auch traten bei den >7h operierten und gleichzeitig transfundierten Patienten die größten Wundheilungsstörungen auf. Der Abfall der T-Lymphozyten könnte Folge eines Verdünnungseffektes des Blutes sein [25]. Auch Mac Rae et al. stellten bei

transfundierte Patienten gegenüber Patienten ohne Transfusionen einen signifikanten Abfall der T-Helferzellen fest [55].

Ob Transfusionen nun tatsächlich Überlebensraten schmälern oder Rezidivraten erhöhen, wird kontrovers diskutiert. Auch im Kopf-Hals-Bereich haben sich einige Autoren mit dieser Problematik befasst. Jackson und Rice fanden bei Kopf- und Hals-Tumorpatienten, die Transfusionen erhielten, eine Rezidivquote von 65% verglichen mit 14% für Patienten, die keine Transfusion erhielten [32]. Barra et al. fanden eine zweifach höhere Rezidivrate bei transfundierten Patienten [6]. Jones und Weissler identifizierten Bluttransfusionen und den Lymphknotenstatus als signifikant prognostische Faktoren für die Rezidivquote [34]. Wooley et al. untersuchten 143 Patienten mit T2-T4 Plattenepithelkarzinomen. Auch sie fanden negative Effekte, genauso wie Johnson et al. [108, 35]. Tanguchi und Okara berichteten, dass mehr als 3 Konserven einen negativen Effekt haben könnten [94]. Negative Effekte von Transfusionen wurden auch außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs, z.B. bei Darmkrebs [4], Magenkrebs [36], und Brustkrebs [95] festgestellt.

Auch wenn häufig über negative Folgen in Zusammenhang mit Transfusionen berichtet wird, so stellen sich die Zusammenhänge nicht immer als signifikant dar. Van Doersten nannte das Alter, das postoperative Hämoglobinlevel und den Lymphknotenstatus als entscheidende Kriterien für ein Rezidiv [99]. Bock et al. untersuchten 174 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Larynx. Sie fanden keine signifikante Korrelation zwischen Bluttransfusionen und verkürzten Überlebensraten, erhöhten Rezidivzahlen oder vermehrten postoperativen Infektionen [8]. Auch McCulloch et al. fanden keine unabhängige Signifikanz [56]. Vamvakas und Blajchmann verfassten eine Übersichtsarbeit zu der transfusionsassoziierten Problematik der Immunmodulation. Sie konnten zwar Anzeichen und Spekulationen bestätigen, jedoch keine definitiven Beweise finden. Sie sehen das mögliche durch eine Transfusion gesteigerte Risiko bei weniger als 10% [97].

Einige Studien verglichen heterologe Transfusionen mit autologen Transfusionen. Moir ermittelte bei einer Studie mit 165 Plattenepitheltumorpatienten im T2-T4-Stadium eine Rezidivrate von 59% für heterologe Transfusionen und eine

Rezidivrate von 33% und 35% für Patienten mit autologen Transfusionen [63]. Zwar fanden Takemura et al. einen Lymphozytenabfall bei beiden Transfusionsarten, jedoch normalisierten sich die Lymphozyten unter den Eigenspendern nach erfolgter Transfusion schneller als nach einer Gabe von Fremdblut [93]. Da also auch autologe Transfusionen Nebenwirkungen zeigen, sollen Transfusionen insgesamt möglichst reduziert bzw. im Idealfall vermieden werden. Muss eine Bluttransfusion dennoch erfolgen, werden von einigen Autoren autologe Transfusionen empfohlen [63, 93, 57]. An der Universität Münster wird derzeit noch keine Eigenblutspende für Tumorpatienten angeboten, obwohl berichtet wird, dass Tumorpatienten in anderen Kliniken zu 62% bzw. 84% den geforderten Kriterien für eine Eigenblutspende entsprechen [49, 57]. Möglicherweise sind die Patienten aufgrund ihrer vorhandenen Tumorerkrankung einem Blutverlust gegenüber wenig aufgeschlossen. Außerdem bestehen logistische Probleme und auch eine Tumorzellstreuung bei der Eigenbluttransfusion ist theoretisch möglich [49]. Weiter muss genügend Zeit zwischen der Eigenblutspende und der Operation vorhanden sein, damit sich der durch die Spende gesunkene Hämoglobinwert wieder normalisieren kann.

1.6 Qualitätsmanagement

Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, sind durch §15 Transfusionsgesetz (TFG) gesetzlich zur Einrichtung eines Systems zur Qualitätssicherung verpflichtet. Qualitätssicherung umfasst die Gesamtheit der personellen, organisatorischen, technischen und normativen Maßnahmen, die geeignet sind, die Qualität der Versorgung der Patienten zu sichern, zu verbessern und gemäß dem medizinischen-wissenschaftlichen Kenntnisstand weiter zu entwickeln [30]. Medizinische Versorgungszentren der Akutversorgung oder mit einem Institut für Transfusionsmedizin, haben eine Transfusionskommission zu bilden. Eine entsprechend kompetente und approbierte ärztliche Person ist für transfusionsmedizinische Aufgaben als

transfusionsverantwortliche Person zu benennen. Dies ist in der Regel der Leiter des Instituts für Transfusionsmedizin. Jede Abteilung, in der Blutprodukte angewendet werden, muss eine transfusionsbeauftragte Person ernennen, die über entsprechende Grundkenntnisse und Erfahrungen verfügt. Diese Person ist für die Durchführung festgelegter Maßnahmen in der betreffenden Abteilung verantwortlich.

Ein Teil der Qualitätssicherung ist die Dokumentation von Blutprodukten. Zum einen ist so eine Selbstüberwachung der Transfusionen möglich, zum anderen können Transfusionsfrequenzen ermittelt und in einem fachübergreifenden Informationsaustausch mit anderen Abteilungen diskutiert und verglichen werden. Von Heymann et al. kamen zu dem Schluss, dass Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten durch Inspektion der transfundierenden Kliniken in der Lage ist, Verbesserungspotentiale und Qualitätsmängel aufzuzeigen. Sie veranschaulichten durch die Reduktion des Verfalls von Blutprodukten, dass Qualitätssicherung im Gesundheitswesen nicht nur Kosten verursachen muss, sondern auch Kosten einsparen kann [101].

2 Zielsetzung

Diese Studie soll im Sinne des durch das Transfusionsgesetz geforderten Qualitätsmanagements die Häufigkeit von Bluttransfusionen bei der operativen Therapie oraler Plattenepithelkarzinome der Jahre 1993-1997 untersuchen. Weiter werden prognostische Faktoren für die Transfusionsfrequenz ermittelt. Es werden sowohl Risiko als auch Schutzfaktoren analysiert. Möglichkeiten das Transfusionsrisiko präoperativ zu bestimmen, sollen zum einen dem Patienten als Schutz dienen damit genügend Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung gestellt werden, zum anderen sollen sie, bei immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen, eine Möglichkeit aufzeigen, Kosten zu senken.

3. Material und Methoden

3.1 Untersuchungskonzept

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Zeitraumes 01.01.1993 - 31.12.1997. Die Informationen entstammen der in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Münster gelagerten und archivierten Patientenakten. Die für die Studie relevanten Daten wurden in eine Exeldatei aufgenommen.

3.2 Patienten

Alle Akten von Patienten, die sich im Zeitraum von 1993-1997 einer operativen Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms unterzogen, welches sich als Primärtumor manifestierte, wurden herausgesucht und ausgewertet. Mit der Auswahl sollte es möglich sein, das Spektrum, der in der hiesigen Klinik in den ausgewählten fünf Jahren operierten, primären Plattenepithelkarzinome, nahezu vollständig abzudecken. Somit wurden nicht nur einzelne Akten per Zufall ausgewählt, sondern nahezu jeder operierte Patient erfasst.

3.3 Einschlusskriterien:

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

1. Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle
2. Erstbehandlung
3. Angestrebte Tumorradikaloperation
4. Vollständige Akten.

Das lückenlose Zusammentragen aller Parameter, insbesondere der Blutwerte, erwies sich bei der Gesamtheit der Patienten als nicht immer möglich, so dass eine Akte bei wenigen fehlenden Werten nicht komplett ausgeschlossen wurde.

3.4 Ausschlusskriterien:

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

1. andere Tumor-Arten
2. Sekundär- oder Rezidivbehandlung
3. Palliative Tumorverkleinerung
4. Unvollständige Akten.

3.5 Datenerhebungsbogen

Um alle für die Studie wichtigen Parameter zu erfassen und für eine Excel-Tabelle kompatibel zu machen, wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt.

Wenn es sich nicht um Daten in Form von Zahlen gehandelt hat, wurden die Informationen weitestgehend codiert, um diese auswertbar zu machen. Insgesamt wurden 34 Parameter mit einzelnen Unterdifferenzierungen erfasst. Im Sinne des Datenschutzes wurden die Namen zur Auswertung entfernt.

Datenerhebungsbogen und Kodierung bei Mehrfachantwortmöglichkeiten:

Patientendaten:

- | | |
|--|---|
| - Geburtsdatum | (Datum) |
| - OP-Datum | (Datum) |
| - Alter | (Zahl) |
| - Geschlecht | (m / w) |
| - Gewicht | (Zahl) |
| - Größe | (Zahl) |
| - Begleiterkrankungen 1 | (0 = keine,
1 = Herz-Kreislauf,
2 = Lunge,
3 = Stoffwechsel,
4 = GIT,
5 = UGT,
6 = Alkohol,
7 = Rauchen) |
| - Begleiterkrankungen 2
Herz-Kreislaufbeteiligung | (1 = ja / 0 = nein) |

Tumordaten:

- | | |
|---|---------------------------------------|
| - Größe | (pT = 1 - 4) |
| - Lymphknotenbeteiligung | (pN = 1 - 3,
x = nicht untersucht) |
| - Beteiligung Mundboden,
Alveolarfortsatz, Wange | (1 = ja / 0 = nein) |
| - Beteiligung Zunge | (2 = ja / 0 = nein) |
| - Beteiligung Rachen / Pharynx | (3 = ja / 0 = nein) |
| - Beteiligung Oberkiefer | (4 = ja / 0 = nein) |

OP-Daten:

- OP-Dauer (Minuten)
- Tage auf der Intensivstation (Tage)
- Tage auf der Observationsstation (Tage)
- Tage auf der peripheren Station (Tage)
- Tracheotomie (1 = ja / 0 = nein)
- Knochenresektion (0 = keine,
1 = Kastenresektion,
2 = Teilresektion)
- prim. Knochenrekonstruktion (1 = ja / 0 = nein)
- prim. Weichgewebsrekonstruktion (0 = nein,
1 = Thiersch / Spalthaut
2 = Nahlappen,
3 = mikrovaskulärer- / Fernlappen)
- Neck-Dissection (Art) (0 = keine,
1 = supraomohyoidal,
2 = funktionell,
3 = radikal)
- Neck-Dissection (Seite) (a = einseitig / b = beidseitig)

Labor:

- kleines Blutbild (präoperative Werte,
+ postoperativ Hb + HKT Tag 1)
- Gerinnungsstatus (Quick+PTT) (präoperative Werte)
- Blutungszeit (in Minuten)
- Blutgruppenbestimmung (Blutgruppenangabe)

Transfusion:

- Art	(0 = keine, 1 = Erythrozytenkonzentrat (EK), 2 = Thrombozytenkonzentrat (TK), 3 = Fresh Frozen Plasma (FFP), 5 = Sonstiges)
- Umfang	(Anzahl)
- Zeitpunkt	(0 = präoperativ, 1 = intraoperativ, 2 = postoperativ, 3 = Revisions OP)
- präoperative Aufklärung über Transfusion	(0 = nein, 1 = Anästhesist, 2 = Operateur)
- präoperative Anforderung von EK	(Anzahl)
- Transfusionszwischenfälle	(1 = ja / 0 = nein)

Erläuterungen:

GIT = Gastrointestinaltrakt

UGT = Urogenitaltrakt

Blutbild umfasst:

Hb = Hämoglobin

ERY = Erythrozyten

HKT = Hämatokrit

LEU = Leukozyten

THROM = Thrombozyten

Gerinnungsstatus umfasst:

Quick = Prothrombinzeit

PTT = partielle Thromboplastinzeit

3.6 Datenauswertung und Darstellung

Zur deskriptiven Analyse wurden zunächst Häufigkeitsverteilungen erstellt. Es wurden Mittelwerte, Minima, Maxima und die Standardabweichung gebildet. Als graphische Darstellungsformen dienten dazu Kreis- und Balkendiagramme. Dieser deskriptive Teil wurde mit Hilfe von Excel erstellt. Um die transfusionsbeeinflussenden Faktoren herauszufiltern, wurde eine logistische Regression ausgewählt. Dazu mussten die Datentabelle für das Statistikprogramm SPSS 11.5 kompatibel gemacht werden. Mit SPSS 11.5 wurde eine „schrittweise logistische Regression rückwärts“ („step back regression / Likelihood-Quotient“) durchgeführt, wobei zunächst möglichst viele Parameter eingebracht wurden. Um den durch einzelne fehlende Werte entstandenen Ausschuss möglichst gering zu halten, wurde in den folgenden Regressionen Schritt für Schritt auf weitere Parameter verzichtet, die Lücken enthielten und sich zuvor als nicht signifikant erwiesen hatten. In einem abschließenden Schritt wurde eine erneute logistische Regression mit den sich im letzten Schritt als Sieger erwiesenen Parametern durchgeführt. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert von <0.5 angenommen. Sowohl negativ beeinflussende, als auch protektive Transfusionsparameter wurden ermittelt. Sensitivität und 1-Spezifität wurden in einer ROC-Kurve (receiver-operator-curve) dargestellt. Zur Verdeutlichung der als transfusionsrelevant ermittelten Parameter wurden in Balkendiagrammen transfusionspflichtig gewordene Patienten den übrigen Patienten gegenüber gestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskription der Datensammlung

Die Analyse beinhaltete 150 den Einschlusskriterien entsprechende Patientenakten der Jahre 1993-1997. Neun Akten enthielten jedoch auch nach erneuter Inspektion große, unschließbare Lücken und wurden aus der Studie verworfen. Die verwertbare Patientenanzahl reduzierte sich auf $n=141$. Lag bei einzelnen Parametern die Patientenzahl $n \leq 141$, so wurde dies vermerkt.

Alle Patienten wurden zwischen 1993-1997 operiert:

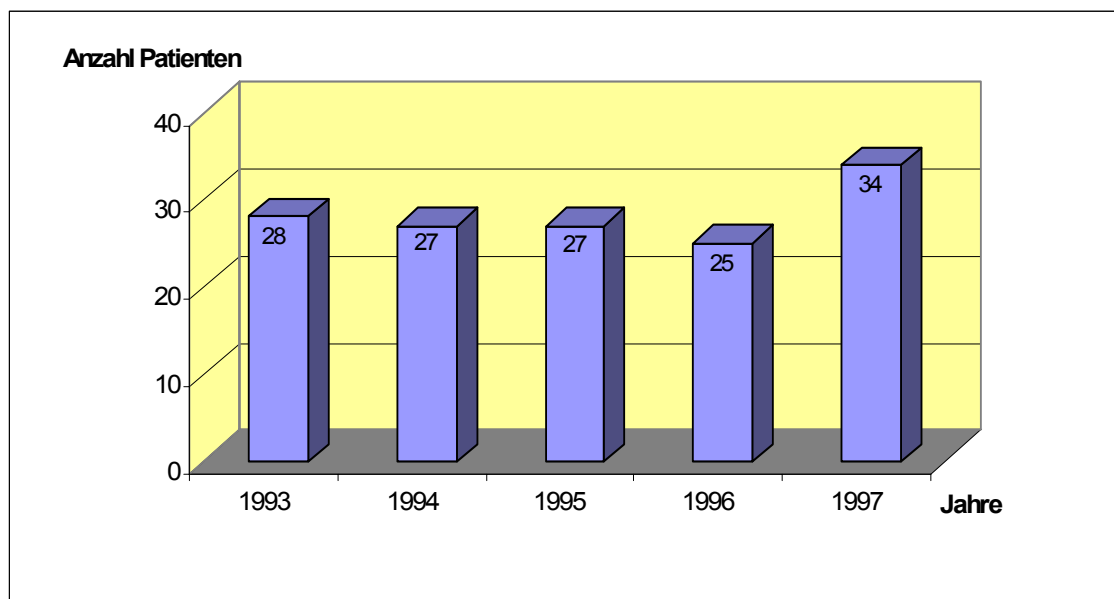


Abb. 1: Anzahl operierter Patienten nach Jahren

Bei den 141 Patienten handelte es sich um 110 Männer und 31 Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Operation im Alter zwischen 35 und 86 Jahren befanden, wobei sich ein Altersdurchschnitt von $59,3 \pm 10,8$ Jahren ermitteln lies.

