

Einfluss der präoperativen Anämie auf den Transfusionsbedarf, die postoperative Krankenhausverweildauer und das frühe Outcome nach Thorakotomien

The influence of preoperative anaemia on transfusion requirement, length of postoperative hospitalisation and early outcome after thoracotomies

V. Ghezel-Ahmadi¹ · J. Zinßius¹ · D. Ghezel-Ahmadi¹ · G. Beck¹ · S. Bölükbas² · C. Tsagogiorgas³

► **Zitierweise:** Ghezel-Ahmadi V, Zinßius J, Ghezel-Ahmadi D, Beck G, Bölükbas S, Tsagogiorgas C: Einfluss der präoperativen Anämie auf den Transfusionsbedarf, die postoperative Krankenhausverweildauer und das frühe Outcome nach Thorakotomien. *Anästh Intensivmed* 2020;61:414–422. DOI: 10.19224/ai2020.414

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Lungenparenchymresektionen mittels Thorakotomie erfordern häufig die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), welche mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung verschiedener Grade einer präoperativen Anämie im Hinblick auf den intraoperativen Transfusionsbedarf, die Inzidenz postoperativer Komplikationen, die Länge des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes sowie auf das frühe Outcome des Patienten zu analysieren.

Methodik

942 Lungenkarzinompatienten zur Thorakotomie wurden retrospektiv nach ihrem präoperativen Hämoglobin (Hb)-Wert in 4 Gruppen unterteilt (Gruppe I: Hb < 8 g/dl (n=4), II: Hb 8–10 g/dl (n=40), III: Hb 10,1–12 g/dl (n=204), IV: Hb > 12 g/dl (n=676). Intra- und postoperative Vital- und Laborparameter, der Transfusionsbedarf, die Aufenthaltsdauer auf ICU/IMC und im Krankenhaus sowie die Antibiotikatherapie wurden evaluiert.

Ergebnisse

Bei einem Hb < 10 g/dl wurden durchschnittlich 2 und bei einem Hb > 10 g/dl keine Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Gruppe III hatte im Vergleich zur Gruppe IV einen um 0,5 Tage längeren Aufenthalt auf IMC. Die Krankenhausaufenthaltsdauer der Gruppe I war signifikant länger im Vergleich zu Gruppe III und IV. Patienten der Gruppe I

erhielten 1 Antibiotikum mehr und hatten eine um 4 Tage längere Antibiotikatherapiedauer verglichen mit Gruppe IV. Sowohl die Häufigkeit einer Revisionsoperation als auch einer ICU-Wiederaufnahme war höher, je niedriger der präoperative Hämoglobin-Wert war.

Schlussfolgerung

Die Anämie mit einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl vor Thorakotomien bei Lungenkarzinompatienten ist ein Prädiktor für einen erhöhten Transfusionsbedarf, Komplikationen und einen längeren Krankenhausaufenthalt. Insbesondere bei diesen Patienten ist die konsequente Umsetzung der Prinzipien des „Patient Blood Managements“ mit präoperativem Anämieausgleich und minimal-invasiver Operations-Technik von großer Bedeutung für das postoperative Outcome.

Summary

Background

Anatomic pulmonary resections involving thoracotomy often require blood transfusions and are then often associated with increased morbidity and mortality. Therefore, the present study was performed to analyse the influence of different grades of preoperative anaemia on transfusion sequence, the length of ICU/IMC and hospital stay, and on postoperative complications to evaluate the postoperative outcome.

Methods

In total, 942 patients with thoracotomy were divided into 4 groups according

- 1 Klinik für Anästhesie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden (Direktorin: Prof. Dr. G. Beck)
- 2 Direktor der Klinik für Thorax-Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte
- 3 Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. M. Thiel)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Präoperative Anämie – Bluttransfusion – Thorakotomie – Postoperative Komplikationen

Keywords

Anaemia – Blood Transfusion – Thoracotomy – Postoperative Complications

to their preoperative haemoglobin (Hb) level retrospectively (Group I: Hb < 8 g/dl, Group II: Hb 8–10 g/dl, Group III: Hb 10,1–12 g/dl, Group IV: Hb > 12 g/dl). Intra- und postoperative vital and blood parameters, the number of transfused blood units, the length of stay on ICU/IMC and in hospital as well as the number of antibiotics given were evaluated.

Results

In groups with Hb < 10g/dl, around 2 RBC transfusions were applied and in groups Hb > 10g/dl none. In Group III, the stay on IMC was approximately 0.5 days longer than in Group IV. The in-hospital stay in Group I was significantly longer than in Groups III and IV. Patients in Group I were treated with one additional antibiotic and their treatment lasted 4 days longer than in Group IV. A low preoperative haemoglobin level correlated with a high incidence of re-operation and ICU reuptake.

Conclusion

Preoperative anaemia of ≤ 10 g/dl before a thoracotomy in patients with lung cancer is a predictor of an enhanced need for blood transfusions, complications and a prolonged stay in both the ICU and the hospital. The strict observance of the principles of patient blood management, joined with preoperative compensation of anaemia and minimal-invasive operation techniques, is most important for the postoperative outcome, particularly for these patients.

Einleitung

Aktuelle Meta-Analysen zeigen, dass die präoperative Anämie mit erhöhter postoperativer Morbidität und verlängertem Krankenhausaufenthalt assoziiert ist und als Prädiktor für eine perioperative Transfusionsbedürftigkeit gilt. Die Mortalität kann dabei auf das Dreifache bei schwerer Anämie (Hb < 9 g/dl) ansteigen [1,2].

