

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Einfluss präoperativer Anämie auf Morbidität und Mortalität bei
kardiochirurgischen Patienten"

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karina Schmidt

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	VI
ABKÜRZUNGEN	VII
0. ABSTRACT	1
<i>0.1 Deutsch</i>	<i>1</i>
<i>0.2 English</i>	<i>2</i>
1. EINLEITUNG	5
<i>1.1 Grundlagen</i>	<i>5</i>
1.1.1 Erythropoese	5
1.1.2 Hämoglobin und Eisen	6
1.1.3 Sauerstoffbindung	7
<i>1.2 Anämie</i>	<i>8</i>
1.2.1 Definition und Klinik der Anämie	8
1.2.2 Ursachen der Anämie	9
1.2.3 Häufigkeit der Anämie	11
<i>1.3 Problematik präoperative Anämie und operative Eingriffe</i>	<i>11</i>
<i>1.4 Spezielle Problematik präoperative Anämie und Herzchirurgie</i>	<i>12</i>
<i>1.5 Therapie der präoperativen Anämie</i>	<i>13</i>
<i>1.6 Fragestellung</i>	<i>19</i>
2. METHODIK	19
<i>2.1 Studienendpunkte</i>	<i>19</i>
<i>2.2 Definitionen</i>	<i>20</i>
<i>2.3 Datenerhebung</i>	<i>21</i>

2.3.1 Ursprung der Daten	21
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.3.3 Operationsvorgang und anästhesiologisches Management	22
2.3.4 Klinische Daten	22
2.3.5 Risikoscores	23
2.4 Statistische Analyse	25
3. ERGEBNISSE	28
3.1 Patientenauswahl	28
3.2 Patientencharakteristika	29
3.3 Studienendpunkte Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität, Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus	33
3.4 Interaktion zwischen Anämie und Transfusion und die Auswirkung auf die Mortalität	36
4. DISKUSSION	39
4.1 Zusammenhänge	41
4.1.1 Krankenhausmortalität	41
4.1.2 Langzeitmortalität	43
4.1.3 Transfusionen und Mortalität	43
4.1.4 Interaktion zwischen präoperativer Anämie und Transfusionen sowie Zusammenhang mit Mortalität	44
4.1.5 Verweildauer auf der Intensivstation	47
4.1.6 Krankenhausverweildauer	48
4.2 Ausblick	48
4.3 Limitationen	50

<i>4.4 Schlussfolgerung</i>	51
LITERATURVERZEICHNIS	52
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	69
LEBENS LAUF	71
PUBLIKATIONS LISTE	73
DANKSAGUNG	73

VORWORT

Diese Monografie bezieht sich auf die Daten folgender Publikation:

“Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery?” [1]

von Christian von Heymann, Lutz Kaufner, Michael Sander, Claudia Spies, Karina Schmidt, Hans Gombotz, Klaus-Dieter Wernecke und Felix Balzer

Veröffentlichung im „The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery“ in elektronischer Version am 22. Juni 2016, in gedruckter Version im November 2016 (Band 152, Heft 5, Seiten 1412-1420)

pii: S0022-5223(16)30564-5.

doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.010.

Die Abbildungen 2 und 3 sowie die Tabellen 5 und 6 sind der Publikation entnommen. Die Tabellen 7, 8 und 9 sind an Tabellen aus der Publikation angelehnt.

Die Publikation ist als Quelle für jeden Abschnitt dieser Monografie zu betrachten.

ABKÜRZUNGEN

ACEF-Score	Score zur Evaluation des perioperativen Risikos (A ge C reatinine E jection F raction S core)
APACHE II	Score zur Evaluation des postoperativen Risikos (A cute P hysiology S core + A ge P oints + C hronic H ealth E valuation + II)
BMI	Körpermaßindex (B ody M ass I ndex)
CABG	Bypassoperation (C oronary A rtery B ypass G raft)
CCM	C ampus C harité M itte
CI	Konfidenzintervall (C onfidence I nterval)
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (C hronic O bstructive P ulmonary D isease)
DNS	D esoxyribonukleinsäure
EK (RBC)	E rythrozytenkonzentrat (R ed B lood C ell)
Hb	H ämoglobin
HR	H azard R atio
IQR	Interquartilbereich (I nterquartile R ange)
ITS (ICU)	I ntensivstation (I ntensive C are U nit)
KA	K eine präoperative A nämie
KHK	K oronare H erzkrankheit
LVEF	L inksventrikuläre E jektionsfraktion
MA	M ilde präoperative A nämie
MCH	Mittlerer Korpuskulärer Hämoglobingehalt (M edium C orpuscular H emoglobine)
MCV	Mittleres Korpuskuläres Volumen (M edium C orpuscular V olume)
OR	O dds R atio
pAVK	P eriphere A rterielle V erschlusskrankheit
SA	S chwere präoperative A nämie
SD	Standardabweichung (S tandard D eviation)
TISS 28	Score zur Evaluation des postoperativen Risikos (T herapeutic I ntervention S coring S ystem 28)
VHF	V orhofflimmern
WHO	Weltgesundheitsorganisation (W orld H ealth O rganisation)

0. ABSTRACT

0.1 Deutsch

Einleitung:

Präoperativ anämische kardiochirurgische Patienten haben ein erhöhtes Risiko, intraoperativ Erythrozytenkonzentrattransfusionen (EK-Transfusionen) zu erhalten, welche die postoperative Mortalität und Morbidität erhöhen.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob eine präoperative Anämie an sich mit einer erhöhten Krankenhaus- bzw. Langzeitmortalität sowie einer erhöhten Morbidität nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Des Weiteren wurde die Bedeutung des Schweregrades der präoperativen Anämie, intraoperativer EK-Transfusionen sowie die Auswirkung möglicher Interaktionen von präoperativer Anämie und EK-Transfusionen auf das postoperative Outcome analysiert.

Methodik:

Untersucht wurden kardiochirurgische Patienten der Charité Berlin aus den Jahren 2006 bis 2011 auf Krankenhausmortalität, Langzeitmortalität (Drei-Jahres-Mortalität) sowie Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus als Marker für Morbidität. Anhand des letzten präoperativ gemessenen Hämoglobin-Wertes (Hb) wurden die Patienten in Anlehnung an die WHO-Kriterien in Gruppen eingeteilt: keine Anämie (♂: $Hb \geq 13\text{g/dl}$; ♀: $Hb \geq 12\text{g/dl}$), leichte Anämie (♂: $10 < Hb < 13\text{g/dl}$; ♀: $10 < Hb < 12\text{g/dl}$) und schwere Anämie (♂, ♀: $Hb \leq 10\text{g/dl}$). Die Auswertung erfolgte mithilfe deskriptiver Statistik, nicht-parametrischen Tests und multivariater Cox-Regressionen.

Ergebnisse:

Den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen 4494 Patienten. Eine Assoziation zwischen einer präoperativen Anämie und der Krankenhausmortalität bestand nicht (leichte Anämie: Hazard Ratio (HR) 0,803; 95-prozentiges Konfidenzintervall (CI) 0,525-1,226; $p = 0,309$; schwere Anämie: HR 0,679; CI 0,366-1,262; $p = 0,221$). Die Langzeitmortalität war mit einer leichten präoperativen Anämie (HR 1,441; CI 1,201-1,728; $p < 0,001$) und am stärksten mit einer schweren präoperativen Anämie (HR 1,805; CI 1,336-2,440; $p < 0,001$) assoziiert. Im Vergleich

zu präoperativ nicht anämischen Patienten verweilten präoperativ leicht und schwer anämische Patienten länger auf Intensivstation (5d vs. 6d vs. 10,5d; $p < 0,001$) und im Krankenhaus (12d vs. 15d vs. 21d; $p < 0,001$). EK-Transfusionen erhöhten die Krankenhausmortalität (HR 2,278; CI 1,471-3,526; $p < 0,001$) sowie die Langzeitmortalität (HR 1,340; CI 1,109-1,620; $p = 0,002$). Die Interaktion von präoperativer Anämie und EK-Transfusion steigerte die Langzeitmortalität ($p < 0,001$). Schwer anämische Patienten mit EK-Transfusionen hatten die höchste Langzeitmortalität (HR 5,098; CI 4,087-6,359; $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen;

Eine präoperative Anämie ist ein Risikofaktor für ein schlechtes postoperatives Outcome in der Kardiochirurgie. EK-Transfusionen sowie die Kombination von präoperativer Anämie und EK-Transfusionen üben ebenfalls einen entscheidenden Einfluss aus. Die Langzeitmortalität ist insbesondere vom Schweregrad der präoperativen Anämie abhängig. Werden zudem EK-Transfusionen verabreicht, vervielfacht sich das Risiko zu versterben. Zur Reduktion der negativen Folgen einer präoperativen Anämie und Vermeidung von EK-Transfusionen sollte eine präoperative Optimierung des Hb-Wertes angestrebt werden.

0.2 English

Introduction:

Preoperative anemic patients undergoing cardiac surgery are at risk of receiving intraoperative red blood cell (RBC) transfusions, which are associated with increased mortality and morbidity.

This work examined whether preoperative anemia itself is associated with in-hospital mortality, late mortality and increased morbidity after cardiac surgery. Furthermore, it aimed to identify the impact of the severity of preoperative anemia and of possible interactions between preoperative anemia and RBC transfusion on postoperative outcome.

Methods:

Patients undergoing cardiac surgery between 2006 and 2011 at Charité Hospital in Berlin were analysed for in-hospital mortality, late mortality (three-year mortality), and length of stay in intensive care unit (ICU) and in hospital. Following the WHO criteria, patients were divided into groups according to their last noted preoperative hemoglobin value (Hb): no anemia (♂: $Hb \geq 13g/dl$; ♀: $Hb \geq 12g/dl$), mild anemia (♂: $10 < Hb < 13g/dl$; ♀: $10 < Hb < 12g/dl$), and severe

anemia (♂, ♀: Hb ≤ 10g/dl). Data analysis included descriptive statistics, non-parametric tests and Cox-regressions.

Results:

This study included 4494 patients suitable for analysis. Preoperative anemia was not associated with in-hospital mortality (mild anemia: hazard ratio (HR) 0.803; 95% confidence interval (CI) 0.525-1.226; p = 0.309; severe anemia: HR 0.679; CI 0.366-1.262; p = 0.221). Late mortality was associated with mild preoperative anemia (HR 1.441; CI 1.201-1.728; p < 0.001) and most strongly with severe preoperative anemia (HR 1.805; CI 1.336-2.440; p < 0.001). Compared to preoperative non-anemic patients, preoperative mildly and severely anemic patients stayed significantly longer in ICU (5d vs. 6d vs. 10.5d; p < 0.001) and in hospital (12d vs. 15d vs. 21d; p < 0.001). RBC transfusion increased in-hospital mortality (HR 2.278; CI 1.471-3.526; p < 0.001) as well as late mortality (HR 1.340; CI 1.109-1.620; p = 0.002). Interaction between preoperative anemia and RBC transfusion significantly influenced late mortality (p < 0.001). Preoperative severely anemic patients who received RBC transfusions had the highest late mortality rate (HR 5.098; CI 4.087-6.359; p < 0.001).

Conclusions:

Preoperative anemia is a risk factor for poor postoperative outcome in cardiac surgery. Furthermore, RBC transfusion and its combination with preoperative anemia exert a crucial influence. Late mortality is mainly dependent on severity of preoperative anemia. When preoperative anemic patients receive RBC transfusions the risk of postoperative death multiplies. To limit the consequences of preoperative anemia and to avoid RBC transfusions physicians should strive to correct Hb values preoperatively.

1. EINLEITUNG

1.1 Grundlagen

1.1.1 Erythropoese

Für den Sauerstofftransport im Körper werden mit Hämoglobin beladene Erythrozyten benötigt. Die Erythropoese (Abbildung 1) beschreibt die Differenzierung der erythrozytären Vorläuferzelle, welche durch die Bindung von Erythropoetin am Erythropoetinrezeptor eingeleitet wird. Erythropoetin wird durch interstitielle Zellen der Niere gebildet und in das Blut abgegeben [2, 3]. Es ist der wichtigste Faktor für die Regulation der Erythropoese. Der stärkste Trigger für eine erhöhte Ausschüttung des Erythropoetins ist der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut. Es bindet an einen Oberflächenrezeptor der erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark und ermöglicht die Differenzierung der Stammzellen [4, 5].

Wichtige Kofaktoren der Erythropoese sind Vitamin B12 und Folsäure. Sie sind für die Pyrimidin- und Purinsynthese essentiell und beeinflussen somit maßgeblich die Teilungsaktivität der Zellen und folglich die Geschwindigkeit der Erythropoese [4, 5].

Die erythrozytäre Vorläuferzelle CFU-E (Colony Forming Unit – Erythrocyte) entwickelt sich zu Proerythroblasten, welche sich zunächst weiter zu Erythroblasten und dann zu Retikulozyten ausdifferenzieren. Während der Erythropoese wird Hämoglobin synthetisiert [2, 3]. Die Retikulozyten werden in das Blut abgegeben. Sie sind kernlose, mit Hämoglobin beladene Zellen und stellen die letzte Vorstufe der Erythrozyten dar. Nach drei Tagen differenzieren sie sich zu Erythrozyten aus [2].

Gesunde Erythrozyten haben eine Lebenszeit von etwa 120 Tagen, bevor sie, überwiegend in der Milz, abgebaut werden. Pro Sekunde werden etwa 2,4 Millionen Erythrozyten neu produziert [4, 5].

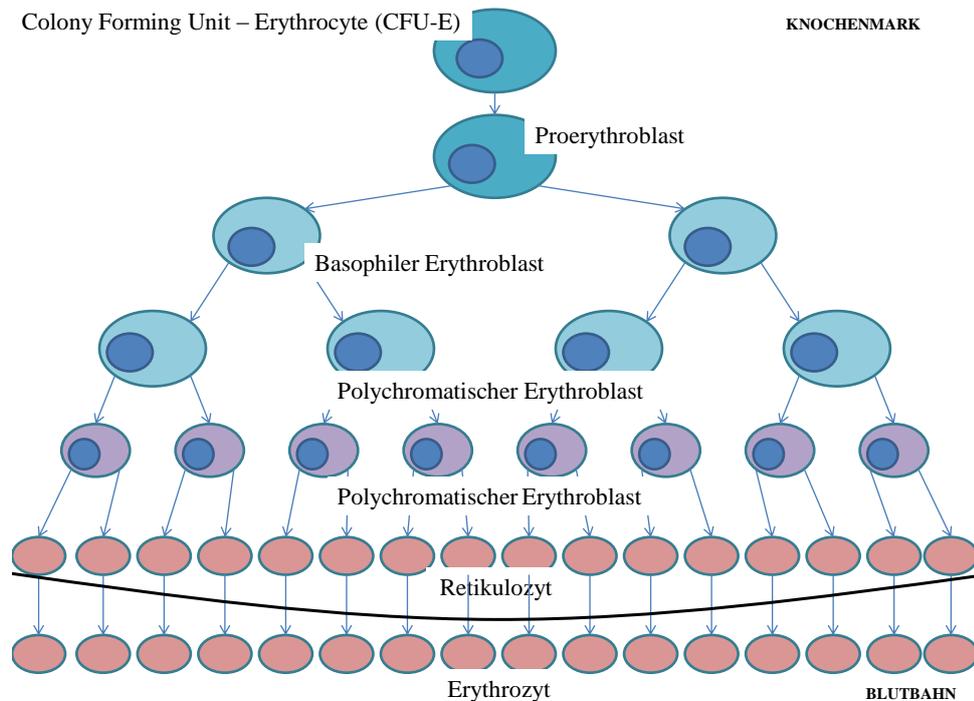


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Erythropese [2, 3]

1.1.2 Hämoglobin und Eisen

Die Hauptfunktion der Erythrozyten ist der Sauerstofftransport. Sauerstoff wird durch das Molekül Hämoglobin aufgenommen und gebunden. Hämoglobin ist somit das zentrale Molekül für den Sauerstofftransport. Es ist ein tetrameres Molekül, bestehend aus zwei Alpha- und zwei Beta-Untereinheiten. Ein Hämoglobinmolekül enthält je Untereinheit eine Hämgruppe. Jedes Häm hat ein zentrales Eisenatom [5].

Das Eisen ist form- und funktionsgebend für das Häm und somit auch für den Erythrozyten. Es bindet den Sauerstoff und ist daher unabdingbar für die Funktion des Hämoglobins, den Sauerstofftransport. Zu viel Eisen im menschlichen Körper wirkt toxisch, die Eisenkonzentration muss daher gut reguliert werden. Ein wichtiger Faktor für die Eisenhomöostase ist das Hepcidin [4, 6]. Es wird in der Leber produziert und hemmt die Eisenaufnahme aus dem Dünndarm sowie die Freisetzung aus dem retikulohistozytären System. Bei hohem Eisengehalt in der Leber, welche als Eisenspeicher dient, wird Hepcidin hoch reguliert, um die weitere Aufnahme und Freisetzung von Eisen zu verhindern. Zielstruktur des Hepcidin ist das Ferroportin, welches zum einen Eisen aus dem Enterozyten in das Portalblut schleust und zum anderen in der Membran der Makrophagen des retikulohistozytären Systems sitzt. Hepcidin bindet an Ferroportin und hemmt

somit die Freisetzung des Eisens in das Plasma. Eisen wird vermehrt als Ferritin im Enterozyten gespeichert, die Bindung am Transferrin im Plasma wird reduziert. In das Plasma freigesetztes Eisen wird an Transferrin gebunden, zum Knochenmark transportiert, dort über Transferrinrezeptoren aufgenommen und für die Hämoglobinsynthese verwendet. Die Expression der Transferrinrezeptoren in der Zellmembran der erythrozytären Vorläuferzellen können abhängig vom Eisengehalt im Plasma hoch und runter reguliert werden [4, 6].

1.1.3 Sauerstoffbindung

Das Eisen im Häm kann, wie einleitend bereits erwähnt, Sauerstoff in den Lungenkapillaren reversibel binden, um es im Gewebe, in dem Sauerstoff verbraucht wird, wieder abzugeben. Jedes Hämoglobinmolekül kann also vier Sauerstoffmoleküle binden. Dieser Prozess wird als Oxygenierung bezeichnet [5]. Ein Gramm Hämoglobin kann bei vollständiger Sättigung 1,34 ml Sauerstoff binden (= Hüfner-Zahl). Das im arteriellen Blut vorhandene Hämoglobin ist im Normalfall zu 97 - 99% mit Sauerstoff gesättigt [7].

Die Bindung und Abgabe der Sauerstoffmoleküle ist abhängig vom Sauerstoffpartialdruck der Umgebung. Je höher der Partialdruck, desto eher erfolgt eine Bindung am Hämoglobin. Die Sauerstoffbindungskurve folgt einem sigmoiden Verlauf. Dieser sigmoide Verlauf ist auf den kooperativen Effekt zurückzuführen. Je mehr Sauerstoffmoleküle ein Hämoglobinmolekül bereits gebunden hat, desto leichter wird die Sauerstoffbindung an den noch freien Untereinheiten [5]. Diese Bindung kann jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden und die Sauerstoffbindungskurve kann nach links oder rechts verschoben werden. Mögliche Ursachen sind Änderungen im pH-Wert, im CO₂-Partialdruck oder durch Metabolite wie das 2,3-Bisphosphoglycerat. Eine Erhöhung des CO₂-Partialdrucks, und somit eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, bezeichnet man auch als Bohr-Effekt. Dieser Effekt erklärt, wie Sauerstoff im Gewebe wieder abgegeben werden kann, er ist also wichtig für die Desoxygenierung [5]. Zu einer verbesserten Abgabe des Sauerstoffs im Gewebe führt auch die Anlagerung von 2,3-Bisphosphoglycerat an das desoxygenierte Hämoglobinmolekül. Es setzt die Sauerstoffbindungsaffinität des Hämoglobins herab. Das 2,3-Bisphosphoglycerat wird von den Erythrozyten selber gebildet, es ist ein Zwischenprodukt eines für den Erythrozyten spezifischen Umwegs in der Glykolyse [5].

1.2 Anämie

1.2.1 Definition und Klinik der Anämie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Anämie als einen Hämoglobin (Hb) $< 13\text{g/dl}$ für Männer und $<12\text{ g/dl}$ für Frauen [8]. Der Normbereich liegt für Männer zwischen 13 g/dl und 17 g/dl , für Frauen zwischen 12 g/dl und 16 g/dl [4].

Bei einer Anämie ist die Sauerstofftransportkapazität reduziert. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Versorgung des Körpers mit Sauerstoff bei einer Anämie verfügt der menschliche Organismus über Kompensationsmechanismen. Jede Anämie kann durch die Steigerung des Herzzeitvolumens, also Herzfrequenz oder Schlagvolumen, durch eine Hyperventilation sowie durch eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve vorübergehend kompensiert werden. Je nach Ursache der Anämie gibt es weitere Kompensationsmechanismen. So können zum Beispiel bei erhöhtem Erythrozytenabbau die Erythropoese um das Zehnfache gesteigert werden und bei gestörter Erythrozytensynthese die vorhandenen Erythrozyten vermehrt mit Hämoglobin beladen werden [9].

