

Perioperative Anämie

Zusammenfassung

Anämie ist speziell bei der älteren Bevölkerung ein häufiger Befund und weist meist auf eine ernste Grunderkrankung hin. Hauptursachen einer präoperativen Anämie sind akute oder chronische Blutungen, Eisenmangel, Niereninsuffizienz sowie entzündliche und neoplastische Prozesse. Chirurgisch induzierte Blutungen, häufige diagnostische Blutabnahmen sowie eine Störung der Erythropoese durch das Operationstrauma können präoperativ bestehende milde Anämien weiter verstärken. Nicht nur bei der Normalbevölkerung, sondern v. a. bei chirurgischen Patienten und Intensivpatienten ist das Auftreten niedriger Hämoglobinwerte mit einem deutlichen Anstieg der Morbidität und Mortalität verbunden. Dieses Anämie-assoziierte Risiko wird durch das Vorbestehen kardiovaskulärer Erkrankungen, großen intraoperativen Blutverlust sowie ein hohes Lebensalter zusätzlich erhöht.

Im Gegensatz zu etablierten therapeutischen Vorstellungen zeigte sich, dass durch Transfusion von Erythrozyten über Hämoglobinwerte von 8–10 g/dl hinaus weder beim chirurgischen Patienten noch Intensivpatienten ein positiver Einfluss auf Morbidität oder Mortalität nachweisbar ist. Abgesehen von den dabei nicht erfassten Langzeitrissen der Fremdbluttransfusion, scheint hingegen die großzügige Verabreichung von allogenen Blutprodukten die postoperative Komplikationsrate eher noch zu erhöhen. Daher geht der Trend hinsichtlich der anzuwendenden Transfusionstrigger zu einer eher restriktiveren Auslegung derzeit gültiger Transfusionsrichtlinien.

Erlaubt die Dringlichkeit der Situation eine genauere diagnostische Abklärung, so sollte zur Minimierung des Risikos statt einer symptomatischen Behandlung die Ursache der Anämie korrigiert und der kardiovaskuläre und pulmonale Status des Patienten therapeutisch optimiert werden. Bei Eisen-

defiziten soll rechtzeitig eine adäquate Substitution eingeleitet werden. Ebenso wird rekombinantes humanes Erythropoietin erfolgreich bei der renalen Anämie, der Anämie der chronischen Erkrankung, beim perioperativen oder kritisch kranken Patienten sowie zur Steigerung der Effektivität autologer Verfahren eingesetzt.

Schlüsselwörter

Anämie, perioperativ · Mortalität · Erythropoietin · Eisenmangel · Allogene Transfusion

Definition

Anämie ist nach WHO-Kriterien durch einen Hämoglobinwert von <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern definiert. Diese Definition bezieht sich auf Personen, die älter als 14 Jahre sind und auf Höhe des Meeresspiegels leben [2]. Eine weitere altersspezifische Anpassung dieser Grenzwerte scheint nicht gerechtfertigt [4¹, 47]. Funktionell liegt eine Anämie dann vor, wenn nicht genügend Erythrozyten vorhanden sind, um eine ausreichende Gewebsoxygenierung ohne Inanspruchnahme von Kompensationsmechanismen aufrechtzuerhalten.

Die *akute* Anämie wird normalerweise durch Blutungen unterschiedlich-

ster Genese hervorgerufen. Das Hauptrisiko dieser Anämieform liegt in den unmittelbar lebensbedrohlichen Folgen des hämorrhagischen Schocks mit Minderdurchblutung wichtiger Organsysteme. Die Tätigkeit des behandelnden Teams beschränkt sich dabei vorerst nur auf lebensrettende Sofortmaßnahmen. Wichtigste Therapieziele sind die Stabilisierung der Vitalfunktionen durch Behebung der Blutung, Volumenersatz zur Wiederherstellung der Normovolämie sowie Transfusion allogener, aber auch autologer Blutprodukte. In dieser Situation bleibt zumindest am Beginn meist wenig Zeit für differenzierte therapeutische Überlegungen.

Chronische Anämien beginnen schleichend und bestehen schon längere Zeit vor der eigentlichen Diagnosestellung. Abgesehen von den Funktionsstörungen hämatopoietischer oder hämolytischer Art, treten chronische Anämien präoperativ oft als Folge schwerer metabolischer, neoplastischer oder entzündlicher Erkrankungen in Erscheinung und gehören damit zum Formenkreis der „Anemia of Chronic Disease“ (ACD). Perioperative Anämien sind allerdings nicht nur durch die Grunderkrankung alleine, sondern v. a. auch durch den chirurgisch induzierten Blutverlust gekennzeichnet.

Epidemiologie

Anämie ist – insbesondere bei älteren Menschen – ein häufiger Befund und fast immer ein Symptom einer zugrun-

¹ Große epidemiologische Untersuchung an 10.604 über 65-jährigen Bewohnern von Olmsted County, Minn., USA. Beschreibt an diesem sehr homogenen Kollektiv die Inzidenz und Ursachenverteilung der Anämie, die im Rahmen eines Krankenhauskontakts diagnostiziert wurde, sowie die bei anämischen Patienten erhöhte Mortalität in einem Beobachtungszeitraum von fast 8 Jahren.

Dr. A. Kulier
Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Graz, Auenbruggerplatz 15,
A-8036 Graz, Österreich,
E-Mail: akulier@styria.com

A. Kulier · H. Gombotz

Perioperative anemia

Abstract

Anemia is a frequent finding, particularly in the elderly population, and usually indicative of a serious disease. The main causes of preoperative anemia are acute or chronic hemorrhage, iron deficiency, renal insufficiency, inflammatory and neoplastic diseases. A pre-existing mild anemia may be enhanced or unmasked by surgically induced bleeding or repeated diagnostic phlebotomies, and by a postoperative erythropoietic dysfunction caused by the surgical trauma, irrespective of any hemorrhage. Low hemoglobin values are associated with a distinct increase of mortality and morbidity, both in the normal population and perioperatively and in the critically ill patients. The anemia-associated risk is exacerbated by preexisting cardiovascular disease, important intraoperative blood loss and advanced age.

In contradiction to established therapeutic concepts, the administration of allogeneic blood beyond hemoglobin levels of 8–10 g/dl has not been found to decrease perioperative or intensive care morbidity or mortality. Rather, in addition to the inherent long-term risks of transfusions, a liberal transfusion strategy seems to increase the incidence of postoperative complications. Thus, current transfusion guidelines tend to be interpreted in an increasingly restrictive manner.

Depending on the urgency of the clinical situation, the primary goal should be to diagnose and treat the underlying disease, rather than to focus on the symptom anemia. Time permitting, the patient's cardiovascular and pulmonary status should be optimized preoperatively. Furthermore, iron should be substituted to treat and prevent deficiency. Recombinant human erythropoietin has successfully been used to treat anemia of chronic renal failure and chronic disease, as well as in the perioperative and intensive care setting, and to support the efficiency of autologous programs.

Keywords

Anemia, perioperative · Mortality · Erythropoietin · Iron deficiency · Allogeneic transfusion

Leitthema

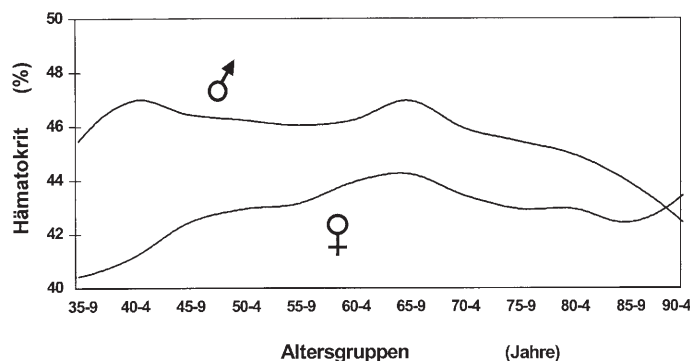


Abb. 1 ▲ Entwicklung des durchschnittlichen Hämatokrits über das Lebensalter. Longitudinale Beobachtung von 5.209 Teilnehmern an der Framingham Heart Study über 34 Lebensjahre, modifiziert nach [4]

de liegenden Erkrankung [4, 27², 47]. Von vielen Patienten werden die für Anämie typischen Symptome (Schwäche, Müdigkeit, Dyspnoe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Angina pectoris etc.) nicht als spezifische Gefahrensignale wahrgenommen, da sie sich nur allmählich entwickeln. Die Diagnose Anämie wird daher bei etwa drei Viertel aller anämischen Patienten erstmals bei der Aufnahme in ein Krankenhaus gestellt, obwohl die Anämie selbst meist nicht der primäre Zuweisungsgrund und dem Patienten auch oft nicht bekannt ist [4]. Das Ausmaß der Anämie ist zum Zeitpunkt der Spitalsaufnahme oft nur milde, im weiteren Verlauf kommt es jedoch fast immer zu einer Verschlechterung des Krankheitsbilds [4].

Inzidenz

Die Gesamtinzidenz der Anämie wird in der westlichen Bevölkerung auf etwa 10–18 pro 1000 Personen und Jahr geschätzt [4, 26, 60]. In der Normalbevölkerung ist der Hämatokrit im Durchschnitt bei Männern aller Altersstufen höher als bei Frauen (Abb. 1). Mit zunehmendem Alter verringert sich jedoch dieser Unterschied und verliert sich letztlich ganz [4, 27, 47]. Beiden Geschlechtern gemeinsam ist ein deutli-

cher Abfall des Hämatokrits jenseits des 70. Lebensjahrs [27]. Daher erhöht sich der prozentuelle Anteil an anämischen Patienten kontinuierlich mit steigendem Lebensalter und erreicht bei über 85-jährigen Frauen 13–17% und bei über 85-jährigen Männern eine Häufigkeit von 14–28% [4, 47]. Diese in der Normalbevölkerung auftretende Häufigkeitsverteilung der Anämie findet sich in vergleichbarer Ausprägung ebenso in einem Kollektiv präoperativer Patienten vor elektiven chirurgischen Eingriffen (Abb. 2). Bei einem rein orthopädischen Patientengut ist die Anämie ein noch häufigeres Begleitsymptom: Etwa 18% aller Patienten (gemittelt über alle Altersabschnitte) sind präoperativ als anämisch einzustufen, und immerhin bis zu 46% der Patienten weisen einen Hämatokrit von 34–40% auf [62]. Diese niedrigen Ausgangswerte erhöhen nicht nur die Wahrscheinlichkeit für eine perioperative Bluttransfusion und die damit verbundenen Risiken, sondern schränken auch die Anwendung autologer Verfahren drastisch ein [62]. Die in o. a. Untersuchungen festgestellte Inzidenz der Anämie hat allerdings nur für ein Kollektiv mit guter medizinischer Versorgung und hoher Compliance der Bevölkerung Gültigkeit, und ist daher mit anderen Teilen der Welt, insbesondere den Entwicklungsländern, nur bedingt vergleichbar [4]. Der hohe westliche Lebensstandard reduziert zwar einerseits die Anämieinzidenz, andererseits können jedoch häufig durchgeführte operative Eingriffe, wie sie in solchen Ländern üblich sind, den Anteil blutungsbedingter perioperativer Anämien wieder erhöhen [4].