Unklar bleibt dabei, ob sie in diesem Zusammenhang ein unabhängiger Risikofaktor oder ein Marker für die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung ist. Insbesondere bei Patienten mit einem Lungenkarzinom scheint die Anämie zur signifikant erhöhten Inzidenz postoperativer Komplikationen zu führen [3]. Die Anämie kann dabei durch das Karzinom selbst, durch Eisenmangel oder durch die aggressive Therapie entstehen. Dabei ist beim Lungenkarzinompatienten die Inzidenz der Anämie oft besonders hoch, der OP-Termin häufig dringlich. Immer noch wird daher dem Bestehen einer präoperativen Anämie häufig zu wenig Beachtung geschenkt, die geplante Operation ohne präventive korrigierende Maßnahme durchgeführt oder die OP-Technik nicht angepasst [4].

In Deutschland ist das Lungenkarzinom nach Krebsregisterdatei 2017 die zweithäufigste Tumorlokalisation bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen [5].

Klinisch wird zwischen Kleinzelligem (SCLC) und Nicht-Kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) unterschieden. Das SCLC macht ca. 15% der Lungenkarzinome aus und hat ohne Therapie nur eine niedrige mittlere Überlebensdauer (<3 Monate) [6]. Eine Kombinationschemotherapie mit Bestrahlung ist Hauptpfeiler der Therapie, die alleinige operative Therapie unzureichend. Die operative Resektion stellt den Kernbereich des Therapieregimes bei frühen Stadien des NSCLC dar [7]. Das Standardverfahren ist von der Tumorgröße abhängig, meist erfolgt jedoch die Lobektomie (Lob- oder Bilobektomie) oder (bei zentral gelegenen Tumoren) die Pneumonektomie. Neben der offenen Operation über eine antero-laterale Thorakotomie kommen zunehmend videothorakoskopische Verfahren (VATS) zum Einsatz. Zu den limitierten Resektionen werden die Keil-/Segmentresektion sowie die anatomische Segmentresektion gezählt. Bei der Manschettenresektion wird ein Teil des Bronchus, bei der Gefäßmanschettenresektion ein Teil von Arteria oder Vena pulmonalis entfernt.

Die Studienlage über das NSCLC in Verbindung mit Anämie und deren Auswirkungen bezüglich postoperativer Komplikationen und frühem Outcome ist übersichtlich, teilweise kontrovers. Die Inzidenz der präoperativen Anämie ist hoch und schwankt zwischen 37% und bis zu 50% [8]. Die zu evaluierenden Hb-Werte als Ausgangsparameter der Anämie differieren in den Publikationen zwischen 8 und <12 g/dl in unterschiedlich großen Populationen [9,10]. Intraoperativer Blutverlust und Transfusion werden nach kurz- und langfristigen Effekten evaluiert und Komplikationen von Lungenkarzinompatienten unterschiedlich gewertet [11,12]. Man muss davon ausgehen, dass, neben allgemeinen Nebenwirkungen auf das Immunsystem und die Infektionsrate, die allogenen Bluttransfusionen das Risiko eines Tumorrezidivs nach einer potenziell kurativen operativen Therapie verstärken [13]. Bei Patienten mit NSCLC ist die Studienlage nicht eindeutig, obwohl in einer Meta-Analyse von 23 Studien mit mehr als 6.000 Patienten mit reseziertem Lungenkarzinom das

Gesamt-Überleben bei Patienten mit allogener Bluttransfusion signifikant kürzer, das krankheitsfreie Überleben ebenfalls kürzer und die Rezidivrate signifikant höher in der transfundierten Patienteneinheit war [14].

Letztlich ist der Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer präoperativen Anämie, perioperativer Bluttransfusion und postoperativem Outcome bei Lungenkarzinompatienten nicht ausreichend gesichert. Vielleicht kann eine Parallelität zum Endpunkt Mortalität mit dem Ergebnis der Leitlinie „Präoperative Anämie“ gezogen werden, worin 19 Studien nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen identifiziert wurden, in denen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch eine unbehandelte präoperative Anämie beschrieben wird [15]. Die 30-Tage-Mortalität und die Spät-Mortalität stiegen sowohl in Abhängigkeit von einer präoperativ bestehenden Anämie als auch vom Schweregrad der Anämie an. Die Datenlage hinsichtlich der Krankenhausverweildauer bleibt heterogen.

Die konsequente Anwendung der allgemeinen Prinzipien des „Patient Blood Managements“ (PBM) [16] war auch für allgemein-onkologische Patienten mit einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate von 67 auf 80% verbunden [17]. Somit könnten die Detektion von Anämie-Therapietriggern, die präoperative Anämie-Therapie und das Anstreben möglichst geringer intraoperativer Blutverluste mit folgender geringerer Transfusionsrate gerade für Lungenkarzinompatienten erhebliche Vorteile bringen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, einen Transfusionstrigger für große Eingriffe bei Tumorpatienten zu definieren und Assoziationen zwischen präoperativem Hb und postoperativem Outcome zu detektieren, die therapeutisch relevant sein könnten.

Methodik

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg angezeigt. Das Studiendesign dieser Arbeit ist als retrospektive Studie festgelegt

und umfasst ausschließlich Lungenkarzinompatienten einer thoraxchirurgischen Klinik, die sich im Zeitraum von 2010 bis 2013 einer offenen Thorakotomie unterzogen hatten. Patienten mit Sternotomie oder einer VATS wurden ausgeschlossen.

Bei der Erfassung der präoperativen Daten wurden Risikofaktoren und Komorbiditäten (Diabetes, Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit und COPD) berücksichtigt. Präoperative Lungenfunktionsprüfung, Metabolisches Äquivalent (MET) sowie die ASA-Klassifikation wurden dokumentiert. Bei Vorlage mehrerer Laborbefunde präoperativ wurde der zeitlich am nächsten zum Operationstermin liegende Befund genommen.