Bei fehlender oder unzureichender Kompensation einer Anämie durch den Organismus kommt es zu einer Unterversorgung der Zellen. Erste unspezifische Symptome einer Anämie sind Blässe, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Auch kann es häufig zu Kopfschmerzen kommen. Die Leistungsfähigkeit ist oft stark eingeschränkt [4, 6]. Um das Gewebe adäquat mit Sauerstoff versorgen zu können, wird die Herzfrequenz und somit das Herzminutenvolumen erhöht. Dies führt zu einer verstärkten Belastung des kardialen Apparats, welche vermehrt mit Belastungsdyspnoe einhergeht. Bleibt eine Anämie über einen längeren Zeitraum unbehandelt kann es in Folge eines permanenten Sauerstoffmangels zu einer irreversiblen tachykardieinduzierten Kardiomyopathie kommen [4, 6].

Mögliche weitere Symptome sind zum Beispiel Mundwinkelrhagaden und neurologische Störungen (Restless Legs Syndrom, leichte Erregbarkeit) bei Eisenmangelanämie oder gastrointestinale Symptome (Autoimmungastritis) und neurologisch-psychiatrische Störungen (Funikuläre Myelose) bei Folsäure- und/oder Vitamin-B12-Mangel [4].

Die weiterführende Symptomatik variiert stark, abhängig von der Ursache der Anämie [4].

1.2.2 Ursachen der Anämie

Anämien werden je nach Ursache in verschiedene Gruppen eingeteilt [4]. Störungen der erythropoetischen Stammzelle, DNS-Bildungsstörungen, Hämoglobin-Bildungsstörungen, Erythropoetinmangel sowie ein multifaktorielles Geschehen können zu einer „Anämie durch Bildungsstörung“ führen. Beispiele hierfür sind die anaplastische Anämie, das myelodysplastische Syndrom, die Eisenmangelanämie, megaloblastische Anämien durch Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure, die renale Anämie und Anämien bei chronischen Erkrankungen wie Tumoren, rheumatischen Krankheiten, Infekten und Entzündungen [4]. Eine Anämie durch gesteigerten Erythrozytenabbau kann durch einen Defekt der Erythrozyten oder durch extraerythrozytäre Faktoren hervorgerufen werden. Ursachen für eine solche Anämieform können zum einen Membran-, Enzym- oder Hämoglobindefekte sein, zum anderen aber auch Autoantikörper, Arzneimittel, Stoffwechselstörungen, physikalische oder chemische Schädigungen und Infektionskrankheiten [4]. Häufig wird eine Anämie auch durch Blutungen und somit durch Erythrozytenverlust hervorgerufen (Blutungsanämie) [4]. Eine seltenere Form ist die Anämie durch Verteilungsstörungen bei sogenanntem „Pooling“ der Blutzellen in einer vergrößerten Milz, bei dem sogenannten Hyperspleniesyndrom [4].

Eine andere Einteilungsform ist die Einteilung nach mittlerem korpuskulärem Volumen (MCV) und mittlerem korpuskulärem Hämoglobingehalt (MCH). Anhand dieser Parameter kann man zwischen hypochromer mikrozytärer Anämie (Eisenmangelanämie, Thalassämie), normochromer normozytärer Anämie (Blutungsanämie, hämolytische Anämie, anaplastische Anämie, renale Anämie) und hyperchromer makrozytärer Anämie (megaloblastische Anämie bei Vitamin B12- oder Folsäuremangel, medikamentös-toxische Anämie, myelodysplastisches Syndrom) unterscheiden [4].

Die häufigsten identifizierten Ursachen für eine Anämie sind Nährstoffmangel (Eisen, Folsäure, Vitamin B12), chronische Erkrankungen (Tumore, rheumatische Krankheiten, Infekte, Entzündungen usw.), Blutungen, Hämoglobinopathien (Thalassämie, Sichelzellerkrankung usw.) und Nierenerkrankungen [4, 10-12].

Wie bereits erläutert, spielt Eisen eine essentielle Rolle in der Formgebung und Funktion der Erythrozyten und ist als zentrales Atom im Hämoglobin für den Sauerstofftransport unabdingbar. So kann durch einen Eisenmangel eine Anämie entstehen, wobei ein funktioneller Eisenmangel von einem absoluten Eisenmangel abgegrenzt werden muss [4, 6].

Mögliche Ursachen für eine Eisenmangelanämie sind eine mangelhafte Eisenzufuhr, eine mangelhafte Eisenresorption, ein gesteigerter Eisenbedarf oder vermehrte Eisenverluste (insbesondere durch Blutungen) [4].

Bei einem funktionellen Eisenmangel ist die Gesamteisenkonzentration im Körper normwertig, es steht jedoch im Knochenmark selber nicht ausreichend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung [4, 6]. Ein funktioneller Eisenmangel entsteht unter anderem durch eine chronische Entzündung, denn neben hohen Eisenwerten im Hepatozyten führen auch inflammatorische Zytokine bei chronischen Entzündungen zu einer erhöhten Hcpidinexpression und Ferritinsynthese. Insbesondere die Aufnahme von Eisen aus dem Darm wird gehemmt, die Speicherung von Eisen in den Makrophagen des retikulohistozytären Systems wird begünstigt. Dies führt zu einem funktionellen Eisenmangel im Plasma, was wiederum die Erythropoese einschränkt. Die Zytokine sorgen zudem für eine verringerte Synthese von Erythropoetin in der Niere, was die Erythropoese zusätzlich limitiert, und für eine verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten [4, 6, 13, 14].

Die Niere kann auch direkt gestört sein und somit die Erythropoese limitieren. Dabei tritt ein Mangel an Erythropoetin besonders häufig bei Niereninsuffizienz auf. Die Niereninsuffizienz ist die Hauptursache für eine renale Anämie [4, 6].

Bei einem physiologischen Erythropoetin-Regelkreislauf weisen die Zellen der Erythropoese eine hohe Teilungsaktivität auf. Auf Grund dieser hohen Teilungsaktivität reagieren die Zellen sehr empfindlich auf den Mangel von Kofaktoren der Pyrimidin- und Purinsynthese [4, 5]. Von besonderer Bedeutung für die Erythropoese sind Vitamin B12 und Folsäure. Bei einem Mangel eines oder beider Faktoren läuft die Erythropoese verlangsamt ab, während die Hämoglobinsynthese in normaler Geschwindigkeit weiterläuft. Als Resultat werden die Erythrozyten mit Hämoglobin überfüllt, sie werden megaloblastär und hyperchrom und sind in ihrer Funktionalität eingeschränkt [15].

Mögliche Ursachen für einen Vitamin B12-Mangel können eine mangelhafte Zufuhr, ein Malabsorptionssyndrom sowie die Einnahme bestimmter Medikamente sein. Auch ein Mangel an Intrinsic-Faktor, welcher im Magen freigesetzt und für die Aufnahme des Vitamin B12 aus dem Darm benötigt wird, sollte als Ursache in Betracht gezogen werden [4]. Folsäuremangel kann ebenfalls auf eine mangelhafte Zufuhr zurückzuführen sein. Des Weiteren könnten ein

erhöhter Bedarf, ein Malabsorptionssyndrom oder bestimmte Medikamente ursächlich sein [4, 15].

Abzugrenzen von den erworbenen Anämien sind angeborene Formen der Anämie. Hämoglobinopathien sind Fehlbildungen des Hämoglobins aufgrund genetischer Defekte. In der Regel ist im Vergleich zum normalen Hämoglobin nur eine Aminosäure ausgetauscht, selten kommt es zur Fehlbildung ganzer Untereinheiten. Hämoglobinopathien können zu Formveränderungen und Funktionseinschränkungen des Hämoglobins und der Erythrozyten führen. Die häufigsten klinisch relevanten Hämoglobinopathien umfassen die Sichelzellerkrankheit und die Thalassämie [4, 5].

1.2.3 Häufigkeit der Anämie

Zufolge einer WHO-Studie (1993 - 2005) leidet etwa ein Viertel aller Menschen weltweit an einer Anämie [16]. Am häufigsten betroffen sind Kinder im Vorschulalter mit 47,4% sowie schwangere Frauen mit 41,8%. Auch unter den nicht schwangeren Frauen liegt die Prävalenz einer Anämie bei 30,2%, bei Menschen > 65 Jahre bei 23,9%. In Deutschland sind laut WHO-Studie 7,8% der Kinder im Vorschulalter sowie 12,3% der schwangeren und nicht schwangeren Frauen betroffen [16]. Eisele, L., et al. untersuchten 4814 in Deutschland lebende Männer und Frauen zwischen 45 und 75 Jahren auf eine Anämie. Die allgemeine Prävalenz einer Anämie liegt bei 3,8%. In der Gruppe der 45 bis 55-Jährigen sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer, diese Differenz schwindet in den höheren Altersklassen. 4,3% der 65- bis 75-Jährigen sind von einer Anämie betroffen [11]. Aus einer amerikanischen Studie geht hervor, dass die Prävalenz einer Anämie in Pflegeheimen im Durchschnitt bei 48% liegt [17].

1.3 Problematik präoperative Anämie und operative Eingriffe

Unter chirurgischen Patienten ist die Prävalenz einer präoperativen Anämie deutlich höher als in der allgemeinen Bevölkerung, sie liegt bei 12,8 – 53,6 % [18-24]. Dieses überdurchschnittliche Auftreten einer präoperativen Anämie bei chirurgischen Patienten lässt sich insbesondere durch das in der Regel hohe Alter der Patienten erklären. Das durchschnittliche Alter von Patienten mit Kolon- und Rektumoperationen liegt bei über 60 Jahre, wobei die präoperativ anämischen Patienten älter sind als nicht anämische Patienten [19]. Auch bei Hüft-, Knie- und Wirbelsäulenoperationen liegt das Durchschnittsalter bei 60 Jahren [18], bei peripheren gefäßchirurgischen Eingriffen sogar bei 69 Jahren [20]. Mit dem hohen Alter treten zudem unter

anderem zunehmend onkologische und renale Erkrankungen auf, welche ihrerseits ebenfalls eine Anämie begünstigen [25-28]. Auch eine Mangelernährung mit Vitamin B12 oder Folsäure-Mangel ist häufig [29]. Ein präoperativer Krankenhausaufenthalt kann ebenfalls eine präoperative Anämie begünstigen [30].

Es gibt zunehmend Evidenz, dass eine präoperative Anämie bei nicht kardiochirurgischen Patienten mit einer erhöhten Mortalität sowie Morbidität assoziiert ist ($p < 0,01$ bis $p < 0,0001$) [18, 21, 22, 31]. Im Allgemeinen sind negative Einflüsse einer präoperativen Anämie auf die postoperative kardiale, respiratorische, zerebrale sowie renale Funktion beschrieben. Zudem kommt es in dieser Gruppe vermehrt zu Sepsis, Wundinfektionen und thromboembolischen Ereignissen [31]. So haben präoperativ anämische Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko nach Hüft- und Kolonoperationen eine Pneumonie zu erleiden ($p \leq 0,05$) [22]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Rate an kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt, Linksherzversagen und plötzlicher Herztod nach peripheren Gefäßchirurgischen Eingriffen in der präoperativ anämischen Patientengruppe deutlich erhöht ist [20].

1.4 Spezielle Problematik präoperative Anämie und Herzchirurgie

Die Prävalenz einer präoperativen Anämie bei kardiochirurgischen Patienten liegt bei 16% bis 54,4% [32-39]. Eine präoperative Anämie tritt somit auch in der Herzchirurgie überdurchschnittlich häufig auf. Es ist daher essentiell zu überprüfen, inwiefern Anämie per se ein unabhängiger Risikofaktor für ein negatives Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen ist.

Im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen wurde eine präoperative Anämie bereits in mehreren Studien als individueller Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität identifiziert. Im Rahmen dieser Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine präoperative Anämie das postoperative Auftreten von neurologischen Komplikationen [40, 41], akutem Nierenversagen [42-45] und Dekubitus [46] fördert.

Präoperativ anämische Patienten verbleiben mit $73,29 \pm 7,61$ Stunden (Hb 10 - 11,99 g/dl) beziehungsweise $121,16 \pm 31,27$ Stunden (Hb < 10 g/dl) postoperativ deutlich länger auf der Intensivstation als nicht anämische Patienten (Hb ≥ 12 g/dl) mit $44,63 \pm 0,63$ Stunden ($p < 0,001$) und mit $19,70 \pm 11,76$ Tagen (Hb 10 - 11,99 g/dl). Die Krankenhausverweildauer ist in der präoperativ anämischen Gruppe mit $19,70 \pm 11,76$ Tagen (Hb 10 - 11,9 g/dl)

beziehungsweise $21,42 \pm 13,67$ Tagen ($Hb < 10$ g/dl) ebenfalls signifikant länger als in der nicht anämischen Gruppe mit $16,21 \pm 8,59$ Tage ($p < 0,001$) [47]. Weiterhin gib es bereits Hinweise, dass präoperativ anämische herzchirurgische Patienten ein erhöhtes Risiko haben, postoperativ frühzeitig zu versterben [48, 49]. Scarscia et al. erkannten, dass präoperativ anämische Patienten nach einer kardialen Operation signifikant häufiger während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus versterben. Die präoperative Anämie wurde als eigenständiger Risikofaktor identifiziert. Die Krankenhausmortalität wurde für moderat bis schwer anämische Patienten ($Hb < 11$ g/dl) mit 15,7% bereits als signifikant höher beschrieben als für leicht anämische Patienten ($Hb 11 - 11,9$ g/dl für Frauen, $11 - 12,9$ g/dl für Männer) mit einer Mortalitätsrate von 7,7% [50]. Joshi et al. konnten hingegen zwar einen Einfluss der präoperativen Anämie auf die Krankenhausmortalität erfassen, sie stellten jedoch keinen Unterschied zwischen leicht anämischen Patienten und moderat anämischen Patienten fest. In ihrer Studie waren zudem nur 6 Patienten mit einer schweren Anämie eingeschlossen, so dass keine adäquate Aussage zum Einfluss des Schweregrades der Anämie auf das postoperative Outcome getroffen werden konnte [51]. Matsuda et al. und von Straten et al. konnten die präoperative Anämie nicht als eigenständigen Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität identifizieren [37, 52]. Keine dieser Studien berücksichtigt jedoch den Einfluss der Gabe von EK-Transfusionen in ihrer multivariaten Analyse.

Eine erhöhte Langzeitmortalität (Tod nach > 30 Tagen nach Operation) konnte für einen $Hb < 11$ g/dl für Frauen und < 12 g/dl für Männer festgestellt werden [36, 37]. Shirzad et al. zufolge ist eine präoperative Anämie ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitmortalität, zudem erkannten sie, dass das postoperative Outcome mit zunehmendem Schweregrad der präoperativen Anämie schlechter wird [47].

Der Einfluss einer schweren Anämie mit einem $Hb < 10$ g/dl auf die Krankenhausmortalität und die Langzeitmortalität ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

1.5 Therapie der präoperativen Anämie

Im Rahmen des Patient Blood Management Konzeptes wurden einige Strategien zur Therapie einer präoperativen Anämie formuliert. Die Grundlagen des Patient Blood Management Konzeptes basiert auf drei Säulen (optimierte Erythropoese, Minimierung von Blutverlust und Optimierung der Anämietoleranz). Ziel des Patient Blood Managements ist die Reduktion von intraoperativen EK-Transfusionen [53, 54].

Die Therapie einer präoperativen Anämie ist immer abhängig von der Ursache der Anämie [4]. Weiterhin spielt die Dringlichkeit der Therapie eine entscheidende Rolle in der Wahl des Therapieregimes. Je dringlicher die Korrektur des Hb, desto schneller muss die gewählte Therapieform wirken. Die wohl schnellste Therapie ist die symptomatische Therapie mit EK. Die ursächliche Therapie der Anämie nimmt in der Regel mehr Zeit in Anspruch [4, 55, 56].

Folsäuremangel und Vitamin-B12-Mangel und somit auch eine sich daraus ergebende präoperative Anämie kann durch die Supplementation der Nährstoffe langfristig behoben werden [57].

Für Patienten mit Eisenmangelanämie ist die Behandlung der präoperativen Anämie mit oralen oder intravenösen Eisensupplementationen ein Ansatz. Der Effekt dieser Therapie ist jedoch umstritten. Hinzu kommt, dass für die Subgruppe der kardiochirurgischen Patienten bisher nur wenige Daten zur Verfügung stehen [57-63].

Für Patienten mit einer präoperativen Anämie aufgrund chronischer Erkrankung oder renaler Insuffizienz müssen andere Therapieansätze gewählt werden [13, 63]. Bereits 1993 erkannten Konishi et al., dass eine präoperative Anämie durch die Gabe von das Erythrozytenwachstum stimulierenden Substanzen (ESA), zum Beispiel Erythropoetin (EPO), verbessert werden kann und sowohl durch den steigenden Hämoglobinwert als auch durch eine präoperative Eigenblutspende der Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentrattransfusionen (EK-Transfusionen) entgegengewirkt werden kann [64]. Heute ist es allgemein bekannt, dass ESA den Hämoglobinwert anheben und die EK-Transfusionsrate senken kann [65-68]. Es gab Diskussionen über mögliche Nebenwirkungen der ESA-Gabe, einschließlich einer erhöhten Mortalität, vermehrten thrombotischen Ereignissen und Hypertension, insbesondere bei Krebspatienten [69-72]. Diese Nebenwirkungen konnten in Bezug auf die präoperative Gabe von ESA vor elektiven kardiochirurgischen Eingriffen jedoch nicht bestätigt werden [65, 66, 70], führten jedoch zu einer verschärften Indikationsstellung für die Gabe von ESA [58].

Die kombinierte Therapie mit ESA und Eisensupplementation stellt ebenfalls eine Behandlungsoption dar, die für kardiochirurgische Patienten bisher jedoch noch nicht ausreichend untersucht wurde und deren Erfolg umstritten bleibt [63, 73, 74].

Eine autologe EK-Transfusion nach vorheriger Eigenblutspende lässt sich im präoperativen Kontext nur schwer verwirklichen, da eine bereits existierende präoperative Anämie durch den

initialen Blutverlust bei der Spende zunehmen würde. Sie ist bei präoperativ anämischen Patienten daher kontraindiziert [56].

Neue Studien zeigen, dass es weitere wichtige Faktoren in der Therapie einer Anämie zu berücksichtigen gibt. Unter anderem gibt es zunehmend Hinweise, dass die präoperative Gabe der Vitamin-D-Metaboliten 25-Hydroxyvitamin-D an Patienten mit Nährstoffmangel und 1,25-Hydroxyvitamin-D an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung einer Anämie erfolgreich entgegenwirken kann [75, 76]. Weiterhin wird seit kurzem auch die Rolle von Heparin im Eisenstoffwechsel vermehrt diskutiert und muss gegebenenfalls in der Therapie der Anämie berücksichtigt werden [77].

Die wohl wichtigste Rolle in der Therapie einer präoperativen Anämie spielt bis heute jedoch weiterhin die perioperative Gabe von allogenen EK.

In Deutschland werden allogene Erythrozytenkonzentrate (EK) aus frischem Vollblut oder maschinell mittels Zellseparatoren gewonnen. Für besondere Indikationen gibt es neben den häufig verabreichten leukozytendementierten EK in Additivlösung auch gewaschene EK, kryokonservierte EK und bestrahlte leukozytendementierte EK, welche jedoch vergleichsweise selten zum Einsatz kommen [78].

Ein EK enthält ein Volumen von 200-350 ml [7] und steigert den Hb-Wert um ca. 1 g/dl, sofern keine aktive Blutung oder ein erhöhter Erythrozytenabbau besteht [55].

EK müssen bei 4 ± 2 °C gelagert werden und auch während des Transports weiterhin ausreichend gekühlt werden. Angestochene Transfusionen müssen innerhalb von 6 Stunden transfundiert werden [78]. Während der Lagerung von EK kann es sowohl zu morphologischen als auch funktionellen Veränderungen der Erythrozyten kommen, diese Veränderungen sind jedoch teilweise reversibel. Wirksam sind lediglich funktionell und morphologisch intakte Erythrozyten. Weitere Bestandteile von EK wie Plasma oder additive Lösung sind für die Wirksamkeit von EK bedeutungslos [78].

Entsprechend der aktuellen Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten sind die Indikationen für eine EK-Transfusion vielfältig und abhängig von verschiedenen Variablen. Prinzipiell ist eine EK-Transfusion indiziert, wenn der Patient ohne Transfusion aufgrund einer anämischen Hypoxie einen gesundheitlichen Schaden erleiden würde und die Anämie nicht auf anderem Wege beherrschbar ist [78].