Es ergab sich folgende Altersverteilung:

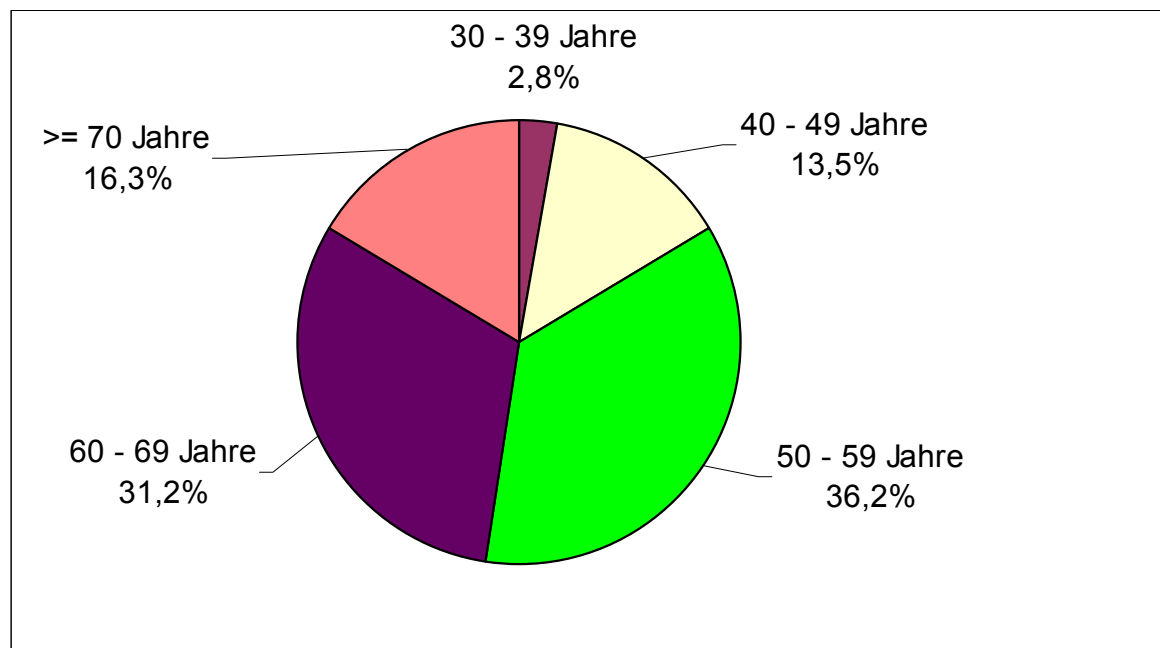


Abb. 2: Altersverteilung gesamt

Somit befanden sich die meisten Patienten (Männer und Frauen) in der Alterskategorie zwischen 50 und 59 Jahren (51 Patienten), gefolgt von der Kategorie 60-69 Jahre mit 44 Patienten. Über 70 Jahre waren 23 Patienten alt, zwischen 40-49 Jahren 19 Patienten und zwischen 30-39 Jahren 4 Patienten. Kein Patient war jünger als 30 Jahre.

Auch bei der geschlechtsspezifischen Altersverteilung der Männer überwog die Alterskategorie 50-59 Jahre, in der 43 Männer betroffen waren. Bei den Frauen verteilten sich die meisten Patientinnen auf die Altersstufen 60-69 Jahre (10 Patientinnen) und ≥ 70 Jahre (10 Patientinnen), so dass sie insgesamt nicht nur weniger, sondern auch älter waren.

Drei Männer befanden sich im Alter zwischen 30-39 Jahren, 17 zwischen 40-49 Jahren, 43 zwischen 50-59 Jahren, 34 zwischen 60-69 Jahren und 13 Männer waren älter als 70 Jahre.

Jeweils 10 Frauen waren zwischen 60-69 Jahren oder über 70 Jahre alt, 8 Frauen zwischen 50-59 Jahren, 2 Frauen zwischen 40-49 Jahren und 1 Frau war zwischen 30-39 Jahren alt.

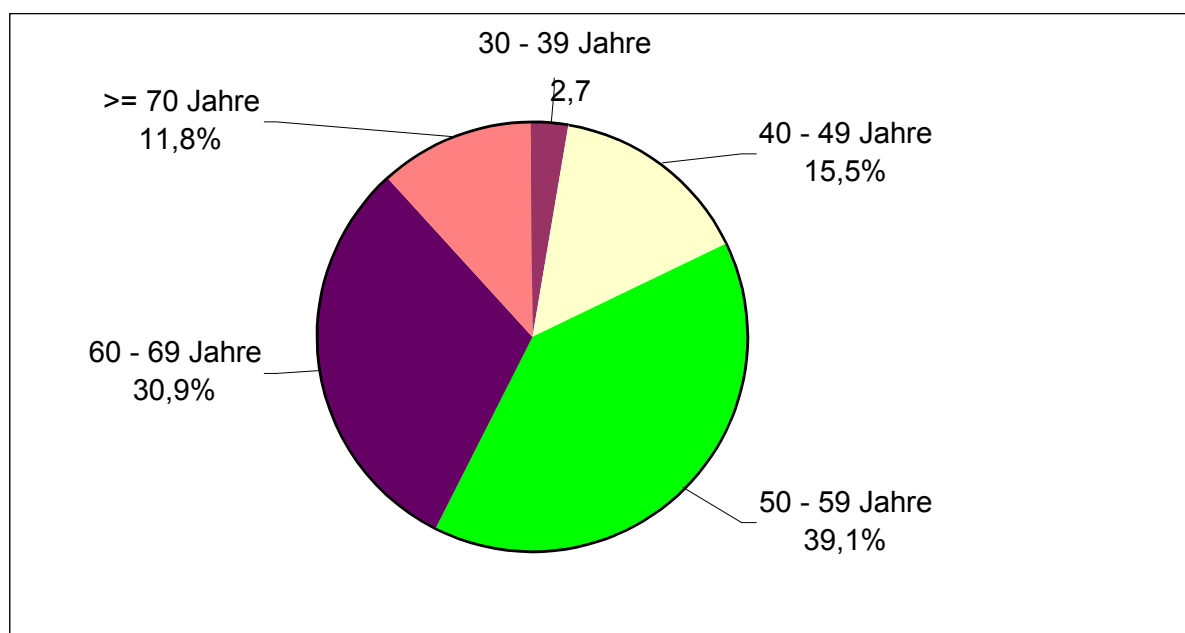


Abb. 3: Altersverteilung Männer

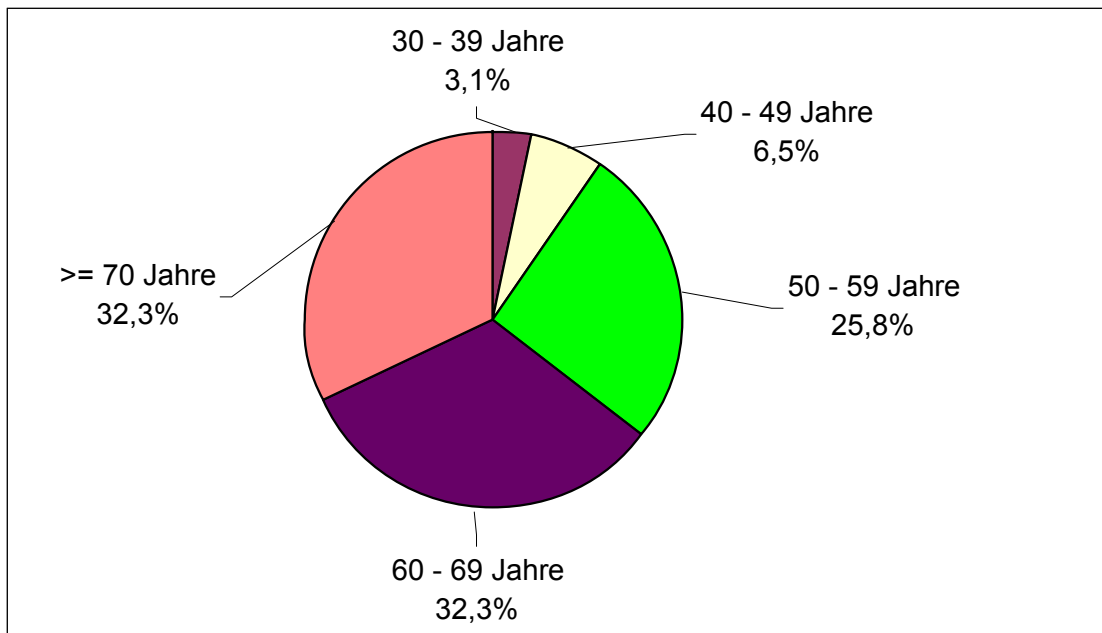


Abb. 4: Altersverteilung Frauen

4.2 Deskriptive Analyse:

4.2.1 Patientendaten

Das geringste Körpergewicht (n=137) hatte eine Frau mit 41kg, die schwerste Frau wog 110kg. Durchschnittlich wogen die Frauen $64,5 \pm 15,4$ kg bei einer Durchschnittsgröße von $163,5 \pm 6,4$ cm. Die kleinste Frau hatte eine Körpergröße von 148cm, die größte Frau von 177cm.

Das Körpergewicht der männlichen Patienten lag zwischen 48kg und 110kg mit einem Mittelwert von $72,6 \pm 12,5$ kg. Das Maximum der Körpergröße (n=134) erreichte ein Mann mit 192cm, der kleinste Mann war 159cm groß, woraus sich eine männliche Durchschnittsgröße von $173,6 \pm 6,4$ cm errechnen lies.

129 Patienten wiesen Begleiterkrankungen auf, wobei die Kombination von regelmäßigen Tabak- und Alkoholkonsum 70 Mal in Erscheinung trat. Eine Herzkreislaufbeteiligung war in 55 Fällen (39%) feststellbar.

4.2.2 Tumordaten

Insgesamt überwogen bei dem vorliegenden Patientenkollektiv die T2-Tumore (54 Patienten; 38,3%). Ein T3-Tumor kam hingegen nur bei 18 Patienten (12,8%) vor. 40 Patienten (28,4%) hatten einen T1-Tumor, 29 Patienten (20,6%) einen T4-Tumor.

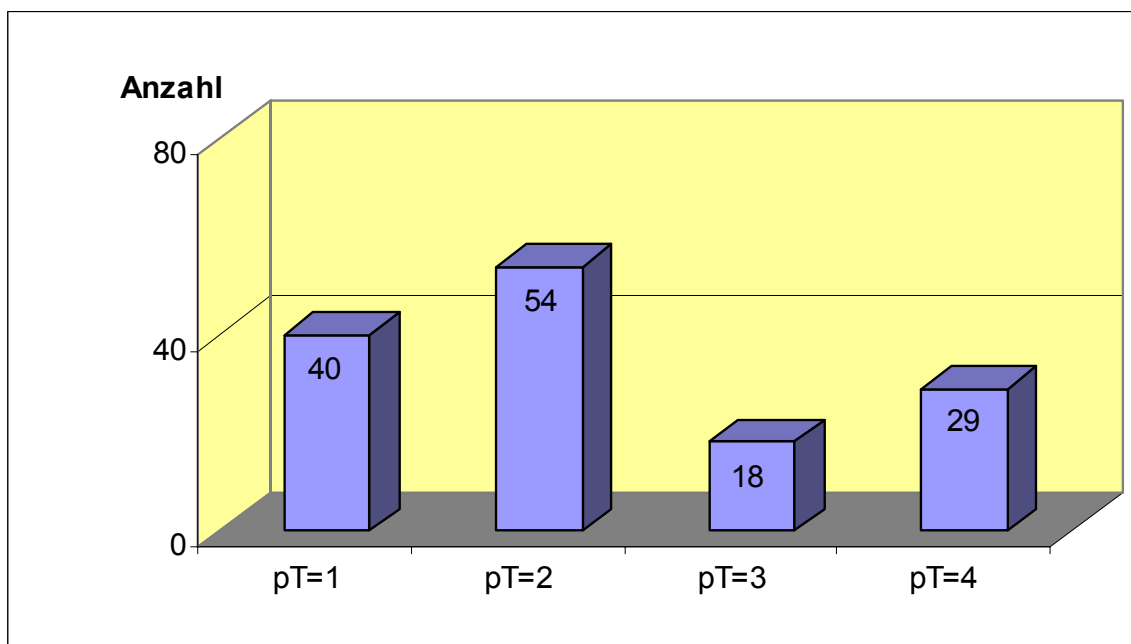


Abb. 5: Anzahl Patienten mit pathologisch untersuchter Tumorgöße (pT)

Bei 78 Patienten (55,3%) lag kein Befall der Lymphknoten vor, wobei 9 Patienten (6,4%) diesbezüglich nicht untersucht wurden. 25 Patienten (17,7%) waren dem Stadium N1, 28 Patienten (19,9%) dem Stadium N2 und 1 Patient (0,7%) dem Stadium N3 zuzuordnen.

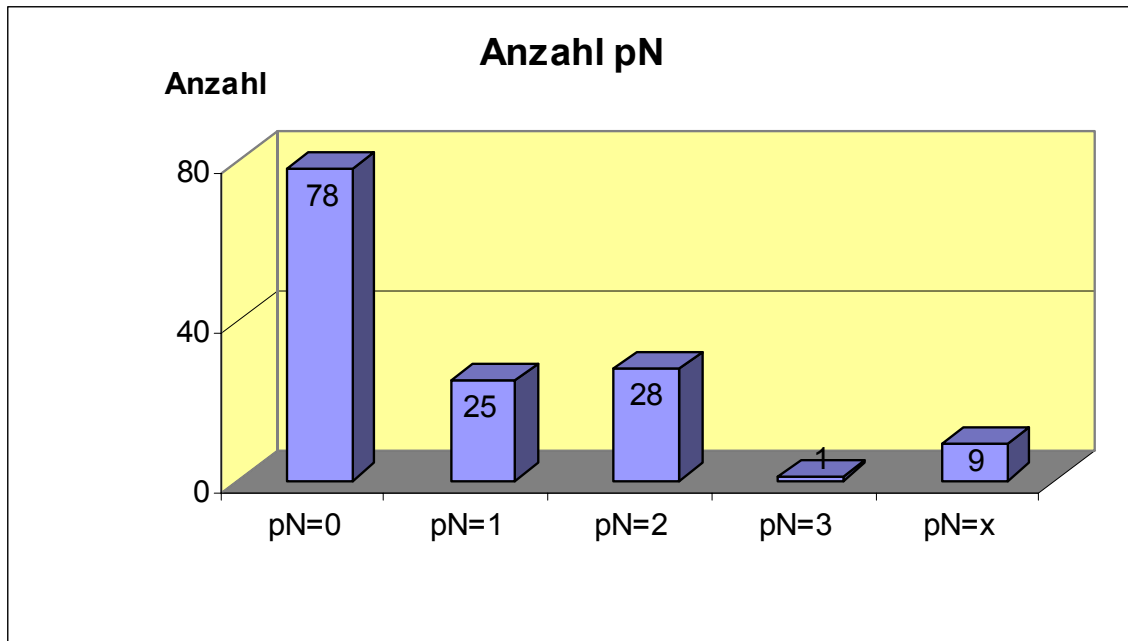


Abb. 6: Anzahl Patienten mit pathologisch untersuchtem Lymphknotenstatus (pN)

Der Tumor lokalisierte sich bei ein und demselben Patienten oft nicht nur in einem Bereich, sondern ging in eine zweite Region über:

1. Eine Beteiligung von Mundboden, Alveolarfortsatz oder Wange lag in 59,6% (106mal) vor.
2. Die Zunge war bei 41 Patienten (23,0%) befallen.
3. Der Tumor befand sich in 9,6% der Fälle (17mal) im Bereich des Pharynx.
4. In 7,9% der Fälle (14mal) war der Oberkiefer mitbeteiligt

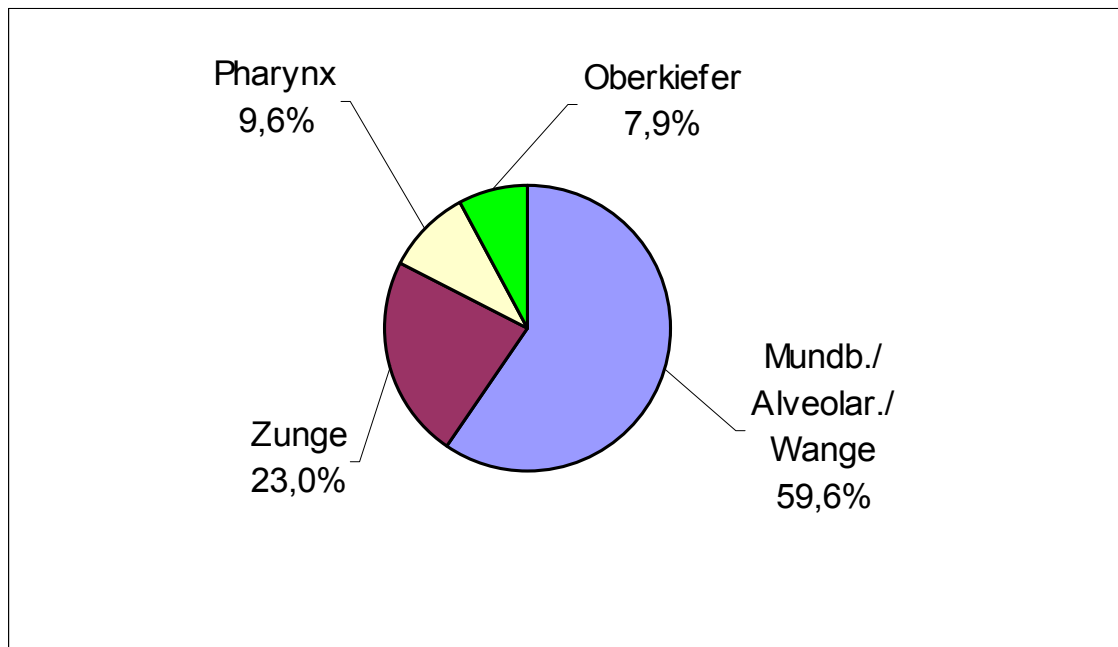


Abb. 7: Lokalisation der Tumore

4.2.3 OP-Daten

Die kürzeste OP dauerte 30 Minuten, die längste 810 Minuten. Es errechnete sich ein Durchschnitt (n=138) von $377,1 \pm 202,4$ Minuten. 68 Patienten wurden länger als 360 Minuten operiert, 4 Patienten kürzer als 60 Minuten. Bei 38 Patienten lag die OP-Dauer zwischen 60 und 240 Minuten, bei 28 Patienten zwischen 240 und 360 Minuten.