² Teilauswertung der Framingham Heart Study, die über 5.000 Menschen in Massachusetts seit 34 Jahren Gesundheitsaufzeichnungen führt. Beschreibt den Lebensverlauf des durchschnittlichen Hämatokrits bei Männern und Frauen. Weist erhöhte epidemiologische Mortalität bei Hämatokrit <42% nach, ebenso das Zusatzrisiko bei koronarer Herzkrankheit.

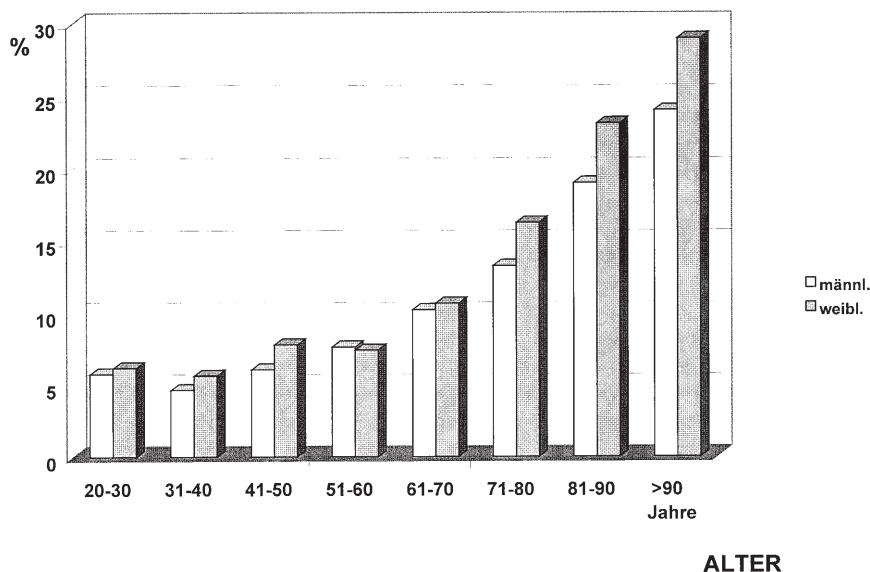


Abb. 2 ▲ **Prozentueller Anteil anämischer Patienten an einem präoperativen Gesamtkollektiv, nach Altersgruppen aufgeschlüsselt.** Die Daten wurden im Rahmen der routinemäßigen präoperativen anästhesiologischen Evaluierung vor elektiven chirurgischen Eingriffen (exkl. Herzchirurgie) erhoben (Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz, unveröffentlichte Daten). Gesamtzahl der untersuchten Patienten = 65788, Beobachtungszeitraum 20 Jahre. Anämiedefinition nach WHO: Männer Hb < 13 g/dl und Frauen Hb < 12 g/dl

Ursachen der Anämie

Hauptursachen sind Eisenmangel, Entzündungen und Tumoren, akute Blutungen, Hämolyse und Markverdrängung. In einer großen epidemiologischen Studie an Patienten über 65 Jahren wurden Inzidenz und Ursachen von im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung diagnostizierten Anämie nach Häufigkeit aufgeschlüsselt (Tabelle 1) [4]. Dabei zeigte sich, dass bei einem solchen Patienten gut die Anämie in nahezu der Hälfte aller Fälle auf einen akuten oder chronischen Blutverlust zurückzuführen ist, und dies oftmals im Gefolge operativer Eingriffe. Häufig findet man die Anämie auch als Begleitsymptom von Infektionen, Neoplasien und Entzündungen, und in manchen Fällen bleibt die Ursache unklar [4].

Pathogenese der perioperativ relevanten Anämien

Perioperative Störung der Erythropoese

Außer der chirurgisch induzierten Blutung sind iatrogene Blutverluste durch diagnostische Eingriffe sowie oftmalige Laborkontrollen ein häufiger Grund für das Entstehen einer perioperativen An-

ämie [94] (Tabelle 2). Davon abgesehen wird die Erythropoese auch durch den chirurgischen Eingriff an sich gestört. Das Operationstrauma führt zu einer entzündungsähnlichen Reaktion mit Ausschüttung von Akutphaseproteinen (IL-6, C-reaktives Protein, TNF- α). Dies resultiert in einer unzureichenden postoperativen Erythropoietin- und Retikulozytenproduktion sowie einer massiven Störung des Eisenstoffwechsels trotz

adäquater Eisenspeicher [63, 91]. Daher bleibt eine Eisensubstitution in dieser Phase normalerweise wirkungslos [6]. Dieser Effekt korreliert mit der Größe des Eingriffs und kann bis zu 4–6 Wochen postoperativ anhalten. Selbst bei kleinen Eingriffen kann es daher zu einem postoperativen Hämoglobinabfall kommen.

Die Rolle der inflammatorischen Mediatoren als Störfaktoren der Erythropoese wird ebenso bei Intensivpatienten deutlich, bei welchen, speziell im Rahmen einer Sepsis, die adäquate Produktion von endogenem Erythropoietin und damit eine ausreichende erythropoietische Antwort drastisch eingeschränkt sein kann [214, 74, 94]. Wiederholte diagnostische Blutabnahmen, okkulte gastrointestinale Blutverluste sowie die Auswirkungen von Nierenersatztherapien tragen dazu bei, dass bis zu 77% der Patienten auf einer Intensivstation als anämisch einzustufen sind [94] und daher einen hohen Transfusionsbedarf aufweisen.

³ Pathophysiologie der Freisetzung inflammatorischer Mediatoren durch das Operationstrauma und deren Einfluss auf postoperative Erythropoese und Eisenstoffwechsel.

⁴ Prospektiv randomisierte Studie über den erfolgreichen Einsatz von rekombinantem humanem Erythropoietin an Intensivpatienten.

Tabelle 1
Inzidenz und Ursachen der Anämie bei Patienten älter als 65 Jahre

	[%]	(n)
Anämieinzidenz gesamt	5,8	618
Ursachen		
Akuter oder chron. Blutverlust	49,7	307
Davon postoperativ	32,5	201
Andere Ursachen (Trauma, GI-Blutung, Hämaturie)	17,2	106
<i>Primär keine Blutung</i>		
Infektionen, Entzündungen (akut, chron.)	15,0	93
Neoplasien	7,1	44
Nutritional oder metabolisch	2,4	15
Hämodilution (kard. Dekomp., Nierenversagen)	6,0	37
Ungeklärte Ursache	16,5	102

Mehrfachangaben möglich, Gesamtzahl der erfassten Patienten = 10.604. (Mod. nach [4]).

Tabelle 2

Perioperativ relevante Anämieformen

Blutverlust	
	Trauma
	GI-Blutungen, Hämaturie
	Operativer Eingriff
iatrogen	Häufige diagnostische Blutabnahmen
	Postoperativ (nicht durch Blutverlust)
	Autologe Verfahren
Eisenmangel	
ACD („anemia of chronic disease“)	Maligne Neoplasien
	Chron. Entzündungsprozesse (rheumatoide Arthritis)
	Chemotherapie
	Chron. Infektionen
	Akute Entzündungen + Infektionen (Sepsis)
	HIV, Knochenmarktransplantation etc.
Chron. Nierenversagen, Lebererkrankungen, Endokrinopathien	
Physiologisch	Schwangerschaft, Menstruation, Wachstumsschübe
Hämolytisch	Sichelzellanämie, Thalassämie
Hämatopoietisch	Myeloproliferative, Hb-Synthesestörungen, Perniziosa

Eisenmangelanämie

Der Eisenstoffwechsel spielt eine Schlüsselrolle bei der Erythropoese. Eine chronische Störung des Eisenstoffwechsels bildet die gemeinsame pathogenetische Endstrecke vieler Erkrankungen. Ein Erwachsener trägt etwa 4 g Eisen in sich, von dem ca. 60% an zirkulierende Hämoglobinmoleküle gebunden sind [91]. Kommt es aufgrund mangelnder Aufnahme (Diät, Malabsorption) oder erhöhten Verbrauchs (Blutungen, Schwangerschaft) zu einem chronischen Eisendefizit, so resultiert dies in einer mikrozytären, hypochromen Anämie ohne Einschränkung der endogenen Erythropoietinproduktion.