Die deutschen Leitlinien definieren einen Hb < 6 g/dl als Grenzwert für EK-Transfusionen, da die globale Sauerstoffversorgung bei akutem Blutverlust durch die physiologischen Kompensationsmechanismen bis zu diesem Grenzwert kompensiert werden können. Bei einem Hb zwischen 6 und 8 g/dl sollte lediglich bei Patienten mit Hinweisen auf eine anämische Hypoxie sowie bei Patienten mit besonderen kardiovaskulären und zerebralen Risikofaktoren oder eingeschränkten Kompensationsmechanismen eine EK-Transfusion erfolgen. Liegt der Hb-Wert zwischen 8 und 10 g/dl sollte lediglich bei Zeichen einer anämischen Hypoxie die Gabe von EK erfolgen. Bei einem Hb >10 g/dl ist eine EK-Gabe nicht indiziert. Die EK-Transfusionsgabe darf dementsprechend nicht alleinig von der Hb-Konzentration abhängig gemacht werden, die Berücksichtigung der Klinik und der individuellen Risikofaktoren der Patienten ist von großer Bedeutung [78].

Chronisch anämische Patienten tolerieren niedrigere Hb-Werte als Patienten mit akutem Blutverlust ohne vorbestehende Anämie. Die aktuellen Transfusionsleitlinien empfehlen jedoch eine EK-Transfusion bei Hb-Werten $< 7 - 8$ g/dl. Kommt es bei chronisch anämischen Patienten zu einem akuten Blutverlust (z.B. intraoperativ), gelten die gleichen Transfusionsindikationen wie für nicht chronisch anämische Patienten mit akutem Blutverlust [78].

Die American Association of Blood Banks (AABB) differenziert in ihren Leitlinien zwischen Patienten auf der Intensivstation und Patienten auf peripheren Stationen [79]. Sie empfiehlt bei hämodynamisch stabilen Patienten auf der Intensivstation eine EK-Transfusion ab einem Hb ≤ 7 g/dl zu erwägen. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sollten auch auf einer peripheren Station bereits bei einem Hb ≤ 8 g/dl oder bei Auftreten einer anämischen Hypoxie transfundiert werden. Weiterführend vertritt die AABB die Meinung, eine Transfusion sowohl vom Hb-Wert als auch von den auftretenden Symptomen abhängig zu machen [79].

Trotz der zur Verfügung stehenden Leitlinien werden Patienten bereits häufig bei höheren Hb-Werten transfundiert [80, 81]. In einer europaweiten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten durchschnittlich bei einem intraoperative Hb-Wert von 8,1 g/dl transfundiert werden. Postoperativ wurden Patienten im Schnitt bereits bei einem Hb-Wert von 9,8 g/dl transfundiert [81]. Der häufigste von den transfundierenden Ärzten angegebene Grund für eine EK-Transfusion war eine physiologische Veränderungen (Herzfrequenzanstieg, Blutdruckabfall) und die bekannten Vorerkrankungen der Patienten. Nur 8,5% der Ärzte verwendeten ausschließlich den Hb-Wert als Transfusionstrigger [81].

Viele Krankenhäuser haben eigene Transfusionsstandards. Die individuellen Richtlinien variieren stark und beinhalten teilweise restriktive Transfusionsschemata (Hb 7 - 8 g/dl), teilweise aber auch liberale Transfusionsschemata (Hb 10 g/dl) [81-83]. Insgesamt sind die Transfusionstrigger sowohl innerhalb der einzelnen Kliniken, als auch weltweit sehr variabel. Zudem sind EK-Transfusionen stark abhängig von der Einschätzung der behandelnden Ärzte sowie vom individuellen Patienten. Ein weltweit einheitliches Transfusionsregime konnte noch nicht durchgesetzt werden [81, 83, 84].

EK-Transfusionen müssen immer blutgruppenkompatibel entsprechend des ABO-Systems verabreicht werden. Zudem sollte bei Rhesus-negativen Patienten, insbesondere bei Mädchen und bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Männern, auf eine Rhesus-Kompatibilität geachtet werden um einen Morbus Haemolyticus Neonatorum bei zukünftigem Kinderwunsch zu vermeiden [7, 78].

Tabelle 1: ABO-Blutgruppenkompatibilität bei EK-Transfusionen

Empfänger Spender	0	A	B	AB
0	X	X	X	X
A		X		X
B			X	X
AB				X

Bei der Gabe von EK besteht immer die Gefahr von hämolytischen Transfusionszwischenfällen aufgrund einer ABO-Inkompatibilität. Ursächlich ist in > 80% der Fälle ein fehlender Bed-Side-Test beziehungsweise eine Verwechslung von Blutprodukten. Bei einem Transfusionszwischenfall kann es zu allergischen Reaktionen mit Urtikaria, Fieber, Tachykardie, Blutdruckabfall und Tachypnoe kommen, in schweren Fällen kann das Vollbild eines anaphylaktischen Schocks erreicht werden mit vollständigem Kreislaufzusammenbruch [7, 78, 85].

Obwohl in den letzten Jahrzehnten viel für die Sicherheit von Blutprodukten erreicht werden konnte, besteht weiterhin die Gefahr der Übertragung von neu auftretenden oder noch nicht entdeckten Viren, Bakterien, Parasiten und Prionen. [86, 87]

EK-Transfusionen an sich werden bereits seit längerem mit vermehrten postoperativen Infektionen (OR 3,73; CI 2,32 - 5,07) sowie postoperativen ischämischen Ereignissen wie Schlaganfall, Niereninfarkt und Myokardinfarkt (OR 4,05; CI 2,63 - 5,70) [88] und einer erhöhten Patientenrate mit schwerem akuten postoperativen Nierenversagen (OR 1,08; CI 1,03 - 1,13) [44, 89] in Verbindung gebracht. Weiterhin verweilen nicht transfundierte Patienten kürzer auf der Intensivstation (HR 0,69; CI 0,65 - 0,72) und im Krankenhaus (HR 0,63; CI 0,60 - 0,67) als transfundierte Patienten [88]. EK-Transfusionen sind außerdem mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität (HR 6,69; CI 3,66 - 15,1; $p < 0,001$) [88, 90] und einer erhöhten Langzeitmortalität ($p < 0,001$ - $p < 0,0001$) [90, 91] assoziiert.

Es wurde weiterhin berichtet, dass das kombinierte Auftreten von präoperativer Anämie und Transfusion bei kardiochirurgischen Patienten die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen akuten Nierenversagens deutlich erhöht (Risk-adjusted relative risk 1,9; CI 1,4 - 2,5) [92]. Ranucci et al. stellte fest, dass sowohl eine präoperative Anämie als auch EK-Transfusionen die 30-Tage-Mortalität erhöhen. Zudem erkannten sie, dass das Risiko präoperativ leicht anämischer Patienten, die Transfusionen erhielten, innerhalb von 30 Tagen nach einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben, das Risiko der präoperativ nicht anämischen Patienten, die ebenfalls transfundiert wurden, signifikant überschreitet (OR 2,916; CI 2,239 - 3,796; $p < 0,001$). Welcher Faktor hierbei jedoch den gravierendsten Einfluss hat und welche Rolle der Schweregrad einer Anämie spielt, wurde nicht eruiert [93].

Engoren et al. erkannten sowohl die präoperative Anämie als auch EK-Transfusionen als eigenständige Risikofaktoren für eine gesteigerte Langzeitmortalität. Zudem stellten sie fest, dass die Interaktion von Anämie und EK-Transfusion die Langzeitmortalität weiter steigert. Der Schweregrad der Anämie spielte hier leider keine Rolle [94]. Hung et al. zeigten ebenfalls eine erhöhte Langzeitmortalität in präoperativ anämischen Patienten und erkannten, dass die Anämie nicht der entscheidende Faktor in ihrer Untersuchung war. Unter Berücksichtigung von EK-Transfusionen in ihrer Analyse war der Einfluss der präoperativen Anämie nicht signifikant [33].

Aus internationalen Leitlinien und Studien zum Patient Blood Management lassen sich zuvor aufgeführte Strategien zu der Behandlung von prä- und intraoperativen Anämien sowie zu der Vermeidung von EK-Transfusionen entnehmen [56, 95]. Präoperativ anämische kardiochirurgische Patienten haben trotz dieser Empfehlungen ein erhöhtes Transfusionsrisiko im Vergleich zu nicht anämischen Patienten [33, 96].

Die bisherige Datenlage suggeriert, dass EK- Transfusionen, einzeln und in Kombination mit einer präoperativen Anämie, einen Einfluss auf das Ergebnis nach herzchirurgischen Eingriffen haben. Anhand der aktuellen Literatur kann jedoch keine sichere Aussage zum Einfluss einer präoperativen Anämie an sich auf das postoperative Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen getroffen werden. Weiterhin ist unklar welcher der beiden Faktoren (EK-Transfusion und präoperative Anämie) die bedeutendere Rolle spielt. Welchen Stellenwert der Schweregrad der präoperativen Anämie in diesem Zusammenhang spielt, konnte bisher ebenfalls nicht geklärt werden.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war daher, die Bedeutung einer präoperativen Anämie sowie die Bedeutung des Schweregrades einer präoperativen Anämie auf die Krankenhausmortalität, die Langzeitmortalität, die Verweildauer auf Intensivstation und die Krankenhausverweildauer nach herzchirurgischen Eingriffen zu beurteilen. Ferner wollten wir den Einfluss der intraoperativen EK-Transfusionen auf die Mortalität untersuchen. Zur Sicherung der Relevanz der untersuchten Risikofaktoren (präoperative Anämie, Schweregrade dieser Anämie und EK-Transfusionen) beabsichtigten wir, mögliche Interaktionen zwischen präoperativer Anämie, dem Schweregrad der Anämie und EK-Transfusionen zu identifizieren und ihren Effekt auf die Krankenhausmortalität und die Langzeitmortalität zu evaluieren.

2. METHODIK

2.1 Studienendpunkte

Primäre Endpunkte der Studie waren die Krankenhausmortalität, definiert als Tod jeglicher Ursache nach einer kardiochirurgischen Operation vor Entlassung aus dem Krankenhaus, und Langzeitmortalität, definiert als Tod jeglicher Ursache innerhalb von drei Jahren nach der Operation und nach der Entlassung aus dem Krankenhaus.

Die Langzeitmortalität konnte für alle in Berlin gemeldeten Patienten mithilfe von Informationen aus dem Melderegister des Einwohnermeldeamts erhoben werden. Für die Abfrage der Langzeitmortalität lag eine Vereinbarung des behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité und des Justizariats der Charité vor.

Sekundäre Endpunkte waren die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus.

2.2 Definitionen

Unter dem Begriff kardiochirurgische Operationen fassten wir alle geplanten und notfallmäßigen Koronararterien-Bypass-Operationen (CABG), Herzklappenoperationen sowie Kombinationen aus diesen beiden Operationen zusammen.

In Anlehnung an die WHO-Klassifikation einer Anämie [8] wurden weibliche Patienten mit einem Hb < 12 g/dl und männliche Patienten mit einem Hb <13 g/dl als anämisch klassifiziert. Die anämischen Patienten wurden weiterhin unterteilt in die Untergruppen „leichte Anämie“ und „schwere Anämie“. Der Gruppe „leichte Anämie“ wurden alle weiblichen Patienten mit einem Hb > 10 und < 12 g/dl und alle männlichen Patienten mit einem Hb > 10 und < 13 g/dl zugeteilt. Alle Patienten mit einem Hb ≤ 10 g/dl wurden der Gruppe „schwere Anämie“ zugeordnet (Tabelle 2). Die Zuordnung erfolgte anhand des letzten verfügbaren präoperativen Hb [47, 97], der Begriff Anämie bezieht sich demnach immer auf eine präoperative Anämie.

Tabelle 2: Einteilung der Anämie

Anämie-Gruppe	Hämoglobin-Werte in g/dl	
	Männer	Frauen
Keine Anämie	≥ 13	≥ 12
Leichte Anämie	> 10 < 13	> 10 < 12
Schwere Anämie	≤10	≤ 10

Als Transfusionen definierten wir lediglich intraoperative EK-Transfusionen, da diese eine präoperative Anämie und eine Anämie durch Hämodilatation ausgleichen. Über die prä- und postoperativen EK-Transfusionen standen uns keine elektronischen Daten zur Verfügung. Patienten, die ausschließlich gefrorenes Frischplasma oder Thrombozyten-Transfusionen erhielten, jedoch keine EK-Transfusionen, galten nicht als transfundiert. Autologe EK-Transfusionen und postoperative EK-Transfusionen wurden nicht berücksichtigt. Die Anzahl der EK-Transfusionen wurde registriert, in der statistischen Analyse wurde die Gabe von EK-Transfusionen jedoch nur als binäre Variable (Transfusion: ja oder nein) berücksichtigt, die Anzahl der EK-Transfusionen wurde vernachlässigt. Grund dafür war die Annahme, dass die Anzahl der transfundierten EK relativ homogen sein wird, sowie die Annahme, dass bereits ein oder zwei EK schädlich sind [98].

Zur Identifikation von möglichen Zusammenhängen zwischen einer präoperativen Anämie, dem Schweregrad dieser Anämie und der Gabe von Transfusionen auf das Ergebnis nach herzchirurgischen Eingriffen unterteilten wir sechs Gruppen, welche gemeinsam alle möglichen

Kombinationen repräsentieren: (1) Keine Anämie/ Keine Transfusion, (2) Keine Anämie/ Transfusion, (3) Leichte Anämie/ Keine Transfusion, (4) Leichte Anämie/ Transfusion, (5) Schwere Anämie/ Keine Transfusion, (6) Schwere Anämie/ Transfusion.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Ursprung der Daten

Unsere Kohortenstudie ist eine retrospektive Datenauswertung aller herzchirurgischen Patienten der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Campus Charité Mitte (CCM)) aus den Jahren 2006 bis 2011.

Zur Datenauswertung nutzen wir digital vorliegende anästhesiologische Prämedikationsprotokolle (eingescannte Protokolle mit teils automatisch auswertbaren Komponenten wie zum Beispiel Dringlichkeit der OP und teils Freitextkomponenten wie zum Beispiel Hausmedikation) aus der Medlinq-Datenbank (Medlinq Softwaresysteme GmbH, Hamburg, Deutschland), Operationsprotokolle der Kardiotechniker, digital vorliegende Protokolle der Aufenthalte auf der Intensivstation aus dem an der Charité verwendeten COPRA-System (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) und klinische Informationen (Diagnosen, Prozeduren, Bewegungen) aus dem SAP-Programm der Charité (SAP AG, Walldorf, Deutschland).

Alle Daten wurden mit der Zustimmung der behördlichen Datenschutzbeauftragten und der Ethikkommission der Charité erhoben (Referenznummer: EA1/034/13). Zur Evaluation der Langzeitmortalität wurden alle Patienten lediglich über einen Zeitraum von drei Jahren beobachtet und am Ende des Beobachtungszeitraumes rechtszensiert. Patienten, deren Werdegang nicht verfolgt werden konnte, wurden ebenfalls rechtszensiert.

2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahre, welche im Zeitraum 2006 bis 2011 an der Charité am Campus Mitte eine kardiochirurgische Operation erhielten.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, für die kein präoperativer Hämoglobinwert oder keine Informationen über die intraoperative Gabe von EK-Transfusionen vorlagen.

2.3.3 Operationsvorgang und anästhesiologisches Management

Der kardiopulmonale Bypass und die Anästhesie wurden entsprechend der in der Abteilung geltenden Operationsstandards durchgeführt [99]. Die Patienten wurden präoperativ evaluiert (Labor, EKG, Röntgen-Thorax, gegebenenfalls Lungenfunktionstestung, gegebenenfalls Echokardiografie, gegebenenfalls extrakranielle Dopplersonografie). Für jede Operation wurden präoperativ Blutkonserven bereitgestellt. Die Menge und Art der Blutkonserven (EK, Fresh Frozen Plasma, Thrombozytenkonzentrat) wurde durch die Art der Operation bestimmt [99]. Jeder Patient wurde prä- beziehungsweise intraoperativ mit einem arteriellen Zugang, vorzugsweise in der Arteria radialis, einem zentralen Venenkatheter und einem Blasenkatheter versorgt. Es erfolgte standardmäßig eine Intubationsnarkose sowie ein umfangreiches kardiopulmonales Monitoring. Die Narkose wurde zunächst als balancierte Anästhesie durchgeführt (Sufentanil und Sevofluran), nach Anschluss der Herz-Lungen-Maschine wurde die Narkose mittels kontinuierlicher Propofolgabe fortgesetzt und die Beatmung vorübergehend eingestellt. Die Überwachung und Steuerung des Gasaustausches, des Kreislaufs und der metabolischen Parameter erfolgte durch den Kardiotechniker in enger Abstimmung mit dem Anästhesisten [99]. Der Abgang von der Herz-Lungen-Maschine erfolgte ebenfalls in enger Kooperation von Kardiotechniker, Operateur und Anästhesist. Voraussetzung für eine Beendigung der Herz-Lungen-Maschine waren Normothermie, erneute Beatmung über den Respirator, die kontinuierliche Zufuhr benötigter kreislaufwirksamer Substanzen, ein ausreichender Volumenstatus sowie ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt [99]. Die extrakorporale Zirkulation wurde stets unter Vollheparinisierung durchgeführt. Nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine erfolgte die antagonistische Gabe von Protamin [99].

Nach der Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt, wo sie bei hämodynamischer Stabilität, vernachlässigbarer Thoraxdrainage (< 100 ml/h) und stabiler Lungenfunktion (arterielle Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$ mit inspiratorischer Sauerstofffraktion $\leq 35\%$) extubiert werden konnten [100]. Die hämodynamische Stabilität wurde entsprechend der Deutschen S3 Leitlinien [101] definiert und kontrolliert.

2.3.4 Klinische Daten

Zur genauen Darstellung der Studienpopulation und zur Identifizierung möglicher Störgrößen trugen wir spezifische Patientencharakteristika aus den zuvor genannten Datenbanken zusammen.

Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Art (CABG, Klappenoperation, kombinierte Operation) und Dauer der Operation, Dauer der Anästhesie, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, Priorität der Operation (geplant, dringend, notfallmäßig), präoperativer Hämoglobinwert, intraoperative EK-Transfusionen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurden aus den entsprechenden Protokollen und Datensammlungen extrahiert. Anhand der ICD-10 Kodierung [102] entnahmen wir weitere spezifische Vorerkrankungen (Koronare Herzkrankheit (KHK), Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern (VHF) und Niereninsuffizienz) aus den Patientendatenbanken (Tabelle 3). Niereninsuffizienz definierten wir als präoperatives Serumkreatinin > 1,7 mg/dl [97]. Des Weiteren wurden der ACEF-Score (Age Creatinine Ejection Fraction Score) [103] als perioperativer Risikoscore, sowie der APACHE II Score (Acute Physiology Score, Age Points, Chronic Health Evaluation) [104] und das TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System 28) [105] als postoperative Risikoscores zur besseren Identifikation des Mortalitätsrisikos herangezogen.

Tabelle 3: Vorerkrankungen mit ICD-10 Kodierungen [102]

Vorerkrankung	ICD-10 Kodierung
Koronare Herzkrankheit	I25
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, I27.8, I27.9, J68.4, J70.1, J70.3
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14
Hyperlipidämie	E78
periphere arterielle Verschlusskrankheit	I70, I71, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Vorhofflimmern	I48.1
Niereninsuffizienz	N18

2.3.5 Risikoscores

Der EuroSCORE ist ein perioperativer Risikoscore für kardiochirurgische Eingriffe, welcher patientenbezogene Faktoren wie Alter > 60 Jahre, weibliches Geschlecht, chronische Lungenerkrankungen, vorangegangene herzchirurgische Eingriffe, Serum-Kreatinin, instabile Angina Pectoris, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, kürzlich überstandener Myokardinfarkt und Art der Operation einbezieht. Anhand dieser Parameter kann das perioperative Mortalitätsrisiko kardiochirurgischer Patienten berechnet werden [106]. Der EuroSCORE konnte in dieser Arbeit nicht verwendet werden, da nicht alle relevanten Daten elektronisch zur Verfügung standen.

Der ACEF Score umfasst die Parameter Alter, Serumkreatinin und LVEF. Dieser Score beschreibt im Vergleich zu anderen perioperativen Risikoscores (z.B. EuroSCORE [106], Cleveland Clinic Score [107], Northern New England Score [108]) mit wenigen Parametern das perioperative Mortalitätsrisiko kardiochirurgischer Patienten. Seine Vorhersagegenauigkeit entspricht denen der umfangreicheren Scores, teilweise erwies sich der ACEF Score sogar als aussagekräftiger [103].

Der APACHE II Score wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Er setzt sich aus den drei folgenden Scores zusammen: Acute Physiology Score, Age Points und Chronic Health Evaluation. Im Acute Physiology Score werden Vitalparameter (rektale Temperatur, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung), Blutwerte (pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten) und die Glasgow Coma Scale berücksichtigt. Falls ein Parameter in der vorgegebenen Zeit mehrmals erhoben wurde, wird der schlechteste erhobene Wert in der Rechnung bedacht. Für jedes Alter gibt es im Age Points eine bestimmte Punktzahl. Die Chronic Health Evaluation bezieht die Immunkompetenz und die Organfunktion vor dem Aufenthalt auf der Intensivstation mit ein. Insgesamt können maximal 71 Punkte erreicht werden. Je größer die Punktzahl, desto höher ist die Mortalität [104].