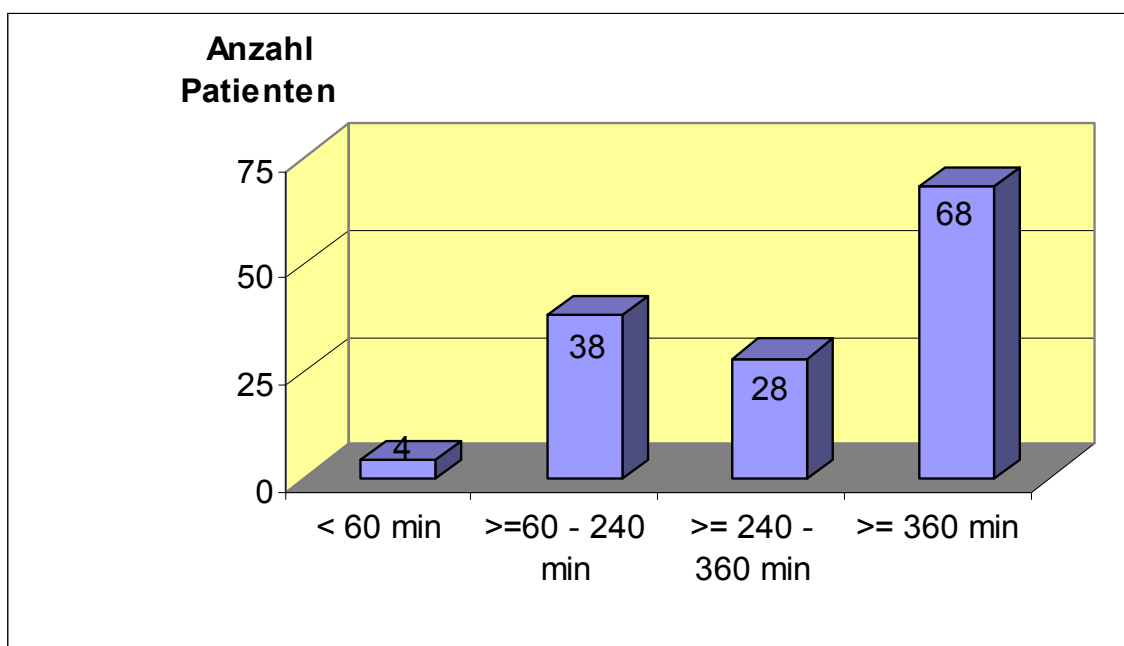


Abb. 8: OP-Dauer in Minuten

Durchschnittlich verweilte ein Patient $30,4 \pm 16,5$ Tage im Krankenhaus, maximal 90 Tage. In Ausnahmefällen war es möglich, dass ein Patient gleich auf die Observationsstation oder periphere Station verlegt wurde, ohne einen Tag auf einer anderen Station zu verweilen. Das Maximum der Verweildauer auf der Intensivstation bildete ein Patient, der 47 Tage dort verblieb und anschließend verstarb. Im Durchschnitt lag die Verweildauer auf der Intensivstation bei 3 ± 5 Tagen. Auf der Observationsstation lag sie durchschnittlich bei $3,7 \pm 4,4$ Tagen, minimal bei 0 Tagen, maximal bei 32

Tagen. Für die periphere Station errechnete sich ein Durchschnitt von $24,3 \pm 14$ Tagen, minimal 0 Tage, maximal 90 Tage. Die Verweildauer der einzelnen Patienten unterlag demnach erheblichen Schwankungen.

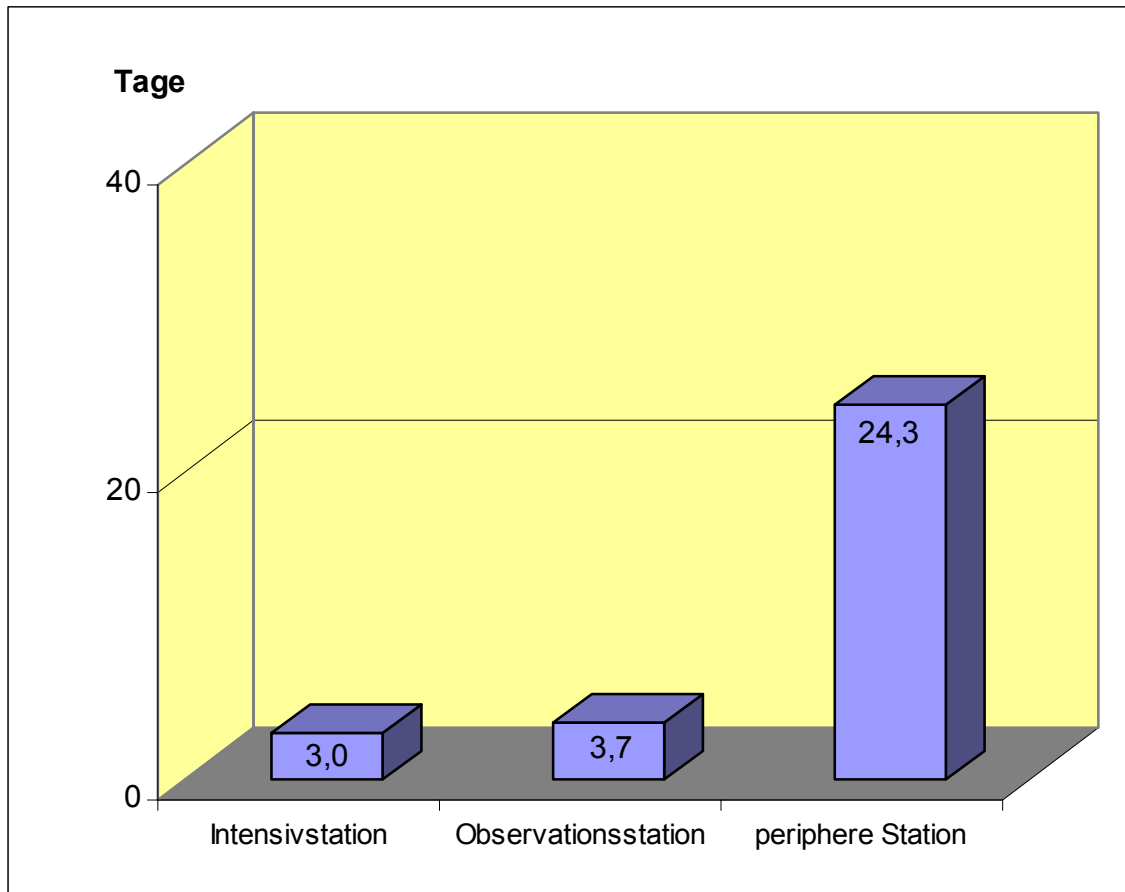


Abb. 9: Durchschnittliche Verweildauer auf den Stationen in Tagen

Es wurde bei 20 Patienten (14,2%) eine Tracheotomie durchgeführt.

Bei 35 Patienten (24,8%) wurde keine Knochenresektion vorgenommen, bei 15 Patienten (10,6%) eine Kastenresektion, bei 91 Patienten (64,5%) eine Teilresektion.

Eine primäre Knochenrekonstruktion führte man nie durch.

In 51,1% (72 Patienten) musste keine primäre Weichgewebsdeckung erfolgen. War eine primäre Weichgewebsdeckung indiziert, wurde in 52 Fällen (36,9%) ein mikrovaskulär gestielter Lappen oder ein Fernlappen bevorzugt. Ein Thierschtransplantat wurde einmal gewählt (0,7%), ein Nahlappen wurde 16mal (11,3%) verwendet.

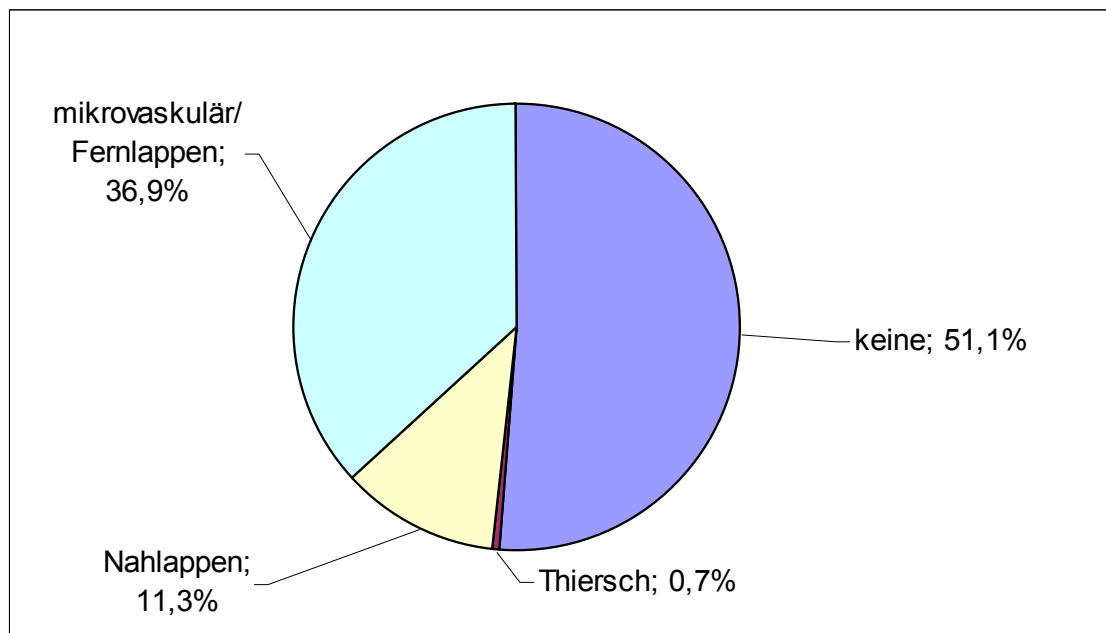


Abb. 10: Anteil der primären Weichteilrekonstruktionen in Prozent (%)

Eine supraomohyoidale Neck-Dissection war 50 Mal (35,5%) indiziert, eine funktionelle Neck-Dissection 64 Mal (45,4%), eine radikale Neck-Dissection 4 Mal (2,8%). 23 Patienten (16,3%) bekamen keine Lymphknotenausräumung. Bei 66 Patienten (46,8%) erfolgte die Neck-Dissection einseitig, bei 52 Patienten (36,9%) beidseitig.

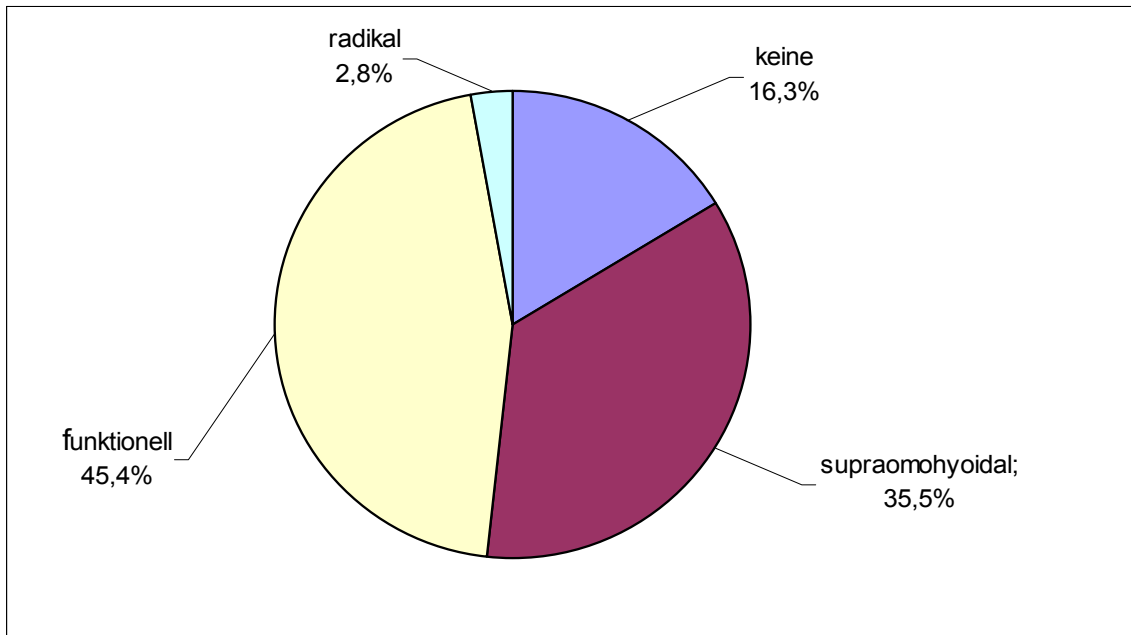


Abb. 11: Anteil Neck-Dissection in Prozent

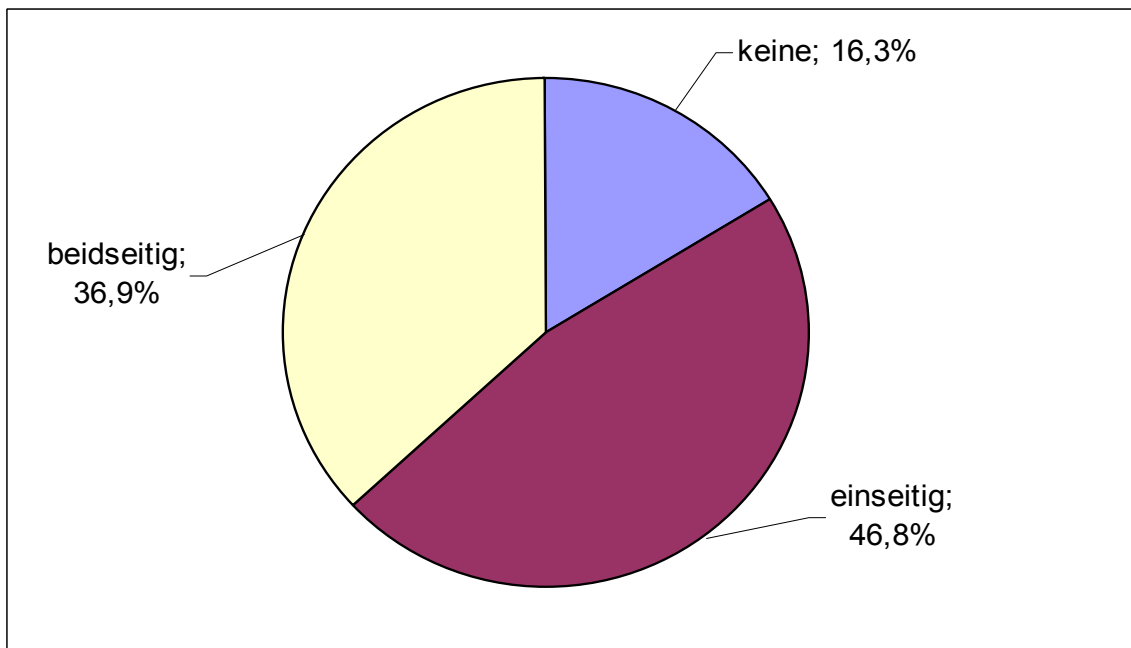


Abb. 12: Neck-Dissection einseitig / beidseitig

4.2.4 Laborwerte

Die präoperativen Laborparameter Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Quick und PTT dienten der Analyse möglicher Einflussfaktoren auf eine Transfusion.

Präoperativ fand sich ein Durchschnittshämoglobin (n=124) von $14 \pm 1,8$ g/dl, wobei das Minimum bei 6,6g/dl, das Maximum bei 18,5g/dl lag. Der Hämatokrit lag im Durchschnitt (n=124) bei $41,9 \pm 5,4\%$. Die Werte lagen zwischen 24,3% und 54,1%. Es ergab sich ein mittlerer Quick-Wert (n=119) von $100,3 \pm 12,2\%$ und ein mittlerer PTT-Wert (n=118) von $32,5 \pm 4,8$ s. Minimum der PTT war 23s, Maximum 59s.

Am 1. postoperativen Tag waren geringere Messwerte an durchschnittlichem Hämoglobin (n=106) und mittlerem Hämatokrit (n=105) zu verzeichnen (Hämoglobin $10,7 \pm 1,8$ g/dl, Hämatokrit $31,7 \pm 5,3\%$), wobei Minima und Maxima bei 7g/dl und 14,8g/dl und 20,2% und 44,5% lagen.

	n	Mittelwert	Standard Abweichung	Minimum	Maximum
Leukozyten (Tsd./ μ l)	121	8,1	2,5	3,4	15,7
Erythrozyten (Mill./ μ l)	116	4,4	0,6	2,4	5,8
Hämoglobin (g/dl)	124	14,0	1,8	6,6	18,5
Hämatokrit (%)	124	41,9	5,4	24,3	54,1
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	122	273,1	101,8	4,2	616,0
Quick (%)	119	100,3	12,2	58,0	140,0
PTT (s)	118	32,5	4,8	23,0	59,0

Abb. 13: Laborwerte präoperativ

Für die Blutungszeit (n=81) lies sich ein Mittel von $6,1 \pm 2,2$ Minuten errechnen. Das Minimum lag bei 3 Minuten, das Maximum bei 15 Minuten.

Es überwogen die Patienten mit der Blutgruppe A+ (52 Patienten) und mit der Blutgruppe 0+ (51 Patienten).