Bei der OP-Dokumentation sind die Indikation sowie die Resektionsarten und Erweiterungen der Operation implemetiert. Dabei wurden die Keilresektion/atypische Segmentresektion und die anatomische Resektion zusammengefasst und nicht unterschieden, ob Ober-, Mittel- oder Unterlappen reseziert wurden.

Das Patientenkollektiv wurde nach dem präoperativen Hämoglobin-Wert in vier **Gruppen** nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem aktuellen Literaturstand [18,19] ohne Geschlechtertrennung aufgeteilt:

Gruppe I	Hb <8 g/dl
Gruppe II	Hb 8–10 g/dl
Gruppe III	Hb 10,1–12 g/dl
Gruppe IV	Hb >12 g/dl

Es wurden der präoperative, der direkt postoperative Hb-Wert und die Hb-Werte an Tag 1, Tag 3 und Tag 7 erfasst. Die Transfusion von EK und die Gabe gerinnungsunterstützender Konzentrate wurde intra- und postoperativ erfasst. Die Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen wurde nur intraoperativ ausgewertet. Bei den ICU/IMC-Tagen wurde der Operations-/Aufnahmetag nicht mitgezählt. Antibiotikatage sind die Summe der (seltenen) prä- und der postoperativen Tage mit Antibiotikatherapie. Die maximale Zahl der Antibiotika umfasst intravenöse oder orale Medikation ohne Einmalprophylaxe und mit Ausschluss der Antimykotika. Bei der

variablen Revisionsoperation wurde die Kontroll-Bronchoskopie nicht gezählt.

Die statistische Auswertung wurde für alle Parameter als Gruppenvergleich anhand der vier Fallgruppen vorgenommen. Bei den Resektionsarten, Revisionsoperationen und ICU-Wiederaufnahme wurde eine deskriptive Statistik mithilfe der Kreuztabelle angefertigt und danach die Signifikanz mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Bei allen anderen Parametern wurde eine deskriptive Statistik der Gruppen, gefolgt von einer Varianzanalyse, durchgeführt. Um deutlicher zu sehen, zwischen welchen Gruppen Unterschiede bestehen, wurde im Anschluss an die Varianzanalyse noch ein Post-Hoc-Mehrfachvergleich abgeschlossen. Als Signifikanzniveau ist ein p -Wert $< 0,05$ festgelegt. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistik-Programm SPSS in der Version 21.0 verwendet.

Ergebnisse

Demografische Daten

Die verschiedenen Anämiegruppen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und Komorbiditäten der eingeschlossenen Patienten. Im Mittel waren die Patienten 61 Jahre alt, 63% waren männlich, die häufigsten Komorbiditäten waren mit 23% COPD und mit 27% Hypertonus.

Von den 341 Patientinnen hatten $n=187$ eine Anämie ($Hb < 12$ g/dl) und von den 586 Patienten hatten $n=136$ eine Anämie ($Hb < 13$ g/dl; Tab. 1).

Von den 942 Patienten konnten 927 letztendlich komplett in Bezug auf den perioperativen Transfusionsbedarf eingeschlossen werden. $N=4$ Patienten waren der Gruppe I, $n=40$ der Gruppe II, $n=204$ der Gruppe III und $n=676$ Patienten der Gruppe IV zuzuordnen. Der mittlere Hb-Wert über alle Patienten lag bei 12,81 g/dl.

ASA: Im Mittel waren die Patienten der ASA III-Gruppe zugehörig ($n=549$). Die größte Variabilität bezüglich ASA-Klasse 1–4 gibt es in der Gruppe IV. In Gruppe I und II ist ASA durchschnittlich um 0,2 höher als in Gruppe IV.

MET: Im Mittel lag der MET-Wert bei 6 in den Gruppen I bis III und bei 7 in der Gruppe IV. Das MET ist in der Gruppe II durchschnittlich um 1,341 niedriger als in der Gruppe IV.

Verstorbene Patienten: Von den 942 Thorakotomiepatienten sind 15 während ihres Krankenhausaufenthaltes verstorben, in Gruppe II und III je 2 Patienten und 11 in Gruppe IV.

Perioperativer Transfusionsbedarf

In den Gruppen I und II wurden im Mittel 2 EK intraoperativ transfundiert, während in Gruppe III und IV im Durchschnitt keine intraoperative Transfusion erfolgen musste. Die Letzteren zeigten eine große Standardabweichung. Es er-

gaben sich in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede ($p=0,001$) der EK-Gaben bei der Gruppe II bezogen auf die Gruppen III und IV. Intraoperativ waren die Transfusionen bei der Gruppe II im Durchschnitt 1,663-mal höher als bei der Gruppe III und durchschnittlich um 1,970 höher als bei Gruppe IV.

Bezogen auf den Zeitpunkt wurden postoperativ signifikant mehr EK als intraoperativ transfundiert, durchschnittlich 0,51 EK intraoperativ, aber 1,22 EK mit hoher Standardabweichung ($\pm 3,52$) postoperativ (Abb. 1).

Der Verlauf der Hb-Werte war über 7 Tage konstant in Gruppe I bis III, in Gruppe IV kam es zum Abfall von 1 Hb-Punkt (Tab. 2).