Der chronische Mangel an Eisen führt zunächst zum Absinken der Serum-Eisenwerte sowie von Serum-Ferritin (Tabelle 3). Ferritin ist das wichtigste Eisenspeicherprotein, das in Milz, Leber, Knochenmark, Monozyten und Makrophagen gefunden werden kann [98]. Ein Absinken auf unter 12 µg/ml bedeutet ein nahezu völliges Fehlen von Speichereisen [91]. Transferrin ist ein Glykoprotein, das v. a. für den Transport und die Verteilung des aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierten freien Eisens an die blutbildenden Organe verantwortlich ist [91, 98]. Bei Eisenmangel sinkt die Transfer-

rinsättigung, während kompensatorisch die Konzentration von Serumtransferrin steigt. Als Reaktion auf die mangelnde Versorgung mit Eisen kommt es an der Zelle zu einer erhöhten Dichte an Transferrinrezeptoren (v. a. an Erythroblasten, Plazenta) sowie zu einem Ansteigen der totalen Eisenbindungskapazität (TEBK = Gesamtheit aller Bindungsorte für Transferrin) [98]. Durch den Mangel an Eisen ist auch der letzte Schritt in der Entwicklung des Erythrozyten, nämlich die Chelierung des Eisenatoms durch Protoporphyrin, gestört, wodurch es stattdessen zur Bildung von Zink-Protoporphyrin kommt [91]. Erhöhte Werte weisen auf einen intrazellulären Eisenmangel hin, können aber auch bei Bleivergiftung, Myelodysplasie oder bei Anämien im Gefolge chronischer Entzündungen vorhanden sein [36, 37, 91]. Die Diagnose Eisenmangelanämie ist perioperativ nicht einfach zu stellen, da die meisten der dafür notwendigen laborchemischen Bestimmungen nicht zum Routinemonitoring gehören und die entsprechenden Parameter als Akutphasenproteine auch durch eine Reihe anderer Erkrankungen verändert sein können. Auch die einfachere Bestimmung von Zink-Protoporphyrin mittels Fluorometrie ist als klinisch einsetzbare Alternative noch umstritten [36, 72].

Anämie der chronischen Erkrankungen (Anemia of Chronic Disease, ACD)

Die Anämien, die mit chronisch-infektiösen, entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen einhergehen, sind mild bis mittelgradig, normochrom und normozytär und entwickeln sich meist eher langsam. Das Auftreten einer solchen Anämie verschlechtert grundsätzlich die Prognose der Grunderkrankung. Trotz der ätiologischen Vielfalt der ACD gibt es gemeinsame Charakteristika: ACD ist gekennzeichnet durch niedrige Serumeisenspiegel bei intakten oder erhöhten Eisenspeichern (Tabelle 3), aber unzureichend erhöhten Retikulozytenzahlen [61⁵]. Die reaktive Produktion von endogenem Erythropoietin als Antwort auf den Mangel an Sauerstoffträgern ist zwar erhöht, aber nicht in dem Maße, wie es zu einer ausreichenden Aufhebung der Anämie notwendig wäre [18⁶, 61, 64, 71].

Als pathogenetische Mechanismen wird die reduzierte Freisetzung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System, verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten sowie v. a. das mangelnde Ansprechen des Knochenmarks auf erythropoietische Sti-

⁵ Übersichtsarbeit über die pathophysiologischen Mechanismen der Anemia of Chronic Disease.

⁶ Große und detaillierte Übersichtsarbeit über Pathophysiologie der Produktion sowie verschiedener Mangelzustände. Zusammenfassung des derzeitigen Stands zur therapeutischen Anwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin.

Tabelle 3

Differenzialdiagnose nach Parametern des Eisenstoffwechsels

	Eisenmangel	ACD
Serum-Eisen	↓↓	↓
Ferritin	↓↓	↑↑
Transferrin	↑	↓
Transferrinsättigung	↓	↓
Transferrinrezeptoren	↑	↔
TEBK	↑	↓
Zink-Protoporphyrin	↑	↑

ACD Anemia of Chronic Disease, nach [61, 91, 98].

mulation diskutiert [61, 91]. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die erhöhte Ausschüttung von Zytokinen (β -, γ -Interferone, TNF- α , Interleukin-1) als Reaktion auf systemische Entzündungen oder Neoplasien. Diese Mediatorstoffe können sowohl in den Eisenstoffwechsel als auch in die verschiedenen Stadien der Erythropoese eingreifen und die Produktion und Effektivität von endogenem Erythropoietin schwächen [61, 84, 91].

Die Pathogenese der Karzinome oder Aids begleitenden Anämie ist noch nicht vollständig aufgeklärt, wird aber durch mehrere aggravierende Faktoren überlagert: chronische Blutungen, Mangelernährung, Hämolyse, Reduktion des Knochenmarks durch neoplastische Verdrängung, Myelofibrose oder -nekrose, Begleitinfektionen, Bestrahlung, hochdosierte Chemotherapie oder andere Dauermedikation (nicht-steroidale Antiphlogistika, Platinderivate, Zidovudine etc.; [44, 91]).

Renale Anämie

Da Erythropoietin zu etwa 85% im peritubulären Kortex und in den äußeren Medullarzellen der Niere gebildet wird (10–15% in der Leber), führt chronische Niereninsuffizienz zu einer eingeschränkten Produktion und in Folge zu einem absoluten Mangel an endogenem Erythropoietin. Außerdem kommt es zu gravierenden Störungen des Eisenstoffwechsels, die durch einen erhöhten Verlust an Eisen (Dialyse, wiederholte Blutabnahmen, erhöhte Blutungsbereitschaft), durch eingeschränkte Verfügbarkeit des Speichereisens oder durch eine oftmals unzureichende diätetische Zufuhr entstehen können. Eisensubstitution ist daher oft nötig, kann aber speziell bei Dialysepatienten sehr leicht zur Überladung führen [3]. Eine reduzierte Überlebenszeit der Erythrozyten, Knochenmarkfibrose, hämolytische Episoden sowie Aluminiumintoxikation können zu einer weiteren Schwächung der Erythropoese beitragen [91].

Der Grad dieser normozytären, normochromen Anämie ist ungefähr proportional dem der Azotämie und kann in manchen Fällen sehr starke Ausmaße annehmen. Durch den schleichenden Verlauf der renalen Anämie sind die Patienten selbst bei sehr niedrigen Hämoglobinspiegeln hämodynamisch noch ausreichend kompensiert. Die langandau-

ernde Kompensation der reduzierten Sauerstofftransportkapazität des Bluts führt allerdings zu einer chronisch erhöhten kardialen Belastung. Da die mit chronischer Niereninsuffizienz assoziierten Erkrankungen (Diabetes, Hypertonus etc.) oft zu schweren kardiovaskulären Einschränkungen führen, stellen ischämische Herzerkrankungen auch die häufigste Todesursache bei dieser Patientengruppe dar [57, 56, 69]. Durch die gestörte Sauerstoffutilisation und veränderte anaerobe Leistungsschwelle leiden diese Patienten auch unter einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch geringere körperliche Leistungsfähigkeit, Energiemangel sowie eingeschränkte kognitive und sexuelle Funktionen [56].

Risiko der Anämie

Das Gesamtrisiko der Anämie setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen:

1. die der Anämie zugrunde liegende Erkrankung;
2. Minderversorgung vitaler Organe durch Verlust bzw. relativen Mangel an Sauerstoffträgern;
3. die mit der Behandlung der Anämie verbundenen Gefahren.

Pathophysiologische Überlegungen

Prinzipiell wird der alleinige Verlust von Erythrozyten weit besser vertragen als ein akuter, substanzialer Volumenverlust. Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen können unter normovolämischen Bedingungen extrem niedrige Hämatokritwerte tolerieren, ohne Zeichen einer inadäquaten Sauerstoffversorgung oder nicht ausreichender hämodynamischer Kompensation zu zeigen [97]. Die pathophysiologischen Reaktionen auf das Entstehen einer Anämie sind sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien gut dokumentiert [10⁸, 33, 34, 50, 79, 90, 97]: Unter der Prämisse der Normovolämie hat die durch den Abfall an Erythrozyten verursachte Verminderung der Blutviskosität eine

Senkung des peripheren Widerstands mit Erhöhung des venösen Rückstroms und der kapillären Durchflussgeschwindigkeit der Erythrozyten zur Folge [50]. Um eine ausreichende Gewebsoxygenierung sicherzustellen, kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung des Herzzeitvolumens, die beim anästhesierten Patienten primär durch eine Erhöhung des Schlagvolumens und der Kontraktilität [33, 34], beim wachen Patienten durch eine Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt werden [89, 90].

Als Reaktion auf die Anämie kommt es zu einem Anstieg des 2,3-DPG-Gehalts der Erythrozyten, welches die Affinität des Hämoglobinmoleküls für Sauerstoff erniedrigt. Dies führt zu einer erleichterten Sauerstoffabgabe an das Gewebe und einer daraus resultierenden Rechtsverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve [86]. Dieser Kompensationsmechanismus ist z. T. auch mitverantwortlich, dass sich langsam entwickelnde Anämien meist besser toleriert werden [10]. Der eigentlich limitierende Faktor ist die kritische Oxygenierung vitaler Organe, die außer vom verfügbaren Hämoglobin noch von einer Reihe weiterer Faktoren abhängt (arterieller O₂-Gehalt, Hämoglobin-Sättigung, regionaler Blutfluss, Mikrozirkulation, Erythrozytentransitzeit u. a.). Derzeit sind allerdings die Möglichkeiten einer Überwachung der Sauerstoffversorgung kritischer Organsysteme für den klinischen Routineeinsatz noch sehr limitiert [90].

Zum Unterschied von anderen Organen entzieht das Myokard dem arteriellen Blut bereits in Ruhe bis zu 90% des angelieferten Sauerstoffs und kann daher einen erhöhten Bedarf nur mittels Erhöhung des koronaren Blutflusses bis zur maximal möglichen Koronardilatation sicherstellen [34, 95⁹]. Beeinträchtigt eine hämodynamisch signifikante Stenose die koronare Reserve, so kann eine Störung der Sauerstoffbalance (Reduktion des Angebots oder gesteigerter Bedarf) oder ein Hämoglobinabfall zur Myokardischämie mit massiver Funktionseinschränkung bis zum Zelltod führen. Dies führt zu einer weiteren Behinderung der zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung notwendigen Steigerung des Herzminutenvolumens. Diese pathophysiologischen Überlegungen

⁷ Bei Dialysepatienten hatte die Anhebung des Hämatokrit auf 42% mittels Erythropoietin eine Erhöhung der Mortalität zur Folge.

⁸ Übersicht über experimentelle und klinische Studien zum Einfluss von Anämie und anderen Begleiterkrankungen auf die perioperative Mortalität.