Blutgruppe	Anzahl Patienten	Prozent (%)
0+	51	38,3
0-	9	6,6
A+	52	39,1
A-	6	4,5
B+	10	7,5
B-	2	1,5
AB+	1	0,8
AB-	2	1,5

Abb. 14: Blutgruppenverteilung (n=133)

4.2.5 Transfusionen

Insgesamt erhielten 72 Patienten (51,1%) des Gesamtkollektivs (n=141) Erythrozytenkonzentrate (EK). 44 Patienten wurden ausschließlich EK zugeführt. 28 Patienten haben die Erythrozytenkonzentrate in Kombination mit Thrombozytenkonzentraten (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Gerinnungsfaktoren oder sonstigen, unter Transfusion zu deklarierende Substanzen, erhalten. Unter „Sonstiges“ ist lediglich Humanalbumin in Erscheinung getreten, was bei 14 Patienten in Kombination mit Erythrozytenkonzentraten der Fall war. 3 Patienten haben nur Humanalbumin (Sonstiges), 2 Patienten nur Fresh Frozen Plasma erhalten. Somit sind insgesamt 77 Patienten (55%) transfusionspflichtig geworden.

EK	44 Patienten
EK+FFP	9 Patienten
EK+Sonstiges	14 Patienten
EK+FFP+Sonstiges	4 Patienten
EK+FFP+Faktoren	1 Patient
Transfusionsrate EK	72 Patienten (51,1%)
FFP	2 Patienten
Sonstiges	3 Patienten
Gesamttransfusionsrate	77 Patienten (55%)

Abb. 15: Anzahl Patienten mit Transfusionen

Da man in den meisten Fällen Erythrozytenkonzentrate allein, oder in Kombination transfundierte, war hierbei auch die Anzahl der verwendeten Konserven am höchsten. Insgesamt wurden 279 Konserven EK verabreicht. Ein Patient bekam minimal 1 und maximal 12 Konserven, was einen Durchschnitt, bei 72 EK benötigenden Patienten, von $3,9 \pm 2,6$ Konserven ergab. Am häufigsten (25 Mal) wurden 2 Konserven transfundiert.

1 Konserve:	6 Patienten
2 Konserven:	25 Patienten
3 Konserven:	8 Patienten
4 Konserven:	13 Patienten
5 Konserven:	5 Patienten
6 Konserven:	4 Patienten
7 Konserven:	2 Patienten
8 Konserven:	3 Patienten
9 Konserven:	3 Patienten
10 Konserven:	1 Patient
11 Konserven:	1 Patient
12 Konserven:	1 Patient

Abb. 16 Anzahl transfundierter Konserven EK

Es wurden 61 Konserven Fresh Frozen Plasma verwendet. Minimal 1 und maximal 10 Konserven, im Durchschnitt $4,1 \pm 2,3$ bei 16 Patienten, die Fresh Frozen Plasma bekamen. In einem Fall war keine Dokumentation über die Anzahl der Konserven Fresh Frozen Plasma auffindbar, die dem Patienten verabreicht wurden. 21 Patienten wurde Sonstiges (Humanalbumin) zugeführt, was sich insgesamt auf 70 Konserven belief. Minimal 1, maximal 8 Konserven, im Durchschnitt $3,3 \pm 2,4$. Nur ein Patient bekam zu den Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma zusätzlich Faktoren verabreicht (2 Konserven). Thrombozytenkonzentrate wurden nie transfundiert.

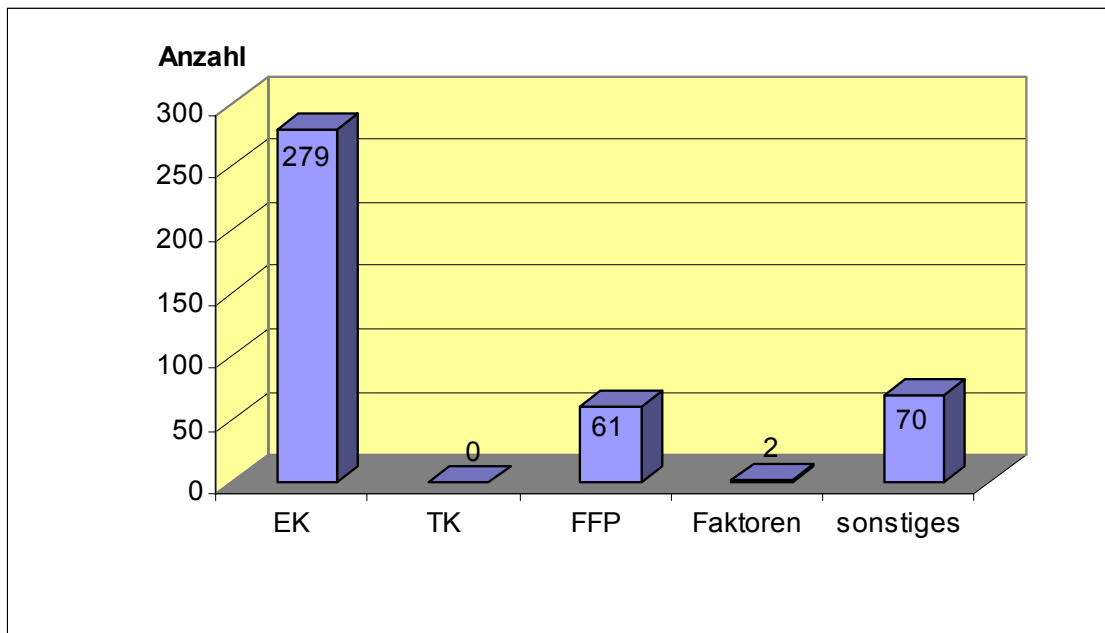


Abb. 17: Anzahl Konserven gesamt

Im vorliegenden Patientenkollektiv überwogen 110 Männer gegenüber 31 Frauen. So lag auch die höhere Anzahl der benötigten Konserven deutlich auf Seiten der Männer. Von den 279 Konserven Erythrozytenkonzentrate gingen 85,7% (239 Konserven) an Männer, 14,3% (40 Konserven) an Frauen. Die 239 Konserven verteilten sich auf 60 Männer (55% aller Männer) und die 40 Konserven auf 12 Frauen (39% aller Frauen).

Somit ließ sich im vorliegenden Patientenkollektiv eine höhere Transfusionsrate (bezogen auf EK) für Männer errechnen.

Geschlecht	Anzahl	Patienten mit EK	Anteil mit EK (%)	Anzahl Konserven
Männer	110	60	55	239
Frauen	31	12	39	40

Abb. 18: Geschlechtsspezifische Transfusionsraten

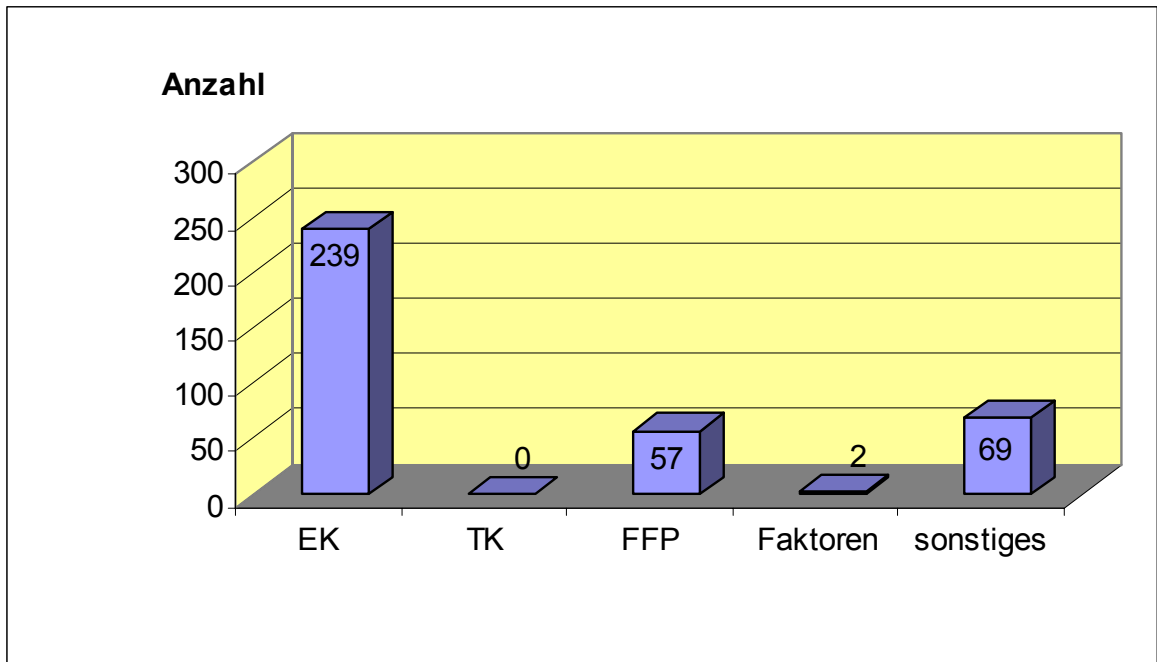


Abb. 19: Anzahl Konserven Männer

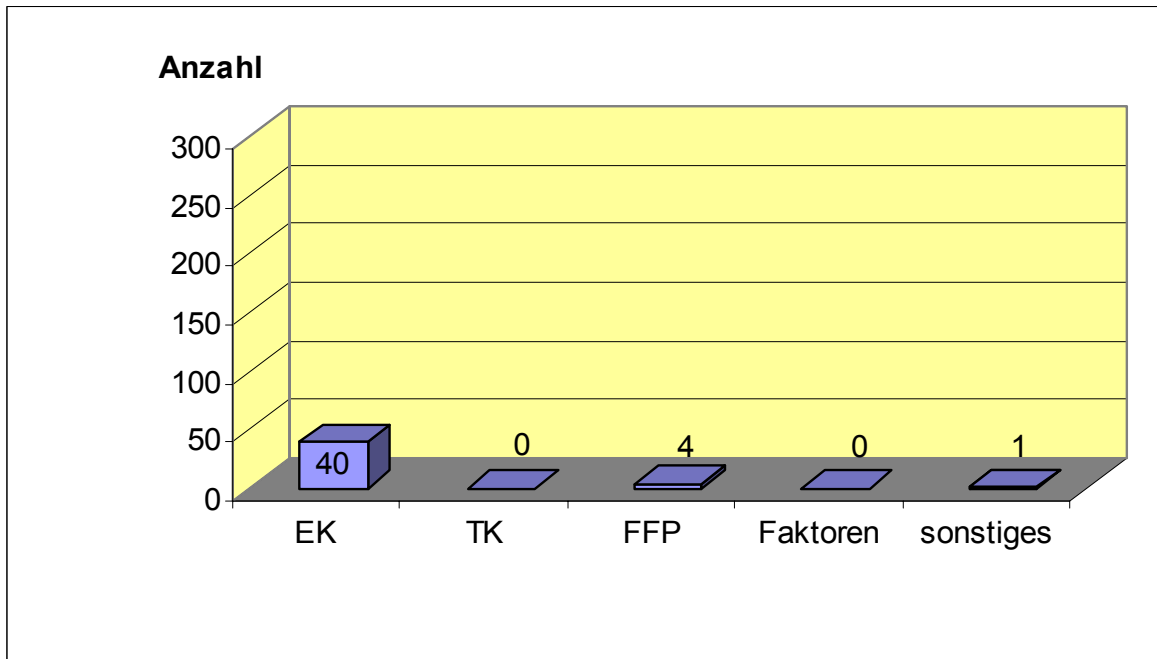


Abb. 20: Anzahl Konserven Frauen

Bei 75 der 77 transfusionspflichtigen Patienten war der Transfusionszeitpunkt ersichtlich.

Am häufigsten ist die Transfusion postoperativ durchgeführt worden (56 Patienten), wobei von ihnen 23 Patienten zusätzlich eine Transfusion intraoperativ bekamen. Insgesamt wurde intraoperativ 45mal transfundiert. Grundsätzlich war jede Kombination möglich, die Verteilungen sind der Abb. 21 zu entnehmen.

Patienten	präoperativ	intraoperativ	postoperativ	Revisions OP	Anteil (%)
17		X			22,7
28			X		37,3
23		X	X		30,6
2		X		X	2,7
2			X	X	2,7
2		X	X	X	2,7
1	X	X	X		1,3
75	1	45	56	6	100,0

Abb. 21: Transfusionszeitpunkt

Die Patienten wurden sowohl durch einen Anästhesisten als auch durch den Operateur bezüglich der OP-Risiken aufgeklärt. Dies war in 139 Fällen (98,6%) dokumentiert, in jeweils einem Fall fand man nur den Aufklärungsbogen des Anästhesisten (0,7%) beziehungsweise den des Operateurs (0,7%).

Präoperativ wurden 715 Erythrozytenkonzentrate prophylaktisch angefordert und bereitgestellt, was bei 128 Patienten schriftlich fixiert wurde. Minimal wurden 2 Erythrozytenkonzentrate, maximal 10 Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt, im Mittel $5,6 \pm 1,5$. Das Verhältnis von präoperativ bereit gestellten Konserven (715) zu transfundierten Konserven (279) betrug 2,56:1.

Es waren keine Hinweise auf Transfusionszwischenfälle zu finden.

4.3 Statistische Analyse

4.3.1 Logistische Regression

Welche Faktoren Einfluss auf die Transfusionsnotwendigkeit von Erythrozytenkonzentraten besitzen wurde durch eine „schrittweise logistische Regression rückwärts“ mit Hilfe von SPSS 11.5 ermittelt.

Zu Beginn der 1. Regression versuchte man möglichst viele Parameter einzuschließen, wodurch sich bei 25 eingegeben Parametern ein Ausschuss von 30% ergab. Ein Patient wurde durch das Programm ausgeschlossen, sobald ein Parameter fehlte. Es erwies sich also als günstig, wenn bei einem Patienten mehrere Werte fehlten, so dass sie sich nicht auf mehrere Patienten verteilten.

Parameter	gültig	fehlend
Alter	141	0
Geschlecht (Sex)	141	0
Gewicht	137	4
Größe	134	7
Begleiterkrankungen 2	141	0
Tumorgröße (PT)	141	0
Lymphknotenstatus (PNX)	132	9
Mundbodenbeteiligung	141	0
Zungenbeteiligung	141	0
Pharynx-Beteiligung	141	0
Oberkieferbeteiligung	141	0
OP-Dauer	138	3
Knochenresektion	141	0
Knochenrekonstruktion	141	0
Weichgewebsrekonstruktion	141	0
Neck-Dissection (Art)	141	0
Neck-Dissection (Seite)	140	1
Leukozyten	121	20
Erythrozyten	116	25
Hämatokrit	124	17
Thrombozyten	122	19
Hämoglobin	124	17
Quick	119	22
PTT	118	23

Abb. 22: In Schritt 1 eingegebene Parameter der 1. logistischen Regression

Alle Parameter wurden auf das Ereignis „Transfusion von Erythrozytenkonzentraten“ (EK) untersucht, woraus sich als erstes eine logistische Regression mit 14 Schritten ergab.

	Signifikanz	Relatives Risiko
Oberkieferbeteiligung	0,001	0,109
Knochenresektion	0,021	3,039
Weichgewebsrekonstruktion	0,001	2,626
Neck –Dissection (Art)	0,005	5,184
Leukozyten	0,023	0,577
Hämatokrit	0,031	0,829
Thrombozyten	0,004	1,021
PTT	0,032	0,857
Geschlecht	0,044	6,683

Abb. 23: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 14 der 1. logistischen Regression

Es haben sich in diesem Datenkollektiv Oberkieferbeteiligung, Knochenresektion, Weichgewebsrekonstruktion, Neck-Dissection, Leukozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, PTT und das Geschlecht als signifikant erwiesen. Das höchste relative Risiko (6,683) wurde hier dem Geschlecht zugeschrieben. Um den Datenausschuss geringer zu halten, wurden die Daten für Hämoglobin, Quick, Erythrozyten, Größe, Knochenrekonstruktion und Lymphknotenbeteiligung schrittweise entfernt, da diese Parameter sich nicht als signifikant erwiesen und außerdem erhebliche fehlende Werte beinhalteten. Die primäre Knochenrekonstruktion fiel in der Regression als überflüssig auf, weil sie bei keinem Patienten durchgeführt wurde.

In Schritt 1 eingegebene Parameter der 2. logistischen Regression:

Alter, Gewicht, Begleiterkrankungen 2, PT, Mundbodenbeteiligung, Zungenbeteiligung, Pharynx-Beteiligung, Oberkieferbeteiligung, OP-Dauer, Knochenresektion, Weichgewebsrekonstruktion, Neck-Dissection (Art), Neck-Dissection (Seite), Leukozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, PTT, Geschlecht

	Signifikanz	Relatives Risiko
Oberkieferbeteiligung	0,006	0,340
Knochenresektion	0,027	2,287
Weichgewebsrekonstruktion	0,003	1,859
Neck-Dissection (Art)	0,043	2,363
Leukozyten	0,104	0,741
Hämatokrit	0,019	0,836
Thrombozyten	0,007	1,015
PTT	0,027	0,867
Geschlecht	0,096	3,606

Abb. 24: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 10 der 2. logistischen Regression

Die Regression endete hier nach 10 Schritten mit den gleichen Parametern wie in der zuletzt dargestellten Regression. Allerdings erwiesen sich die Leukozyten und das Geschlecht hier nicht als signifikant.

Es wurde anschließend mit denen nur im letzten Schritt verbliebenen Parametern eine Regression durchgeführt. Die Thrombozyten und die Oberkieferbeteiligung wiesen dann im Schritt 3 keine Signifikanz mehr auf. Das höchste relative Risiko hatte hier die Knochenresektion.