Der TISS 28 ist eine vereinfachte, aber bezüglich der Aussagekraft identische [105, 109] Form des TISS 76 [110] und beschreibt den Pflegeaufwand eines Patienten auf der Intensivstation. Der Score wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Berücksichtigt werden grundlegende pflegerische Aktivitäten (z.B. stündliche Vitalparametermessung, Laborabnahme, Medikamentengabe), Beatmungsbetreuung (z.B. mechanische Ventilation, Pflege von endotrachealem Tubus), Herz-Kreislauf-Betreuung (z.B. Gabe vasoaktiver Medikamente, arterieller Katheter, zentralvenöser Katheter), Nierenbetreuung (z.B. Dialyse, Urinbilanzierung), Neurologische Betreuung (Messung des intrakraniellen Drucks), metabolische Betreuung (z.B. enterale Ernährung, Behandlung von komplizierten pH-Verschiebungen) und spezifische Interventionen (z.B. Naso- oder Oropharyngealtubus, Kardioversion). Durch die Erhebung des Scores kann die Anzahl der benötigten Pflegekräfte und die Zuteilung der Pflegekräfte auf der Intensivstation besser berechnet werden. Außerdem trifft der Score eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung eines Patienten. Je höher der TISS 28, desto pflegebedürftiger und kränker ist der Patient [105, 109].

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe des R Project of Statistical Computing 3.0.1 durchgeführt [111].

Als statistisch signifikant sahen wir alle Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ an. Der p-Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die untersuchten Daten, unter Annahme der Nullhypothese, die zu erwartenden Werte annehmen. Je kleiner der p-Wert, desto eher sprechen die Daten für die Alternativhypothese und gegen die Nullhypothese [112, 113].

Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Daten auf eine Normalverteilung hin überprüft. Hierzu wurden in einer Reihe von Rechenschritten für verschiedene Punkte jeweilige konkrete Abweichungen ermittelt. Die größte ermittelte Abweichung wurde mit einer Tafel des Kolmogorov-Smirnov-Tests verglichen. Lag die Abweichung außerhalb des vorgegebenen Bereichs, wurde die Annahme einer Normalverteilung abgelehnt [114]. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt, Daten, bei denen eine Normalverteilung ausgeschlossen wurde, als Median \pm Interquartilbereich (IQR). Für numerische (qualitative) Daten wurde die Darstellung in Prozent gewählt [113, 115].

Zur Identifizierung von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen (alle/ nicht anämisch/ anämisch beziehungsweise nicht anämisch/ leicht anämisch/ schwer anämisch) wurde für jede Variable ein entsprechender Test durchgeführt. Zum Vergleich zwischen den drei Gruppen zogen wir den nicht parametrischen Kruskal-Wallis-Test herbei [116]. Für den Paarvergleich zwischen nur zwei Gruppen wurde der ebenfalls nicht parametrische exakte Mann-Whitney-U-Test angewandt [117]. Beide Tests sind Rangsummentests, welche keine Normalverteilung verlangen. Die abhängige Variable muss jedoch mindestens ordinal skaliert sein.

Zur Durchführung der Tests wurden alle Daten einer Variablen aus allen zu untersuchenden Gruppen der Größe nach in einer Reihe aufgestellt (z.B. Alter: von jung nach alt) und erhielten entsprechend ihrer Position in der Reihe einen Rang (z.B. bei 100 Patienten werden die Ränge 1 - 100 vergeben). Waren Ränge mit identischen Daten besetzt (z.B. 3 Patienten sind 50 Jahre alt und liegen damit auf Rang 12,13 und 14) wurde der Mittelwert der Ränge gebildet (für das Beispiel wäre das 13). Die Ränge aller Daten einer Gruppe wurden zu einer Rangsumme addiert. Mithilfe der Rangsumme erfolgte die Berechnung einer Teststatistik, welche mit einer durch die

Stichprobengröße vorgegeben Testverteilung verglichen wurde und somit auf Signifikanz überprüft wurde. Unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander, lag der errechnete p-Wert $< 0,05$ [116-119].

Für nominal skalierte Daten wurde der Chi-Quadrat-Test [120] verwendet. Als Grundlage der Rechnung wurde eine Kontingenztabelle erstellt. Die beiden zu untersuchenden Variablen (z.B. COPD und Anämie) wurden auf Zeile und Spalte verteilt.

Tabelle 4: Kontingenztabelle

	Anämie: ja	Anämie: nein	Σ
COPD: ja	a	b	a+b
COPD: nein	c	d	c+d
Σ	a+c	b+d	N = a+b+c+d

Weiterhin definierten wir eine Nullhypothese, welche besagte, dass die untersuchten Variablen unabhängig voneinander sind (z.B. Anämie und COPD treten unabhängig voneinander auf). Für jede Zelle wurde aus erwarteter und beobachteter Häufigkeit ein Chi-Quadrat-Wert errechnet. Der erwartete Wert ließ sich hierbei aus den beobachteten Werten berechnen. Alle erhaltenen Chi-Quadrat-Werte wurden anschließend zu einem endgültigen Chi-Quadrat-Wert addiert. Anschließend wurde untersucht, wie wahrscheinlich es ist, den errechneten Chi-Quadrat-Wert oder noch extremere Werte zu erhalten. Lag der errechnete p-Wert hierbei $< 0,05$, wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese (z.B. COPD und Anämie treten nicht unabhängig voneinander auf) angenommen [120, 121].

Zur Feststellung von statistisch signifikanten Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit und somit auch auf die Krankenhausmortalität und die Langzeitmortalität wurde mittels einer Cox-Regression eine multivariate Analyse durchgeführt [122, 123]. Es wurden folgende präoperative Variablen als unabhängige Variablen in die Analyse einbezogen: Alter, Geschlecht, BMI, Art der Operation, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, Priorität der Operation, ACEF-Score [103], COPD, KHK, Diabetes mellitus, VHF, pAVK, LVEF $< 35\%$ und Niereninsuffizienz gemessen an einem präoperativen Serumkreatinin $> 1,7$ mg/dl. Zusätzlich wurde die Gabe von perioperativen Transfusionen als binäre Variable als potentielle Störgröße in die Analyse integriert. Insgesamt wurden alle Variablen, welche als klinisch relevant erachtet wurden, in die Cox-Regression integriert.

Das Ergebnis der Cox-Regression wurde mittels Hazard Ratio dargestellt. Eine Hazardfunktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis in einer untersuchten Gruppe in einem vorgegeben Zeitintervall eintreten wird (hier: Tod im Krankenhaus, Tod innerhalb drei Jahre nach der Operation). Setzt man mehrere Hazardfunktionen zueinander in Relation und vergleicht somit mehrere Gruppen untereinander, erhält man die Hazard Ratio. Eine Hazard Ratio von eins beschreibt ein identisches Risiko zwischen einer Referenzgruppe und einer mit ihr verglichenen Gruppe für das Eintreten eines Ereignisses in einem bestimmten Zeitraum. Ist die Hazard Ratio größer als eins, hat die untersuchte Gruppe ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzgruppe, ist sie kleiner als eins, ein verringertes Risiko für das Ereignis [123, 124]. Des Weiteren wurde ein 95% Konfidenzintervall (CI) errechnet. Dieses beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig gewählter Patient aus der untersuchten Gruppe mit seiner individuellen Hazard Ratio (Vergleich der Wahrscheinlichkeit des Patienten aus Gruppe A, ein Ereignis zu erleiden, mit der Wahrscheinlichkeit der Gruppe B) in diesem Bereich liegt. Wird diese Untersuchung in einer anderen Population, die den zuvor untersuchten Gruppen gleicht, wiederholt, liegen 95% der Hazard Ratios in diesem Bereich. Je kleiner das Konfidenzintervall, desto genauer ist das Ergebnis [113, 125].

Für eine Interaktionsanalyse wurde die Cox-Regression wiederholt [122, 123]. In dieser zweiten Regressionsanalyse wurden Anämie und Transfusion durch eine verbundene Variable ersetzt, die restlichen Variablen blieben identisch. Diese verbundene Variable umfasste alle möglichen Kombinationen zwischen Anämie und Transfusion (keine Anämie/keine Transfusion, keine Anämie/ Transfusion, leichte Anämie/ keine Transfusionen, leichte Anämie/ Transfusion, schwere Anämie/ keine Transfusion, schwere Anämie/ Transfusion). Überprüft wurde, ob die Interaktion von Anämie und Transfusion einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausmortalität und die Langzeitmortalität hat. Wenn $p < 0,05$ war und somit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der verbundenen Variable Anämie und Transfusion und der Mortalität festgestellt wurde, wurde der Zusammenhang weiter untersucht. Für alle möglichen Kombinationen von Anämie und Transfusion (siehe oben) wurde eine spezifische Hazard Ratio errechnet. Als Vergleichsgruppe fungierte die Gruppe keine Anämie/ keine Transfusion.

Das Langzeitüberleben wurde mittels einer Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt. Diese schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis (hier: Überleben) bei einem Patienten innerhalb eines bestimmten Zeitraums nicht eintritt, und trifft somit indirekt eine Aussage über die Kurz- und

Langzeitmortalität. Wir sind davon ausgegangen, dass die Überlebensprognose für alle Patienten primär identisch war und über die Zeit konstant blieb. Für jedes Zeitintervall wurde die bedingte Wahrscheinlichkeit zu versterben neu berechnet. Ein Zeitintervall wurde für beendet erklärt, wenn ein Patient verstarb. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben ergab sich als Produkt der bis dahin errechneten bedingten Wahrscheinlichkeiten. Dargestellt wird dies als Kaplan-Meier-Kurve [126, 127]. Zur Testung der Überlebensraten zwischen den einzelnen Gruppen auf statistisch signifikante Abweichungen wurde der nicht parametrische Log-Rang-Test genutzt. Der Log-Rang-Test geht von der Nullhypothese „Das Ereignis Tod tritt, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit des Patienten, in einer zufälligen Reihenfolge auf“ aus. Überprüft wird dies, indem die erwarteten Todesfälle in zufälliger Reihenfolge mit den tatsächlich eingetretenen Todesfällen verglichen werden. Besteht hier eine statistische Signifikanz mit $p < 0,05$, unterscheiden sich die Gruppen und somit auch ihre Kaplan-Meier-Kurven signifikant voneinander [128-130].

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenauswahl

In den Jahren 2006 bis 2011 wurden im CCM der Charité Berlin 5389 erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) kardiochirurgisch operiert und erfüllten somit die Einschlusskriterien. Von diesen 5389 Patienten mussten 288 Patienten aufgrund ihres nicht erhobenen präoperativen Hämoglobins und 607 Patienten aufgrund nur in Papierform vorliegender Informationen bezüglich der intraoperativen Transfusionsgabe aus der Studie ausgeschlossen werden. Die restlichen 4494 wurden in die statistischen Analysen eingeschlossen. Für 947 Patienten lagen keine Informationen zur Langzeitmortalität vor, weitere 416 Patienten mussten aus der Analyse der Langzeitmortalität ausgeschlossen werden, da der Nachbeobachtungszeitraum kürzer als drei Jahre war. 3131 Patienten konnten bezüglich der Langzeitmortalität untersucht werden (Abbildung 2).

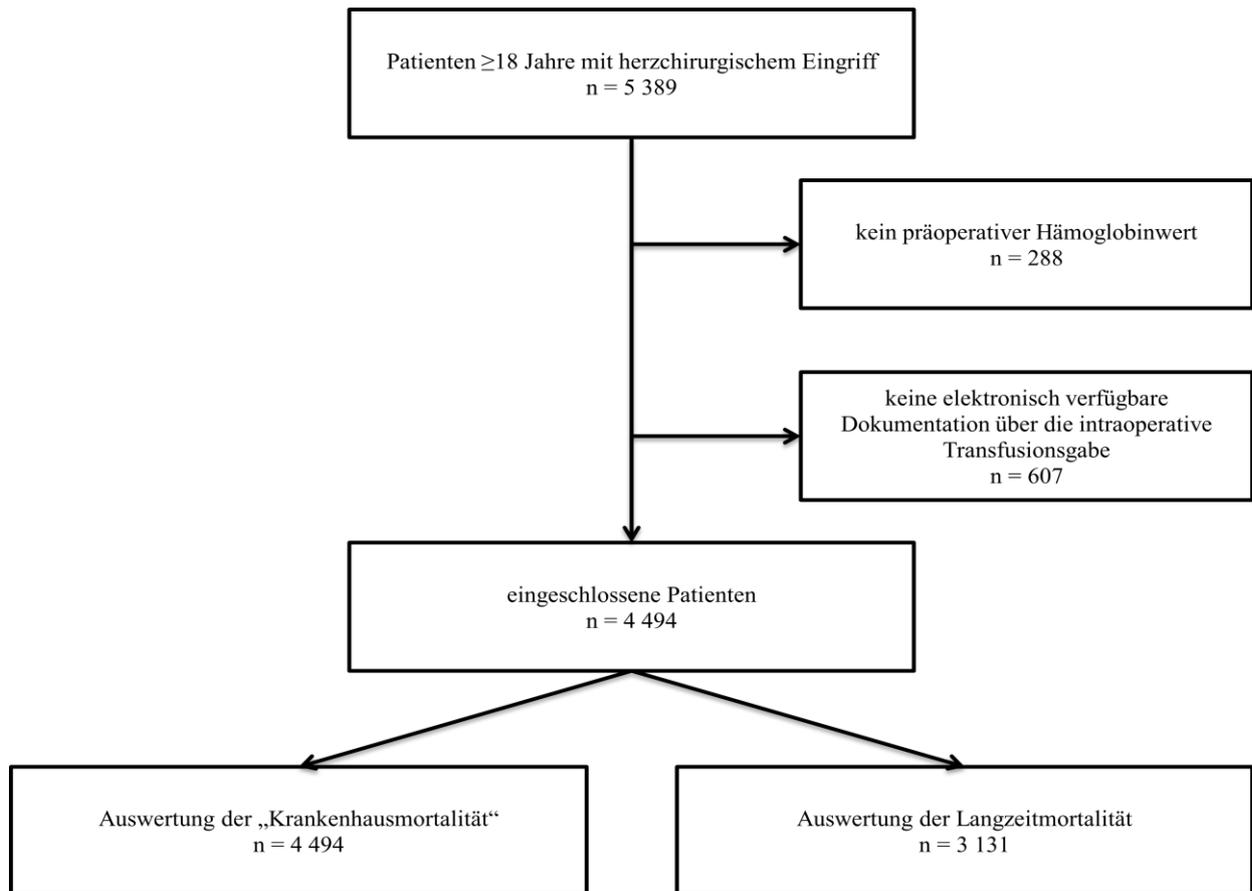


Abbildung 2: Patientenauswahl für die Studie [1]

3.2 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 5 und 6 festgehalten.

Die Gruppe der nicht anämischen Patienten war deutlich größer ($n = 2874$) als die Gruppe der anämischen Patienten ($n = 1620$) (Tabelle 5). Auch innerhalb der anämischen Gruppe waren die Patienten nicht gleichmäßig verteilt. 1074 Patienten waren leicht anämisch, nur 346 Patienten wurden der schwer anämischen Gruppe mit einem $Hb \leq 10$ g/dl zugeordnet (Tabelle 6). Alle qualitativen Daten wurden in Prozent im Verhältnis zur Gesamtpopulation der Untergruppe angegeben. Dies diente einer besseren Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 5: Patientencharakteristika aller Patienten sowie im Vergleich nicht anämischer Patienten und anämischer Patienten [1]

Patientencharakteristika	Alle n = 4494	keine Anämie n = 2874	Anämie n = 1620	p-Wert
Allgemeine Daten:				
Alter in Jahren, Median [IQR]	69,0 [61,0;75,0]	68,0 [60,0;74,0]	70,0 [64,0;76,0]	< 0,001
Geschlecht: Weiblich, n (%)	1279 (28,5%)	775 (27,0%)	504 (31,1%)	0,003
BMI ^a , Median [IQR]	26,9 [24,3;30,1]	27,3 [24,6;30,4]	26,1 [23,7;29,7]	< 0,001
Operation:				
Art der Operation, n (%):				< 0,001
CABG ^b	2503 (55,7%)	1721 (59,9%)	782 (48,3%)	
Klappen	1393 (31,0%)	807 (28,1%)	586 (36,2%)	
Beides	598 (13,3%)	346 (12,0%)	252 (15,6%)	
Dauer der Anästhesie in Minuten, Median [IQR]	285 [235;335]	285 [235;330]	290 [240;340]	0,019
Dauer der Operation in Minuten, Median [IQR]	195 [155;240]	195 [155;240]	195 [160;242]	0,035
Zeit an Herz-Lungen-Maschine in Minuten, Median [IQR]	86,0 [64,0;114]	84,0 [63,0;111]	91,0 [67,0;121]	< 0,001
Priorität der Operation, n (%):				< 0,001
elektiv	3040 (78,3%)	2027 (80,4%)	1013 (74,3%)	
dringend	375 (9,65%)	206 (8,17%)	169 (12,4%)	
Notfall	469 (12,1%)	287 (11,4%)	182 (13,3%)	
ACEF Score ^c , Median [IQR]	1,30 [1,12;1,63]	1,24 [1,10;1,50]	1,42 [1,22;1,97]	< 0,001
EK-Transfusion ^d in Patient %, n (%)	1247 (27,7%)	441 (15,3%)	806 (49,8%)	< 0,001
Anzahl EK-Transfusion ^d , Median [IQR]	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	< 0,001
Scores bei Aufnahme auf ITS ^e, Median [IQR]:				
APACHE II ^f	18,0 [14,0;24,0]	17,0 [14,0;22,0]	20,0 [16,0;25,0]	< 0,001
TISS28 ^g	36,0 [33,0;40,0]	36,0 [33,0;40,0]	36,0 [32,0;41,0]	0,734
Vorerkrankungen, n (%):				
KHK ^h	3450 (76,8%)	2239 (77,9%)	1211 (74,8%)	0,018
COPD ⁱ	791 (17,6%)	451 (15,7%)	340 (21,0%)	< 0,001
Diabetes mellitus	1863 (41,5%)	1070 (37,2%)	793 (49,0%)	< 0,001
Hyperlipidämie	1277 (28,4%)	838 (29,2%)	439 (27,1%)	0,151
pAVK ^j	811 (18,0%)	431 (15,0%)	380 (23,5%)	< 0,001
VHF ^k	1346 (30,0%)	722 (25,1%)	624 (38,5%)	< 0,001
LVEF ^l < 35%	426 (12,1%)	248 (10,6%)	178 (15,0%)	< 0,001
präoperatives Serumkreatinin > 1,7 mg/dl	421 (9,40%)	115 (4,01%)	306 (19,0%)	< 0,001

Anämie: Hämoglobin < 13 g/dl für Männer, Hämoglobin < 12 g/dl für Frauen. IQR - Interquartilenbereich; n - Patientenanzahl. Der p-Wert beschreibt den Unterschied zwischen den beiden Gruppen. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

a - Body Mass Index; b - Coronary Artery Bypass Graft (Bypassoperation); c - Age Creatinine Ejection Fraction Score (perioperativer Risikoscore); d - Erythrozytenkonzentrattransfusion; e - Intensivstation; f - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (postoperativer Risikoscore); g - Therapeutic Intervention Scoring System (postoperativer Risikoscore); h - koronare Herzkrankheit; i - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); j - periphere arterielle Verschlusskrankheit; k - Vorhofflimmern; l - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im allgemeinen Vergleich von anämischen und nicht anämischen Patienten erwies sich die anämische Gruppe insgesamt als älter und multimorbider. Patienten dieser Gruppe waren häufiger weiblich und litten häufiger an COPD, Diabetes mellitus, pAVK, VHF, LVEF < 35% und Niereninsuffizienz (p jeweils < 0.001). Außerdem dauerten die Anästhesie und die Operation durchschnittlich länger bei dieser Patientengruppe (p < 0,05) und sie verbrachten zusätzlich mehr Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (p < 0,001), was als Indikatoren für schwerer Operationen zu werten ist. Als wichtiger Unterschied ist hervorzuheben, dass die anämischen Patienten signifikant häufiger EK-Transfusionen erhielten (15,3% vs. 49,8%; p < 0,001). Die Art der Operation und die Priorität der Operation unterschieden sich zudem deutlich. Das Mortalitätsrisiko, gemessen am ACEF Score und am APACHE II Score, war bei der anämischen Gruppe perioperativ und insbesondere bei Aufnahme auf die Intensivstation bereits deutlich höher als bei der nicht anämischen Gruppe (p < 0,001) (Tabelle 5).