⁹ Übersicht zur Problematik von Anämie bei koronarer Herzkrankheit.

bilden die kausale Basis für die Annahme, dass der Verlust von Erythrozyten von kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten in einem deutlich geringeren Maße toleriert wird und somit ein potenziell höheres Risiko für myokardiale Ischämien, Tachyarrhythmien sowie Sudden Cardiac Death zur Folge hat als bei herzgesunden Patienten [10, 35, 66, 95].

Mortalität der Anämie

Mehrere epidemiologische Langzeitstudien zeigen klar, dass das Bestehen einer Anämie mit signifikant erhöhten Mortalitätsraten assoziiert ist [4, 27, 47]. In der Normalbevölkerung ist das Sterblichkeitsrisiko bereits ab Hämatokritwerten unter 42% in allen Altersgruppen erhöht, wobei bei Männern eine zusätzliche Gefährdung durch kardiovaskuläre Komplikationen hinzukommt [27]. Das Anämierisiko wird mit steigendem Alter immer ausgeprägter [4, 47]. In einer Studie der Mayo-Klinik hatten nach einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren anämische Patienten eine um 80% höhere Mortalität als aus epidemiologischen Standardwerten erwartet [4]. Die schlechtere Überlebensrate manifestiert sich v. a. im ersten Jahr nach Diagnosestellung, wobei die Prognose bei den Patienten mit Blutungen generell etwas besser ist als bei Patienten mit einer Anämie anderer Genese. Bei über 85-jährigen anämischen Patienten haben Männer außerdem ein höheres Risiko als Frauen (Faktor 2,3 vs. 1,6). Der epidemiologische Zusammenhang zwischen niedrigem Hämatokrit und erhöhter Mortalität kann jedoch nicht ausschließlich durch eine höhere Inzidenz typischer Vorerkrankungen erklärt werden [47]. Obwohl einzelne Untersuchungen die Anämie per se als unabhängigen Risikofaktor definieren konnten [65], bleibt es nach wie vor unklar, in welchem Ausmaß das Symptom Anämie in Relation zur Grunderkrankung für die erhöhte Mortalität verantwortlich ist.

Perioperatives Risiko anämischer Patienten

Große prospektiv angelegte, kontrollierte Studien zum Anämierisiko im perioperativen Bereich fehlen bisher wegen der notwendigen hohen Patientenzahlen. Deshalb muss derzeit vorwiegend auf Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen

zurückgegriffen werden, die an verschiedenen Patientenkollektiven und in unterschiedlicher Qualität durchgeführt wurden [12¹⁰, 13¹¹, 22, 23, 46, 57, 66, 73, 82, 83¹²]. Allen bisher publizierten Studien gemeinsam ist allerdings, dass im perioperativen Verlauf auftretende – unterschiedlich genau definiert – erniedrigte Hämoglobinwerte eine deutliche Erhöhung der Mortalität zur Folge haben. Aufgrund mangelnder Kontrolle aller Kovariablen und Risikofaktoren müssen allerdings die einzelnen Ergebnisse mit Vorsicht bewertet werden. Relativ aussagekräftig sind dabei Beobachtungen an Patienten, die – meist aus religiösen Gründen – Fremdblut verweigern, da das Fehlen therapeutischer Interventionen den natürlichen Verlauf der perioperativen Anämie besser erkennen lässt [13, 82].

Präoperative Anämie

Der Einfluss eines erniedrigten präoperativen Blutbilds auf das postoperative Überleben wurde in mehreren Publikationen beschrieben. So konnte etwa eine große retrospektive Kohortenstudie an 8.787 orthopädischen Patienten (mittleres Alter 80,3 Jahre) eindeutig den präoperativen Hämatokrit – ebenso wie hohes Alter sowie kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Insuffizienz – als unab-

hängigen Risikofaktor für postoperative Mortalität und Morbidität identifizieren [12]. An einem Kollektiv von fast 2.000 nichtkardio-chirurgischen Patienten, die Transfusionen ablehnten, wurde – ebenfalls retrospektiv – festgestellt, dass eine präoperativ bestehende Anämie ab einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl die postoperative Mortalität und Morbidität signifikant erhöht [13]. Dieses Risiko wird umso größer, je niedriger der Ausgangshämatokrit und je größer der intraoperative Blutverlust ist (Abb. 3), und wird durch das gleichzeitige Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung (Angina pectoris, Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung) um ein Vielfaches zusätzlich erhöht (Abb. 3, 4) [13]. Die besondere Bedeutung ausreichend vorhandener Sauerstoffträger bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve wird durch zwei Untersuchungen im herzchirurgischen Bereich verdeutlicht, in denen präoperativ erniedrigte Hämatokritwerte die postoperative Morbidität [23] und Mortalität [57] erhöhten. Präoperative Anämie wurde dabei als einer der wichtigsten Risikofaktoren identifiziert, insbesondere wenn diese in Verbindung mit hohem Alter und geringem Körpergewicht auftritt [23, 57].

Andererseits ist bei herzgesunden Patienten – unabhängig vom Ausmaß der präoperativen Anämie – keine wesentliche Risikoerhöhung zu erwarten, solange der intraoperative Blutverlust weniger als 2 g/dl Hämoglobin beträgt (Abb. 3) [13]. Bei kleineren operativen Eingriffen mit geringem Blutverlust kommt daher dem Ausgangshämatokrit bei dieser Patientengruppe als Risikofaktor nur geringe Bedeutung zu [10, 13, 82].

Intra- und postoperative Anämie

Das zumindest temporäre Absinken des Hämatokrits scheint auch im unmittelbar postoperativen Bereich die Mortalität und Morbidität negativ zu beeinflussen. Bei Eingriffen an Patienten mit erhöhtem Ausgangsrisiko (periphere Gefäßoperationen, Prostataresektionen) konnte eine Zunahme kardialer Komplikationen bei Unterschreiten von Hämatokritwerten von 28% und, v. a. in Verbindung mit erhöhter Herzfrequenz, eine erhöhte Inzidenz von ST-Streckenveränderungen festgestellt werden [46, 66]. Niedrige Hämatokritwerte haben selbst während extrakorporaler Zirku-

¹⁰ Untersucht retrospektiv das Transfusionsverhalten an 8.787 Hüftpatienten. Verabreichung von Fremdblut über einen Hämoglobinwert von 8–10 g/dl bringt keine Verbesserung der Mortalität.

¹¹ Retrospektive Kohortenstudie an 1.958 Patienten, die aus religiösen Gründen Fremdblut verweigern. Präoperative Anämie ab Hämoglobin <10 g/dl erhöht die postoperative Mortalität und Morbidität signifikant. Dieses Risiko wird umso größer, je niedriger der Ausgangshämatokrit und je größer der intraoperative Blutverlust ist, und wird durch das gleichzeitige Bestehen einer Herzkrankheit um ein Vielfaches erhöht. Bei herzgesunden Patienten ist unabhängig vom Ausmaß der Anämie keine wesentliche Risikoerhöhung zu erwarten, solange der intraoperative Blutverlust weniger als 2 g/dl Hämoglobin beträgt.

¹² Nach koronaren Bypassoperationen hat ein Hämatokrit >34% beim Eintreffen auf der Intensivstation eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten zur Folge. Die Gesamt mortalität war sowohl bei diesen Patienten als auch bei Hämatokritwerten <24% erhöht. Multicenterstudie der Ischemia Research Foundation und McSPI.

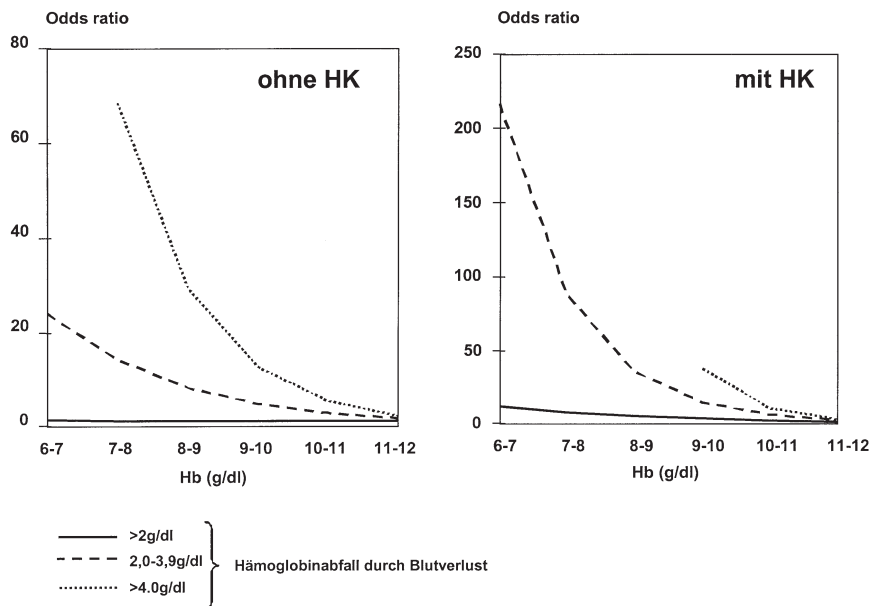


Abb. 3 ▲ Perioperative Mortalität von Patienten mit Transfusionsverweigerung, gegliedert nach präoperativem Ausgangs-Hämoglobin, intraoperativem Blutverlust und kardiovaskulärem Status. HK=Herz-Kreislauferkrankung. Modifiziert nach [13], n=1958

lation – also in einer Phase, wo die Herz-Lungenmaschine den Kreislauf ersetzt – sowie postoperativ, wenn sie über den 2. Tag hinaus anhalten, einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate [22, 73]. Die tatsächlichen Gründe für die erhöhte Mortalität anämischer Herzpatienten sind jedoch nicht alleine durch ein häufigeres Vorkommen kardialer Komplikationen zu erklären: In einer großen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an herzchirurgischen Patienten führte zwar ebenso ein postoperativ erniedrigter Hämatokrit (<24%) zu einer erhöhten Mortalität, andererseits hatten auch Werte >34% eine deutlich erhöhte Inzidenz von postoperativen Myokardinfarkten und schwerer Linksherzinsuffizienz zur Folge [83].