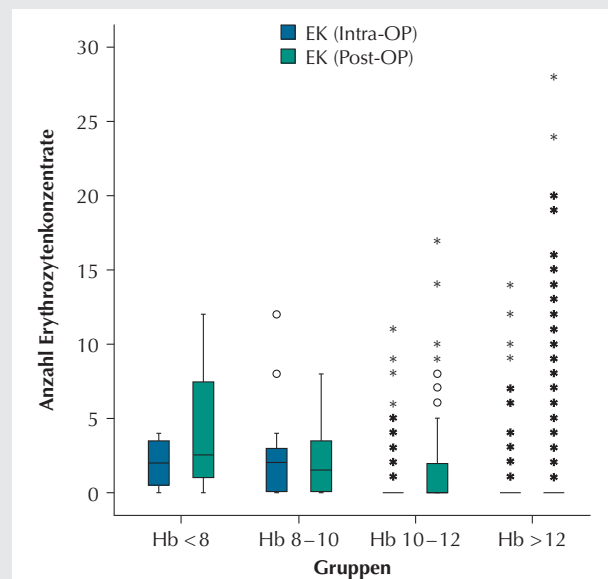
Tabelle 1

Demografische Daten aller Patienten nach Gruppen (n =Anzahl), MW \pm SD.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Patienten n (%)	4 (0,4)	40 (4,3)	204 (22)	679 (73)
Männlich (n=586)	2 (0,3)	22 (3,8)	112 (19,1)	450 (76,8)
Weiblich (n=341)	2 (0,6)	18 (5,3)	93 (27,3)	228 (66,9)
Alter (Jahre)	58,3 \pm 3,3	62,2 \pm 11,6	61,1 \pm 13,5	60,7 \pm 13,8
MET	5,8 \pm 0,5	5,5 \pm 1,3	6,2 \pm 1,4	6,9 \pm 1,3
ASA	3,0 \pm 0	3,1 \pm 0,5	3,0 \pm 0,6	2,8 \pm 0,6

MET: Metabolisches Äquivalent; **ASA:** ASA Klassifikation.

Abbildung 1



Gruppenweise Verteilung der Anzahl transfundierter EK nach intra- und postoperativer Gabe.

ICU/IMC-Aufenthalt

ICU: Im Mittel betrug die Verweildauer auf Intensivstation für alle Gruppen 1 Tag, wobei es in Gruppe IV große Abweichungen gab ($p=0,560$).

IMC: In den Gruppen I, II und IV betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der IMC auch 1 Tag. Es zeigen sich statistisch auffällige Unterschiede ($p=0,001$) zwischen Gruppe III und IV. Dabei ist der Aufenthalt in der Gruppe III durchschnittlich um 0,519 Tage länger als in der Gruppe IV (Tab. 3).

Postoperative Krankenhausverweildauer

Im Mittel betrug die postoperative Krankenhausverweildauer bei Gruppe I 21 Tage, bei Gruppe II 15,5 Tage und bei den Gruppen III und IV 13 Tage. Die postoperative Aufenthaltsdauer ist in der Gruppe I um durchschnittlich 5,220 Tage länger als in der Gruppe III und um durchschnittlich 6,326 Tage länger als in der Gruppe IV ($p=0,041$; Abb. 2).

Revisionsoperation

Insgesamt wurde bei $n=111$ von 924 Patienten (12,01%) eine Revisionsoperation durchgeführt. Eine Revisionsoperation ist am häufigsten bei der Gruppe I (50%), gefolgt von Gruppe II (22,5%). In der Gruppe IV kommt eine Revisionsoperation lediglich bei 10,77% vor (Tab. 3).

ICU/IMC-Wiederaufnahme

Eine erneute Wiederaufnahme auf die ICU oder IMC erfolgte bei 114 Patienten (12,30%), das waren 50% der Gruppe I, 25% der Gruppe II, in der Gruppe III 12,7% und in der Gruppe IV 11,2% ($p=0,007$; Tab. 3).

Dauer der perioperativen Antibiotikatherapie

Antibiotikage: Im Mittel wurde in Gruppe I 15 Tage und in Gruppe II 8 Tage lang eine Therapie mit Antibiotika durchgeführt. In Gruppe III und IV wurde im Durchschnitt keine Antibiotikatherapie benötigt. Die Antibiotikagabe war um 4,4 und 6,2 Tage länger in Gruppe II verglichen mit Gruppe III und IV ($p=0,01$).

Tabelle 2

Hb-Verlauf nach Gruppen und Tagen, MW \pm SD.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
post OP	8,7 \pm 1,2	8,8 \pm 1,0	9,4 \pm 1,1	11,2 \pm 1,51
POD 1	8,5 \pm 1,2	9,1 \pm 1,1	9,5 \pm 1,0	11,0 \pm 1,43
POD 3	8,5 \pm 1,1	8,7 \pm 1,0	8,9 \pm 1,1	10,1 \pm 1,77
POD 7	8,3 \pm 1,5	9,2 \pm 1,1	9,4 \pm 1,1	10,3 \pm 1,6

Hb: Hämoglobingehalt mg/dl; POD: postoperativer Tag.