	Signifikanz	Relatives Risiko
Oberkieferbeteiligung	0,106	0,668
Knochenresektion	0,029	1,935
Weichgewebsrekonstruktion	0,001	1,825
Neck-Dissection (Art)	0,087	1,869
Hämatokrit	0,004	0,848
Thrombozyten	0,078	1,007
PTT	0,044	0,893

Abb. 25: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 3 der 3. logistischen Regression

In Schritt1 eingegebene Parameter der 3. logistischen Regression:

Oberkieferbeteiligung, Knochenresektion, Weichgewebsrekonstruktion, Neck-Dissection (Art), Leukozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, PTT, Geschlecht

Durch die vorausgegangenen Schritte wurden zusätzlich neben Hämoglobin, Quick, Erythrozyten, Größe, Knochenrekonstruktion und Lymphknotenbeteiligung erst die Thrombozyten, dann auch noch die Leukozyten ausgeschlossen. Da diese Parameter etliche fehlende Werte hatten, konnte man so den Datenausschuss auf 22,7% eindämmen. Nach Schritt 11 ergab sich unten stehende Tabelle:

	Signifikanz	Relatives Risiko
Oberkieferbeteiligung	0,027	0,518
OP-Dauer	0,000	1,006
Knochenresektion	0,075	1,842
Hämatokrit	0,002	0,807
PTT	0,004	0,831
Geschlecht	0,068	3,591

Abb. 26: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 11 der 4. logistischen Regression

In Schritt1 eingegebene Parameter der 4. logistischen Regression:

Alter, Gewicht, Begleiterkrankungen 2, PT, Mundbodenbeteiligung, Zungenbeteiligung , Pharynx-Beteiligung, Oberkieferbeteiligung, OP-Dauer, Knochenresektion, Weichgewebsrekonstruktion, Neck-Dissection (Art), Neck-Seite, Hämatokrit, PTT, Geschlecht

Als hoch signifikant (p-Wert: 0,0) und neu hinzu kam die OP-Dauer, die Oberkieferbeteiligung erschien wieder unter den signifikanten Werten. Knochenresektion und Geschlecht wurden zwar nicht ausgeschlossen, erreichten jedoch keinen p-Wert <0,05. So wurde eine letzte Regression mit

den in Schritt 11 ermittelten Daten der vorausgegangenen, 4. Regression durchgeführt, was noch einmal den Datenausschuss verminderte (Senkung auf 19,9%). So wurden 113 Patienten in die abschließende Regression mit einbezogen:

	Signifikanz	Relatives Risiko
Oberkieferbeteiligung	0,039	0,582
OP-Dauer	0,000	1,005
Knochenresektion	0,020	2,169
Hämatokrit	0,001	0,803
PTT	0,003	0,825
Geschlecht	0,046	3,823

Abb. 27: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 1 der 5. logistischen Regression

In Schritt 1 eingegebene Parameter der 5. logistischen Regression:

Oberkieferbeteiligung, OP-Dauer, Knochenresektion, Hämatokrit, PTT, Geschlecht

Das System entfernte keine weiteren Parameter. Bei den nun 113 einbezogenen Patienten erwiesen sich alle übrig gebliebenen Parameter als signifikant, ähnlich der 1. Regression (die OP-Dauer kam erst später hinzu). Auch das Geschlecht stellte erneut das höchste relative Risiko dar.

Als transfusionsbeeinflussende Faktoren wurden demnach ermittelt:

1. Oberkieferbeteiligung
2. OP-Dauer
3. Knochenresektion
4. Hämatokrit
5. PTT
6. Geschlecht

In dem vorliegenden Patientenkollektiv erwiesen sich Oberkieferbeteiligung, ein hoher Hämatokrit und eine hohe PTT als protektiv, Op-Dauer, Knochenresektion und das Geschlecht stellten Risikofaktoren dar.

Demnach erhöhte sich das relative Risiko um 1,005 pro Minute bei zunehmender OP-Dauer, bei jeder höheren Stufe der Knochenresektion um 2,169 und weiterhin erhöhte sich das relative Risiko bei den männlichen Patienten gegenüber den weiblichen um 3,823.

Pro Prozentpunkt steigendem Hämatokrit reduzierte sich das relative Risiko um 0,803, lag eine Beteiligung des Oberkiefers vor, reduzierte das das relative Risiko um 0,582, pro Sekunde steigender PTT um 0,825.

4.3.2 ROC-Kurve

Die ROC-Kurve (receiver operator curve) visualisiert die als transfusionsrelevant ermittelten Parameter.

Die Sensitivität ist das Maß für die Genauigkeit der ermittelten Parameter, die transfusionsbedürftigen Patienten tatsächlich auch als solche zu identifizieren.

Die Spezifität ist das Maß für die Sicherheit der Parameter, nicht transfusionsbedürftige Patienten als solche zu erkennen. Sensitivität und Spezifität der verschiedenen transfusionsbeeinflussenden Parameter sind in der Grafik dargestellt. Über der Bezugslinie stehen die Risikofaktoren, unter der Bezugslinie die protektiven Faktoren. Die Z-Variable stellt als Supervariable die Relevanz aller ermittelten Parameter dar.

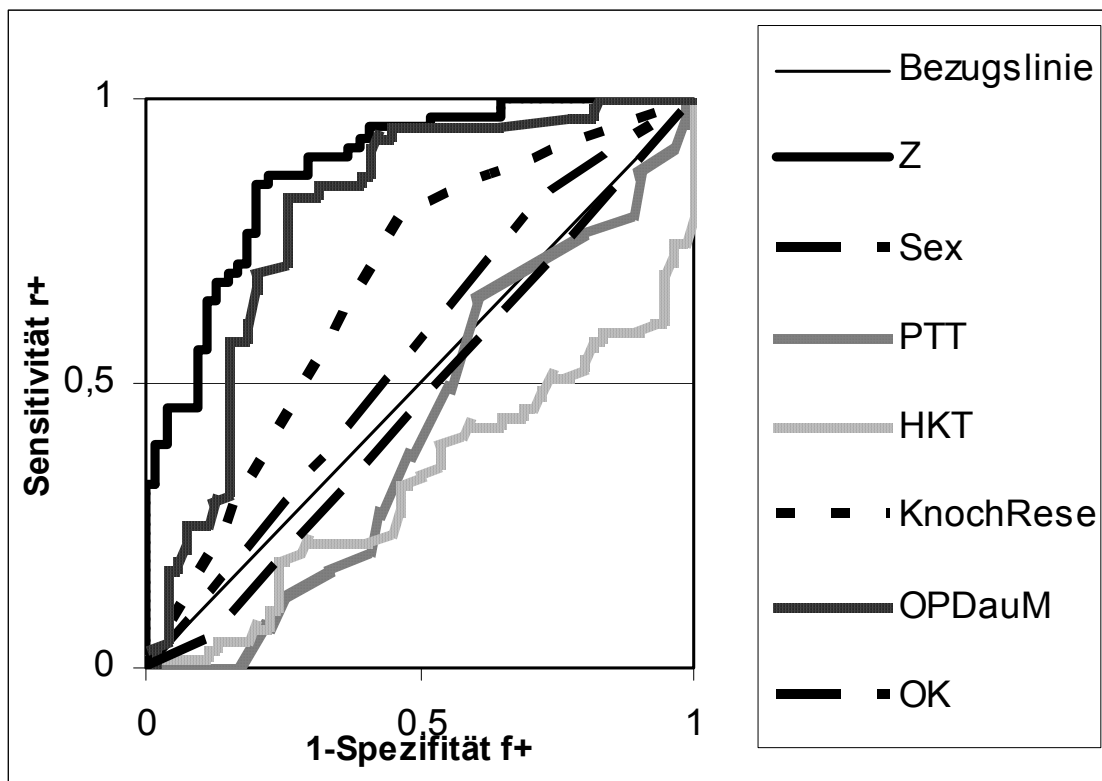


Abb. 28: ROC-Kurve

4.3.3 Transfusionsfrequenz bei Signifikanz

Zur Verdeutlichung der Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentraten bei den als signifikant ermittelten Parametern (Op-Dauer, Knochenresektion, Oberkieferbeteiligung, Geschlecht, Hämatokrit und PTT), wurden die transfusionspflichtig gewordenen Patienten den übrigen gegenüber gestellt.

4.3.3.1 Risikofaktoren:

Op-Dauer:

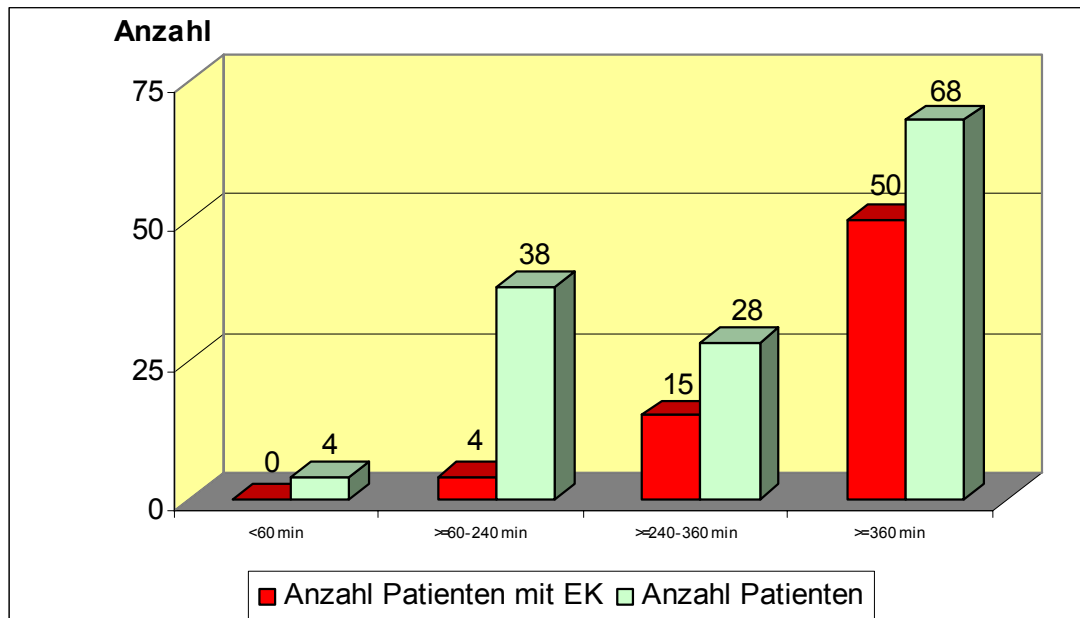


Abb. 29: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich langer OP-Dauer

Die OP-Dauer (n=138) betrug bei den meisten Patienten (68) mehr als 360 Minuten. Auch zeigte sich in dieser Gruppe die höchste Transfusionsfrequenz (50 Patienten mit EK, bzw. 74%). Von den <60 Minuten operierten Patienten bekam niemand Erythrozytenkonzentrate transfundiert (0%), 11% der ≥60-240 Minuten operierten Patienten bekamen Erythrozytenkonzentrate und 54% der ≥240-260 Minuten operierten Patienten. Insgesamt waren der OP-Dauer (n=138) 69 Patienten mit EK zuzuordnen. Die Transfusionshäufigkeit korrelierte mit steigender OP-Dauer.

Knochenresektion:

Mit 91 Patienten überwog bei der Knochenresektion (n=141) die Teilresektion. Von ihnen erhielten 60 Patienten (66%) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. 23% (8 Patienten) mit keiner Knochenresektion und 27% (4 Patienten) mit Kastenresektion erhielten Erythrozytenkonzentrate. Mit zunehmender Größe der Knochenresektion war somit eine Zunahme der Transfusionsfrequenz bezüglich Erythrozytenkonzentraten zu verzeichnen.

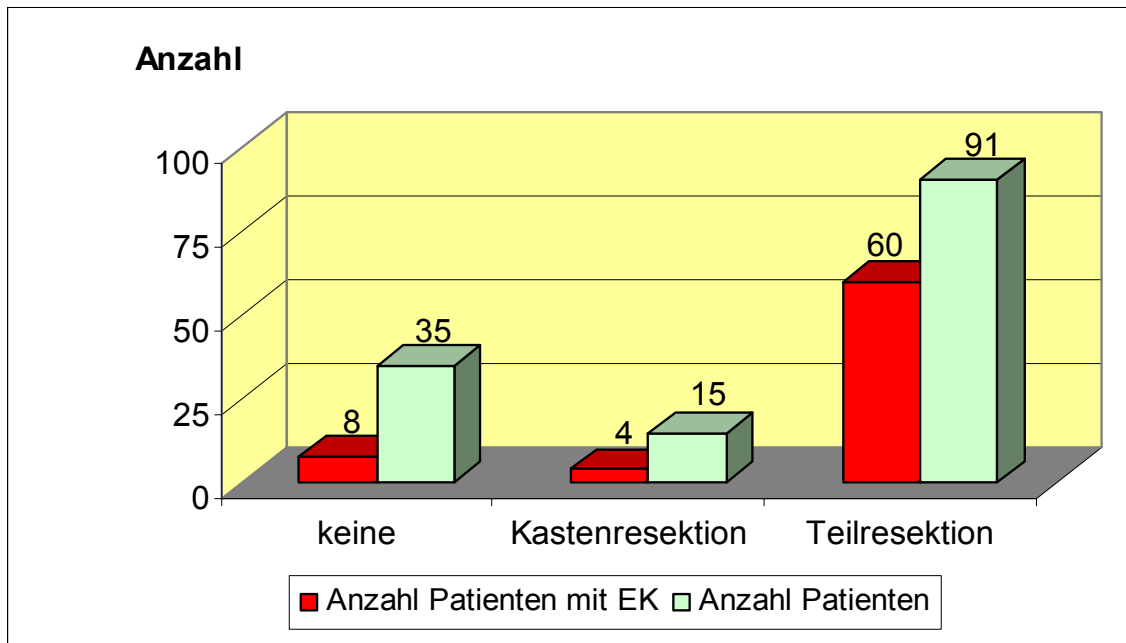


Abb. 30: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlicher Art der Knochenresektion

Geschlecht:

Von den 110 Männern bekamen 60 Männer (55%) Erythrozytenkonzentrate transfundiert, von den Frauen hingegen nur 12 Patientinnen (39%), wobei diese mit 31 Patientinnen ein kleineres Patientenkollektiv darstellten. Die Männer hatten ein erhöhtes relatives Risiko.

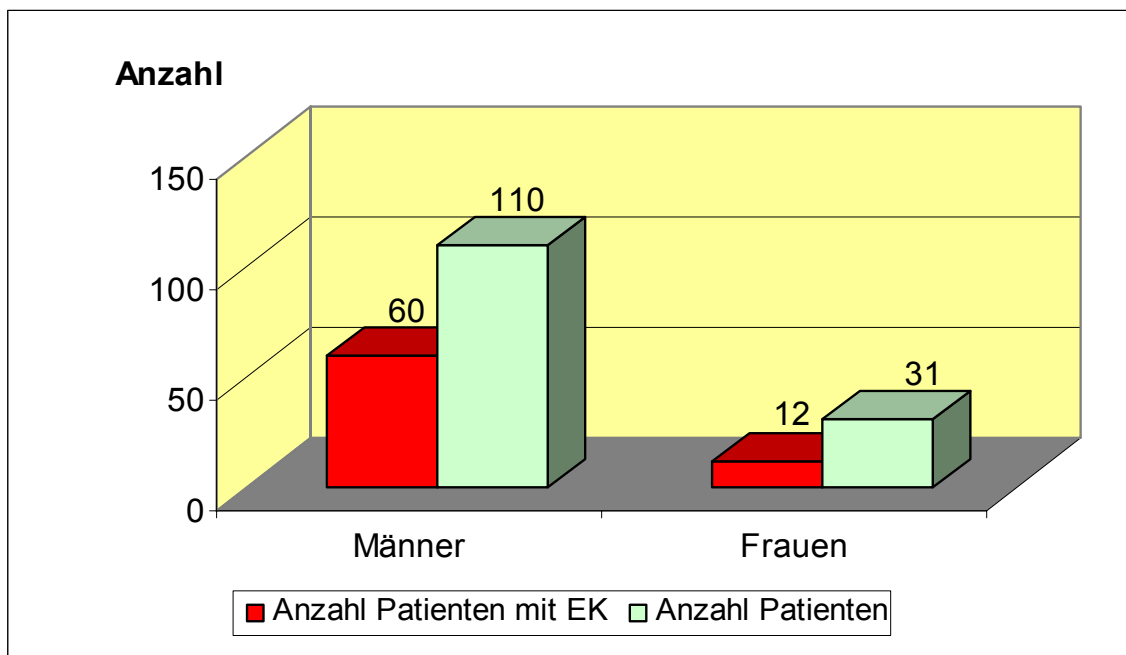


Abb. 31: Anteil Männer / Frauen gesamt gegenüber Männer / Frauen mit EK

4.3.3.2 Protektive Faktoren

Oberkieferbeteiligung:

Bei 14 Patienten stellte der Oberkiefer den Ort der Tumorlokalisation dar. Von ihnen bekamen 43% (6 Patienten) eine Transfusion (EK), hingegen 52% (66 Patienten), bei denen der Oberkiefer nicht mitbeteiligt war. Somit wurde seltener transfundiert (EK), wenn der Tumor sich im Oberkiefer lokalisierte.