Intensivpatienten

Auch bei kritisch kranken Intensivpatienten spielt die Anämie eine wichtige Rolle als Risikofaktor für die Mortalität [41¹³]. In einer Untersuchung an 4.470 Intensiv-

¹³ Gemischt pro- und retrospektive Kohortenstudie an 4.470 Intensivpatienten über die Auswirkungen der Transfusionspraxis auf die Mortalität. Verstorbene kritisch Kranke hatten niedrigere Hämoglobinwerte und eine höhere Anzahl an Fremdbluttransfusionen als Überlebende. Anämie verstärkt besonders bei herzkranken Patienten das Risiko.

patienten zeigte sich nach Berücksichtigung aller anderen Variablen (Alter, APACHE II, Schwere der Grunderkrankung etc.), dass verstorbene Patienten niedrigere Hämoglobinwerte und mehr Bluttransfusionen aufwiesen als Überlebende. Die Mortalität der Intensivpatienten stieg deutlich an, sobald ein Limit von 10 g/dl unterschritten wurde, und war wiederum zusätzlich erhöht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [41]. Obwohl diese Studie retrospektiv und daher nicht ausreichend kontrolliert war [41], unterstreicht sie doch den Stellenwert des Anämierisikos bei einem Patientenkollektiv mit besonders hohen und komplexen kardiovaskulären, respiratorischen und metabolischen Anforderungen.

relatives Risiko

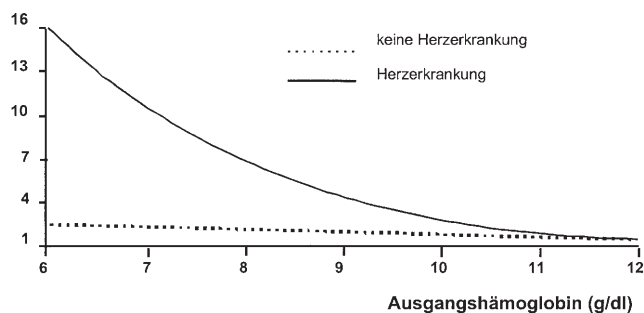


Abb. 4 ▲ Relatives perioperatives Risiko von Patienten mit Transfusionsverweigerung, gegliedert nach präoperativem Hämoglobin, mit und ohne manifeste Herz-Kreislauferkrankung. Modifiziert nach [13], n=1958. Relatives Risiko=adjusted odds ratio

Theoretische Ansätze zur Verminderung des Anämierisikos

Unter allen identifizierbaren Risikofaktoren, die eine Erhöhung der perioperativen Mortalität zur Folge haben können, zählt ein niedriger Hämatokrit zu jenen, die am ehesten korrigierbar sind. Daher stellt sich die Frage, wie das durch die Anämie erzeugte Risiko durch präventive und therapeutische Strategien reduziert werden kann bzw. ob die Beseitigung des Symptoms „Anämie“ per se die perioperative Morbidität und Mortalität beeinflusst.

Prävention

Behandlung der Grunderkrankung

Gestattet die Natur des bevorstehenden chirurgischen Eingriffs eine Abklärung der die Anämie auslösenden Grunderkrankung, so muss das therapeutische Vorgehen auch auf die Behandlung dieser Erkrankung abzielen. Gerade im Falle von Eisendefiziten oder metabolisch bzw. entzündlich ausgelösten Anämien kann so die Ausgangssituation des Patienten bereits präoperativ entscheidend verbessert werden.

Behandlung der kardiovaskulären Begleiterkrankung

Da die Anämie zu einer erhöhten Beanspruchung des kardiovaskulären Systems führt, manifestiert sich das perioperative Risiko der Anämie v. a. in Form kardialer Komplikationen. Daher sollte vor elektiven Eingriffen möglichst eine präoperative Optimierung der kardiovaskulären Situation angestrebt wer-

den, um das zusätzlich erhöhte Risiko herzkranker Patienten zu reduzieren. Im Vordergrund stehen dabei die Stabilisierung der Hämodynamik sowie eine aggressive antianginöse Therapie, auch die Anwendung von β -Blockern verschlechtert im Gegensatz zu früheren Ansichten [10] die Anämietoleranz nicht [81].

Vermeidung der Anämie

Der effizienteste Weg, das Risiko durch perioperative Anämie auf ein Minimum zu reduzieren, ist es, ihr Entstehen zu verhindern. Dies kann v. a. durch eine maximale Reduktion des Blutverlusts mittels exakter chirurgischer Technik sowie sorgfältige Blutstillung erzielt werden [30]. Von großer Wichtigkeit ist außerdem ein optimales perioperatives Gerinnungsmanagement, welches neben dem Einsatz pharmakologischer Methoden auch auf eine möglichst strikte Wahrung normothermer Bedingungen abzielen soll, um v. a. bei kardialen Risikopatienten die bestmögliche Balance zwischen Blutungsneigung und Thrombosegefahr herzustellen [53, 75]. Auch die Limitierung von unnötig häufigen diagnostischen Blutabnahmen auf ein klinisch vertretbares Maß kann über längere Zeitspannen hinweg den Blutverlust verringern [29¹⁴, 30, 94].

Vermeidung der transfusionsbedingten Risiken

Niedrige Hämatokrit-Ausgangswerte machen die Notwendigkeit einer Verabreichung von Fremdblut wahrscheinlich [62]. Da das durch Verabreichung allogener Blutprodukte entstehende Risiko zum Gesamtrisiko der Anämie additiv beiträgt, sollte ein umfassendes perioperatives Management auch die Reduktion unnötiger Transfusionen miteinbeziehen. Eine solche Minimierung des allogenen Blutbedarfs kann in erster Linie durch das Anwenden patientenindividueller Blutsparkkonzepte erzielt werden [63]. Die Anwendung autologer Verfahren (präoperative Eigenblutspende, normovoläme Hämodilution, maschinelle Autotransfusion) zur Reduktion des Fremdblutverbrauchs gehört zum Standard des perioperativen Managements [29]. Aller-

dings kann eine unkritische Anwendung autologer Methoden selbst anämische Zustandsbilder erzeugen, und daher statt zu einer Reduktion zu einer iatrogenen Verstärkung des perioperativen Risikos führen [49]. Allerdings muss die „permissive“ Anämie, die unter optimalen Bedingungen (Normovolämie, stabile Hämodynamik, engmaschiges intraoperatives Monitoring) stattfindet, hinsichtlich der postoperativen Mortalität und Morbidität von den anderen Anämieformen strikt unterschieden werden.

Anhebung des Hämatokrit

Allogene Transfusion

Der Wert der Fremdbluttransfusion im Falle einer akuten Blutung bleibt nach wie vor unbestritten. Im Notfall muss rasch und rechtzeitig transfundiert werden, um – gemeinsam mit anderen lebenserhaltenden Sofortmaßnahmen – die ausreichende Versorgung vitaler Organsysteme mit Sauerstoff zu gewährleisten. Schwerpunkt dieses Artikels soll allerdings nicht die vital bedrohliche Blutungssituation sein, sondern jene Anämieformen, die Zeit zu differenzierten diagnostischen und therapeutischen Überlegungen bieten.

Die klare Beziehung zwischen präoperativ erniedrigtem Hämatokrit und einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen legt den Schluss nahe, dieses Risiko durch Gabe von Erythrozyten zu reduzieren. Jedoch verursacht die allogene Transfusion andererseits auch beträchtliche Kosten und eine Reihe potenzieller Gefahren: Verwechslungen bei der Verabreichung, virale oder bakterielle Infektionen, Hämolysereaktionen, nicht-hämolytische Transfusionszwischenfälle (ABO-Inkompatibilität), Lungenschäden sowie immunosuppressive Effekte [1¹⁵, 31¹⁶, 42¹⁷, 80¹⁸]. Während die Risiken relativ gut beschrieben

sind, gibt es hingegen erstaunlich wenig Daten, die den tatsächlichen Nutzen der Fremdbluttransfusion dokumentieren.

Perioperativ. Abgesehen von akuten Blutungen, ist es in keiner der bis jetzt publizierten Studien gelungen, einen vorteilhaften Einfluss der Fremdbluttransfusion auf die postoperative Mortalität anämischer Patienten nachzuweisen (Tabelle 4) [7, 9, 11¹⁹, 12, 14²⁰, 25, 38²¹, 48, 93, 96]. Ebenso konnte auch keine Verbesserung hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen, Sauerstoffaufnahme, Organversagen, Wundheilung, Mobilisierung oder Krankenhausaufenthaltsdauer gefunden werden. Andererseits konnten mehrere Untersuchungen, abgesehen vom Vorteil geringerer Fremdblutexposition, sogar eine tendenzielle Verringerung postoperativer Komplikationen durch restriktive Handhabung allogener Blutprodukte beobachten [7, 11, 12, 38, 93].

Ältere Untersuchungen über die perioperativen Auswirkungen allogener

¹⁷ Übersicht über die Risiken der allogenen Blutprodukte mit Schwerpunkt auf immunomodulatorische Effekte.

¹⁸ Rezente und gültige Übersicht über den derzeitigen Stand der Fremdbluttransfusion. Pathophysiologie des Hämoglobinabfalls, Monitoring von Organischämien, Art der verfügbaren Blutprodukte sowie Kriterien zur perioperativen Verabreichung von allogenen Transfusionen im Allgemeinen und in Spezialsituationen werden beschrieben.

¹⁹ Retrospektive Kohortenstudie an 8.787 Hüftpatienten. Liberale Verabreichung von allogenen Transfusionen führt zu deutlicher Erhöhung postoperativer bakterieller Infektionen.

²⁰ Pilotstudie mit prospektiv randomisiertem Design zur Auswirkung von Fremdbluttransfusionen auf postoperative Mortalität nach Hüftoperationen. Kein Unterschied durch höhere Transfusionsraten.