Zwischen leicht anämischen und schwer anämischen Patienten gab es ebenfalls deutliche Unterschiede. In der schwer anämischen Gruppe waren wesentlich mehr Frauen vertreten als in der nicht anämischen und leicht anämischen Gruppe (p ≤ 0,001). Sowohl in der Art der Operation als auch in der Priorität der Operation unterschieden sich alle drei Gruppen signifikant voneinander (p < 0,001). Während nicht anämische und leicht anämische Patienten am häufigstem CABG Operationen erhielten, waren es bei schwer anämischen Patienten häufiger Klappenoperationen. Die Priorität der Operationen nahm in den anämischen Gruppen zu, die schwer anämischen Patienten hatten mit 18,9% dringenden Operationen und 18,1% Notfalloperationen eine deutlich höhere Priorität als leicht anämische und nicht anämische Patienten (p < 0,001). Aber auch leicht anämische Patienten hatten mit 10,7% dringenden Operationen und 12,1% Notfalloperationen noch signifikant mehr Operationen höherer Priorität als die nicht anämischen Patienten (p = 0,034) (Tabelle 6).

Auffällig war weiterhin, dass die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (p ≤ 0,015) und die Häufigkeit der Gabe von Transfusionen mit Zunahme des Schweregrades der Anämie ebenfalls zunahm (p < 0,001). Ein relevanter Unterschied in der Anzahl der verabreichten EK konnte innerhalb der anämischen Gruppe nicht festgestellt werden (p = 0,067). Mit Zunahme des Schweregrades der Anämie, stieg auch die Anzahl von Patienten mit Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz signifikant an (p ≤ 0,002) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientencharakteristika und Ergebnisse nicht anämischer Patienten, leicht anämischer Patienten und schwer anämischer Patienten im Vergleich [1]

Patientencharakteristika	Keine Anämie (KA) n = 2874	Leichte Anämie (LA) n = 1274	Schwere Anämie (SA) n = 346	p-Wert KA vs LA	p-Wert KA vs SA	p-Wert LA vs SA
Allgemeine Daten:						
Alter in Jahren, Median [IQR]	68,0 [60,0;74,0]	71,0 [64,0;76,0]	70,0 [64,0;76,0]	< 0,001	< 0,001	0,244
Geschlecht: Weiblich, n (%)	775 (27,0%)	370 (29,0%)	134 (38,7%)	0,179	< 0,001	0,001
BMI ^a , Median [IQR]	27,3 [24,6;30,4]	26,0 [23,7;29,7]	26,8 [23,8;30,5]	< 0,001	0,126	0,126
Operation:						
Art der Operation, n (%):				< 0,001	< 0,001	< 0,001
CABG ^b	1721 (59,9%)	658 (51,6%)	124 (35,8%)			
Klappen	807 (28,1%)	421 (33,0%)	165 (47,7%)			
Beides	346 (12,0%)	195 (15,3%)	57 (16,5%)			
Dauer der Anästhesie in Minuten, Median [IQR]	285 [235;330]	290 [245;340]	290 [235;340]	0,100	0,262	0,857
Dauer der Operation in Minuten, Median [IQR]	195 [155;240]	195 [160;240]	200 [155;250]	0,154	0,154	0,503
Zeit an Herz-Lungen-Maschine in Minuten, Median [IQR]	84,0 [63,0;111]	89,0 [66,0;118]	96,0 [68,0;128]	< 0,001	< 0,001	0,015
Priorität der Operation, n (%):				0,034	< 0,001	< 0,001
Elektiv	2027 (80,4%)	836 (77,2%)	177 (63,0%)			
Dringend	206 (8,17%)	116 (10,7%)	53 (18,9%)			
Notfall	287 (11,4%)	131 (12,1%)	51 (18,1%)			
ACEF Score ^c , Median [IQR]	1,24 [1,10;1,50]	1,42 [1,21;1,92]	1,45 [1,22;2,20]	< 0,001	< 0,001	0,077
EK-Transfusion ^d in Patient %, n (%)	441 (15,3%)	579 (45,4%)	227 (65,6%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Anzahl EK-Transfusion ^d , Median [IQR]	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;3,00]	0,007	< 0,001	0,067
Scores bei Aufnahme auf ITS ^e, Median [IQR]:						
APACHE II ^f	17,0 [14,0;22,0]	19,0 [16,0;25,0]	21,0 [16,0;25,8]	< 0,001	< 0,001	0,237
TISS28 ^g	36,0 [33,0;40,0]	36,0 [33,0;40,0]	36,0 [32,0;42,0]	0,800	0,239	0,239
Vorerkrankungen, n (%):						
KHK ^h	2239 (77,9%)	983 (77,2%)	228 (65,9%)	0,622	< 0,001	< 0,001
COPD ⁱ	451 (15,7%)	264 (20,7%)	76 (22,0%)	< 0,001	0,006	0,668
Diabetes mellitus	1070 (37,2%)	594 (46,6%)	199 (57,5%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Hyperlipidämie	838 (29,2%)	361 (28,3%)	78 (22,5%)	0,616	0,036	0,056
pAVK ^j	431 (15,0%)	303 (23,8%)	77 (22,3%)	< 0,001	0,001	0,600
VHF ^k	722 (25,1%)	465 (36,5%)	159 (46,0%)	< 0,001	< 0,001	0,002
LVEF ^l < 35%	248 (10,6%)	142 (14,7%)	36 (16,5%)	0,004	0,017	0,559
präoperatives Serumkreatinin > 1,7 mg/dl	115 (4,01%)	198 (15,6%)	108 (31,4%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Outcome:						
Krankenhausmortalität, n (%)	107 (3,72%)	109 (8,56%)	52 (15,0%)	< 0,001	< 0,001	0,001
Langzeitmortalität (3 Jahre), n (%)	303 (15,0%)	277 (30,8%)	109 (51,2%)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Krankenhausverweildauer in Tagen, Median [IQR]	12,0 [8,00;18,0]	15,0 [9,00;26,0]	21,0 [12,0;39,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Verweildauer auf ITS ^e in Tagen, Median [IQR]	5,00 [3,00;7,00]	6,00 [4,00;12,0]	10,5 [5,00;25,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Keine Anämie (KA): Hämoglobin ≥ 13 g/dl für Männer, Hämoglobin ≥ 12 g/dl für Frauen; Leichte Anämie (LA): $10 \text{ g/dl} < \text{Hämoglobin} < 13 \text{ g/dl}$ für Männer, $10 \text{ g/dl} < \text{Hämoglobin} < 12 \text{ g/dl}$ für Frauen; Schwere Anämie (SA): $\leq 10 \text{ g/dl}$ für Männer und Frauen. IQR - Interquartilenbereich; n - Patientenzahl. Die p-Werte beschreiben den Unterschied zwischen zwei Gruppen. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

a - Body Mass Index; b - Coronary Artery Bypass Graft (Bypassoperation); c - Age Creatinine Ejection Fraction Score (perioperativer Risikoscore); d - Erythrozytenkonzentrattransfusion; e - Intensivstation; f - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (postoperativer Risikoscore); g - Therapeutic Intervention Scoring System (postoperativer Risikoscore); h - koronare Herzkrankheit; i - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); j - periphere arterielle Verschlusskrankheit; k - Vorhofflimmern; l - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Schwer anämische Patienten waren signifikant seltener an einer KHK erkrankt als der Rest der untersuchten Patienten ($p < 0,001$). Sie litten im Vergleich zu nicht anämischen Patienten ebenfalls deutlich seltener an einer Hyperlipidämie ($p = 0,036$) (Tabelle 6).

3.3 Studienendpunkte Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität, Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus

Der Einfluss einer präoperativen Anämie auf die primären Studienendpunkte Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität sowie die sekundären Studienendpunkte Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus wurde im Rahmen der univariaten Analyse evaluiert.

In der nicht anämischen Patientengruppe verstarben 3,8% im Krankenhaus, in der leicht anämischen Gruppe waren es 8,6%, in der schwer anämischen Gruppe sogar 15,0% ($p \leq 0,001$) (Tabelle 6). Eine ähnliche Verteilung konnte bei der Langzeitmortalität beobachtet werden. Hierbei wurden nur die Patienten berücksichtigt, die definitionsgemäß drei Jahre lang nach ihrer Operation beobachtet werden konnten. In der nicht anämischen Gruppe verstarben 15,0% der nachbeobachteten Patienten, in der leicht anämischen Patientengruppe 30,8% und von den schwer anämischen Patienten 51,2% ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Nicht anämische Patienten waren durchschnittlich fünf Tage, leicht anämische sechs Tage und schwer anämische 10,5 Tage auf der Intensivstation ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Im Krankenhaus lagen nicht anämische Patienten im Schnitt 12 Tage, leicht anämische 15 Tage und schwer anämische 21 Tage ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Für alle definierten Studienendpunkte konnten im Paarvergleich der einzelnen Gruppen ausschließlich signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p \leq 0,001$). Insgesamt hatten die schwer anämischen Patienten die höchste Mortalitätsrate, sowohl im Krankenhaus als auch über drei Jahre hinweg, und die längste Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Tabelle 6).

Tabelle 7: Regressionsanalyse mit Faktoren, welche die Krankenhausmortalität (linke Spalte) und die Langzeitmortalität (rechte Spalte) beeinflussen. Einbezogen wurden alle für uns klinisch relevanten Werte und Daten. [1]

Einflussfaktoren	Cox-Regression für Krankenhausmortalität			Cox-Regression für Langzeitmortalität (3 Jahre)		
	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI
EK-Transfusion ^a	< 0,001	2,278	1,471 -3,526	0,002	1,340	1,109 -1,620
Anämie						
Keine Anämie ^b	Referenz	1,000		Referenz	1,000	
Leichte Anämie ^c	0,309	0,803	0,525 -1,226	< 0,001	1,441	1,201 -1,728
Schwere Anämie ^d	0,221	0,679	0,366 -1,262	< 0,001	1,805	1,336 -2,440
Alter in Jahren	< 0,001	1,048	1,022 -1,075	< 0,001	1,036	1,024 -1,048
Geschlecht: Weiblich	0,758	1,064	0,718 -1,575	0,146	1,143	0,955 -1,368
BMI ^e	0,999	1,000	0,961 -1,040	0,871	1,001	0,984 -1,019
Art der Operation						
CABG ^f	Referenz	1,000		Referenz	1,000	
Klappen	0,059	1,790	0,979 -3,275	0,001	1,569	1,196 -2,058
CABG ^f + Klappen	0,129	1,475	0,892 -2,438	0,023	1,314	1,039 -1,663
Zeit an Herz-Lungen-Maschine in Minuten	< 0,001	1,009	1,006 -1,012	< 0,001	1,005	1,003 -1,007
Priorität der Operation						
elektiv	Referenz	1,000		Referenz	1,000	
dringend	0,866	1,054	0,570 -1,948	0,079	0,754	0,550 -1,034
Notfall	0,988	1,005	0,509 -1,985	0,119	1,273	0,940 -1,725
ACEF Score ^g	0,515	0,827	0,468 -1,463	0,025	1,373	1,040 -1,812
COPD ^h	0,228	1,276	0,858 -1,897	< 0,001	1,779	1,485 -2,130
KHK ⁱ	0,132	1,577	0,872 -2,854	0,033	1,358	1,025 -1,798
Diabetes mellitus	< 0,001	2,127	1,396 -3,239	< 0,001	1,602	1,357 -1,893
VHF ^j	0,330	1,219	0,818 -1,818	< 0,001	1,539	1,293 -1,832
pAVK ^k	0,057	1,483	0,989 -2,225	0,003	1,344	1,103 -1,638
LVEF ^l < 35%	0,121	1,770	0,860 -3,646	0,893	1,024	0,728 -1,439
präoperatives Serumkreatinin > 1,7 mg/dl	0,011	2,071	1,186 -3,617	0,129	1,255	0,936 -1,682

Der p-Wert und die Hazard Ratio (HR) geben den Einfluss und die Relevanz des Faktors auf das Ergebnis (hier Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität) an. Das 95%ige Konfidenzintervall (CI) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig gewählter Patient aus der untersuchten Gruppe mit seiner individuellen Hazard Ratio in diesem Bereich liegt. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

a - Erythrozytenkonzentrattransfusion; b - ≥ 13 g/dl für Männer, ≥ 12 g/dl; c - 10 g/dl < Hämoglobin < 13 g/dl für Männern, 10 g/dl < Hämoglobin < 12 g/dl für Frauen; d - Hämoglobin ≤ 10 g/dl für Männern + Frauen; e - Body Mass Index; f - Coronary Artery Bypass Graft (Bypassoperation); g - Age Creatinine Ejection Fraction Score (perioperativer Risikoscore); h - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); i - koronare Herzkrankheit; j - Vorhofflimmern; k - periphere arterielle Verschlusskrankheit; l - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der multivariaten Analyse dar. Die HR von eins wird in jeder Zeile von einer Referenzgruppe vorgegeben, welche die untersuchte Variable nicht aufwies. Zum einen untersuchten wir, welchen Einfluss die individuellen Variablen „Gabe von EK-Transfusion“, „leichte Anämie“ und „schwere Anämie“ auf die Krankenhausmortalität und auf die Langzeitmortalität hatten. Hervorzuheben ist, dass für die Anämie, unabhängig vom Schweregrad, keine signifikante Auswirkung auf die Krankenhausmortalität festgestellt werden konnte (leichte Anämie: HR 0,803; CI 0,525 – 1,225; $p = 0,309$; schwere Anämie: HR 0,679, CI 0,366 – 1,262, $p = 0,221$). Im Gegensatz dazu hatten sowohl leichte als auch schwere Anämie einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben mit einer HR von 1,441 für leichte Anämie (CI 1,201 – 1,728) und 1,805 für schwere Anämie (CI 1,336 – 2,440) mit einem p -Wert $< 0,001$. Als Referenzgruppe galt hier die nicht anämische Gruppe. EK-Transfusionen erwiesen sich als signifikanter Einflussfaktor auf die Krankenhausmortalität mit einer HR von 2,278 (CI 1,471 – 3,526; $p < 0,001$) und auf die Langzeitmortalität mit einer HR von 1,340 (CI 1,109 – 1,620; $p = 0,002$) im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten. Neben den Faktoren Transfusion und Anämie, welchen in unseren Analysen eine besondere Bedeutung zukommt, bezogen wir auch weitere Faktoren in die Cox-Regression mit ein. Als relevante Einflussgrößen auf die Krankenhausmortalität mit einem p -Wert $< 0,05$ erwiesen sich das Alter mit einer HR von 1,048 (CI 1,022 – 1,075; $p < 0,001$) und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine mit einer HR von 1,009 (CI 1,006 – 1,012; $p < 0,001$). Von den in die Analyse einbezogenen Vorerkrankungen beeinflussten der Diabetes mellitus mit einer HR von 2,127 (CI 1,396 – 3,239, $p < 0,001$) und die Niereninsuffizienz mit einer HR von 2,071 (CI 1,186 – 3,617; $p = 0,011$) die Krankenhausmortalität signifikant. Die Langzeitmortalität wurde ebenfalls durch das Alter mit einer HR von 1,036 (CI 1,024 – 1,048; $p < 0,001$), durch die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine mit einer HR von 1,005 (CI 1,003 – 1,007; $p < 0,001$) sowie durch die Vorerkrankung Diabetes mellitus mit einer HR von 1,602 (CI 1,357 – 1,893; $p < 0,001$) beeinflusst. Weiterhin konnten der ACEF Score mit einer HR von 1,373 (CI 1,040 – 1,812; $p = 0,025$), COPD mit einer HR von 1,779 (CI 1,485 – 2,130; $p < 0,001$), KHK mit einer HR von 1,358 (CI 1,025 – 1,798; $p = 0,033$), VHF mit einer HR von 1,539 (CI 1,293 – 1,832; $p < 0,001$) und pAVK mit einer HR von 1,344 (CI 1,103 – 1,638; $p = 0,003$) als bedeutsame Faktoren identifiziert werden. Hinzu kam, dass Patienten, die eine Klappenoperation bekommen hatten, mit einer HR von 1,569 (CI 1,196 – 2,058; $p = 0,001$) ein deutlich höheres Langzeitmortalitätsrisiko hatten als Patienten, die lediglich einen CABG erhielten. Patienten, die eine kombinierte CABG- und Klappenoperation

hatten, wiesen mit einer HR von 1,314 (CI 1,039 – 1,663; p = 0,023) ebenfalls ein erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko im Vergleich zu CABG-Patienten auf (Tabelle 7).

Für die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus wurden keine multivariaten Analysen durchgeführt, da diese nur als sekundäre Endpunkte betrachtet wurden.

3.4 Interaktion zwischen Anämie und Transfusion und die Auswirkung auf die Mortalität

In Tabelle 8 und 9 werden die Ergebnisse einer zweiten Cox-Regression dargestellt, in welcher wir untersuchten, ob die Interaktion von einer präoperativen Anämie und Transfusion einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausmortalität und auf die Langzeitmortalität hatte. Da es für dieses Ergebnis keine Referenzgruppe zum Vergleich gab, sondern zunächst lediglich untersucht wurde, ob ein signifikanter Einfluss durch die Interaktion der Variablen „Anämie“ und „Transfusion“ auf die Mortalität besteht, ist sowohl die HR als auch das Konfidenzintervall nicht interpretierbar. Einzig der p-Wert ist aussagekräftig.

Die Interaktion von Anämie und Transfusion stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Krankenhausmortalität (p = 0,247). Es bestand jedoch ein signifikanter Einfluss der Interaktion der Variablen auf die Langzeitmortalität (p < 0,001) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Regressionsanalyse zur Identifikation des Einflusses einer Interaktion zwischen Anämie und Transfusion auf die Mortalität [1]

Interaktion	Cox-Regression für Krankenhausmortalität			Cox-Regression für Langzeitmortalität (3 Jahre)		
	p	HR	CI	p	HR	CI
Anämie/Transfusion	0,247	1,069	0,955 -1,195	< 0,001	1,203	1,141 -1,269

Anämie: Hämoglobin < 13 g/dl für Männer, Hämoglobin < 12 g/dl für Frauen. Der p-Wert gibt die Relevanz der Interaktion zwischen Anämie und Transfusion für das Ergebnis an. Die Hazard Ratio (HR) und das 95%ige Konfidenzintervall (CI) sind zu vernachlässigen, da keine Vergleichsgruppe existiert. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Aufgrund der mangelnden statistischen Signifikanz für die Interaktion von Anämie und Transfusion und ihren Einfluss auf die Krankenhausmortalität wurde keine weitere Cox-Regression für diesen Studienendpunkt durchgeführt. Es wurden daher auch keine HRs berechnet.

Da für den Einfluss auf die Langzeitmortalität eine Signifikanz vorlag, führten wir für diesen Studienendpunkt eine weitere Cox-Regression durch. Als Referenzgruppe mit einer HR von eins diente die Patientengruppe „keine Anämie/ keine Transfusion“ (Tabelle 9).