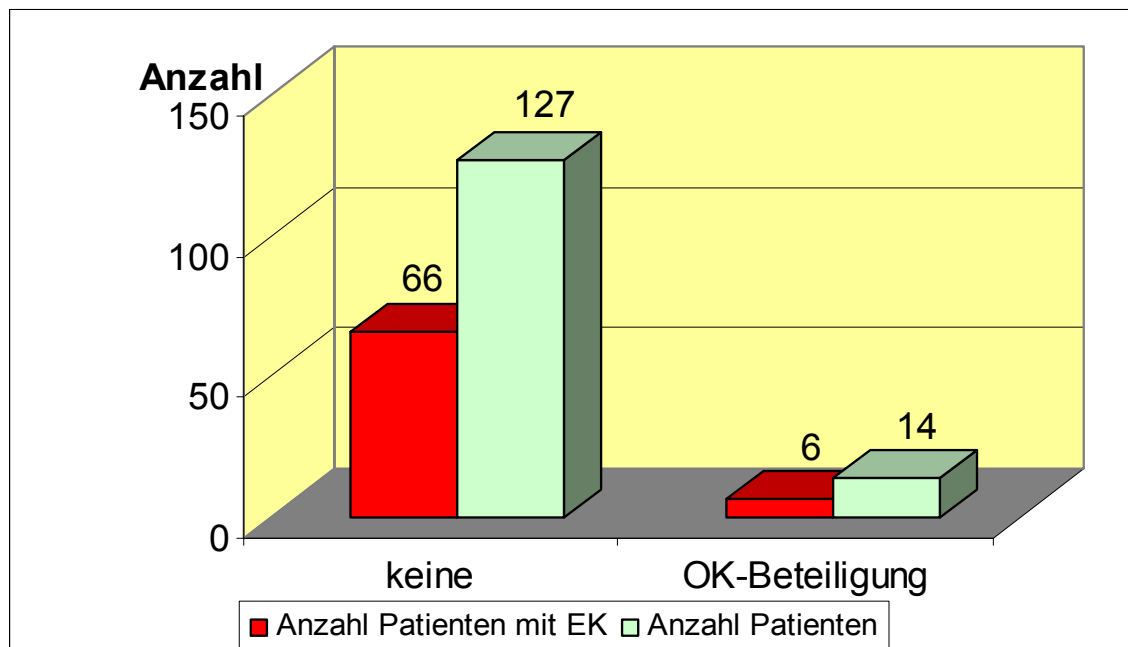


Abb. 32: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei Oberkieferbeteiligung

Hämatokrit:

100% der Patienten mit einem Hämatokrit (Hkt) <25% und 100% zwischen 25- <35% benötigten Erythrozytenkonzentrate. Bei steigendem Hämatokrit (35- <45%) noch 51% und bei einem Hämatokrit von 45-55% noch 45% der Patienten. Ein hoher Hämatokrit bot also einen größeren Schutz vor einer Transfusion als ein niedriger.

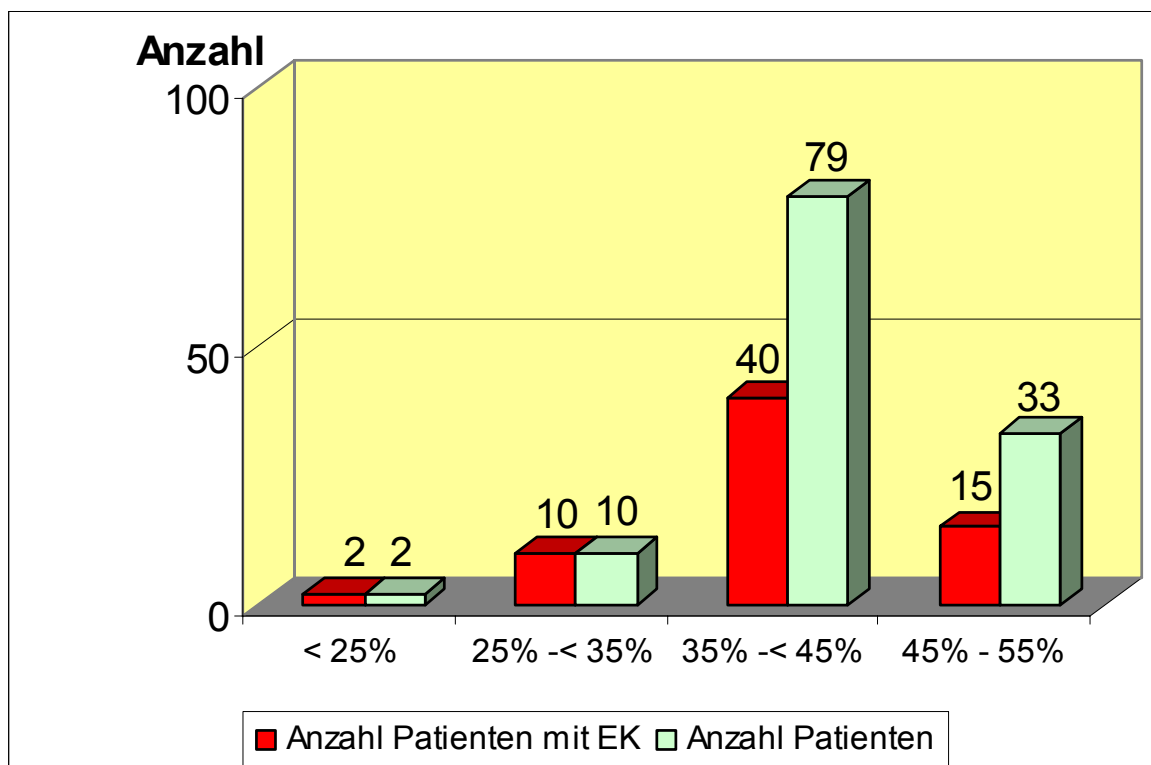


Abb. 33: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich hohem Hämatokrit

Partielle Thromboplastinzeit (PTT):

Unter 30 Sekunden lag die Transfusionsfrequenz bei 89%, 57% zwischen 30-40 Sekunden. Patienten mit einer PTT über 40 Sekunden bekamen keine EK transfundiert, wobei auch nur lediglich 7 Patienten eine PTT >40 Sekunden hatten. Da die letzten 7 Patienten mit steigender PTT keine Transfusion bekamen, reduzierte sich das Risiko pro steigende Sekunde um 0,825.

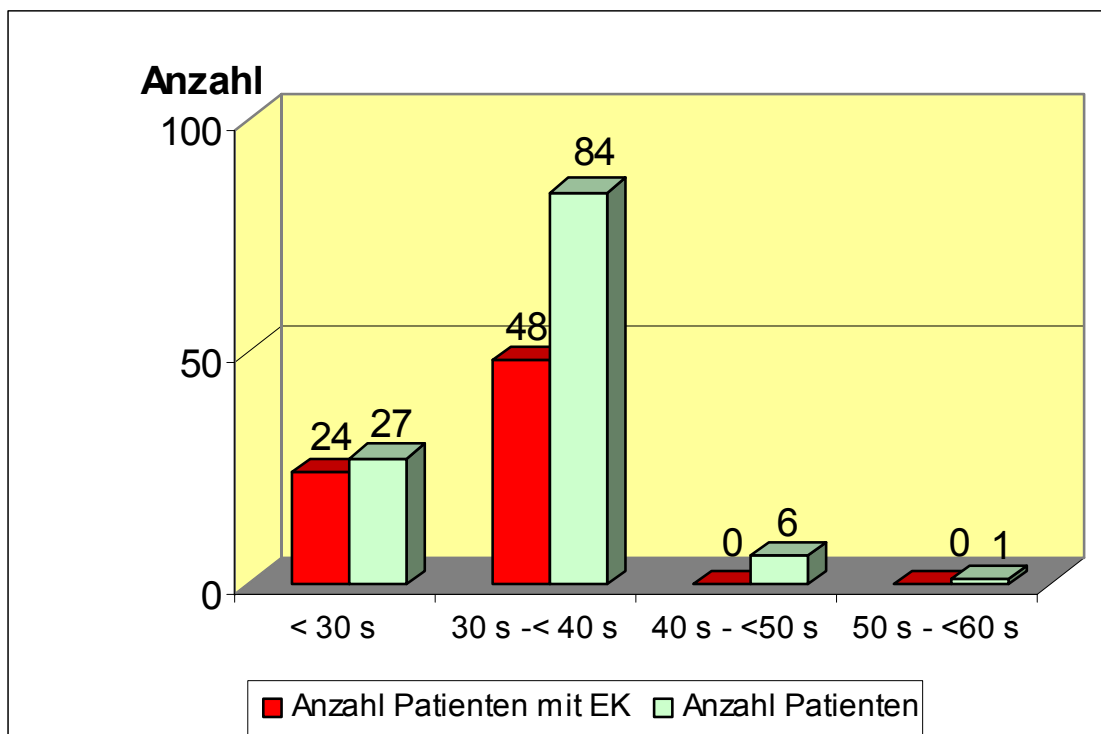


Abb. 34: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich hoher PTT

5. Diskussion

5.1 Transfusionsfrequenz

Im Sinne des gesetzlich geforderten Qualitätsmanagements der Universität Münster wurde zur Selbstüberwachung die Transfusionsfrequenz bei der operativen Therapie oraler Plattenepithelkarzinome der Jahre 1993-1997 ermittelt. Es ließ sich eine Gesamttransfusionsrate sämtlicher Blutprodukte der 141 untersuchten Patienten von 55% ermitteln. Die Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentraten belief sich auf 51,1%, somit wurden hauptsächlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Bei 25 Patienten waren 2 Konserven ausreichend, bei 8 Patienten 3 Konserven und bei 13 Patienten 4 Konserven. 6 Patienten benötigten nur eine Konserve. Der Blutbedarf konnte folglich bei 54% der Patienten mit maximal 3 Konserven gedeckt werden, 72% benötigten maximal 4 Konserven.

Die Angabe der Transfusionsfrequenzen roter Blutprodukte unterliegt in der Literatur erheblichen Schwankungen, wohingegen die Anzahl der benötigten Konserven mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie weitestgehend Überschneidungen zeigt.

Laut Krupp et al. sind in der Tumorchirurgie im Kopf-Hals-Bereich in 14% - 80% allogene Transfusionen erforderlich. Sie selbst haben bei der Bewertung eines Transfusionsvorhersagemodells bei 122 Patienten eine Transfusionsrate von nur 25% ermittelt, wobei 18 von 32 Patienten mit 2 Einheiten Blut ausgekommen sind [41].

Szakmany et al. berichten von Transfusionsraten zwischen 32%-81%. In ihrer Studie aus dem Jahr 2006 über orale und oropharyngeale Plattenepithelkarzinome im Zeitraum von 1992-2002 lag die Gesamttransfusionsrate bei 77%, wobei sie herausfanden, dass die Transfusionsraten in jüngeren Jahren abnahmen. Vor 1999 lag die Transfusionsrate bei 86%, 1999-2002 bei 65%. Sie begründen dies damit, dass die Patienten in jüngeren Jahren zum Transfusionszeitpunkt anämischer waren

als früher. In der Studie von Szakmany et al. benötigten aber 68% der Patienten 3 Konserven oder mehr [90].

Zu den Autoren, die eine Transfusionsrate im Kopf-Hals-Bereich von mehr als 50% ermittelten, gehören Taniguchi und Okura. Sie untersuchten 105 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen des Tumorstadiums II-IV und ermittelten eine Transfusionsfrequenz von 61%. Der Mittelwert der verabreichten Konserven lag bei 2,8 [94]. Barra et al. ermittelten in einer Studie mit 207 Patienten mit Larynx-, Oropharynx-, Hypopharynx- oder Mundhöhlenkrebs 152 Transfusionen [6]. Bock et al. werteten 174 operierte Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Larynx aus. Von ihnen erhielten 141 Patienten Transfusionen [8]. Alun-Jones et al. fanden ebenfalls bei der Therapie eines Larynxkarzinoms 38 transfundierte Patienten bei einem Gesamtkollektiv von 69 Patienten [3]. Diese Verteilung von transfundierten zu nicht transfundierten Patienten ähnelt der hier vorliegenden Studie am meisten, in der 72 von 141 Patienten (51,1%) Erythrozytenkonzentrate oder 77 von 141 Patienten (55%) jegliche Formen von Transfusionen erhalten haben.

Eine Transfusionsrate in der Kopf-Hals-Chirurgie von weniger als 50% fand Weber mit 11,7% bei 436 Patienten, wobei von ihnen 75,6% mit 2 oder weniger Konserven stabilisiert werden konnten [105]. Bei einer Studie über autologe und heterologe Bluttransfusionen in der Kopf-Hals-Tumorchirurgie von Moir et al. erhielten von 165 Patienten 18 Patienten autologe und 42 Patienten heterologe Transfusionen [63]. In einer weiteren Studie über Larynxkarzinome bekamen von 269 Patienten 32% Erythrozytenkonzentrate transfundiert [48].

Alles in allem liegt die hier ermittelte Transfusionsfrequenz im Mittelfeld. Sturgis et al. sprechen sogar davon, dass der Durchschnitt der in der Literatur genannten Transfusionsraten bei 51% liegt [89], was nahezu identisch zu der hier ermittelten Transfusionsrate der Erythrozytenkonzentrate von 51,1% ist. Die hier ermittelten und für die meisten Patienten ausreichenden 1-4 Konserven entsprechen ebenfalls denen der oben genannten Studien.

Warum die Transfusionsraten in den einzelnen Studien derart schwanken ist nicht sicher geklärt. Brauckhoff bezeichnet den perioperativen Blutverlust als Qualitätskriterium für atraumatisches, blutsparendes Operieren, was somit auch

die chirurgische Schule einer Klinik reflektiert. Ihre Ergebnisse zeigen einen Rückgang der Transfusionsrate beim Wechsel der Op-Technik [9]. In der SANGUIS-Studie wurde die These aufgestellt, dass die Transfusionsraten mehr von den Medizern als von der Patientenpopulation, der Behandlung oder des Krankenhauses abhängen [5]. Entscheidend bei Transfusionsentscheidungen ist die Erfahrung des Anästhesisten in der Beurteilung und Interpretation der klinischen Parameter des Patienten unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Stärke, Kontrolle und Vorhersagbarkeit der Blutung oder logistischer Faktoren wie der Zeit für Hämoglobinkonzentrationsbestimmung oder der Lieferzeit für Erythrozytenkonzentrate [60]. Im Zweifel wird sich ein Anästhesist wohl eher zu früh als zu spät für eine Transfusion entscheiden, um negativen Konsequenzen des Hämoglobinmangels vorzubeugen. Es sollte aber im Hinblick auf mögliche Transfusionsrisiken daran erinnert werden, dass neuere Studien wie von Habler et al. einräumen, dass bei kardiopulmonal gesunden Individuen und kontrollierten Bedingungen kurzzeitig auch extreme Grade der Verdünnungsanämie (Hämoglobinwerte $<3\text{g/dl}$) ohne Transfusion toleriert werden können. In der klinischen Routine bleibt diese Situation jedoch auf spezielle Sonderfälle beschränkt, wie z.B. unerwartete große Blutverluste bei Zeugen Jehovas oder ein unerwarteter Engpass bei der Bereitstellung von Fremdblut. Kardiopulmonal gesunde, junge Patienten sollten ab einer Hb-Konzentration $<6\text{g/dl}$ eine Transfusion erhalten, ältere Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen können bei adäquater postoperativer Überwachung einen Hb-Wert von 8-10 g/dl tolerieren [23].

Faktoren, die nicht unmittelbar vom Mediziner selbst entschieden werden, aber trotzdem Einfluss auf die Transfusionsfrequenz nehmen, werden im folgenden Teil diskutiert.

5.2 Prognostische Faktoren

Ziel der Studie war es Parameter zu ermitteln, die Einfluss auf die Transfusionsfrequenz nehmen, um Patienten mit hohem oder kleinem Transfusionsrisiko präoperativ zu identifizieren. Als Risikofaktoren wurden die Art der Knochenresektion, eine lange OP-Dauer und das männliche Geschlecht ermittelt. Ein geringeres Risiko, eine Transfusion zu erhalten, hatten Patienten mit einem hohen Hämatokrit, einer Oberkieferbeteiligung und einer langen PTT. Es haben sich bis dato einige Autoren mit der Ermittlung transfusionsbeeinflussender Faktoren befasst, was zwar teilweise zu Überschneidungen, aber nicht zu einheitlichen Ergebnissen führte. Für den Kopf-Hals-Bereich wurden von anderen Autoren als erhöhtes Risiko die Art der Knochenresektion [94, 18], die OP-Dauer [94], Oberkieferbeteiligung [94, 18], Neck-Dissection [8, 18, 33], vorausgegangene Behandlung der aktuellen Malignität [63], Blutverlust [94, 63], geringer präoperativer Hämatokrit [63], geringer präoperativer Hb-Wert [41, 94, 8, 105], Lappenrekonstruktion [41, 94, 105, 33] und höheres Tumorstadium [41, 8, 105] ermittelt. Ähnliche Studien wurden zahlreich auch in anderen medizinischen Bereichen durchgeführt. Khanna et al. verfassten eine Übersichtsarbeit über Risikofaktoren in Herzchirurgie, Orthopädie, Allgemeinchirurgie und Urogenitalchirurgie aus 62 verschiedenen Artikeln. Sie ermittelten präoperative Anämie, höheres Alter, weibliches Geschlecht und kleine Körpergröße als die am häufigsten mit Transfusionen assoziierten Parameter [38].

In der vorliegenden Arbeit ließ sich kein Zusammenhang zwischen vermehrten Transfusionen und Neck-Dissection, präoperativen Hämoglobinwert, Lappenrekonstruktion, Tumorstadium, Alter, oder Körpergröße ermitteln. Im Gegenzug wurden sogar eine Oberkieferbeteiligung als protektiv und das männliche Geschlecht als Risikofaktor identifiziert. Der Blutverlust und eine vorausgegangene Behandlung wurden nicht in die Regression miteinbezogen.