²¹ Dies ist die erste prospektiv randomisierte Studie über Nutzen bzw. Risiko der Fremdbluttransfusion bei Intensivpatienten. Zwei Gruppen von etwa 400 Patienten wurden entweder bis zu einem Hämoglobin von 7–9 g/dl oder bis 10–12 g/dl transfundiert. Die restriktive Transfusionsstrategie hatte weder gesamt noch bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten nachteilige Wirkungen auf die Gesamt mortalität, sondern tendenziell sogar eher Vorteile. Bei Patienten unter 55 Jahren oder einem APACHE-II-Score = 20 hatte die geringere Transfusionsmenge nahezu eine Halbierung der Mortalität zur Folge.

¹⁵ Richtlinien der ASA zum Gebrauch und klinischen Einsatz von Blut und Blutkomponenten.

¹⁶ Zweiteilige Übersichtsarbeit über allogene Bluttransfusion: Trends, virale Transmission und andere Risiken, Plättchenkontamination, hämolytische Reaktionen, Immunomodulation. Indikationen der Fremdbluttransfusion mit angeschlossenen Richtlinien und extensiver Literaturliste. Zweiter Teil: Blood conservation in: N Engl J Med 340: 525–533.

¹⁴ Weiterbildungsartikel, der gängige Blutsparmethoden, ihre Vor- und Nachteile sowie deren Anwendung zusammenfasst.

Tabelle 4

Vergleichsstudien liberale vs. restriktive Transfusion

Autor	Jahr	Patienten	Anzahl	Design	Variable	Kein Unterschied in	Verbesserung durch restriktive Transfusion
Weisel et al. [96]	1984	CABG	27	prosp.	Transfusion vs. Kolloide bis Hb 7 g/dl	Mortalität, Infarkt, Lungenödem	Fremdblutverbrauch
Fortune et al. [25]	1987	Intensiv	25	prosp.	HKT 30% vs. 40%	Hämodynamik, Sauerstofftransport	Fremdblutverbrauch, intrapulm. Shunt
Johnson et al. [48]	1992	CABG (Eigenblutsp.)	38	prosp.	HKT 32% vs. 25%	Komplik., Hämodynamik, Leistungsfähigkeit	Fremdblutverbrauch
Vichinsky et al. [93]	1995	Sichelzellanämie perioperativ	604	multiz.	HbS <30% vs. Hb 10 g/dl	Komplikationen d. Sichelzellanämie	transfusionsbed. Komplikationen
Bush et al. [9]	1997	große Gefäßeingriffe	99	prosp.	Hb 10 g/dl vs. 9 g/dl	Mort., kardiale Kompl., Aufenthaltsdauer, Hämodynamik, Sauerstoffaufnahme	Fremdblutverbrauch
Carson et al. [12]	1998	Hüftfrakturen	8.787	retrosp.	Transf. ab Hb 8 g/dl	30 u. 90 Tages-Mortalität	Fremdblutverbrauch
Carson et al. [14]	1998	Hüftfrakturen	84	prosp.	Hb 10 g/dl vs. 8 g/dl (oder symptom.)	Mort., Aufenthaltsdauer, postop. Mobilisierung	Fremdblutverbrauch
Carson et al. [11]	1999	Hüftfrakturen	8787	retrosp.	Transfusionsmenge		Schwere bakterielle Inf., Pneumonie, Kosten, Fremdblutverbrauch
Hebert et al. [38]	1999	Intensiv	838	prosp.	Hb 10–12 g/dl vs. 7–9 g/dl	30-Tages-Mortalität	Fremdblutverbrauch Mortalität bei <55a, APACHE II = 20, Mortalität im Krankenhaus
Schonhofer et al. [77]	1998	COPD	20	prosp.	anämische Patienten (Hb <11 g/dl) mit COPD vs. ohne	Besserung der Atemarbeit durch Transfusion auf Hämoglobin 11–12 g/dl	

Transfusionen waren z. T. schlecht kontrolliert und hatten geringe Fallzahlen [7, 25, 39, 48, 96]. Carson et al. untersuchten retrospektiv das Transfusionsverhalten bei fast 9.000 sehr alten orthopädischen Patienten [12]. Bei Hämoglobinwerten von unter 8 g/dl erhielten nahezu alle Patienten Erythrozytenkonzentrate, bei über 10 g/dl sehr wenige und bei 8–10 g/dl etwa die Hälfte. Gerade in diesem hinsichtlich der Transfusionskriterien kontroversiellen „Graubereich“ [1] konnte die Gesamtmortalität weder durch prä- noch durch postoperative Transfusionen verbessert werden, sondern wurde tendenziell sogar etwas *erhöht*. Am selben Patientenkollektiv wurde außerdem eine deutliche postoperative Zunahme von schweren bakteriellen Infektionen sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Transfusionsmenge nachgewiesen [11]. Eine prospektive Pilotstudie derselben Gruppe verglich den

Effekt von Transfusionen bei Schwellenwerten von Hämoglobin 10 g/dl mit dem von symptomatisch getriggerten Transfusionen (bis zu Hb 8 g/dl) und konnte ebenso keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Mortalität oder Morbidität feststellen. Die Untersuchung ist aber noch zu wenig weit gediehen, um diesbezüglich endgültige Aussagen treffen zu können [14].

In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie wurden Patienten nach großen Gefäßeingriffen Transfusionen bis zu einem Hämoglobin-Schwellenwert von entweder 9 g/dl oder 10 g/dl verabreicht [9]. Die höhere Transfusionsrate bewirkte keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, kardiovaskulärer Komplikationen oder Aufenthaltsdauer. Der stärkere Hämoglobinabfall wurde nicht durch ein Ansteigen der myokardialen Belastung, sondern v. a. durch eine erhöhte Sauerstoffextraktion

aus dem peripheren Gewebe kompensiert [9]. Bei Patienten mit Sichelzellanämie bewirkte eine aggressive Transfusion von Fremdblut zur präoperativen Senkung des HbS-Anteils im Vergleich zu einer konservativeren Vorgangsweise ebenfalls keine Senkung postoperativer Komplikationen, jedoch eine deutliche Erhöhung der transfusionsbedingten Zwischenfälle [93].

Intensivpatienten. Der Einfluss allogener Transfusionen auf die Mortalität von Intensivpatienten wurde in einer großen, prospektiv randomisierten kanadischen Studie untersucht [38]: bei Patienten mit perioperativer Anämie brachte eine Anhebung des Hämoglobingehalts auf 10–12 g/dl im Vergleich zu 7–9 g/dl keinerlei Senkung, sondern tendenziell sogar eine *Steigerung der Gesamtmortalität*. Andererseits konnten durch Reduzierung der Fremdblutgabe um mehr als die

Tabelle 5

Dosierungsempfehlungen zur Anämiebehandlung mit rHuEPO

	Einzel-dosis in IE	Pro Woche	Gesamtdosis
Renale Anämie	100/kg	1-mal	100/kg
Perioperativ	2–400/kg	2- bis 3-mal	4–900/kg
Präoperative Eigenblutspende	2–400/kg	1- bis 2-mal	400/kg
Intensivpatienten	300/kg	5-mal	1500/kg
Chron. Entzündungen (rheumatoide Arthritis)			
Neoplasien	100–150/kg	3-mal	300–450/kg
Chemotherapie (Cisplatin, Zidovudin, Cyclosporin)	100–150/kg	3-mal	300–450/kg
Frühgeborene	250/kg	3-mal	750/kg
Allogene Knochenmarkspende (Empfänger)	150/kg	7-mal	1050/kg
Mult. Myelom, NHL	5000	7-mal	35000
HIV	4000	6-mal	24000

Dosierungen sind Angaben aus der Literatur und keine verbindlichen Empfehlungen! [15, 17, 18, 21, 32, 51, 52, 54, 68, 70].

Hälfte die potenziellen transfusionsassoziierten Nebenwirkungen und Kosten drastisch gesenkt werden. Selbst in verschiedenen Untergruppen mit stark erhöhtem Ausgangsrisiko (Sepsis, kardiovaskuläre oder pulmonale Zusatzserkrankungen) konnte kein Effekt auf die Mortalität erzielt werden. Hingegen wurde die Sterblichkeit bei unter 55-jährigen Patienten und weniger kritisch Kranken (APACHE II <20) durch die liberalere Handhabung von Fremdblut sogar fast verdoppelt [38]. Diese Ergebnisse widersprechen z. T. denen einer früheren Studie derselben Autoren, die allerdings retrospektiv angelegt und daher nur ungenügend kontrolliert war [41].

Die Ursache dieses Phänomens ist unklar. Einerseits kann man das Anämierisiko bei kritisch Kranken als höher annehmen, da höhere Anforderungen an das kardiovaskuläre System bestehen, die adaptiven Reaktionen auf Anämie stark eingeschränkt sein können, und gerade bei Sepsis oder ARDS sehr früh eine pathologische Abhängigkeit vom Sauerstoffangebot entsteht. Das Konzept einer Maximierung des Sauerstofftransportes u. a. durch Verabreichung allogener Erythrozyten hat sich jedoch dabei als ineffektiv erwiesen [45²², 55, 59]. Vielmehr

kann die Störung der Mikrozirkulation in der Sepsis durch die Verabreichung „alter“, schlecht deformierbarer Erythrozyten mit eingeschränkter Fähigkeit zur Sauerstoffabgabe noch weiter verschlechtert werden. Die Lagerungsschäden von Erythrozyten könnten daher für das Fehlen eines therapeutischen Effekts von Fremdblut sowie für eine Zunahme von Ischämien im Splanchnikusbereich und anderen lebenswichtigen Organsystemen mitverantwortlich sein [24, 38, 59]. Vorteile einer liberalen Verabreichung allogener Erythrozyten konnten lediglich bei kritisch kranken anämischen Patienten mit schwerer COPD nachgewiesen werden, bei denen durch Anhebung des Hämoglobins auf 11–12 g/dl mittels Fremdblutgabe eine Reduktion der Atemarbeit erzielt wurde [77]. Dies kann zu einer Entlastung der Atemmuskulatur führen und die Entwöhnung vom Respirator erleichtern [76].