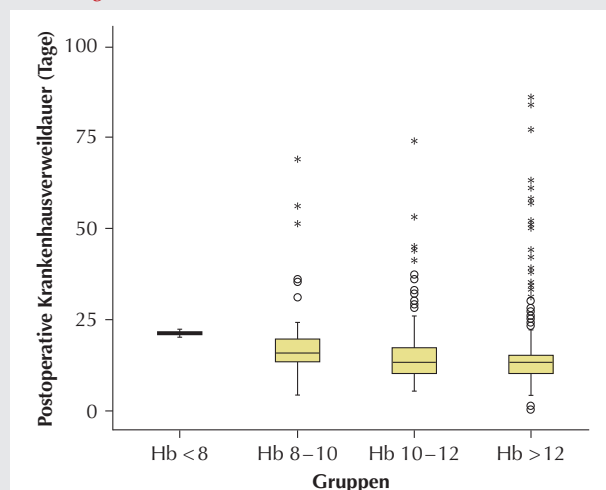
Tabelle 3

Zusammenfassung der Zielparameter, MW \pm SD.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Transfundierte EK Anzahl				
intra-OP	2,0 \pm 1,8	2,3 \pm 2,9	0,6 \pm 1,6	0,4 \pm 1,7
post-OP	4,3 \pm 5,3	2,8 \pm 5,6	1,2 \pm 2,3	1,0 \pm 2,9
ICU/IMC-Aufenthalt Tage (MW \pm SD)				
ICU	1,8 \pm 2,2	2,7 \pm 3,0	2,3 \pm 4,6	1,9 \pm 4,4
IMC	1,3 \pm 1,5	2,7 \pm 3,7	2,2 \pm 2,2	1,7 \pm 1,9
Wiederaufnahme n (%)	2 (50)	10 (25)	26 (12,7)	76 (11,2)
Krankenhausverweildauer Tage	31 \pm 9,4	27,6 \pm 16,5	22,5 \pm 15,1	20,6 \pm 11,5
postoperative Krankenhausverweildauer Tage	21,0 \pm 0,8	19,4 \pm 13,2	15,8 \pm 14,1	14,6 \pm 10,5
Revisionsoperationen n (%)	2 (50)	9 (22,5)	27 (13,2)	73 (10,8)
Komplikationen				
Antibiotika-Tage	17 \pm 8,9	9,1 \pm 9,0	4,6 \pm 11,8	2,8 \pm 7,2
Antibiotikakombinationen	2,0 \pm 0,8	1,5 \pm 1,5	0,5 \pm 1,1	0,5 \pm 1,4

EK: Erythrozytenkonzentrat; Wiederaufnahme: Wiederaufnahme auf ICU oder IMC (Anzahl n und %).

Abbildung 2



Krankenhausverweildauer in Tagen nach Fallgruppen.

Antibiotikakombination: Im Mittel wurde in Gruppe I eine Zweifach- und in Gruppe II eine Monotherapie verabreicht, in den Gruppen III und IV wurde keine Antibiose benötigt ($p < 0,01$). Die größten Standardabweichungen gab es in Gruppe IV. Die Anzahl an verabreichten Antibiotika ist in der Gruppe II im Durchschnitt um 1,022 höher als in Gruppe IV (Abb. 3).

Art der Resektion

Eine limitierte Resektion (Keil- und/oder Segmentresektion) wurde bei 64,9%

($n=602$) und eine Lobektomie bei 40% aller Patienten durchgeführt ($n=376$).

Insgesamt wurde bei nur 3,6% ($n=34$) aller Patienten eine Pneumonektomie durchgeführt, eine Manschettenresektion bei 8,95% ($n=83$). Bei den beiden Gruppen mit einem $Hb \leq 10$ wurde keine Pneumonektomie durchgeführt, in der Gruppe $Hb 10-12$ findet sich die größte Anzahl an Pneumonektomien mit 7,3%. Limitierte Resektionen wurden bei 64,9% der Patienten durchgeführt, teilweise in Kombination mit einer Lobektomie (Tab. 4).

Die mittlere OP-Dauer (durchschnittlich 242 min) war vergleichbar in allen Studiengruppen. Es waren Mehrfacheingriffe pro Patient möglich.

Diskussion

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das Ausmaß einer präoperativen Anämie, insbesondere ein $Hb \leq 10$ g/dl bei Thorakotomien, mit der Menge der transfundierten EK, den postoperativen Komplikationen und der Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert ist. Daher können die frühe präventive Behandlung der Anämie beim Lungenkarzinompatienten sowie die Reduktion intraoperativen Blutverlusts – auch durch Minimierung der Invasivität operativer Verfahren – ein verbessertes Outcome bewirken. Dies deckt sich mit Studien bei kardiochirurgischen Patienten, wo die präoperative Anämie unabhängig von stattgehabten Transfusionen ebenfalls als Risikofaktor für die erhöhte Morbidität und Mortalität gilt [20].

Präoperative Therapie

In der präoperativen Anämietherapie hat Erythropoetin (EPO) als „Erythropoiesis-stimulating agent“ seinen festen Platz. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Hb bei EPO-Erstgabe und der Prozentzahl an Patienten mit NSCLC, die eine perioperative Transfusion erhielten, festgestellt werden [21]. Auch hier wird die EPO-Substitution bei Patienten mit NSCLC oder SCLC, die mit Chemotherapie behandelt werden, bei Hb-Konzentrationen unter 10 g/dl klar empfohlen.

Bei Eisenmangelanämie sind orale Eisenprodukte allein in kurzen Zeiteinheiten vor der Operation ineffektiv, und bei parenteraler Eisensubstitution sollten, obwohl auch schon wenige Tage effektiv zu sein scheinen, möglichst 2–4 Wochen zwischen Therapie und Eingriff liegen [22,23]. Durch die Kombination beider Verfahren kann aber nicht nur die Wirksamkeit verstärkt, sondern auch die kardiale und renale Funktion verbessert und eine verbesserte physikalische Belastbarkeit mit erhöhter Lebensqualität erzielt werden [24]. Durch intravenöse Eisensubstitution werden bei chirurg-