Tabelle 9: Regressionsanalyse zur Charakterisierung des Einflusses von Anämie und Transfusion einzeln und in Kombination auf die Mortalität. Berücksichtigt wurden verschiedene Schweregrade der Anämie. [1]

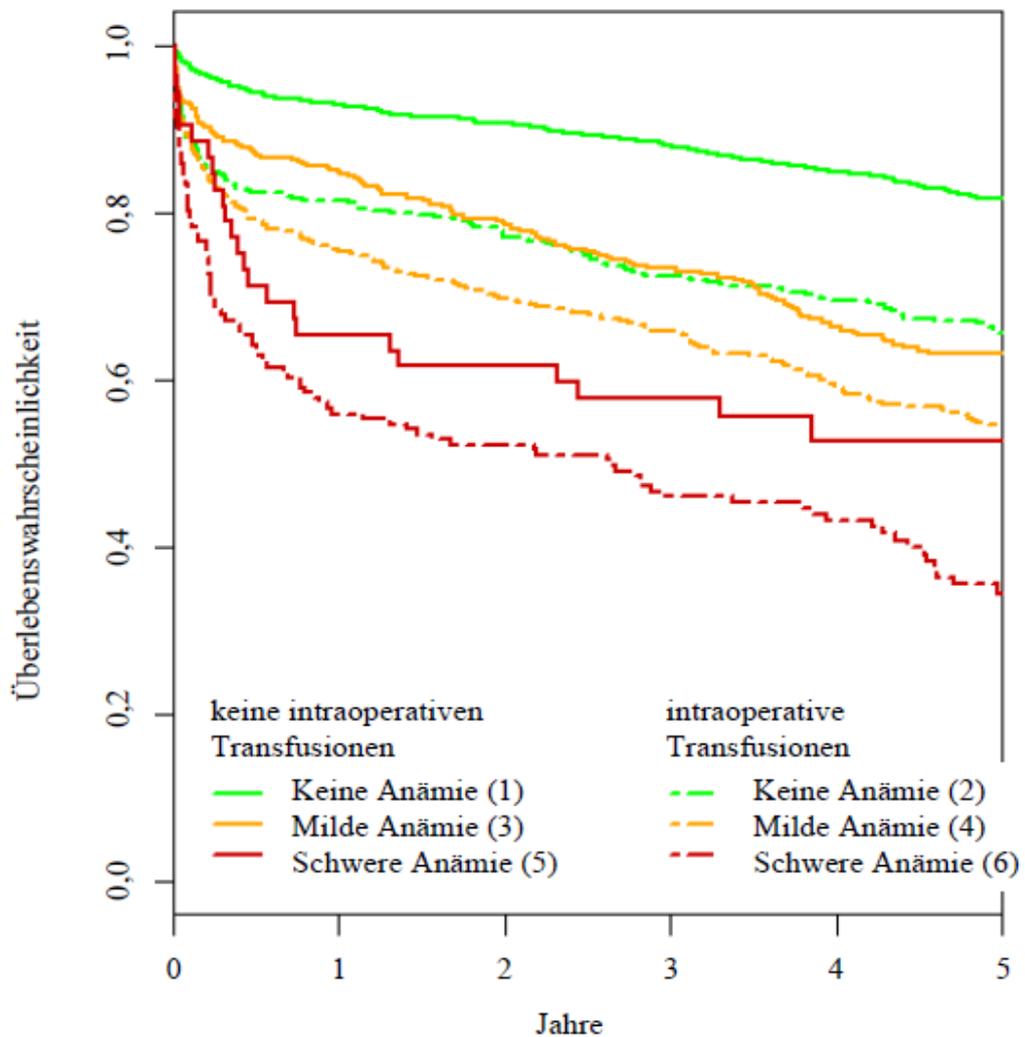
Kombinationen	Cox-Regression für Krankenhausmortalität			Cox-Regression für Langzeitmortalität (3 Jahre)		
	p	HR	CI	p	HR	CI
Keine Anämie/Keine Transfusion				Referenz	1,000	
Keine Anämie/Transfusion				< 0,001	2,127	1,754 -2,579
Leichte Anämie/Keine Transfusion				< 0,001	2,180	1,802 -2,638
Leichte Anämie/Transfusion				< 0,001	3,057	2,588 -3,610
Schwere Anämie/Keine Transfusion				< 0,001	3,350	2,230 -5,031
Schwere Anämie/Transfusion				< 0,001	5,098	4,087 -6,359

Keine Anämie: Hämoglobin ≥ 13 g/dl für Männern, Hämoglobin ≥ 12 g/dl für Frauen; Leichte Anämie: 10 g/dl $<$ Hämoglobin < 13 g/dl für Männern, 10 g/dl $<$ Hämoglobin < 12 g/dl für Frauen; Schwere Anämie: ≤ 10 g/dl für Männern und Frauen. Der p-Wert gibt die Relevanz der Interaktion zwischen Anämie und Transfusion für das Ergebnis an. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Hazard Ratio (HR) gibt den Einfluss auf das Ergebnis (Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität) im Vergleich zur Referenzgruppe an. Das 95%ige Konfidenzintervall (CI) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig gewählter Patient aus der untersuchten Gruppe mit seiner individuellen Hazard Ratio in diesem Bereich liegt.

Die Langzeitmortalitäten aller weiteren Kombinationen unterschieden sich signifikant von der Referenzgruppe. Mit einer HR von 2,127 (CI 1,754 – 2,579; $p < 0,001$) hatten nicht anämische Patienten, die transfundiert wurden, ein ähnliches Risiko für die Langzeitmortalität wie Patienten, die leicht anämisch waren und nicht transfundiert wurden (HR 2,180; CI 1,802 – 2,638; $p < 0,001$). Die Gruppe der leicht anämischen Patienten, die eine Transfusion erhielten, wiesen mit einer HR von 3,057 (CI 2,588 – 3,610; $p < 0,001$) ein deutlich erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko auf. Ein geringfügig höheres Risiko ergab sich für die schwer anämische, nicht transfundierte Gruppe mit einer HR von 3,350 (CI 2,230 – 5,031; $p < 0,001$). Das mit Abstand höchste Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben, hatten mit einer HR von 5,098 (CI 4,087 – 6,359; $p < 0,001$) schwer anämische Patienten, die Transfusionen erhielten (Tabelle 9).

Das Langzeitüberleben der in dieser letzten Regressionsanalyse untersuchten Untergruppen stellten wir als Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3 dar. Zur besseren Vergleichbarkeit und Veranschaulichung von Unterschieden wurden alle Kurven in einer Grafik abgebildet. Zum Zeitpunkt 0 lebten noch 100% der Patienten aller Gruppen. Auf der x-Achse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren abgebildet. Die Anzahl der noch lebenden Patienten nach eins,

zwei, drei, vier und fünf Jahren sind der Abbildung zu entnehmen. Die y-Achse beschreibt die Überlebenswahrscheinlichkeit (Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt x noch am Leben zu sein).



		Jahre					
Patientenanzahl	(1)	1638	1519	1484	1440	1085	785
	(2)	380	309	293	275	250	186
	(3)	422	358	332	309	204	137
	(4)	478	360	333	314	258	164
	(5)	52	34	32	30	18	13
	(6)	161	90	84	74	57	32

Abbildung 3: Langzeitüberleben von Patienten in Abhängigkeit von einer präoperativen Anämie und/oder intraoperativen Transfusionsgabe, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurven ($p_{\logrank} < 0,001$). Zensierte Patienten sind nicht markiert. Die Differenz zwischen den Patientenzahlen in den einzelnen Jahren entspricht nicht der Mortalitätsrate. [1]

Das Ergebnis der letzten Cox-Regression lässt sich in der grafischen Abbildung deutlich erkennen. Die besten Überlebensraten hatten Patienten ohne Anämie und ohne Transfusion. Nach fünf Jahren lag in dieser Gruppe die Wahrscheinlichkeit, noch am Leben zu sein, bei etwas über 80%. Die Kurven der nicht anämischen, transfundierten Patientengruppe und der leicht anämischen, nicht transfundierten Patientengruppe verliefen sehr ähnlich. Leicht anämische, transfundierte Patienten und schwer anämische, nicht transfundierte Patienten unterschieden sich bezüglich ihrer Überlebensraten zwischenzeitlich deutlicher, als aus der Cox-Regression zu erahnen. Am Ende unserer Beobachtung (fünf Jahre nach Beginn des Beobachtungszeitraums) gleichen sich die beiden Kurven jedoch an. Die Wahrscheinlichkeit, zu diesem Zeitpunkt noch am Leben zu sein, lag für beide Gruppe zwischen 50 und 60%, das Risiko zu versterben war im Vergleich zur nicht anämischen, nicht transfundierten Gruppe um das Dreifach erhöht (leichte Anämie/Transfusion: HR 3,057; schwere Anämie/keine Transfusion: HR 3,350). Die Kurve der Patienten mit einer schweren Anämie, die transfundiert wurden, lässt die schlechteste Überlebensrate erkennen und zeigt somit prozentual die höchste Langzeitmortalitätsrate, die Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei unter 40% (Tabelle 9, Abbildung 3).

Insgesamt lässt sich unabhängig von einer Anämie und dem Schweregrad dieser eine Reduktion des Langzeitüberlebens um annähernd 50 % oder sogar mehr verzeichnen wenn es zur Gabe von Transfusionen kam. Dies gilt für nicht anämische Patienten (HR 1,000 ohne Transfusion, HR 2,127 mit Transfusion), leicht anämische Patienten (HR 2,180 ohne Transfusion, HR 3,057 mit Transfusion) und schwer anämische Patienten (HR 3,350 ohne Transfusion, HR 5,098 mit Transfusion) (Tabelle 9, Abbildung 3).

4. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob eine präoperative Anämie einen Einfluss auf Kurz- beziehungsweise Langzeitmortalität sowie auf die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus als Marker für Morbidität nach kardiochirurgischen Eingriffen hat. Des Weiteren wurde die Bedeutung des Schweregrades der präoperativen Anämie, intraoperativer EK-Transfusionen sowie die Auswirkung möglicher Interaktionen von präoperativer Anämie und EK-Transfusionen auf das postoperative Ergebnis analysiert.

Zwar waren anämische Patienten kränker und älter als nicht anämische Patienten und erhielten deutlich häufiger Transfusionen, aber aus unserer multivariaten Regressionsanalyse geht deutlich

hervor, dass Anämie ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitmortalität ist ($p < 0,001$). Weiterhin konnten wir feststellen, dass der Schweregrad der Anämie eine überaus wichtige Rolle spielt. Je schwerer die Anämie war, desto größer war der Einfluss auf die Langzeitmortalität (leichte Anämie: HR 1,441; CI 1,201 – 1,728; $p < 0,001$; schwere Anämie: HR 1,805; CI 1,336 – 2,440; $p < 0,001$). Die Gabe von Transfusionen erhöhte als eigenständiger Risikofaktor ebenfalls die Langzeitmortalität (HR 1,340; CI 1,109 – 1,620; $p = 0,002$). In Bezug auf die Langzeitmortalität stellten wir eine signifikante Interaktion von Anämie und Transfusion fest ($p > 0,001$). Hervorzuheben ist die Tatsache, dass eine präoperative Anämie, sowohl in milder als auch in schwerer Form, einen stärkeren Einfluss auf die Langzeitmortalität hatte als die Gabe von EK-Transfusion (schwere präoperative Anämie: HR 1,805 beziehungsweise leichte präoperative Anämie: HR 1,441 versus EK-Transfusion: HR 1,340). Sowohl der Anämie als auch dem Schweregrad der Anämie kommt demnach eine besondere Bedeutung zu. Wenn anämische Patienten transfundiert wurden, kam es zudem zu einer Erhöhung der Langzeitmortalität um mindestens 50% (leichte Anämie: von HR 2,180 auf HR 3,057; schwere Anämie: von HR 3,350 auf 5,098).

Eine Beeinflussung der Krankenhausmortalität durch eine Anämie, unabhängig von welchem Schweregrad, konnten wir nicht beobachten (leichte Anämie: HR 0,803; CI 0,525 – 1,226; $p = 0,309$; schwere Anämie: HR 0,678; CI 0,366 – 1,262; $p = 0,221$). Die Gabe von Transfusionen hingegen erhöhte als eigenständiger Risikofaktor die Krankenhausmortalität (HR 2,278; CI 1,471 – 3,526; $p < 0,001$). Eine signifikante Interaktion von Anämie und Transfusion konnten wir in Bezug auf die Kurzzeitmortalität nicht feststellen ($p > 0,001$).

Sowohl eine leichte Anämie als auch eine schwere Anämie verlängern die Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus signifikant ($p < 0,001$).

Der Verdacht, eine präoperative Anämie sei ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität aber auch eine erhöhte Langzeitmortalität sowie einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus konnte bereits durch einige Studien erhärtet werden.

4.1 Zusammenhänge

4.1.1 Krankenhausmortalität

Über den Zusammenhang einer präoperativen Anämie und Krankenhausmortalität finden sich in der bisher veröffentlichten Literatur keine eindeutigen Angaben.

Während Munoz et al. keinen Einfluss einer präoperativen Anämie auf die Krankenhausmortalität feststellen konnten [35], identifizierten Zindrou et al. eine präoperative Anämie bereits 2002 in einer multivariaten Regressionsanalyse als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität. So erkannten Zindrou et al. in ihrer von Männern dominierten Patientenkohorte, dass ein Hämoglobinwert < 10 g/dl die Krankenhausmortalität um das fünffach steigerte [131]. Dieser Zusammenhang konnte in den Folgejahren durch weitere Studien untermauert werden [32, 132, 133]. Joshi et al. untersuchten ein ähnliches Patientenkollektiv wie wir, wobei der Anteil an weiblichen Patienten deutlich höher war, und erkannten eine präoperative Anämie als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität. In der präoperativ anämischen Patientengruppe (Hb < 12 g/dl für Frauen, Hb < 13 g/dl für Männer) verstarben 4,2%, in der präoperativ nicht anämischen Patientengruppe nur 2,6% (OR 1,8), sie konnten jedoch keine Unterschiede innerhalb der anämischen Patienten feststellen. Der Schweregrad der Anämie war nicht von Bedeutung [51]. Scarscia et al. setzten die Grenzwerte für eine leichte und schwere Anämie etwas anders als wir (leichte Anämie: Hb 11 – 11,9 g/dl für Frauen und Hb 11 – 12,9 g/dl für Männer; moderate bis schwere Anämie < 11 g/dl für Frauen und Männer). Die Untersucher konnten in einer multivariaten Analyse nicht nur einen signifikanten Einfluss einer Anämie auf die Krankenhausmortalität feststellen, es wurde ebenfalls deutlich, dass dieser Einfluss mit dem Schweregrad der Anämie zunahm. Im Vergleich zu präoperativ nicht anämischen Patienten stieg das Risiko im Krankenhaus zu versterben für präoperativ leicht anämische Patienten um 50% (OR 1,55; CI 1,10 – 2,18; $p = 0,012$) und für präoperativ moderat bis schwer anämische Patienten um nahezu 100% (OR 1,92; CI 1,32 – 2,78; $p = 0,001$) [50].

Einige Studien untersuchten statt der Krankenhausmortalität die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation als Marker für die frühzeitige postoperative Mortalität.

Bell et al. konnten keinen Einfluss einer präoperativen Anämie auf die 30-Tage-Mortalität feststellen (OR 1,29; CI 0,99 – 1,68); $p = 0,0641$). Die Definition einer präoperativen Anämie

wich jedoch von unserer Definition ab ($Hb < 10$ g/dl) [97]. Auch Matsuda et al. kamen zur selben Erkenntnis (OR 1,131; CI 0,214 – 5,973; $p = 0,885$); $Hb < 11$ g/dl für Frauen und $Hb < 12$ g/dl für Männer) [52]. Boening et al. hingegen zeigten in ihrer Patientenkohorte eine erhöhte 30-Tage-Mortalität in der präoperativ anämischen Gruppe (OR 3,727; CI 2,196 – 6,324; $p < 0,001$) [49]. Auch Miceli et al. wiesen 2014 in einer zu unserem Patientenkollektiv vergleichbaren Gruppe einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie ($Hb < 12$ g/dl für Frauen, $Hb < 13$ g/dl für Männer) und einer erhöhten 30-Tage-Mortalität nach. Das Risiko zu versterben war bei präoperativ anämischen Patienten um das Dreifache erhöht (4,6% versus 1,5%; $p < 0,001$). Eine präoperative Anämie wurde als individueller Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität identifiziert (OR 1,44; CI 1,02 – 2,03) [48]. Shirzad et al. teilten CABG Patienten analog zu unserer Einteilung in leicht anämisch und schwer anämisch ein. In einer multivariaten Analyse wurde ein signifikanter Einfluss einer Anämie auf die 30-Tage-Mortalität festgestellt. Weiterhin konnten die Untersucher zeigen, dass dieser Einfluss mit dem Schweregrad der Anämie zunahm. Im Vergleich zu präoperativ nicht anämischen Patienten verdoppelte sich das Risiko zu versterben für präoperativ leicht anämische Patienten (OR 2,046; CI 1,099 – 3,810; $p = 0,0240$) und vervierfachte sich nahezu für präoperativ schwer anämische Patienten (OR 3,785; CI 1,204 – 11,902; $p = 0,228$) [47]. Ranucci et al. setzten die Grenzwerte für leichte und schwere Anämie anders als wir. In ihren Untersuchungen war jedoch ebenfalls deutlich erkennbar, dass die 30-Tage-Mortalität mit Zunahme des Schweregrades der Anämie ebenfalls zunahm [134]. Van Straten et al. untersuchten CABG-Patienten, die im Vergleich zu unserem Kollektiv insgesamt weniger Komorbiditäten aufwiesen, und konnten für leicht anämische ($Hb \geq 12 < 13$ g/dl für Männer, $\geq 11 < 12$ g/dl für Frauen) und schwer anämische ($Hb < 12$ g/dl für Männer, $Hb < 11$ g/dl für Frauen) Patienten eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität feststellen ($p < 0,0001$) [36]. Für Aortenklappenersatzoperationen konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden [37].

Wir konnten, auch unter Berücksichtigung des Schweregrades der Anämie, keinen Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und der Krankenhausmortalität feststellen. Sowohl aus unseren Studienergebnissen als auch aus der Auswertung der derzeitigen verfügbaren Literatur lässt sich schlussfolgern, dass der Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und der Krankenhausmortalität noch nicht eindeutig geklärt ist.

4.1.2 Langzeitmortalität

Der alleinige Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und Langzeitmortalität nach herzchirurgischen Eingriffen ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden.

Van Straten et al. analysierten die CABG Patienten und Patienten mit operativen Aortenklappenersatz nicht nur auf die 30-Tage-Mortalität, sie untersuchten auch den Einfluss der präoperativen Anämie auf die Langzeitmortalität (> 30 Tage nach Operation). Für beide Operationsarten stellten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und der Langzeitmortalität fest ($p < 0,001$). Überdies erkannten sie, dass der Einfluss der präoperativen Anämie mit zunehmenden Schweregrad ebenfalls zunahm [36, 37].

In unserer Studie hatte sowohl die leichte, als auch die schwere präoperative Anämie einen starken Einfluss auf die Langzeitmortalität ($p < 0,001$). Darüber hinaus hatte eine schwere präoperative Anämie von allen untersuchten Variablen die stärkste Auswirkung auf die Langzeitmortalität (HR 1,805; CI 1,336 – 2,440; $p < 0,001$). Dies muss besonders betont werden, da eine Anämie, im Vergleich zu anderen Risikofaktoren wie Alter, Art der Operation, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, COPD, Diabetes mellitus, KHK, VHF und Transfusionsgabe, behandelbar und im gewissen Maße heilbar ist. Selbstverständlich sind auch eine COPD, ein Diabetes mellitus, eine KHK und ein VHF als behandelbar anzusehen, sie sind jedoch nicht reversibel und eine Heilung ist daher nicht möglich. Die Behandlung sollte jedoch nicht durch die Gabe von intraoperativen Transfusionen erfolgen, da diese, wie unten weiter ausgeführt, selber als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert wurden [90, 91, 135, 136].

4.1.3 Transfusionen und Mortalität

Es ist bekannt, dass eine präoperative Anämie vermehrt zu Transfusionen führt (OR 3,4; CI 2,8 – 4,1; $p < 0,001$) [33]. Auch die perioperative Gabe von Transfusionen wird bereits seit längerer Zeit selbst mit einer erhöhten Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität in Verbindung gebracht. 2012 zeigten unter anderem Jakobson et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Transfusionen und der Langzeitmortalität (OR 1,83; CI 1,67 – 2,01; $p < 0,0001$). Die Autoren verwendeten den EuroSCORE zur Einteilung der Gruppen, was einen Vergleich mit unserem Patientenkollektiv erschwert. Auffällig war jedoch, dass in der Patientengruppe mit einem geringen Risiko (EuroSCORE 0-4) die Langzeitmortalität am deutlichsten erhöht war [91]. Ähnliche Ergebnisse konnten in anderen Studien zur Gabe von

Transfusionen und Mortalität bestätigt werden. So analysierten Santos et al. 2013 eine mit unserer Kohorte vergleichbare Patientengruppe, in der jedoch über 60% der Patienten eine Transfusion erhielten, und zeigten, dass sowohl die postoperative 30-Tage-Mortalität (OR 2,00; CI 1,21 – 3,31; $p = 0,007$) als auch die Langzeitmortalität (OR 2,31; CI 1,31 – 4,04; $p = 0,003$) durch die Gabe von Bluttransfusionen signifikant erhöht wird [90]. Engoren et al. erkannten in einer zu unserer Studienpopulation vergleichbaren Patientenkohorte bereits 2002, dass die Gabe von Transfusionen mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert ist [135]. Paone et al. erkannten, dass selbst durch die Gabe von nur einer oder zwei Transfusionen die Krankenhausmortalität beziehungsweise die 30-Tage-Mortalität signifikant erhöht wird (OR 1,86; CI 1,21 – 2,87; $p = 0,005$) [136].

Wir stellten in unserer multivariaten Analyse fest, dass die Gabe von Transfusionen sogar der stärkste Einflussfaktor auf die Krankenhausmortalität war (HR 2,278; CI 1,471 – 3,526; $p < 0,001$). Transfusionen hatten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Langezeitmortalität, wurden in ihrer Bedeutung jedoch von anderen Faktoren überschattet. Nichtsdestotrotz ist dieser Einfluss auf die Langzeitmortalität mit einer HR von 1,340 nicht zu vernachlässigen (CI 1,109 – 1,620; $p = 0,002$).

4.1.4 Interaktion zwischen präoperativer Anämie und Transfusionen sowie Zusammenhang mit Mortalität

Ranucci et al. identifizierten in ihrer Studie, welche sich auf schwere Blutungen konzentrierte, eine präoperative Anämie (OR 1,354; CI 1,099 – 1,668; $p = 0,004$) und die Gabe von Transfusionen (OR 2,916; CI 2,239 – 3,796; $p = 0,001$) als individuelle Risikofaktoren für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität. Das Patientenkollektiv dieser Studie war weitaus größer als unseres. Des Weiteren stellten die Autoren fest, dass sich die Effekte der einzelnen Risikofaktoren beim gemeinsamen Auftreten vervielfachen ($p < 0,001$). Interessant war auch, dass der Einfluss einer präoperativen Anämie am deutlichsten in der nicht transfundierten Gruppe ohne schwere Blutungen war. Sie erhöhte die 30-Tage-Mortalität in dieser Patientengruppe von 0,7% auf 3,0% (OR 4,8; CI 3,0 – 7,5; $p < 0,0001$). Der Schweregrad der Anämie wurde auch hier jedoch nicht berücksichtigt [93].