5.2.1 OP-Dauer

Mit einer Signifikanz von $p=0,00$ wurde die OP-Dauer als bedeutendster prognostischer Faktor ermittelt. 74% der über 360 Minuten operierten Patienten erhielten eine Transfusion. Taniguchi und Okara fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der OP-Dauer und Transfusionen bei oralen Plattenepithelkarzinomen ($p<0,01$) [94]. Leong und Chew fanden in der Kopf-Hals-Chirurgie eine Korrelation zwischen Blutverlust und OP-Dauer, ebenso wie Sirichindakul et al. bei Lebertumoren und Santel in der orthognathen Chirurgie [49, 84, 77]. Ob dem steigenden Blutverlust in jedem Fall aber eine erhöhte Transfusionsrate folgt, bleibt ungeklärt. Es ist aber davon auszugehen, dass mit steigender OP-Dauer der Umfang der Operationen zunimmt, also auch aufwändigere Operationsmaßnahmen wie z.B. Knochenresektionen stattfinden, die ihrerseits zusätzlich Einfluss auf die Transfusionsraten nehmen können. Weitere Autoren, die eine Beziehung zwischen OP-Dauer und Transfusionen fanden, waren in der Herzchirurgie Liu et al. [52], Rashiq et al. bei Gelenkneubildungen [73] und Tachibana et al. bei Speiseröhrenkrebs [91].

5.2.2. Knochenresektion

66% der Patienten, die eine Unterkieferresektion erhielten, bekamen ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrate. Bei der Kastenresektion waren es 27% der Patienten, bei keiner Resektion 23%. Somit erwies sich die Art der Resektion als signifikant ($p= 0,02$) und die Teilresektion als risikoreichster Eingriff. In einer Studie über die Verwendung von Blutprodukten im Kopf-Hals-Bereich ermittelten Dulgruev et al. die Knochenresektion ebenfalls als relevanten Faktor. In ihrer Studie erhielten 92% der Patienten mit einer Composite-Resektion eine Transfusion, dicht gefolgt von 80% der Patienten, die eine Unterkieferresektion erhielten [18]. Mit 80% transfundierten Patienten liegt die Transfusionsrate bei der Unterkieferresektion gegenüber den hier vorliegenden Ergebnissen (66%) sogar noch höher. Auch Taniguchi

und Okura fanden bei vorhandener Knochenresektion erhöhte Transfusionsraten [94]. Bei der Therapie eines oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms erhielten die Patienten in einer 2006 von Szakmany et al. veröffentlichten Studie zu 69% 3 Konserven oder mehr, sofern eine Segmentresektion durchgeführt wurde [90]. Den größten Blutverlust (1203ml) und damit verbunden den größten Blutkonservenverbrauch (Durchschnitt 3 Konserven) fand sich in einer Studie von Leong et al. bei der Temporalresektionen [49]. Auch wenn in der vorliegenden Studie Temporalresektionen keine Rolle spielen, wird der vermehrt gefundene Zusammenhang zwischen Knochenresektionen und Transfusionen deutlich.

5.2.3 Geschlecht

Mit $p=0,046$ erwies sich das Geschlecht noch als signifikant. Das männliche Geschlecht wurde als erheblicher Risikofaktor ermittelt. 55% der Männer erhielten eine Transfusion, hingegen nur 39% der Frauen, wobei diese mit 31 Patientinnen ein kleineres Gesamtkollektiv darstellten. Über das Geschlecht als direkter Risikofaktor für Transfusionen wurde in der Kopf-Hals-Chirurgie noch nicht berichtet. Lediglich Santel schrieb, dass Männer in der orthognathen Chirurgie mehr Blut ($564\pm 502\text{ml}$) verloren als Frauen (393 ± 365) und der Unterschied signifikant ($p<0,01$) war [77]. Bei Szakmany et al. waren die Transfusionsraten bei der operativen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der männlichen Patienten zwar größer als die der weiblichen, der Unterschied war jedoch mit $p=0,28$ nicht signifikant [90]. Allerdings ermittelte Hendriks et al. das männliche Geschlecht bei Lebertransplantationen als Risikofaktor [27]. Liu et al. berichteten, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor in der Herzchirurgie für die postoperative Blutung sei. Dies könne an einem höherem Körpergewicht und einem größerem Wundgebiet liegen, was die Blutungsoberfläche vergrößern würde. Allerdings war die Transfusionsrate der Patientinnen in der Studie größer (81,1%) als die der Männer (51,4%) [52]. Diese Erkenntnisse passen zu der Übersichtsarbeit von Khanna et al. [38] und

weiteren Studien insbesondere in der Herzchirurgie [15, 2, 37], die jeweils das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für Transfusionen identifizierten.

5.2.4 Hämatokrit

Ein großer Hämatokrit (HKT) erniedrigte die Transfusionswahrscheinlichkeit mehr als ein kleiner. Unter einem HKT von <35% bekamen 100% der Patienten eine Transfusion, bei einem HKT zwischen 45%-55% allerdings immer noch 45%. Die Veränderung pro Prozentpunkt erwies sich mit $p=0,001$ als signifikant. Auch wenn in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie außer von Moir et al. [63] nur wenig über den Einfluss des Hämatokrits auf die Transfusionsraten berichtet wurde, sind in etlichen Studien anderer medizinischer Bereiche ebenfalls ähnliche Ergebnisse gefunden worden. Isomatsu et al. identifizierte einen niedrigen HKT als Risikofaktor in der Bypasschirurgie [31]. Clarke et al. war in der Lage zu zeigen, dass Patienten mit einem HKT <30% und einem Blutverlust von mehr als 500ml und einer Notoperation in den ersten Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme ein erhöhtes Risiko aufwiesen, eine Transfusion zu bekommen [11]. In der Gynäkologie ermittelten Kohli et al. einen niedrigen HKT als Risikofaktor [40], bei Lebertransplantationen Nardo et al. [66]. Gleichzeitig verbanden diese auch mit einem geringen Hämoglobinwert (Hb-Wert) eine erhöhte Gefahr für eine Transfusion. Auch einige Studien im Kopf-Hals-Bereich ermittelten niedrigere präoperative Hb-Werte bei transfundierten Patienten [41, 94, 8, 105]. Da ein HKT-Abfall von 3% etwa einem Hb-Verlust von 1g/dl entspricht ist die Bestimmung von Hb und HKT im Notfall als gleichwertig anzusehen, um ein verlorenes Blutvolumen abzuschätzen. Im Rahmen der Transfusionsmedizin ist jedoch die HKT-Bestimmung von wesentlicher Bedeutung, da durch diesen Parameter das aktuelle Verhältnis von Plasmavolumen zu Erythrozytenvolumen am besten erfasst werden kann. Eine 300ml Blutkonserve kann einen Hämatokritanstieg von $1,9\% \pm 1,2\%$ bewirken [19]. Es wird diskutiert, ob durch den Einsatz von Erythropoetin das

Transfusionsrisiko gesenkt werden kann. Price et al. fanden positive Ergebnisse für die Orthopädie [72].

5.2.6 Oberkieferbeteiligung

Die hier vorgelegte Studie zeigte ein geringeres Risiko ($p=0,039$) eine Transfusion zu erhalten, sofern der Tumor im Oberkiefer lag. 43% der Patienten mit einem Oberkiefertumor erhielten gegenüber 52% der Patienten mit einem Unterkiefertumor eine Transfusion. Dies ist kontrovers zu den wenigen, in früheren Studien ermittelten Ergebnissen. Dulguerov et al. und Taniguchi und Okara berichteten von erhöhten Transfusionsraten bei maxillofacialen Operationen [18, 94]. Über den Umfang der Eingriffe ist aber nicht weiter berichtet worden. Vermutlich differierte die Radikalität der Eingriffe. Weiter lag bei den Patienten in der vorliegenden Studie nur 14mal eine Oberkieferbeteiligung vor, wovon 6 Patienten eine Transfusion erhielten. Dies war bei einem T2-Tumor (von 2) der Fall, bei 2 T3-Tumoren (von 4) und bei 3 T4-Tumoren (von 4). Alle 4 Patienten mit einem T1-Tumor erhielten keine Transfusionen. Es müssen weitere Studien mit einer größeren Fallzahl von Oberkiefertumoren folgen.

5.2.6 PTT

Die PTT ist ein Prüffaktor für das intrinsische Gerinnungssystem und wird durch Heparin oder eine Hämophilie verlängert.

Das System ermittelte mit einer Signifikanz von $p=0,003$ eine lange präoperative partielle Thromboplastinzeit (PTT) als protektiven Faktor für eine Transfusion. Dies erscheint als äußerst ungewöhnlich, da davon ausgegangen wird, dass sich die Blutungsneigung bei pathologisch verlängerter Gerinnung eher erhöhen würde. Nur 7 Patienten wiesen eine PTT von ≥ 40 Sekunden auf, wobei ein Patient sogar bei einer PTT von 59 Sekunden lag. Genau diese 7

Patienten, von denen 4 Patienten einen T1-Tumor und je einer einen T2- oder T4-Tumor hatten, bekamen keine Transfusionen. Da das System das relative Risiko (0,825) pro steigende Sekunde berechnete, setzte sich die PTT in diesem Patientenkollektiv als signifikanter Parameter gegenüber anderen Parametern durch. Hierbei muss bedacht werden, dass 7 Patienten, bei denen die PTT ≥ 40 Sekunden lagen, ein sehr geringes Patientenkollektiv darstellen. Somit ist das Ergebnis, dass eine lange PTT protektiv wirkt, zwar auf dieses Patientenkollektiv anwendbar, Verallgemeinerungen aber fraglich. Allerdings fanden auch McVay et al. keine gesteigerte Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit milder Koagulopathie, die durch die PTT und PT definiert wurde [58]. Kitchens warnte vor Interpretationen über die PTT. Eine verlängerte PTT ist weder ein strikter, prognostischer Faktor für eine Blutung, noch schützt eine normale PTT gegen das Blutungsrisiko [39].

5.3 Bedeutung und Grenzen

Das seit dem 7. Juli 1998 bestehende Gesetz zur Qualitätssicherung in der Transfusionsmedizin sieht regelmäßige Selbstinspektionen in den einzelnen Abteilungen vor. Zum einen beinhaltet dies die Dokumentation von Blutprodukten, zum anderen müssen mittelfristig klinisch sinnvolle Indikatoren und Zielgrößen (Klinische Parameter, Verbrauchsstatistiken) für die effiziente Patientenversorgung mit Blutprodukten entwickelt und bereits existierende Therapieleit- und Richtlinien im täglichen Handeln umgesetzt werden [87]. Ziel dieser Studie war es, eine Bedarfsstatistik für die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Universität Münster zu entwickeln und transfusionsbeeinflussende Parameter zu identifizieren, um sowohl das Risiko der Patienten für eine Transfusion besser zu kalkulieren, als auch im Zeitalter von finanziellen Einsparungen im Gesundheitsbereich Ansätze zur Kostensenkung zu geben. Das Verhältnis von präoperativ bereitgestellten Konserven zu transfundierten Konserven betrug in der vorliegenden Studie 2,56:1. In der gesamten Universitätsklinik Münster wurden im Jahr 2005 63239 Konserven bereitgestellt

und nur 26404 Konserven verbraucht. Auch wenn in der Studie von Leong und Chrew dieses Verhältnis mit 3,1:1 noch höher liegt [49], sind in den Jahren 1993-1997 für die MKG der Universität Münster mehr als die Hälfte der Konserven unnötig bereitgestellt worden. Dies ist zum einen aus Kostengründen untragbar, zum anderen sollte bedacht werden, dass die Spendebereitschaft sinkt und insbesondere seltene Blutgruppen eventuell in akuten Fällen nicht ausreichend vorhanden sind. Ein bereit gestelltes Blutprodukt kann nur an die Blutbank zurückgegeben werden, wenn es zu keinem Zeitpunkt 10 Grad Celsius überschritten hat und die Konserve im temperaturüberwachten Kühlschrank gelagert wurde [82]. Die meisten Ärzte tendieren eher dazu, zuviel als zu wenige Konserven zu bestellen, um juristischen Problemen im Zweifel aus dem Wege zu gehen [75]. Bisher gibt es eine grobe Empfehlung, pro Seite einer Neck-Dissection zwei Einheiten Blut anzufordern. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass andere Faktoren ausschlaggebend sind. Außerdem sind 54% der Patienten mit 3 Konserven oder weniger und 72% Patienten mit maximal 4 Konserven zu versorgen gewesen. Für solche Patienten würde auch eine Eigenblutspende in Betracht kommen, sofern sie alle nötigen Voraussetzungen (wie z. B. ein genügend hoher Hb-Wert) erfüllen. Bis zu 4 Konserven können maximal durch eine Eigenblutspende bereitgestellt werden [82]. Eine Voraussetzung hierbei ist auch ein entsprechend ausreichender zeitlicher Abstand zwischen Spende und Operation, was wegen des weiteren Tumorwachstums nicht günstig wäre. Bis heute wird an der Universität Münster die Eigenblutspende bei Tumorkranken nicht durchgeführt. Einige Studien zeigen jedoch Vorteile bezüglich Überlebensraten und Rezidivraten im Vergleich von autologer Bluttransfusion zu heterologer Bluttransfusion [63, 64, 65]. Bei Patienten, die ein sehr geringes Risiko aufweisen eine Transfusion zu erhalten, würde der Aufwand der autologen Spende allerdings kaum lohnen, da im Falle des Nichtverbrauchs das Blut eines Tumorkranken niemals als Spenderblut genutzt werden könnte. Außerdem soll eine allogene Transfusion erst ab 3 Konserven oder mehr in einigen Fällen negative Konsequenzen haben [94]. Da aber die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass ein Großteil des Bedarfs durch eine Eigenblutspende

zu decken gewesen wäre, sollte diese Möglichkeit überdacht und entsprechende Richtlinien überarbeitet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in einer MKG-Chirurgie an einem einzigen Krankenhaus gesammelt worden und repräsentieren das hier gesammelte Patientengut. Außerdem entschied man sich einige Parameter, die sich in den ersten Regressionen nicht als signifikant erwiesen haben und durch mangelnde Dokumentation erhebliche fehlende Werte aufwiesen, zu entfernen, um den Datenausschuss so gering wie möglich zu halten. In die abschließende Regression wurden 113 Patienten einbezogen. Es ist nicht gänzlich auszuschließen, dass einige entfernte Parameter bei einem größeren Patientengut doch eine Bedeutung erlangen würden. Weiter kann nicht nachvollzogen werden, dass jeder Patient, der Blutkonserven übertragen bekam, sie tatsächlich auch in dieser Anzahl - oder ob überhaupt - benötigte. Aus diesen Gründen muss man vorsichtig sein, diese Ergebnisse zu generalisieren, wobei insgesamt die Mehrzahl der Ergebnisse Übereinstimmungen mit anderen Studien zeigt.

6 Schlussfolgerung

Die Gesamttransfusionsrate des untersuchten Kollektivs lag bei 55%. Bei einer Transfusionsrate von 51,1% für Erythrozytenkonzentrate wurden eine lange OP-Dauer, insbesondere über 360 Minuten, eine Unterkieferresektion und das männliche Geschlecht als Risikofaktoren identifiziert. Ein hoher Hämatokrit erwies sich als protektiv, Patienten mit einem HKT unter 35% bekamen zu 100% Transfusionen. Weiter zeigten in diesem Kollektiv Patienten mit einer Oberkieferbeteiligung und einer langen PTT eine geringere Gefahr, eine Transfusion zu erhalten. Diese Ergebnisse müssen in einer prospektiven Studie gesichert oder gegebenenfalls auch verbessert werden. Dabei ist insbesondere eine genauere Analyse der Parameter Geschlecht, Oberkieferbeteiligung und PTT von Nöten. Es sollten Studien an verschiedenen Einrichtungen durchgeführt werden, um möglichst viele unterschiedliche Patienten und ausführende Mediziner zu erfassen. Anschließend sollte eine Übersichtsarbeit erstellt werden. Die Empfehlungen zur präoperativen Anforderung von Blutkonserven sind, ebenso wie die Richtlinien zur Eigenblutspende bei Tumorpatienten, zu überarbeiten. Eine gezielte präoperative Bereitstellung und die Möglichkeit einer Eigenblutspende können zum einen Kosten sparen, zum anderen lassen sich Risiken einer Transfusion reduzieren. Im Sinne der folgenden Studien und des eigenen Qualitätsmanagements ist es wichtig, die Dokumentation in den Patientenakten zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Ahrens N, Pruss A, et al (2005): Failure of bedside ABO testing is still the most common cause of incorrect blood transfusion in the Barode era. *Apheresis Sci* (article in press)
2. Alghamdi A, Davis A, Brister S, et al. (2006): Development and validation of transfusion risk understanding scoring tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion* 46: 1120-1129
3. Alun-Jones T, Clarke PJ, Morrissey S, Hil J (1991): Blood transfusion and laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 16: 240-244
4. Arnoux R, Corman J, Peloquin A, et al. (1988) : Adverse effect of blood transfusions on patient survival after resection of rectal cancer. *Can J Surg* 31: 121-126
5. Baele PL, De Bruyere M, Deneys V, et al. (1994) Results of the SANGUIS study in Belgium. A concerned action of the Commission of the European Communities IV th Medical and Health Research Programme. The Belgium SANGUIS Study Group. Safe and good use of blood in surgery. *Acta Chir Belg* 94(Suppl): 1-61
6. Barra S, Barzan L, Maione A, et al. (1994): Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of head patients with cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 104: 95-98
7. Blumberg N, Heal JM. (1989):Transfusion and host defences against cancer recurrence and infection. *Transfusion* 29 (3) : 236-245
8. Bock M, Grevers G, Koblitz M, et al. (1990): Influence of blood transfusion on recurrence, survival and postoperative infections of laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* Jul-Aug: 110 (1-2): 155-160
9. Brauckhoff, K (2001): Der Einfluss der Mikrodissektionstechnik auf den intra- und postoperativen Transfusionsbedarf bei großen onkochirurgischen Operationen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss, 80 Seiten