Abbildung 3

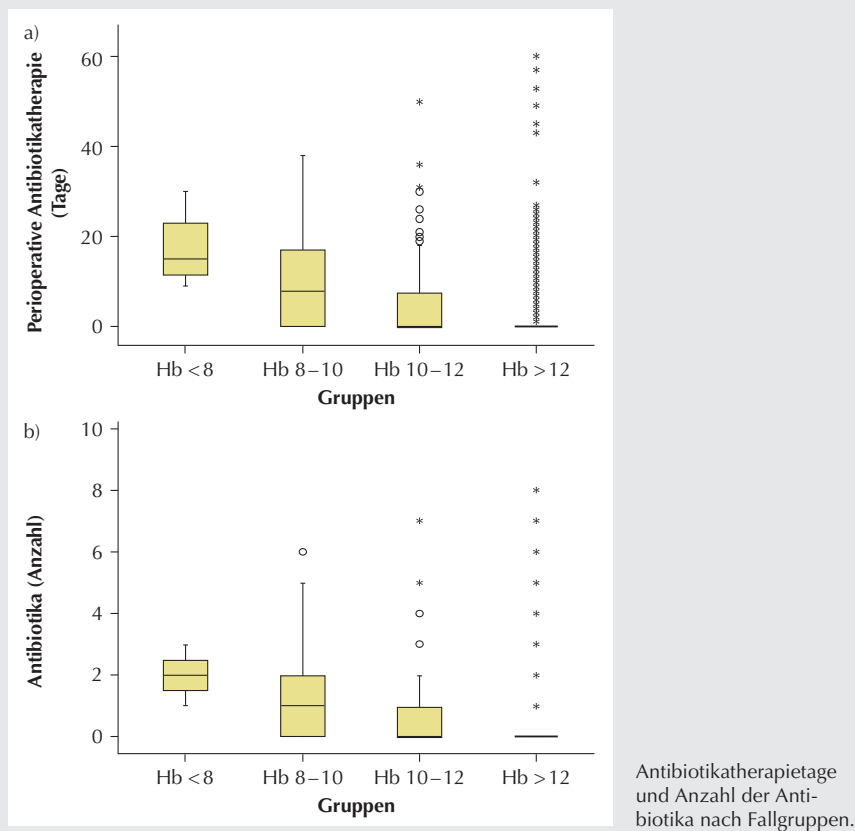


Tabelle 4

Resektionsarten.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Lobektomie (n = 376)	3	15	85	273
Keil-Segmentresektionen (n = 602)	0	25	130	447
Pneumonektomie (n = 34)	0	0	15	19
Manschettenresektion (n = 83)	0	4	13	66

gischen Patienten eine sinkende Rate an postoperativen Infektionen und der Mortalität sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer registriert [25].

Alternativ konnte eine aktuelle prospektive Studie zeigen, dass die kurzfristige Kombinationstherapie aus EPO, Vitamin B12 und Folsäure noch am Tag vor einer Operation die Transfusionsrate präoperativ anämischer Patienten mit kardiochirurgischem Eingriff signifikant reduziert und dass trotz reduzierter Transfusionsrate ein signifikanter Hb-Anstieg gegenüber einer Placebogruppe verzeichnet werden konnte [26].

Die Minimierung des intraoperativen Blutverlusts und damit die Indikation zur Transfusion kann durch den je nach Tumorgöße, -lokalisation und -stadium möglichen vermehrten Einsatz minimal-invasiver Verfahren statt offener Thorakotomien erreicht werden. Retrospektiv war damit in einer Studie an 202 Patienten zur Lobektomie der intraoperative Blutverlust signifikant zu reduzieren, genauso wie auch postoperative Inflammationsparameter und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Die OP-Dauer wiederum war durch vermehrten Technikeinsatz signifikant verlängert [27].

Intraoperative Erythrozytenkonzentrate

Die allogene Bluttransfusion ist mit einem Risiko für Infektionen, allergische Reaktionen sowie mit einer Immunmodulation assoziiert [28]. Trotzdem ist sie die schnellste Therapieform der akuten perioperativen Anämie. Die aktuelle Datenlage zu verschiedenen Outcome-Parametern wie krankheitsfreies Intervall, Rezidiv- oder Überlebensrate in Abhängigkeit stattgehabter Transfusionen ist sehr heterogen. In Meta-Analysen scheinen Transfusionen mit schlechterem Outcome assoziiert zu sein, aber eine eindeutige Evidenz gibt es nicht [29]. Kleinere Studien über die Korrelation von perioperativer Bluttransfusion und der Prognose von Patienten mit NSCLC im Stadium I zeigen nach Transfusionen jedoch ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Intervall (53 vs. 78% bei 73 Monaten) und eine signifikant geringere Überlebensrate (52 vs. 71% bei 73 Monaten). Die Transfusion konnte hier als

prädiktiver Faktor für vermehrte Tumorzidivbildung festgehalten werden [30].

In der vorliegenden Arbeit wird die Assoziation von vermehrtem Transfusionsbedarf bei unterschiedlich ausgeprägter präoperativer Anämie gezeigt. Patienten der Gruppen I und II erhielten im Mittel 2 Blutkonserven, während Patienten der Gruppen III und IV keine EK erhielten, was eine vulnerable Grenze für einen Transfusions- und präoperativen Vorbereitungsbedarf von Hb ≤ 10 g/dl ergibt. Ein Hämoglobin-Wert von 10 g/dl wurde auch in anderen Studien bei Lungenparenchymresektionen als Transfusionstrigger oder Grenze beschrieben, die eine EPO-Substitution indiziert hatte [10,21].

Kritisch betrachtet werden muss jedoch, dass in der vorliegenden Studie in den Gruppen mit Hb > 10 g/dl eine große Variabilität bezogen auf die Anzahl verabreichter EK vorlag und dass intraoperative Blutverluste nicht miterfasst und berücksichtigt wurden.