In einer Datenanalyse aus 2013 mit einem zu unserer Kohorte vergleichbaren Patientenkollektiv hatten anämische und transfundierte Patienten eine Langzeitüberlebensrate von 67%. Anämie war definiert als intraoperativer Hämatokrit an der Herz-Lungen-Maschine $< 25\%$, die

durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 3,7 Jahre. Nicht anämische, transfundierte Patienten hatten eine Langzeitüberlebensrate von 74%. Anämische, nicht transfundierte Patienten wiesen eine Langzeitüberlebensrate von 82% auf und nicht anämische, nicht transfundierte Patienten sogar eine Langzeitüberlebensrate von 92%. In Bezug auf die Krankenhausmortalität konnten die Autoren feststellen, dass anämische und transfundierte Patienten eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen, als nicht anämische und nicht transfundierte Patienten ($p = 0,007$), in Bezug auf die Langzeitmortalität war dies nicht nachweisbar ($p = 0,8$). Die Autoren schlussfolgerten, dass ein kombiniertes Auftreten von Anämie und Transfusion den stärksten Einfluss auf die Mortalität der Patienten hat. Sie erschlossen weiterhin, dass auch das Auftreten von nur einem dieser beiden Faktoren bereits eine Auswirkung auf die Mortalität hat und daher vermieden werden sollte [137].

Engoren et al. analysierten die Auswirkung der Interaktion von Anämie ($Hb < 12$ g/dl für Männer, $Hb < 11$ g/dl für Frauen) und Transfusion auf die Langzeitmortalität (nach Entlassung aus dem Krankenhaus, mindestens 30 Tage nach Operation). Sowohl Anämie als auch Transfusion wurden als individuelle Risikofaktoren identifiziert. Die Interaktion zwischen Anämie und Transfusion war in Bezug auf die Langzeitmortalität, wie in unserer Analyse, signifikant ($p = 0,001$). Patienten mit einer Anämie, die transfundiert wurden, hatten eine deutlich höhere Mortalität (HR 2,918; CI 1,512 – 5,633; $p = 0,001$) als nicht anämische Patienten, unabhängig davon, ob diese transfundiert wurden oder nicht (nicht transfundiert (Vergleichsgruppe): HR 1,0; transfundiert: HR 1,398; CI 0,627 – 3,118; $p = 0,412$). Wichtig ist jedoch, dass in dieser Studie unter den Begriff Anämie nicht nur der letzte präoperative Wert fiel, sondern weitere gemessene Werte (bei Aufnahme ins Krankenhaus, intraoperativ, auf ITS, postoperativ, bei Entlassung aus dem Krankenhaus), was einen direkten Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht ermöglicht. Engoren et al. treffen außerdem keine Aussage über die Bedeutung des Schweregrades der Anämie. [94].

All diese Studien unterschieden nur zwischen nicht anämischen und anämischen Patienten. Es konnte zwar immer ein Zusammenhang zwischen Anämie, Transfusion und Mortalität hergestellt werden, ein, in unseren Augen, sehr wichtiger Faktor wurde dabei jedoch vergessen, der Schweregrad der Anämie. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass in der anämischen Patientengruppe, die transfundiert wurde, hauptsächlich schwer anämische Patienten zu finden sind und in der anämischen, nicht transfundierten Patientengruppe primär die leicht anämischen

Patienten. Es bleibt demnach unklar, ob die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf die Gabe von EK-Transfusionen zurückzuführen ist oder auf das Ausmaß der Anämie.

Um die Interaktion von einer präoperativen Anämie und der intraoperativen Gabe von Transfusionen genauer zu betrachten, führten wir eine multivariate Regressionsanalyse durch. Für die Interaktion von Anämie und Transfusion konnten wir in Bezug auf die Krankenhausmortalität keinen Zusammenhang feststellen. In Bezug auf die Langzeitmortalität war das Ergebnis unserer Analyse jedoch sehr eindrucksvoll und interessant. Leicht anämische Patienten, die nicht transfundiert wurden, hatten eine deutlich geringere Langzeitmortalität (HR 2,180; CI 1,802 – 2,638; $p < 0,001$) als leicht anämische Patienten, die transfundiert wurden (HR 3,057; CI 2,588 – 3,610; $p < 0,001$). Ähnlich verhielt es sich für schwer anämische Patienten (ohne Transfusion: HR 3,350; CI 2,230 – 5,031; $p < 0,001$ im Vergleich zu denen mit Transfusion: HR 5,098; CI 4,087 – 6,359; $p < 0,001$). Die Gabe von Transfusionen erhöhte die Langzeitmortalität von präoperativ anämischen Patienten, unabhängig vom Schweregrad der Anämie, um etwa 50% (Tabelle 7).

Auffällig war ebenfalls, dass nicht anämische Patienten, die transfundiert wurden, eine nahezu identische Langzeitmortalität aufwiesen wie Patienten, die leicht anämisch waren und nicht transfundiert wurden. Im Vergleich zur Referenzgruppe (keine Anämie/keine Transfusion) verdoppelte sich die Mortalität in beiden Gruppen (HR 2,127 und HR 2,180). Zwischen den leicht anämischen, transfundierten Patienten und den schwer anämischen, nicht transfundierten Patienten konnten wir diese Beobachtung ebenfalls machen, die Langzeitmortalität verdreifachte sich sogar im Vergleich zur Referenzgruppe (HR 3,057 und HR 3,350).

Aus diesen Ergebnissen können wir folgende Schlussfolgerung ziehen: Die Kombination aus präoperativer Anämie und intraoperativer Transfusionsgabe birgt nicht immer das größte Langzeitmortalitätsrisiko. Der entscheidende Faktor ist der Schweregrad der Anämie. Eine schwere präoperative Anämie allein hat einen größeren Einfluss auf die Langzeitmortalität als eine leichte präoperative Anämie und Transfusionen zusammen. Eine Unterscheidung zwischen den Schweregraden der Anämie gewinnt hiermit gravierend an Bedeutung und sollte nicht vernachlässigt werden.

4.1.5 Verweildauer auf der Intensivstation

Der Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und der Verweildauer auf der Intensivstation ist noch nicht abschließend geklärt. Während einige Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen anämischen und nicht anämischen Patienten in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation feststellen konnten [35, 52], fanden Shirzad et al. und Kim et al. Hinweise darauf, dass präoperativ anämische Patienten im Durchschnitt länger auf der Intensivstation verbleiben [33, 38, 47]. So untersuchten Shirzad et al. 2010 4432 Patienten, die eine CABG-OP erhielten. Die Patienten waren im Schnitt etwa zehn Jahre jünger als unser Patientenkollektiv und wiesen weniger Vorerkrankungen auf. Die Autoren konnten zeigen, dass präoperativ nicht anämische Patienten im Schnitt 44,63 Stunden auf Intensivstation verweilten. Im Vergleich dazu blieben leicht anämische Patienten (Hb 10 – 11,99 g/dl) 73,29, schwer anämische Patienten (Hb < 10 g/dl) sogar 121,16 Stunden auf der Intensivstation ($p < 0,001$). Eine präoperative Anämie wurde als eigenständiger Risikofaktor für verlängerte Aufenthalte auf der Intensivstation identifiziert (leichte Anämie: $p < 0,0001$; schwere Anämie: $p < 0,0001$) [47]. Auch wir konnten einen Zusammenhang zwischen der Verweildauer auf der Intensivstation und einer präoperativen Anämie feststellen ($p < 0,001$). Darüber hinaus nahm die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation mit dem Schweregrad der Anämie zu. Während präoperativ nicht anämische Patienten im Schnitt fünf Tage auf Intensivstation lagen, verbrachten leicht anämische Patienten sechs Tage, präoperativ schwer anämische Patienten 10,5 Tage auf Intensivstation ($p < 0,001$).

Zu berücksichtigen sind des Weiteren die Ergebnisse von Hung et al. Sie betrachteten 2688 Patienten. Die Patientenkohorte ist mit unserer Kohorte schwer vergleichbar, da Hung et al. den EuroSCORE anwendeten, alle verfügbaren Informationen deuten jedoch auf eine vergleichbare Patientenklientel hin. Auch Hung et al. stellten fest, dass präoperativ anämische Patienten (Hb < 12 g/dl für Frauen, Hb < 13 g/dl für Männer) postoperativ signifikant länger auf Intensivstation verweilten (OR 1,3; CI 1,0 – 1,6; $p = 0,04$). Dieses Ergebnis wurde jedoch relativiert, nachdem sie die Gabe von EK-Transfusionen in ihrer statistischen Analyse berücksichtigten. Nach Ausschluss der Patienten mit perioperativen EK-Transfusionen gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen präoperativ anämischen und nicht anämischen Patienten in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation ($p = 0,2938$). Demnach sei die Gabe von EK-Transfusionen der entscheidende Risikofaktor für den verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und nicht die Anämie selbst [33]. Loor et al. machten dieselbe Entdeckung, das

Patientenkollektiv war jedoch jünger und wies im Allgemeinen weniger Vorerkrankungen auf als unsere Kohorte [137].

Der Einfluss der präoperativen Anämie auf die Verweildauer auf der ITS ist in der Literatur noch nicht abschließend geklärt. Das Ergebnis unserer univariaten Analyse zeigt deutlich, dass präoperativ anämische Patienten signifikant länger auf der Intensivstation verweilen als präoperativ nicht anämische Patienten.

4.1.6 Krankenhausverweildauer

Für den Zusammenhang zwischen einer präoperativen Anämie und der Krankenhausverweildauer ist die Datenlage deutlich klarer. Cladellas et al. untersuchten eine kleine Population von 201 Patienten, welche im Vergleich zu unserer Kohorte weniger Komorbiditäten aufwiesen. Bei der Untersuchung stellten sie fest, dass präoperativ anämische Patienten im Durchschnitt 13 Tage im Krankenhaus verweilten, während nicht anämische Patienten nur neun Tage Verweildauer aufwiesen. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p = 0,002$) [132] und konnte in darauf folgenden Studien verifiziert werden [34, 48, 96]. Auch Shirzad et al. stellten hier einen signifikanten Zusammenhang fest. So verbrachten präoperativ nicht anämische Patienten im Durchschnitt 16,21 Tage, präoperativ leicht anämische Patienten 19,70 Tage und präoperativ schwer anämische Patienten 21,42 Tage im Krankenhaus ($p < 0,001$). Die postoperative Verweildauer unterschied sich mit $p < 0,001$ ebenfalls signifikant zwischen den drei Gruppen (präoperativ nicht anämisch 7,35 Tage; präoperativ leicht anämisch 9,32 Tage, präoperativ schwer anämisch 11,15 Tage). Diese Ergebnisse konnten in einer multivariaten Analyse bestätigt werden ($p \leq 0,0011$) [47]. Wir konnten diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigen und zusätzlich erneut den Schweregrad der Anämie als einen wichtigen Faktor identifizieren. Je schwerer die präoperative Anämie, desto länger verblieben die Patienten im Krankenhaus ($p < 0,001$).

4.2 Ausblick

Es wird deutlich, dass eine präoperative Anämie mit einem negativen Ergebnis nach herzchirurgischen Eingriffen verbunden ist. Sie ist als individueller Risikofaktor mit einer erhöhten Langzeitmortalität und der zunehmenden Gabe von Transfusionen assoziiert [33, 36]. Eine Therapie dieser Anämie ist in elektiven Eingriffen möglich und scheint aufgrund der starken Assoziationen zu einem negativen postoperativen Outcome auch nötig.

Die Therapie der präoperativen Anämie sollte konsequent abhängig von ihrer Ursache gestaltet werden. Wie eingangs erwähnt sind Nährstoffmangel (Eisen, Folsäure, Vitamin B12), chronische Erkrankungen, Blutungen und akute oder chronische Niereninsuffizienz die häufigsten Ursachen für eine Anämie [4, 10, 11]. Demnach sollten anämische Patienten, wenn möglich, rechtzeitig präoperativ auf diese Ursachen untersucht werden. Sobald die Ursache der Anämie identifiziert wurde, sollte spezifisch therapiert werden.

Von der WHO werden zunehmend Alternativen zu Transfusionen gefordert und Patient Blood Management gefördert [138]. Das Konzept Patient Blood Management stützt sich auf drei Säulen. Zum einen soll eine präoperative Anämie vor elektiven Eingriffen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zum anderen soll der intraoperative Blutverlust minimiert werden. Außerdem soll die physiologische Toleranz einer Anämie optimiert und genutzt werden [53]. Dieses Konzept greift sowohl den Risikofaktor präoperative Anämie als auch die Gabe von Transfusionen auf und ist daher für die zukünftige Behandlung kardiochirurgischer Patienten unbedingt zu verfolgen. In Deutschland fand Patient Blood Management bis zum Jahre 2012 jedoch wenig Berücksichtigung [53]. Die Etablierung dieses Konzepts in der Klinik sollte intensiver verfolgt werden. Es konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass sich Patient Blood Management positiv auf das Ergebnis nach herzchirurgischen Eingriffen auswirkt [139, 140].

Im Rahmen des Patient Blood Management Programms konnten allgemeine Algorithmen zur Behandlung einer präoperativen Anämie vor chirurgischen Eingriffen aufgestellt werden [54]. Munoz et al. entwickelten 2017 einen spezifischen Behandlungsalgorithmus für Patienten mit einer präoperativen Eisenmangelanämie [141]. Goodnough et al. stellten bereits 2011 einen spezifischen Behandlungsalgorithmus für präoperativ anämische Patienten vor orthopädischen Eingriffen auf [142]. Eine Reevaluation zur Sicherung der Effektivität dieser Algorithmen steht noch aus. In Großbritannien und den USA wurden 2015 Empfehlungen und Leitlinien für den Umgang mit einer präoperativen Anämie publiziert [143, 144]. Eine S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur präoperativen Anämie befindet sich in der Fertigstellung. Die Entwicklung eines spezifischen Algorithmus für kardiochirurgische Patienten sollte in der zukünftigen Forschung auf dem Gebiet der präoperativen Anämie Priorität haben.

4.3 Limitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen, welche in der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen sind. Die Datensammlung und Datenauswertung erfolgte retrospektiv, eine Aussage über den kausalen Zusammenhang von einer präoperativen Anämie und Transfusionen mit der Verweildauer auf der Intensivstation, der Krankenhausverweildauer, der Krankenhausmortalität und der Langzeitmortalität ist nicht möglich. Retrospektive Analysen unterliegen einem Untersucher-Bias, gegebenenfalls relevante klinische Variablen wurden eventuell nicht in die Analyse einbezogen. Es konnten lediglich die Daten verwendet werden, die durch die routinemäßige, elektronische Dokumentation zur Verfügung standen. Einige Variablen wurden manuell aus den verschiedenen Protokollen und Datenbanken zusammengetragen, Übertragungsfehler können nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin lagen uns keine Daten über die Gründe für Transfusionen vor. Demnach können wir nicht zwischen Patienten mit starken intraoperativen Blutungen und Patienten, die intraoperativ bei grenzwertigem Hämoglobinwert vorsorglich eine Anämiebehandlung mit Transfusion bekamen, unterscheiden. Wir berücksichtigten in unserer Studie nur intraoperative Transfusionen, da diese eine präoperative Anämie und eine akute Anämie durch Hämodilatation ausgleichen. Die postoperative Gabe von Transfusionen haben wir nicht berücksichtigt. Diese könnten jedoch, zum Beispiel aufgrund postoperativer Blutungen oder Knochenmarkssuppression, verabreicht worden sein und ihrerseits das Outcome beeinflussen [145, 146]. Es erfolgte keine statistische Anpassung an die Möglichkeit postoperativer Transfusionen. Unser Ansatz ist jedoch mit anderen Studien zum Thema präoperative Anämie und Transfusionen vergleichbar [34, 137] und konzentriert sich auf die Interaktion einer präoperativen Anämie und ihrer intraoperativen Therapie mit EK-Transfusionen. Eine Volumentherapie mit Thrombozytenkonzentraten oder Fresh Frozen Plasma wurde nicht berücksichtigt. Weiterhin lagen uns über mögliche Störfaktoren, wie zum Beispiel eine möglicherweise erfolgte präoperative Behandlung einer Anämie bei einem Patienten [63, 142], für unsere Patienten leider keine Daten vor. Die mögliche Verzerrung durch diese Störgröße kann jedoch als limitiert angesehen werden, da die Behandlung einer präoperativen Anämie während des Studienzeitraums nicht zum Standard in der Behandlung gehörte. Es ist davon auszugehen, dass eine präoperative Anämiekorrektur selten bis gar nicht erfolgte.

4.4 Schlussfolgerung

Aus unseren Studienergebnissen und dem Vergleich mit der Literatur lässt sich schlussfolgern, dass der Einfluss einer präoperativen Anämie auf die Krankenhausmortalität nach kardiochirurgischen Operationen noch nicht abschließend geklärt ist und weiter umfangreiche, idealerweise prospektive, Studien benötigt werden, um diese Fragestellung zu klären.

Weiterhin lässt sich schlussfolgern, dass eine präoperative Anämie signifikant mit einer erhöhten Langzeitmortalität nach herzchirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Überdies hinaus spielt nicht nur das Vorliegen einer Anämie per se eine wichtige Rolle, sondern der Schweregrad der Anämie scheint ein entscheidender Faktor für die Langzeitmortalität zu sein. Die perioperative Gabe von EK-Transfusionen ist nicht die adäquate Therapie der präoperativen Anämie und scheint deren negativen Effekt auf das Outcome zu multiplizieren. Die Verfolgung alternativer Therapieoptionen und des Konzepts des Patient Blood Managements sollte in der Forschung und auch in der Klinik vorangetrieben werden, um der großen Zahl präoperativ anämischer Patienten bessere Chancen auf kurze postoperative Krankenhausaufenthalte sowie auf lange Überlebensraten zu bieten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H, Wernecke KD, Balzer F. *Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2016; 152(5): 1412-1420.
2. Junqueira LCU, Carneiro J. *Blutbildung*. In: Gratzl M (Hrsg.). *Histologie*. (6. Aufl.). Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2005: 207-220.
3. Jelkmann W. *Blut*. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. (30. Aufl.). Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2007: 523-549.
4. Herold G. *Hämatologie*. In: Herold G (Hrsg.). *Innere Medizin*. (1. Aufl.). Köln, Germany: Gerd Herold, 2012: 24-55, 931.
5. Löffler G. *Basiswissen Biochemie* (7. Aufl.). Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2008. 507: 365-374
6. Clevenger B, Richards T. *Pre-operative anaemia*. *Anaesthesia*, 2015; 70 Suppl 1: 20-28, e6-8.
7. Striebel HW. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin* (7. Aufl.). Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH, 2009. 590: 132-148, 344-345
8. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1968; 405: 5-37.
9. Gay R, Rothenburger A. *Blut*. In: Silbernagl S, Lang F (Hrsg.). *Taschenatlas Pathophysiologie*. (4. Aufl.). Stuttgart [u.a.], Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2013: 32-43.
10. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia*. *Blood*, 2004; 104(8): 2263-2268.

11. Eisele L, Durig J, Broecker-Preuss M, Duhrsen U, Bokhof B, Erbel R, Moebus S, Jockel KH. *Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study*. Ann Hematol, 2013; 92(6): 731-737.
12. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ, Murray CJ. *A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010*. Blood, 2014; 123(5): 615-624.
13. Weiss G. *Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease*. Blood Rev, 2002; 16(2): 87-96.
14. Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of chronic disease*. N Engl J Med, 2005; 352(10): 1011-1023.
15. Fandrey J, Hallek M. *Erythropoiesis : Physiology, pathophysiology, and algorithm for classification of the type of anemia*. Internist (Berl), 2015; 56(9): 970-977.
16. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005*. Public Health Nutr, 2009; 12(4): 444-454.
17. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Gravenstein S, Lechich A, Silverstone F, Finnigan S, Janowski MC, McCamish MA, Ershler WB. *Prevalence of anemia in skilled-nursing home residents*. Arch Gerontol Geriatr, 2004; 39(3): 201-206.
18. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J, Stuchin S, Iorio R, Errico T, Radford MJ, Berger JS. *Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery*. The American Journal of Medicine, 2016; 129(3): 315-323, e2.
19. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. *Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes?* J Am Coll Surg, 2011; 212(2): 187-194.
20. Oshin OA, Torella F. *Low hemoglobin concentration is associated with poor outcome after peripheral arterial surgery*. Vasc Endovascular Surg, 2013; 47(6): 449-453.

21. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. *Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study.* *Anesthesiology*, 2009; 110(3): 574-581.
22. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. *Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery.* *J Surg Res*, 2002; 102(2): 237-244.
23. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL, For The OI. *Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe**. *Transfusion*, 2003; 43(4): 459-469.
24. Jans O, Jorgensen C, Kehlet H, Johansson PI. *Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty.* *Transfusion*, 2014; 54(3): 717-26.
25. Stauffer ME, Fan T. *Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States.* *PLoS ONE*, 2014; 9(1): e84943.
26. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients.* *Eur J Cancer*, 2004; 40(15): 2293-2306.
27. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2008.* *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2008; 58(2): 71-96.
28. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey.* *American Journal of Kidney Diseases*, 2003; 41(1): 1-12.
29. Geisel T, Martin J, Schulze B, Schaefer R, Bach M, Virgin G, Stein J. *An etiologic profile of anemia in 405 geriatric patients.* *Anemia*, 2014; 2014: 932486.

30. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. *Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels.* J Gen Intern Med, 2005; 20(6): 520-524.
31. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study.* Lancet, 2011; 378(9800): 1396-1407.
32. Elmistekawy EM, Rouphael T, Rubens FD, Hudson C, McDonald B, Boodhwani M. *Preoperative anaemia is a risk factor for mortality and morbidity following aortic valve surgery.* Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2012; 15: S116.
33. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. *The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients.* Anaesthesia, 2011; 66(9): 812-818.
34. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT, Investigators Multicenter S, Ischemia Res Ed F. *Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.* Circulation, 2007; 116(5): 471-479.
35. Munoz M, Ariza D, Gomez-Ramirez S, Hernandez P, Garcia-Erce JA, Leal-Noval SR. *Preoperative anemia in elective cardiac surgery: Prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome.* Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine, 2010; 11(2): 47-56.
36. van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM. *Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population.* Circulation, 2009; 120(2): 118-125.
37. van Straten AHM, Kulcu K, Ozdemir I, Elenbaas TW, Hamad MAS. *Preoperative Hemoglobin Level as a Predictor of Mortality After Aortic Valve Replacement.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2013; 27(4): 716-722.

38. Kim CJ, Connell H, McGeorge AD, Hu R. *Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study.* *Perfusion (United Kingdom)*, 2015; 30(4): 277-283.
39. David O, Sinha R, Robinson K, Cardone D. *The prevalence of anaemia, hypochromia and microcytosis in preoperative cardiac surgical patients.* *Anaesth Intensive Care*, 2013; 41(3): 316-21.
40. Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E. *Neurological complications after cardiac surgery: Risk factors and correlation to the surgical procedure.* *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2005; 53(1): 33-36.
41. Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. *Prediktoren neurologischer Komplikationen in der offenen Herzchirurgie: Eine Analyse an 783 Patienten.* *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2004; 18(6): 275-280.
42. De Santo L, Romano G, Della Corte A, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, de Feo M. *Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury.* *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009; 138(4): 965-970.
43. Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV. *Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery.* *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2013; 43(5): 993-999.
44. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. *Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors.* *Circulation*, 2009; 119(4): 495-502.
45. Ng RR, Chew ST, Liu W, Shen L, Ti LK. *Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an Asian population.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147(4): 1356-1361.
46. Lewicki LJ, Mion L, Splane KG, Samstag D, Secic M. *Patient risk factors for pressure ulcers during cardiac surgery.* *AORN journal*, 1997; 65(5): 933-942.

47. Shirzad M, Karimi A, Dowlatshahi S, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Tazik M, Fathollahi MS. *Preoperative anemia associated in-hospital mortality and morbidity in isolated coronary artery bypass graft surgery*. Central European Journal of Medicine, 2010; 5(3): 308-314.
48. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. *Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery*. J Cardiothorac Surg, 2014; 9: 137.
49. Boening A, Boedeker R-H, Scheibelhut C, Rietzschel J, Roth P, Schoenburg M. *Anemia Before Coronary Artery Bypass Surgery as Additional Risk Factor Increases the Perioperative Risk*. Annals of Thoracic Surgery, 2011; 92(3): 805-811.
50. Scrascia G, Guida P, Caparrotti SM, Capone G, Contini M, Cassese M, Fanelli V, Martinelli G, Mazzei V, Zaccaria S, Paparella D. *Incremental value of anemia in cardiac surgical risk prediction with the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II model*. Ann Thorac Surg, 2014; 98(3): 869-875.
51. Joshi SS, George A, Manasa D, Savita HM, Krishna PT, Jagadeesh AM. *Propensity-matched analysis of association between preoperative anemia and in-hospital mortality in cardiac surgical patients undergoing valvular heart surgeries*. Ann Card Anaesth, 2015; 18(3): 373-379.
52. Matsuda S, Fukui T, Shimizu J, Takao A, Takanashi S, Tomoike H. *Associations Between Preoperative Anemia and Outcomes After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting*. Annals of Thoracic Surgery, 2013; 95(3): 854-861.
53. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, Lasocki S, Richards T, Slappendel R, Spahn DR. *Patient blood management in Europe*. British Journal of Anaesthesia, 2012; 109(1): 55-68.
54. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA, Richards T. *Patient blood management to reduce surgical risk*. Br J Surg, 2015; 102(11): 1325-1337, discussion 1324.
55. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. *Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding*. Ann Intern Med, 1994; 121(4): 278-280.

56. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Gorlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lance M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P. *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol, 2013; 30(6): 270-382.
57. Resar LMS, Frank SM. *Bloodless medicine: what to do when you can't transfuse*. Hematology-American Society of Hematology Education Program, 2014; 2014(1): 553-558.
58. Shander A, Spence RK, Auerbach M. *Can intravenous iron therapy meet the unmet needs created by the new restrictions on erythropoietic stimulating agents?* Transfusion, 2010; 50(3): 719-732.
59. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducros R, Virgos-Aller TM, Rodriguez Fortunez PM, Avalos-Pinto R, Jimenez-Sosa A, Martinez-Sanz R. *The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012; 15(6): 1013-1018.
60. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. *Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study*. Transfusion, 2004; 44(10): 1447-1452.
61. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. *Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency*. J Nephrol, 2008; 21(2): 236-242.
62. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. *Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study*. Anesthesiology, 2007; 107(6): 923-927.

63. Habler O. *Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen*. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.). *Die Anästhesiologie*. (3. Aufl.). Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2012: 765-793.
64. Konishi T, Ohbayashi T, Kaneko T, Ohki T, Saitou Y, Yamato Y. *Preoperative use of erythropoietin for cardiovascular operations in anemia*. *Annals of Thoracic Surgery*, 1993; 56(1): 101-103.
65. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Messinger D, Gross J. *Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery*. *Blood*, 1997; 89(2): 411-418.
66. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, De Paulis R. *Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: A randomized blind controlled study*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2010; 139(3): 621-627.
67. Yoo Y-C, Shim J-K, Kim J-C, Jo Y-Y, Lee J-H, Kwak Y-L. *Effect of Single Recombinant Human Erythropoietin Injection on Transfusion Requirements in Preoperatively Anemic Patients Undergoing Valvular Heart Surgery*. *Anesthesiology*, 2011; 115(5): 929-937.
68. Podesta A, Carmagnini E, Parodi E, Dottori V, Crivellari R, Barberis L, Audo A, Lijoi A, Passerone G. *Elective coronary and valve surgery without blood transfusion in patients treated with recombinant human erythropoietin (epoetin-alpha)*. *Minerva Cardioangiol*, 2000; 48(11): 341-347.
69. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. *An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009; 34(23): 2479-2485.
70. D'Ambra MN, Gray RJ, Hillman R, Jones JW, Kim HC, Rawitscher R, Schnaper H, Szymanski I, Vlahakes GJ, Kaplan D, Lynch KE, Guilfoyle M, Abels RI. *Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion risk in coronary bypass patients*. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64(6): 1686-1693.

71. Hayashi J, Kumon K, Takanashi S, Kawashima Y, Eguchi S, Takaku F, Yamamura H. *Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin before cardiac surgery: a double-blind, multicenter trial in Japan*. *Transfusion*, 1994; 34(2): 142-146.
72. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. *Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials*. *The Lancet*; 373(9674): 1532-1542.
73. Cladellas M, Farre N, Comin-Colet J, Gomez M, Merono O, Alba Bosch M, Vila J, Molera R, Segovia A, Bruguera J. *Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement*. *American Journal of Cardiology*, 2012; 110(7): 1021-1026.
74. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. *Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia*. *Can J Anaesth*, 2006; 53(1): 11-19.
75. Ernst JB, Becker T, Kuhn J, Gummert JF, Zittermann A. *Independent association of circulating vitamin D metabolites with anemia risk in patients scheduled for cardiac surgery*. *PLoS One*, 2015; 10(4): e0124751.
76. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Prokop S, Gummert JF, Borgermann J. *Association of 25-hydroxyvitamin D with anemia risk in patients scheduled for cardiac surgery*. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2014; 36(1): 29-36.
77. Hung M, Ortmann E, Besser M, Martin-Cabrera P, Richards T, Ghosh M, Bottrill F, Collier T, Klein AA. *A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients*. *Heart*, 2015; 101(2): 107-112.
78. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage*. Berlin, Germany: Bundesärztekammer, 2014 [letzter Zugriff am 30. Juli 2016, auf

http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf].

79. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AAR, Weinstein R, McLaughlin LGS, Djulbegovic B. *Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB*. *Annals of Internal Medicine*, 2012; 157(1): 49-58.
80. Sim V, Kao LS, Jacobson J, Frangos S, Brundage S, Wilson CT, Simon R, Glass NE, Pachter HL, Todd SR. *Can old dogs learn new “transfusion requirements in critical care”: a survey of packed red blood cell transfusion practices among members of The American Association for the Surgery of Trauma*. *The American Journal of Surgery*, 2015; 210(1): 45-51.
81. Meier J, Filipescu D, Kozek-Langenecker S, Llau Pitarch J, Mallett S, Martus P, Matot I. *Intraoperative transfusion practices in Europe*. *Br J Anaesth*, 2016; 116(2): 255-261.
82. Muller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. *Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events*. *Dtsch Arztebl Int*, 2015; 112(29-30): 507-517, quiz 518.
83. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 10: Cd002042.
84. Vincent JL, Sakr Y, Lelubre C. *The future of observational research and randomized controlled trials in red blood cell transfusion medicine*. *Shock*, 2014; 41 Suppl 1: 98-101.
85. Bolton-Maggs PH, Cohen H. *Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety*. *Br J Haematol*, 2013; 163(3): 303-314.
86. Buddeberg F, Schimmer BB, Spahn DR. *Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008; 22(3): 503-517.
87. Shander A. *Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery*. *Semin Hematol*, 2004; 41(1 Suppl 1): 117-124.

88. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery.* *Circulation*, 2007; 116(22): 2544-2552.
89. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS. *Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients.* *Anesthesiology*, 2011; 115(3): 523-530.
90. Santos AA, Sousa AG, Thome HO, Machado RL, Piotto RF. *Impact on early and late mortality after blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery.* *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2013; 28(1): 1-9.
91. Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. *Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42(1): 114-120.
92. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, Jessen ME, Kruger C, Lerner AB, MacAdams C, Mazer CD, de Medicis E, Myles P, Ralley F, Rheault MR, Rochon A, Slaughter MS, Sternlicht A, Syed S, Waters T. *Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study.* *Can J Anaesth*, 2015; 62(4): 377-384.
93. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G, Surg Clinical Outcome Res S. *Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery.* *Annals of Thoracic Surgery*, 2013; 96(2): 478-485.
94. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, Neill SN, Vance JL, Likosky DS. *The independent effects of anemia and transfusion on mortality after coronary artery bypass.* *Ann Thorac Surg*, 2014; 97(2): 514-520.
95. Meybohm P, Fischer D, Schnitzbauer A, Zierer A, Schmitz-Rixen T, Bartsch G, Geisen C, Zacharowski K. *Patient blood management : Current state of the literature.* *Chirurg*, 2016; 87: 40-46.

96. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Investigators RBC. *Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery - A multicenter cohort study*. *Circulation*, 2008; 117(4): 478-484.
97. Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, McDonald GO, Bell MR, Grover FL, Shroyer ALW. *Does Preoperative Hemoglobin Independently Predict Short-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery?* *Annals of Thoracic Surgery*, 2008; 86(5): 1415-1423.
98. Glance MDLG, Dick PDAW, Mukamel PDDDB, Fleming MDFJ, Zollo MDRA, Wissler MDR, Salloum MDR, Meredith MDUW, Osler MDTM. *Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. *Anesthesiology*, 2011; 114(2): 283-292.
99. Spies C, Geyer T, Sander M, Von Heymann C, Kessler M, Grubitzsch H, Rusche M. *Kardioanästhesie*. In: Spies CD, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H (Hrsg.). *SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie: alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. (1. Aufl.). Stuttgart [u.a.], Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2013: 252-274.
100. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H, Kox WJ. *SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin: alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik* (1. Aufl.). Stuttgart [u.a.], Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2014. 280: 28-31, 37-42, 53-56
101. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. *S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system*. *Ger Med Sci*, 2010; 8: Doc12.
102. *ICD-10-GM Version 2015*. Köln, Germany: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information [letzter Zugriff am 28. Juni 2017, auf <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/>].

103. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. *Risk of Assessing Mortality Risk in Elective Cardiac Operations: Age, Creatinine, Ejection Fraction, and the Law of Parsimony*. *Circulation*, 2009; 119(24): 3053-3061.
104. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Crit Care Med*, 1985; 13(10): 818-829.
105. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study*. *Crit Care Med*, 1996; 24(1): 64-73.
106. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16(1): 9-13.
107. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandi L. *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score*. *Jama*, 1992; 267(17): 2344-2348.
108. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F, Adrian L, Casey KJ, Bundy D, Soule DN, Marrin CAS, Nugent WC, Charlesworth DC, Clough R, Katz S, Leavitt BJ, Wennberg JE. *Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery*. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*. *Circulation*, 1992; 85(6): 2110-2118.
109. Castillo-Lorente E, Rivera-Fernandez R, Rodriguez-Elvira M, Vazquez-Mata G. *Tiss 76 and Tiss 28: correlation of two therapeutic activity indices on a Spanish multicenter ICU database*. *Intensive Care Med*, 2000; 26(1): 57-61.
110. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. *Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care*. *Critical Care Medicine*, 1974; 2(2): 57-60.
111. R-Development-Core-Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Wien, Österreich: The R Foundation for Statistical Computing, 2016 [letzter Zugriff am 29. Juni 2016, auf <http://www.R-project.org>].

112. Bender R, Lange S. *Was ist der p-Wert?* Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e15-e16.
113. Rumsey D. *Statistik für Dummies* (1. Aufl.). Bonn, Germany: mitp-Verlag, 2004. 356: 61, 70, 72-73, 111-127, 201-206, 241
114. Sachs L, Hedderich J. *Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest*. In: Sachs L ,Hedderich J (Hrsg.). *Angewandte Statistik*. (12. Aufl.). Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2006: 337-341.
115. Lange S, Bender R. *Median oder Mittelwert?* Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e1-e2.
116. Kruskal WH, Wallis WA. *Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis*. Journal of the American Statistical Association, 1952; 47(260): 583-621.
117. Mann HB, Whitney DR. *On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other*. The Annals of Mathematical Statistics, 1947; 18(1): 50-60.
118. Schwarz J,ENZLER HB, Westphalen A. *Mann-Whitney-U-Test*. Zürich, Switzerland: Universität Zürich, 2015 [letzter Zugriff am 08. September 2015, auf <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>].
119. Schwarz J,ENZLER HB, Westphalen A. *Kruskal-Wallis-Test*. Zürich, Switzerland: Universität Zürich, 2015 [letzter Zugriff am 08. September 2015, auf <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html>].
120. Büning H, Trenkler G. *Nichtparametrische statistische Methoden* (1. Aufl.). Berlin, Germany: de Gruyter, 1978. 435: 238-246
121. Hemmerich WA. *Chi-Quadrat-Test*. Wiesbaden, Germany: Hemmerich WA, 2015 [letzter Zugriff am 17. September 2015, auf http://matheguru.com/stochastik/248-chi-quadrat-test.html#Chi-Quadrat_Goodness-of-Fit-Test-7].
122. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972; 34(2): 187-220.

123. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e42-e44.
124. Duerden M. *What are Hazard Ratios?* London, England: Hayward Medical Communications, a division of Hayward Group Ltd, 2014 [letzter Zugriff am 22. Juni 2017, auf https://www.researchgate.net/publication/242181989_What_are_hazard_ratios].
125. Bender R, Lange S. *Was ist ein Konfidenzintervall?* Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e17-e18.
126. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*. Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e36-e38.
127. Heinecke A, Köpcke W. *Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier*. Münster, Germany: Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2017 [letzter Zugriff am 22. Juni 2017, auf <https://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomasche/bio/bio.html>].
128. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*. Dtsch med Wochenschr, 2007; 132(S 01): e39-e41.
129. Kaplan EL, Meier P. *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. Journal of the American Statistical Association, 1958; 53(282): 457-481.
130. Heinecke A, Köpcke W. *Logrank-Test*. Münster, Germany: Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2017 [letzter Zugriff am 22. Juni 2017 auf <https://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomasche/bio/bio.html>].
131. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. *Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery*. Lancet, 2002; 359(9319): 1747-1748.
132. Cladellas M, Bruguera J, Comin J, Vila J, de Jaime E, Marti J, Gomez M. *Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement?* Eur Heart J, 2006; 27(9): 1093-1099.

133. Padmanabhan H, Aktuerk D, Brookes MJ, Nevill AM, Ng A, Cotton J, Luckraz H. *Anemia in cardiac surgery: next target for mortality and morbidity improvement?* Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2016; 24(1): 12-17.
134. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. *Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: A propensity-matched analysis.* Annals of Thoracic Surgery, 2012; 94(4): 1134-1141.
135. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. *Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation.* Ann Thorac Surg, 2002; 74(4): 1180-1186.
136. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. *Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality.* Ann Thorac Surg, 2014; 97(1): 87-94.
137. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik IJF, Blackstone EH, McCrae KR, Koch CG. *The least of 3 evils: Exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both?* Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2013; 146(6): 1480-1487, e6.
138. WHO. *Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management* Dubai, United Arab Emirates: World Health Organisation, 2011 [letzter Zugriff am 27. September 2015, auf http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf?ua=1].
139. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. *Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome.* Transfusion, 2015; 55(5): 1075-1081.
140. Ji H, Li Z, Sun H, Li L, Long C, Ma L, Chen L, Wang W, Hu S. *Effects of multidisciplinary blood management strategy on transfusion and outcomes in patients undergoing valvular heart surgery.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014; 94(7): 488-490.
141. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liembruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. *International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency.* Anaesthesia, 2017; 72(2): 233-247.

142. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, Fergusson DA, Gombotz H, Habler O, Monk TG, Ozier Y, Slappendel R, Szpalski M. *Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines*. Br J Anaesth, 2011; 106(1): 13-22.
143. *Practice Guidelines for Perioperative Blood Management An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management**. Anesthesiology, 2015; 122(2): 241-275.
144. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T, Ryan K, Taylor C, Thomas D. *British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia*. British Journal of Haematology, 2015; 171(3): 322-331.
145. Chamogeorgakis T, Anagnostopoulos CE, Connery CP, Ashton RC, Dosios T, Kostopanagiotou G, Rokkas CK, Toumpoulis IK. *Independent predictors for early and midterm mortality after thoracic surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2007; 55(6): 380-384.
146. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. *Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2012; 185(10): 1049-1057.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Karina Schmidt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss präoperativer Anämie auf Morbidität und Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Karina Schmidt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Christian von Heymann, Lutz Kaufner, Michael Sander, Claudia Spies, Karina Schmidt, Hans Gombotz, Klaus-Dieter Wernecke und Felix Balzer. *Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery?*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2016.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung aus Datenbanken und Protokollen, Datenauswertung, Erstellen von Tabellen, Literaturrecherche und Literaturlauswertung für Einleitungs- und Diskussionsteil, Formatierung.

Es erfolgte keine Beteiligung an der Idee und Konzeption zur Studie sowie an der Erstellung des Studienprotokolls. Es besteht daher kein Anspruch auf eine Erstautorenschaft.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

Christian von Heymann, Lutz Kaufner, Michael Sander, Claudia Spies, Karina Schmidt, Hans Gombotz, Klaus-Dieter Wernecke und Felix Balzer. *Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery?*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2016.

DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. med. Michael Sander und PD Dr. med. Dr. rer. nat. Felix Balzer für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung im Rahmen der gesamten Arbeit. Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Christian von Heymann, Dr. med. M. Sc. Lutz Kaufner, Prof. Dr. med. Claudia Spies, Prof. Dr. med. Hans Gombotz und Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ein großer Dank geht auch an Maja für die vielen unterhaltsamen Stunden beim entziffern und auswerten der Protokolle sowie an Sabine und Stacy für die rezidivierenden Sprachkorrekturen. Mein Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Esther und Peter, die mich stets unterstützen und mir das Studium erst ermöglicht haben. Mein Dank geht weiterhin an meinen Freund Konstantin und meine Freunde Maria, Benjamin und Anton sowie an alle die mich in den letzten Jahren so gut unterstützt, motiviert und immer wieder voran getrieben haben.