Der Stellenwert des immunsuppressiven Effekts von Fremdblut kommt sowohl beim Intensivpatienten, aber auch bei Patienten mit Karzinomen oder Infektion mit HIV zum Tragen [8, 42, 43, 44], da der in seiner Immunkompetenz geschwächte kritisch kranke Patient besonders empfindlich ist für die Modulation der immunologischen Effektorsysteme, die mit der Verabreichung allogener Produkte einhergeht [8, 42, 67]. Bei HIV-Infizierten führt daher die großzügige Verabreichung von Fremdblut ebenfalls zu keiner Senkung der Mortalität, sondern im Gegenteil zu einer Be-

schleunigung des Krankheitsverlaufs [92], und die Anzahl der verabreichten Transfusionen ist einer der wichtigsten Prädiktoren für einen manifesten Ausbruch von Aids [44].

Adjuvante Therapien

Eisen. Die Substitution von Eisen sollte als Primärmaßnahme zur Bekämpfung einer Anämie sowie zur begleitenden Supplementierung bei Eigenblutspende und Erythropoietintherapie eingesetzt werden. Die bisher hauptsächlich angewendete orale Eisensubstitution wird in der Praxis häufig unterdosiert, da sie für den Patienten unangenehme gastrointestinale Nebenwirkungen haben kann, und ist daher oftmals ineffektiv. Bei der intravenösen Verabreichung von Eisendextran traten in etwa 1 von 1.000 Fällen schwere toxisch-anaphylaktoide Reaktionen auf, was diese Anwendungsform deutlich limitiert. In den letzten Jahren ist jedoch Eisensaccharat verfügbar geworden, welches als i.v.-Kurzinfusion (mit NaCl) applizierbar ist und keine wesentlichen Nebenwirkungen zeigt [88]. Ein entsprechendes Monitoring laborchemischer Parameter gibt darüber Aufschluss, ob die supplementäre Eisenzufuhr ausreichend ist oder nicht (Transferrinsättigung <20%, Serumferritin <100 µg/l, >10% Anteil an hypochromen Erythrozyten, niedriger Hb-Gehalt der Retikulozyten) [19], ist aber nicht routinemäßig verfügbar. Der diagnostische Wert der Parameter des Eisenstoffwechsels ist außerdem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingeschränkt.

Erythropoietin. Die Erythropoese wird durch das Glykoprotein Erythropoietin gesteuert, welches beim Erwachsenen zum überwiegenden Teil in der Niere produziert wird. Erythropoietin wirkt auf spezifische Stadien der Blutbildung, indem es an Rezeptoren der Erythrozytenvorstufen BFU (burst forming unit) und CFU (colony forming units) bindet und dort sowohl das Überleben der Zelle als auch deren weitere Differenzierung sicherstellt [18, 91]. Gewebshypoxie (durch verminderte Hb-Konzentration oder eingeschränkten Sauerstofftransport) ist der Hauptstimulus für eine gesteigerte Erythropoietinausschüttung [18]. Die Produktion und Wirkung von Erythropoietin wird andererseits durch erhöhte Blutviskosität, Chemotherapeu-

²² Metaanalyse bzw. Literaturübersicht über den Versuch, bei kritisch kranken Patienten das Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme zu erhöhen. Keine Änderung der Mortalität, aber starke methodologische Mängel in vielen Studien.

tika, Theophyllin, HIV-Infektion sowie die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen gehemmt [18, 74].

Der gemeinsame Nenner vieler Anämieformen ist ein absoluter oder relativer Mangel an endogenem Erythropoietin (Tabelle 5). Bei der renalen Anämie, dem Prototyp der Erythropoietindefizienz, ist eine Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoietin nahezu immer erfolgreich [18, 56]. Ebenso ist eine Erythropoietinverabreichung zur Verbesserung jeder Begleitanämie, die auf Eisen oder Vitamintherapie alleine nicht anspricht, in Erwägung zu ziehen. Erythropoietin wird daher bei rheumatoider Arthritis [71] und anderen chronischen Entzündungen [78], Neoplasien des blutbildenden Systems [68] und anderen Karzinomen [16, 17, 85], Chemotherapie [15, 17], allogener Knochenmarkspende (Spender und Empfänger) [54], Infektionen mit HIV [44] sowie Frühgeborenen [58] eingesetzt (Tabelle 5). Nicht alle der behandelten Patienten reagieren mit einer entsprechenden Steigerung der Erythropoese („non-responder“), was eine genaue Indikationsstellung für definierte Patientengruppen notwendig macht. Obwohl Erythropoietin bei vielen chronischen Anämien die Lebensqualität deutlich anhebt [17, 44, 56], konnte bis jetzt eine Verbesserung der Gesamtmortalität durch diese Therapie noch nicht eindeutig nachgewiesen werden [5].

Erythropoietin wird auch im perioperativen Bereich erfolgreich eingesetzt: zur Korrektur einer präexistenten Anämie, zur Beschleunigung der postoperativen Erythropoese, oder zur Optimierung autologer Verfahren [51, 52]. Die alleinige Verabreichung von Erythropoietin hat sich im Hinblick auf den Fremdblutverbrauch bei urologischen und orthopädischen Patienten mit niedrigen Hämoglobinausgangswerten der Eigenblutspende als ebenbürtig erwiesen, stellt aber perioperativ höhere Hämoglobinwerte sicher [20, 28, 87]. Dies ist besonders bei jenen Patienten wichtig, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen einen zu starken Abfall des Hämatokrits schlecht tolerieren [18, 29, 32²³, 51, 52]. Bei Intensivpatienten bewirkt, speziell in der Sepsis, die Freiset-

zung inflammatorischer Mediatoren eine Abschwächung der endogenen Erythropoietinantwort, was blutungsunabhängig zu einem hohen Transfusionsbedarf von kritisch kranken Patienten führt [21, 40, 41]. Die Verabreichung relativ hoher Erythropoietin-Dosen (Tabelle 5) konnte die Fremdblutexposition entscheidend reduzieren, ohne die Komplikationsrate oder die Mortalität der Intensivpatienten zu verschlechtern [21]. Große, gut kontrollierte Untersuchungen mit genügend hohen Fallzahlen zur endgültigen Evaluierung dieser Therapie fehlen aber derzeit noch.

Erythropoietin sollte subkutan verabreicht werden, da die niedrigeren, länger anhaltenden Plasmaspiegel eher den physiologischen Gegebenheiten entsprechen [18, 91]. Bezüglich der Dosierung bzw. der optimalen Intervalle gibt es keine klaren Richtlinien. Als Anfangsdosis im perioperativen Einsatz wird 200–250 IE/kg/Woche s.c., aufgeteilt auf 2–3 Einzelgaben (bei Bedarf auch als Einmalgabe) empfohlen. Wegen der hohen Kosten sollte die Therapie auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Um eine Therapie mit Erythropoietin effizient zu gestalten, muss in jedem Falle Eisen substituiert werden, da durch die gesteigerte Erythropoese zunächst ein funktioneller, bei chronischer Verabreichung auch ein absoluter Eisenmangel erzeugt wird [18, 19].

Fazit für die Praxis

Aus den derzeit verfügbaren Untersuchungen lässt sich also zusammenfassen:

1. Das Symptom Anämie, selbst wenn nur geringgradig ausgeprägt, erhöht die Mortalität sowie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen.
2. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben eine deutlich geringere Anämietoleranz.
3. Perioperativer Blutverlust sowie hohes Alter verstärken das Anämierisiko.
4. Das perioperative Anämierisiko ist durch alleinige Anhebung des Hämatokrits nur bedingt beeinflussbar.

Wichtig für das bestmögliche Management der perioperativen Anämie ist das Wissen um das individuelle Risiko des Patienten bzw. den tatsächlichen Nutzen verschiedener Therapien. Für die Entschei-

dung bezüglich des therapeutischen Vorgehens sollten die Dringlichkeit der Situation, das Ausgangsblutbild, das Blutungsrisiko und die Komplikationsrate des operativen Eingriffs, die Grunderkrankung sowie die Nebenerkrankungen des Patienten berücksichtigt werden. Erlaubt die Situation eine genauere diagnostische Abklärung, so sollte statt einer Beseitigung des Symptoms Anämie vordringlich die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden. Wenn möglich, sollte vor einem operativen Eingriff der kardiovaskuläre und pulmonale Status des Patienten therapeutisch optimiert werden. Andererseits muss man das Risiko durch eine präoperativ bestehende Anämie sorgfältig abwägen gegenüber dem Risiko, das durch eine Verzögerung der Operation durch extensive Behandlung derselben entsteht. Abgesehen von lebensrettenden Akuttransfusionen, beeinflusst die Verabreichung von Fremdblut über Hämoglobinwerte von 8–10 g/dl hinaus die postoperative Mortalität nicht. Das durch eine großzügige perioperative Fremdblutgabe entstehende zusätzliche Transfusionsrisiko lässt sich nach derzeit verfügbaren Daten also keineswegs rechtfertigen. Dies relativiert auch die unkritische Anwendung althergebrachter Transfusionspraktiken („10/30-Regel“). Nach derzeit gültigen Richtlinien der ASA ist die Transfusion allogener Erythrozyten bei Hämoglobin >10 g/dl selten indiziert, und fast immer bei <6 g/dl [1, 80]. Generell weist der Trend aber eher zu einer hinsichtlich der Transfusionstrigger restriktiveren Auslegung dieser Empfehlungen. Inwieweit Transfusionen die Müdigkeit chronisch kranker Patienten und damit ihre Leistungsfähigkeit bzw. Lebensqualität im postoperativen Bereich verbessern können, müssen kommende Studien erst zeigen. Substitution von Eisen und die Verabreichung von rekombinantem humanem Erythropoietin kann unter geeigneten Voraussetzungen die zur Verfügung stehende Hämoglobinmenge effektiv und sicher vermehren und die Lebensqualität der Patienten steigern, ohne die Nebenwirkungen einer Fremdbluttransfusion in Kauf zu nehmen. Endgültige Aussagen über den Einfluss dieser „adjuvanten“ Therapien auf die Mortalität können derzeit noch nicht getroffen werden. Unter geeigneten Voraussetzungen ist außerdem die Anwendung entsprechender autologer Verfahren zur Minimierung der Fremdblutexposition in Betracht zu ziehen.