Interessant ist auch, dass nicht der akute intraoperative Blutverlust zum substitutionswürdigen Hb-Abfall führte, sondern eher postoperative diffuse und nicht akute Nachblutungen, ähnlich den Ergebnissen anderer aktueller Publikationen [31]. Darunter wurde insbesondere in Gruppe I und II der niedrige Level gehalten und ein weiteres Absinken mit klinischen Symptomen wie Hypotension und allgemeiner Müdigkeit verhindert. Auch in Gruppe IV kam es bis zum 7. Tag postoperativ zum Absinken des Hb-Wertes, aber ohne klinische Relevanz. Insgesamt ist zu bemerken, dass es immer ratsam ist, mehrere klinische und laborchemische Parameter zur Indikationsstellung einer Transfusion heranzuziehen [32].

ICU/IMC-Aufenthaltsdauer

Bei unseren Auswertungen zeigten sich zwischen den Anämiegruppen keine statistisch auffälligen Unterschiede in der Dauer des primären Aufenthalts auf der Intensiv- oder IMC-Station. Im Mittel findet sich in allen Gruppen ein Intensivaufenthalt von 1 Tag. Lediglich bei der Dauer des Aufenthalts auf der IMC-Station zeigt sich ein in der Gruppe III um 0,5 Tage längerer Aufenthalt. Die Anzahl thoraxchirurgischer Studien, die

eine Analyse der Dauer auf Intensivstation berücksichtigen, ist sehr gering. Die meisten Studien bewerten das Überleben und postoperative Komplikationen. Bezogen auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation nach einer Pneumonektomie wird eine Verlängerung bei Auftreten von postoperativen Komplikationen beschrieben, die auch mit einer hohen Mortalität einhergehen [33]. Interessanterweise findet sich in unserer Studie jedoch bei niedrigerem Hb-Wert eine vermehrte ICU-Wiederaufnahme, was das Auftreten von Komplikationen erst im Verlauf und bei verzögerter Rekonvaleszenz darstellen könnte, Spätkomplikationen der Transfusion eingeschlossen.

Postoperative Krankenhausverweildauer

Ein präoperativ niedriger Hb-Wert führte insgesamt zu einer signifikant verlängerten postoperativen Krankenhausverweildauer. Die Patienten mit einem Hb < 8 g/dl (Gruppe I) sind im Mittel sogar 5 Tage länger in der Klinik als Patienten mit einem Hb zwischen 10 und 12 g/dl (Gruppe III) und sogar 6 Tage länger als Patienten mit einem Hb > 12 g/dl (Gruppe IV).

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Therapie mit Bluttransfusionen und der Häufigkeit perioperativer Komplikationen, die wiederum generell mit einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und einem längeren Krankenhausaufenthalt sowie einer erhöhten Mortalität verbunden sind [21]. Ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt wurde auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten beschrieben, die Bluttransfusionen erhielten, und ein geringer perioperativer Hämatokrit-Wert wurde als unabhängiger, signifikanter Prädiktor der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Regressionsmodellen identifiziert [34]. Das wird nochmals darin deutlich, dass auch verlängerte Aufenthaltszeiten bei allen 4 Patienten in der Gruppe I mit einem Ausgangs-Hämoglobin unter 8 g/dl gezeigt werden konnten.

Postoperative Komplikationen

Es wurden drei Indikatoren für postoperative Komplikationen analysiert: das Vorliegen einer Revisionsoperation als

Zeichen einer Nachblutung oder Nahtinsuffizienz, die Gabe von Antibiotika als Hinweis auf bestehende Infektionen und die ICU-Wiederaufnahme zur Detektion einer deutlichen Verschlechterung des Patientenzustandes oder einer akuten Komplikation.

Re-OP/Nachblutung: Perioperativer Blutverlust (intraoperativ und Nachblutungen) ist ein Prädiktor für erhöhte Mortalität und Morbidität, besonders durch die beeinträchtigte Hämostase und einen verminderten Allgemeinzustand präoperativ. Da dieses Risiko auch durch die Transfusion von Blutprodukten nicht minimiert werden kann, ist eine schonende OP-Methode und sofortige Blutstillung zwingend notwendig [24]. In unserem Patientenkollektiv musste eine Revisionsoperation bei 11,9% der Patienten durchgeführt werden. Die Häufigkeit einer Re-OP war signifikant höher, je niedriger der präoperative Hb war. Während in der Gruppe I bei 50% der Patienten eine Re-OP durchgeführt wird, kommt es in der Gruppe IV nur bei circa 10% der Patienten zu einer Re-OP. Retrospektiv konnten wir leider nicht näher differenzieren, ob eine Nahtinsuffizienz im Gefäßsystem oder eben eine Luftleckage der Grund für die Zweit-Operation war.

ICU/IMC-Wiederaufnahme: In unserer Studie mussten 12% der Patienten erneut auf einer ICU-oder IMC-Station betreut werden; je niedriger der Hb, desto häufiger. Während in der Gruppe Hb <8 g/dl bei 50% der Patienten eine erneute Aufnahme auf Intensivstation nötig war, war dies in der Gruppe Hb >12 g/dl nur bei 11% der Patienten der Fall. In der Literatur gibt es nur spärliche Untersuchungen zu dieser Fragestellung. In einer prospektiven Studie wurden 6% der NSCLC-Patienten nach Bronchialkarzinomresektion erneut auf eine reine Intensivstation aufgenommen. Gründe dafür waren respiratorische Insuffizienz oder eine akute Ischämie [10].