10. Chang H, Hall GA, Geerts WH (2000): Allogenic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang* 78: 13-18
11. Clarke JR, Davidson SJ, Bergmann GE, Geller NL (1980): Optimal blood ordering for emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine* 9: 2-6
12. Consensus Conference (1988): Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 260: 2700-2703
13. De Castello A, Sturli A (1902): Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. *MMW* 49: 1090-1095
14. Denis J (1667): A letter concerning a new way of curing sundry diseases by transfusion of blood. *Philos Trans R Soc Lond* 2: 489-504
15. Depuis JV, Bart B, Bryson G, Robblee J (1999): Transfusion practices among patients who did and did not predonate autologous blood before elective cardiac surgery. *CMAJ* 160: 997-1002
16. Diels H (1952): *Die Fragmente der Vorsokratiker*. Bd 1, 11. Auflage, Zürich / Berlin
17. Dodd RY (1994): Adverse consequences of blood transfusion: Quantitative risk estimates. In: Nance ST (Ed) *Blood Supply: Risks perceptions, and prospects for the future*. Bethesda, American Association of Blood Banks, S 1-24
18. Dulguerov P, Qinodoz D, Abdelkarim SA, et al. (1998): Blood transfusion requirements in otolaryngology- head and neck surgery. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 118: 744-747
19. Elzik ME, Dirschl DR, Dahners LE (2006): Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. *American Journal of Hematology* 81: 145-146
20. Goodnough LT (2003): Risks of blood transfusion (Scientific reviews). *Crit Care Med* 31 (12) suppl: 678-686
21. Greenberger PA (1996): Transfusion-associated graft-versus-host disease. In: Rossi EC, Simon RL, Moss GS, Gould SA (Eds): *Principle of transfusion medicine*. Williams & Wilkins, Baltimore, 2nd ed: 785-786

22. Gunter KC, Luban NLC (1996): Transfusion transfusion transmitted Cytomagalivirus and Epstein-Barr-virus diseases. In: Rossi EC, Simon RL, Moss GS, Gould SA (Eds): Principle of transfusion medicine. Williams & Wilkins, Baltimore, 2nd ed: p 717-728
23. Habler O, Meier J, Pape A, et al. (2006): Perioperative Anämietoleranz Mechanismen, Einflussfaktoren, Grenzen. Anaesthesist Jul 7, Onlinepublikation, 32 Seiten
24. Habler O, Meißner K (1997): Verfahren zur Reduktion von Fremdbluttransfusionen in der operativen Medizin. Anaesthesist 46:915-926
25. Heimlich f, Dietz A, Maier A (1999): Einfluss tumorchirurgischer Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich. HNO 47: 885-892
26. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al. (1993): Klinische Auswirkungen der mit einer Bluttransfusion assoziierten Immunmodulation auf das Ergebnis einer Tumoroperation. Infusionsther Transfusionsmed 20 (Suppl 2): 25-29
27. Hendriks HGD, van der Meer J, Klompmaker J, et al. (2000) : Blood loss in orthotopic analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. Blood Coagul Fibrinolysis 11 (suppl): 87-93
28. Hippokrates: De morbis 1, Kap. 30 (6,200, Litre)
29. Holingworth MW (1928): Blood transfusion by Richard Lower in 1665. Ann Med 10: 13-225
30. Hoppe JD, Löwer J, Sewing K (2000): Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteile und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämothherapie). Gesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 7:555-589
31. Isomatsu Y, Tsukui H, Hoshino S, et al (2001): Predicting blood transfusion factors in coronary atery bypass surgery. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 49: 438- 442
32. Jackson RM, Rice DH (1989): Blood transfusions and recurrence in head and neck surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 98: 171-173

33. Jinaporntham S (2005): Transfusion prediction model for surgical treatment of oral squamous cell carcinoma, Münster, Univ., Med. Fak, Diss. 58 Seiten
34. Jones KR, Weissler MC (1990): Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116 (3). 304-309
35. Johnson JT, Taylor FH, Thearle PB (1987): Blood transfusion and outcome in stage III head and neck carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113 :307-310
36. Kaneda M, Horimi M, Ninomiya S, et al. (1987): Adverse effect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer. Transfusion 27:375-377
37. Karkouti K, Cohen MM, Mc Cluskey, Sher GD (2001): A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first time elective coronary bypass graft surgery. Transfusion 41: 1193-1203
38. Khanna MP , Herbert PC, Fergusson DA, (2003): Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogenic red blood cell transfusion. Transfusion Medicine Reviews , Vol 17, No 2: 110-119
39. Kitchens CS (2005): To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J Thromb Haemost. 3(12): 2607-2611
40. Kohli N, Mallipeddi PK, Neff JM, et al. (2000): Routine hematocrit after elective gynecologic surgery. Obstetrics and Gynecology vol. 95, no 6, part 1: 847-850
41. Krupp NL, Weinstein G, Chalian A, et al. (2003): Validation of a Transfusion Prediction Model in head and neck cancer surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129: 1297-1302
42. Kubanek B (1988): Therapie mit Erythrozyten. In: Mueller-Eckard C (Hrsg.): Transfusionsmedizin, 322-346, Springer, Berlin
43. Landsteiner K (1900): Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe.

- Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Erste Abteilung 27: 357-362
44. Landsteiner K, Wiener AS (1940): AN agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for shesus blood. Proc Soc Exp Biol Med 43: 233
 45. Lee CA. (1996) Transfusion-transmitted disease. Baillieres Clin Haematol 9: 369-394
 46. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, 3. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag Köln (2003)
 47. Leiby DA, Kerr KL, Campos JM, et al. (1997): A retrospective analysis of microbial contaminants in outdated random-donor platelets from multiple sites. Transfusion 37: 259-263
 48. Leon X, Quer M, Luz Maestre M, et al. (1996): Blood transfusion in laryngeal cancer: effect on prognosis. Head and neck 18: 218-224
 49. Leong HK, Chew CT (1991): Blood loss and transfusion in head and neck surgery. Annals Academy Medicine 20(5): 604-609
 50. Levine P, Stetson RE (1939): An unusual case of intragroup agglutination. JAMA 113: 135-127
 51. Lewisohn R. A (1915) New and greatly simplified method of blood transfusion. A preliminary report. Med Rec (NY) 87: 141-142
 52. Liu B, Belboul A, Larsson S, Roberts D (1996): Factors influencing haemostasis and blood transfusion in cardiac surgery. Perfusion 11: 131-143
 53. Lower R (1667): An account of the experiment of transfusion practised upon a man in London. Philos Trans R Soc Lond 2: 557-559
 54. Lower R (1666): The success of the experiment of transfusing the blood of one animal into another. Philos Trans R Soc Lond 1: 352
 55. Mac Rae JD, Lampe H, Banerjee D (1991): Blood transfusions and phenotypic immune profile in head and neck cancer patients undergoing surgical resection. J Otolaryngol 20 (5): 310-314

56. Mc Culloch TM, Van Daele DJ, Hillel A (1995): Blood transfusion as a risk factor for death in stage III and IV operative laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Arch Otolaryngol Head neck Surg. 121 (11): 1227-1235
57. Mc Colloch TM, Glenn MG, Riley D, Weymuller EA (1990): Blood use in head and neck tumor surgery. Potential for autologous blood. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 116 (6): 741-742
58. Mc Vay PA, Toy PT (1991): Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 31 (2): 164-171
59. Madjdpour C, Heindl V, Spahn R (2006): Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusion. Minerva Anestesiologica 72, 5: 283-298
60. Madjdpour C, Marcucci C, Tissot J-D, Spahn DR (2005): Perioperative Bluttransfusion. Anaesthesist 54:67-82
61. Maetani S, Nishikawa T, Hirakawa A, Tobe T (1986): Role of blood transfusion in organ system failure following major abdominal surgery. Arch Surg 3:275-281
62. Menitove JE (1991): Transfusion practice in the 1990s. Annu Rev Med 42: 297-309
63. Moir MS, Samy RN, Hanasono MM, et al. (1999): Autologous and heterologous blood transfusion in head and neck cancer surgery. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 125 (8): 684-688
64. Motoyoma S, Okayama M, Kitamura M, et al. (2004): Use of autologous instead of allogeneic blood transfusion during esophagectomy prolongs disease-free survival among patients with recurrent esophageal cancer. Surg Oncol 87(1): 26-31
65. Motoyoma S, Saito R, Kamato S, et al. (2002): Surgical advantage of using autologous blood transfusion during surgery for esophageal cancer. Surg Today 32 (11): 951-958

66. Nardo B, Bertelli R, Montalti R, et al. (2005): Red blood cell transfusion in liver transplantation: a case-control study. *Transplantation Proceedings* 37: 4389-4392
67. Oberman (1969): Early history of blood transfusion substitutes-transfusion of milk. *Transfusion* 9: 74-77
68. Ottenberg R (1908): Transfusion and arterial anastomosis. *Ann Surg* 47: 486-505
69. Ottenberg R (1911): Studies an isoagglutination. Transfusion and question of intravascular agglutination. *J Exp Med* 13: 425-438
70. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, et al. (1999): Prevention of transfusion transmitted cytomegalie virus infection. *Transfus Med* 9 (2): 115-123
71. Poposky MA, Moore SB (1985): Diagnostic and patogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 25: 573-577
72. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, et al. (1996): The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized double-blind, controlled trial. *Transfusion* 36: 29-36
73. Rashiq S, Shah M, Chow AK, et al.(2004): Predicting allogenic blood transfusion use in total joint arthroplasty. *Aneth Analg* 99: 1239-1244
74. Rous P, Turner JR. (1916) The preservation of living red blood cells in vitro. Methods of preservation. *J Exp Med* 21: 219-238
75. Rounault C, Gruenhagen J. Reorganisation of blood ordering practices. *Transfusion* 1978: 18: 448-453
76. Sampathkuman P (2003). West Nile Virus : Epidermolgy, clinical presentation, diagnosis and prevention. *Mayo Clin Proc* 78: 1137-1156
77. Santel (2001): Retrospektive Studie über Dysgnathieoperationen unter besonderer Berücksichtigung von Blutverlust und Transfusionshäufigkeit. Münster, Univ., Med. Fak., Diss, 128 Seiten
78. Sazama K (1990): Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 30: 583-590

79. Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U (1991): Chirurgie. Enke, Stuttgart S 86-89
80. Schwenzer N, Ehrenfeld M (2002): Spezielle Chirurgie, Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Band 2, Thieme Verlag, Stuttgart, Seite 120
81. Selik RM, Ward JW, Buehler JW (1993): Trends in transfusion associated acquired immune deficiency syndrome in the United States 1982-1991. Transfusion 33: 890-893
82. Sibrowski W (2004): Transfusionsvorschrift 2004/2005 des Universitätsklinikum Münster
83. Simon TL, Alverson KC, Au Buchon J, et al. (1998): Practice parameter for use of red blood cell transfusion: developed by the red blood cell administration practice guideline development task force of the college of American Pathologists. Arch Path Lab Med 122: 130-138
84. Sirichindakul B, Chanwat R, Nonthasoot B, et al. (2005): Risk factors associated with major intraoperative blood loss in hepatic resection for hepatobiliary tumor. J Med Assoc Thai 88 Suppl 4: 54-58
85. Spahn DR, Schranz U, Pasch T: Perioperative Transfusionskriterien. Anaesthesist 47: 1011-1020
86. Spence RK (1998): Anamia in the patient undergoing surgery and the transfusion decision. Clin Orthop 357: 19-29
87. Stahl D, Cassens U, Sibrowski W, Bredehöft J (2000): Blutprodukte und Qualitätssicherung: Chancen und Risiken. Westfälisches Ärzteblatt 10/2000: 9-10
88. Stramer SL, Grasse JR, Brodsky JP, et al. (1997): US blood donor screening with p24 antigen (Ag): One year experience. Transfusion 37(suppl): 1S
89. Sturgis EM, Congdon DJ, Mather FJ, et al. (1997): Perioperative transfusion, postoperative infection and recurrence of head and neck cancer. South Med J 90 (12): 1217-1224
90. Szakmany T, Dodd M, Dempsey Ga, et al. (2006): The influence of allogenic blood transfusion in patients having free-flap primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. British Journal of

Cancer 94: 647-653

91. Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, et al. (1999): Prognostic significance of perioperative blood transfusions in resectable thoracic oesophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 94(3): 757-765
92. Takata Y, Kurokawa h, Fukuda J (2003): Transfusion transmitted virus (TTV) in dental patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 32(2): 184-187
93. Takemura M, Osugi H, Takada N, et al. (2003): Immunologic effects of allogenic versus allogenic blood transfusion in patients undergoing radical oesophagectomy. *Eur Surg* 35 (2): 115-122
94. Taniguchi Y, Okura M (2003): Prognostic significance of perioperative transfusion in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 25 (11): 931-936
95. Tartter PI, Burrows L, Papatestas AE, et al. (1985) : Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery* 2: 225-230
96. Tatros T, Wobbes T, Hendriks T (1992): Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 215 (3): 276-281
97. Vamvakas EC, Blajchmann MA (2001): Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood Vol* 97, No 5: 1180-1195
98. Vamvakas EC, Taswell HF (1994): Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion* 34: 464-470
99. Van Doersten P, Cruz RM, Selby JV, Hilsinger RL (1992): Transfusion, recurrence and infection in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106 (1): 60-67
100. Van Hemelen G, Avery C, Venn P, et al. (1999): Management of Jehovah's witness patients undergoing major head and neck surgery. *Head Neck* January: 80-84
101. von Heymann C, Pruß A, Kastrup M, et al. (2002): Quality management regarding the use of blood products with special respect to the self-

inspection program - a report from a university hospital. *Transfus Med Hemother* 30: 78-85

102. Walker RH (1993): ed. Technical manual. 11th ed. Bethesda. American Association of Blood banks: 204
103. Walker RH (1987): Special report: transfusion risks. *Am J Clin Pathol* 88: 374-278
104. Walton MT (1974): The first blood transfusion: French or English? *Med Hist* 18: 380-364
105. Weber RS (1995): A model for predicting transfusion requirements in head and neck surgery. *Laryngoscope* 105: 1-17
106. Webert KE, Blajchmann (2003): Transfusion related acute lung injury. *Transfusion Medicune Reviews* Vol.17, No. 4: 252-262
107. Will RG, Kimberlin RH (1998): Creutzfeld-Jakob disease and the risk from blood or blood products. *Vox Sang* 75 (3): 178-180
108. Wooley AI, Hogikyan ND, Gates GA (1992): Effect of transfusion on recurrence of head and neck carcinoma. Retrospective review and meta-analysis. *Ann Otol Rinol Laryngol* 101 (9): 724-730
109. Yomotovin R, Lazarus HM, Goodnough LT, et al. (1993): A prospective microbiologic surveillance programm to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion* 33: 909-909
110. Zeiler T, Kretschmer V (1995): Survey of blood donors on the topic of "reimbursement for blood donors". *Infusionsther Transfusionsmed* 22 (1): 19-24

Abbildungsverzeichnis:

	Seite
Abb. 1: Anzahl operierter Patienten nach Jahren	20
Abb. 2: Altersverteilung gesamt	21
Abb. 3: Altersverteilung Männer	22
Abb. 4: Altersverteilung Frauen	23
Abb. 5: Anzahl Patienten mit pathologisch untersuchter TumorgroÙe (pT)	24
Abb. 6: Anzahl Patienten mit pathologisch untersuchtem Lymphknotenstatus (pN)	25
Abb. 7: Lokalisation der Tumore	26
Abb. 8: OP-Dauer in Minuten	27
Abb. 9: Durchschnittliche Verweildauer auf den Stationen in Tagen	28
Abb. 10: Anteil der primären Weichteilrekonstruktionen in Prozent (%)	29
Abb. 11: Anteil Neck-Dissection in Prozent	30
Abb. 12: Neck.Dissection einseitig / beidseitig	30
Abb. 13: Laborwerte präoperativ	31
Abb. 14: Blutgruppenverteilung (n=133)	32
Abb. 15: Anzahl Patienten mit Transfusionen	33
Abb. 16: Anzahl transfundierter Konserven EK	34
Abb. 17: Anzahl Konserven gesamt	35
Abb. 18: Geschlechtsspezifische Transfusionsraten	35
Abb. 19: Anzahl Konserven Männer	36
Abb. 20: Anzahl Konserven Frauen	36
Abb. 21: Transfusionszeitpunkt	37
Abb. 22: In Schritt 1 eingegebene Parameter der 1. logistischen Regression	39
Abb. 23: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 14 der 1. logistischen Regression	40
Abb. 24: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 10 der 2. logistischen Regression	41
Abb. 25: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 3 der 3. logistischen Regression	41

Abb. 26: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 11 der 4. logistischen Regression	42
Abb. 27: Signifikanz und rel. Risiko in Schritt 1 der 5. logistischen Regression	43
Abb. 28: ROC-Kurve	45
Abb. 29: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich langer OP-Dauer	46
Abb. 30: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlicher Art der Knochenresektion	47
Abb. 31: Anteil Männer / Frauen gesamt gegenüber Männer / Frauen mit EK	48
Abb. 32: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei Oberkieferbeteiligung	49
Abb. 33: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich hohem Hämatokrit	50
Abb. 34: Anteil Patienten gesamt gegenüber Patienten mit EK bei unterschiedlich hoher PTT	51

C U R R I C U L U M V I T A E