²³ Gültige Übersichtsarbeit über die Anwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ohne allzu viele Details.

Literatur

Die Arbeiten sind wie folgt bewertet:

* interessant, ** von besonderem Interesse

1. * A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy (1996) Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84: 732–747
2. World Health Organization (1968) Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series No. 405. WHO, Geneva
3. Adamson JW, Eschbach JW (1998) Erythropoietin for end-stage renal disease. *N Engl J Med* 339: 625–627
4. ** Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ, 3rd (1997) Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 45: 825–831
5. * Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA (1998) The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584–590
6. * Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ (1995) Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 25: 383–389
7. Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM (1986) Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 73: 783–785
8. Blumberg N (1997) Allogeneic transfusion and infection: economic and clinical implications. *Semin Hematol* 34: 34–40
9. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW (1997) A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 174: 143–148
10. * Carson JL (1995) Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am J Surg* 170: 325–365
11. * Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JL, Provenzano G (1999) Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 39: 694–700
12. * Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, O'Hara DA, Noveck H, Strom BL (1998) Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 279: 199–205
13. ** Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL (1996) Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348: 1055–1060
14. * Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bunce G, McClelland B, Duff A, Noveck H (1998) A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 38: 522–529
15. Cascinu S, Del Ferro E, Fedeli A, Ligi M, Alessandrini P, Catalano G (1995) Recombinant human erythropoietin treatment in elderly cancer patients with cisplatin-associated anemia. *Oncology* 52: 422–426
16. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Luzzi Fedeli S, Catalano G (1994) Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 12: 1058–1062
17. Case DC Jr, Bukowski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, Jones SE, Keller AM, Kugler JW, Nichols CR, et al. (1993) Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 85: 801–806
18. * Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C (1997) Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 89: 4248–4267
19. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, Fregoni V, Nalli G, Barosi G, Ascarì E (1992) Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 79: 29–37
20. Chun TY, Martin S, Lepor H (1997) Preoperative recombinant human erythropoietin injection versus preoperative autologous blood donation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 50: 727–732
21. * Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27: 2346–2350
22. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP (1997) Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 96: 1194–1199
23. Ferraris VA, Ferraris SP (1996) Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 731–738
24. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ (1997) Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 25: 726–732
25. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, Stratton HH, Newell JC, Shah DM (1987) Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J Trauma* 27: 243–249
26. Fry J (1974) Common diseases: Their nature, incidence and care. Lippincott, Philadelphia, pp 139–145
27. ** Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB (1994) Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 127: 674–682
28. Gombotz H, Gries M, Sipurzynski S, Fruhwald S, Rehak P (2000) Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin and predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*, im Druck
29. * Gombotz H, Kulier A (1995) Reduktion des Fremdblutverbrauchs in der operativen Medizin. *Anaesthesist* 44: 191–218
30. Gombotz H, Metzler H, List WF (1998) Methods for reduction of perioperative bleeding. *Br J Anaesth [Suppl 1]* 81: 62–66
31. ** Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999) Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med* 340: 438–447
32. * Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL (1997) Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 336: 933–938
33. Habler O, Messmer K (1998) Hyperoxaemia in extreme haemodilution. *Br J Anaesth* 81 [Suppl 1]: 79–82
34. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Hutter JW, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Messmer KF (1996) The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 83: 451–458
35. Hagl S, Heimisch W, Meisner H, Erben R, Baum M, Mendler M (1977) The effect of hemodilution on regional myocardial function in the presence of coronary stenosis. *Cardiology* 72: 344–364
36. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuijsen MM (1998) Zinc protoporphyrin as screening test in female blood donors. *Clin Chem* 44: 800–804
37. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbek A, Strauch M, Hehlmann R (1993) Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. *Blood* 81: 1200–1204
38. ** Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340: 409–417
39. Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M (1995) Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *JAMA* 273: 1439–1444
40. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, Pagliarello G, Schweitzer I, Calder L (1998) A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 26: 482–487

41. ** Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, Blajchman M, Schweitzer I, Pagliarello G (1997) Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1618–1623
42. * Heiss MM (1998) Risk of allogeneic transfusions. *Br J Anaesth [Suppl 1]*: 16–19
43. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohelein MA, Tarabichi A, Faist E, Jauch KW, Schildberg FW (1997) Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 8: 402–408
44. Henry DH (1998) Experience with epoetin alfa and acquired immunodeficiency syndrome anemia. *Semin Oncol* 25: 64–68
45. * Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C (1996) Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 24: 517–524
46. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG (1998) Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 38: 924–931
47. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL (1999) The definition of anemia in older persons. *JAMA* 281: 1714–1717
48. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM (1992) Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 307–314
49. Kanter MH, van Maanen D, Anders KH, Castro F, Win Mya W, Clark K (1999) A study of an educational intervention to decrease inappropriate preoperative autologous blood donation: its effectiveness and the effect on subsequent transfusion rates in elective hysterectomy. *Transfusion* 39: 801–807
50. Kreimeier U, Messmer K (1996) Hemodilution in clinical surgery: state of the art 1996. *World J Surg* 20: 1208–1217
51. Kulier A, Gombotz H, Stubenvoll E (1994) Erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Clin Investig* 72: S19–24
52. Kulier AH, Gombotz H, Fuchs G, Vuckovic U, Metzler H (1993) Subcutaneous recombinant human erythropoietin and autologous blood donation before coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 76: 102–106
53. Levi M, Cromheecke M, Jonge E de, Prins M, Mol B de, Briet E, Büller H (1999) Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 354: 1940–1947
54. Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, Slavin S, Reiffers J, Gorin NC, Carella AM, Mandelli F, Burdach S, Ferrant A, et al. (1994) A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 84: 3327–3335
55. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez Diaz R, Liste D (1993) Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 21: 1312–1318
56. Macdougall IC (1998) Quality of life and anemia: the nephrology experience. *Semin Oncol* 25: 39–42
57. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ Sr (1996) A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 28: 1147–1153
58. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G et al. (1994) The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med* 330: 1173–1178
59. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269: 3024–3029
60. McPhee SJ (1982) The evaluation of anemia. *West J Med* 137: 253–257
61. * Means RT Jr, Krantz SB (1992) Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639–1647
62. Mercuriali F, Inghilleri G (1998) Management of preoperative anaemia. *Br J Anaesth* 81 [Suppl 1]: 56–61
63. Mercuriali F, Inghilleri G (1996) Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 13: 465–478
64. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL (1990) Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322: 1689–1692
65. Moore RD (1999) Human immunodeficiency virus infection, anemia, and survival. *Clin Infect Dis* 29: 44–49
66. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH (1993) Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 21: 860–866
67. Nielsen HJ (1995) Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 82: 582–587
68. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, Jager G, Najman A, Peest D (1996) Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma – a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 87: 2675–2682
69. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE (1996) Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49: 1428–1434
70. Phair JP, Abels RI, McNeill MV, Sullivan DJ (1993) Recombinant human erythropoietin treatment: investigational new drug protocol for the anemia of the acquired immunodeficiency syndrome. Overall results [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994 May 23;154 (10): 1072]. *Arch Intern Med* 153: 2669–2675
71. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ, Boccagno JA, Krantz SB (1990) Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 89: 161–168
72. Posch U, Stubenvoll E, Pätzold D, Baumgartner A, Gombotz H, Rehak P, Kanzer G (1994) In: Mempel WSG, Mempel Ch (Hrsg) Zinkprotoporphyrin als Verlaufparameter für den Eisenstoffwechsel im Rahmen der präoperativen Eigenblutspende. *Sympomed, München*, S 185–190
73. Rady MY, Ryan T, Starr NJ (1998) Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 26: 225–235
74. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C, Vincent JL (1997) Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23: 159–162
75. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A (1996) Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 347: 289–292
76. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D (1998) Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia* 53: 181–184
77. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D (1998) Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 26: 1824–1828
78. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, Lochs H, Raedler A (1996) Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334: 619–623
79. Spahn DR, Leone BJ, Reeves JG, Pasch T (1994) Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 78: 1000–1021
80. ** Spahn DR, Schanz U, Pasch T (1998) Perioperative Transfusionskriterien. *Anaesthesist* 47: 1011–1020
81. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T (1996) Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 82: 687–694
82. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, Popovich J, Norcross E, Camishion RC (1990) Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 159: 320–324

83. * Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J (1998) Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 460–467
84. Spivak JL (1994) Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 21: 3–8
85. Spivak JL (1994) Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 84: 997–1004
86. Stoelting RK (ed) (1999) Pulmonary gas exchange and blood transport of gases. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, pp 692–701
87. Stowell CP, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz MC (1999) An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 22: 105–112
88. Sunder Plassmann G, Horl WH (1996) Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1797–1802
89. Trouwborst A (1992) Hemodilution and oxygen transport. *Adv Exper Med Biol* 317: 431–440
90. Trouwborst A, Bommel J van, Ince C, Henny CP (1998) Monitoring normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 81 [Suppl 1]: 73–78
91. van Iperen CE, Biesma DH, Wiel A van de, Marx JJ (1998) Erythropoietic response to acute and chronic anaemia: focus on postoperative anaemia. *Br J Anaesth* 81 [Suppl 1]: 2–5
92. Vamvakas E, Kaplan H (1993) Early transfusions and the length of survival in acquired immunodeficiency syndrome: Experience with a population receiving medical care at a public hospital. *Transfusion* 33: 111–118
93. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene Frempong K, Iyer RV (1995) A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 333: 206–213
94. von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU (1999) Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 27: 2630–2639
95. * Wahr JA (1998) Myocardial ischaemia in anemic patients. *Br J Anaesth* 81 [Suppl. 1]: 10–15
96. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, Fremes SE, Ivanov J, Mickle DA, Teasdale SJ, Glynn MF, Scully HE, Goldman BS et al. (1984) Limitations of blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 26–38
97. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA (1998) Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279: 217–221
98. Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, Fuchs D (1998) Immune response and iron metabolism. *Br J Anaesth* 81 [Suppl 1]: 6–9

Weiterführende Literatur

Perioperative anaemia: Risk and treatment.
Br J Anaesth 1998, 81 [Suppl 1]