Dauer der perioperativen Antibiotikatherapie und Anzahl der Antibiotika: Es ergab sich in Gruppe I und II (Trigger Hb 10 g/dl) ein höherer Bedarf an Antibiotika und eine um 4 Tage längere Antibiotika-Therapiedauer. Es wurde jedoch nicht differenziert, ob es sich bei-

spielsweise um eine Nahtinsuffizienz, eine Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt handelte. Zudem wurde auch eine präoperativ begonnene Antibiotikatherapie mit einbezogen, was insbesondere bei höheren ASA-Klassen eine Rolle spielen könnte.

In der Literatur wird zwischen kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen sowie Komplikationen bei präoperativer Anämie unterschieden. Während viele Studien eine Assoziation von geringerem präoperativen Hämoglobin-Wert mit geringerem Gesamt-Überleben darstellen, gibt es nur wenige, die das frühe postoperative Outcome beurteilen. So wurden unter anderem die postoperativen Komplikationen nach Lungenresektion analysiert. Die Patienten wurden dort nach ihrem präoperativen Hämoglobin grob in Gruppe 1 (Hb 8,5–10 g/dl) und Gruppe 2 (Hb >10 g/dl) eingeteilt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezogen auf Komplikationen, Krankenhausverweildauer und Mortalität gezeigt werden [10]. Postoperative Komplikationen waren gleich verteilt in beiden Gruppen. Andere Autoren zeigen, dass bei NSCLC-Patienten mit radikaler Resektion die Patienten mit Transfusion von Blutkonserven eine signifikant erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen wie Infektionen und ARDS, also akutes Lungenversagen, aufwiesen. Auch eine postoperative Pneumonie trat nur bei den transfundierten Patienten und nicht bei nicht-transfundierten Patienten auf [9].

Unsere Ergebnisse bezüglich der Antibiotikagabe können nur als indirektes Zeichen für perioperative Komplikationen angesehen werden, vor allem in der Zusammenschau mit statistisch auffälligen Unterschieden in der Häufigkeit der Revisionsoperationen und der ICU-Wiederaufnahme, bei denen ebenfalls ein verminderter präoperativer Hämoglobin-Wert eine erhöhte Komplikationsrate bedingt.

Limitationen

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen, die die Schlussfolgerung nicht beeinflussen, aber beachtet werden müssen. Zum einen waren nur 4 Patienten der Gruppe I zuzuordnen. Diese

geringe Zahl scheint nach aktueller Datenlage jedoch repräsentativ, und das Verhältnis von Patienten mit Hb <8 g/dl zu Patienten mit Hb >10 g/dl würde sich auch bei noch größeren Fallzahlen nicht ändern. Zum anderen wurde keine Genderdifferenzierung durchgeführt, Verhältnis männlich (63%) zu weiblich (37%), da die Anämiedifferenzierung sich ausschließlich am Hb von 8, 10 und 12 g/dl ausrichtete.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Studie geschlussfolgert werden, dass Lungenkarzinompatienten mit operativer Resektion von einer konsequenten Umsetzung des Ausgleichs einer präoperativen Anämie auf ≥ 10 g/dl und der Vermeidung zusätzlicher Blutverluste, wie sie im PBM zusammengefasst sind, sicher profitieren werden. Sicher wird sich dies auch in Deutschland zum medizinischen Standard entwickeln [35]. Die Anwendung von kurzfristigen neuen Kombinationstherapien zum Anämieausgleich (insbesondere bei dringlicher Indikation zur Operation) und möglichst die VATS als OP-Technik könnten dabei das Outcome signifikant verbessern.

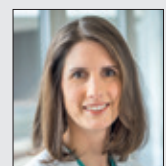
Literatur

1. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, et al: Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113:416–423
2. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al: Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *BJS* 2015;102:1314–1324
3. Jean RA, DeLuzio MR, Kraev A, et al: Analyzing risk factors for morbidity and mortality after lung resection for lung cancer using the NSQIP Database. *J Am Coll Surg* 2016;6:992–1000
4. Baron DM, Metnitz PG Fellingner T, et al: Evaluation of clinical practice in perioperative patient blood management. *Br J Anaesth* 2016;117:610–616
5. Robert-Koch Institut: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html (Zugriffsdatum: Januar 2020)
6. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für

- Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin 2016 (<https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>) (Zugriffsdatum: Januar 2020)
7. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al: Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2000;70:1168–1171
 8. Kosmidis P, Krzakowski M: Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005;50:401–412
 9. Anile M, Venuta F, Diso D, Vitolo D, Longo F, et al: Preoperative anaemia does not affect the early postoperative outcome in patients with lung cancer. *Minerva chirurgica* 2007;62:431–435
 10. Dougenis D, Patrino V, Filos KS, Theodori E, Vagianos K, Maniati A: Blood use in lung resection for carcinoma: perioperative elective anaemia does not compromise the early outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2001;20:372–377
 11. Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, Apostolakis E, Sakellariopoulos GC, Filos KS, et al: Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008;62:273–280
 12. Chamogeorgakis T, Anagnostopoulos C, Kostopanagiotou G, Bhora F, Toumpoulis I, Georgiannakis E, et al: Does anemia affect outcome after lobectomy or pneumonectomy in early stage lung cancer patients who have not received neo-adjuvant treatment? *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2008;56:148–153
 13. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ: Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesthesia and analgesia* 1996;82:187–204
 14. Wang T, Luo L, Huang H, Yu J, Pan C, Cai X, et al: Perioperative Blood Transfusion Is Associated With Worse Clinical Outcomes in Resected Lung Cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2014;97:1827–1837
 15. AWMF Leitlinie „Präoperative Anämie“. AWMF Registernummer 001–0024 2018;23–24
 16. Welte M, Zacharowski K: Der individualisierte Transfusionstrigger. *Anästh Intensivmed* 2018;59:132–144
 17. Keding V, Zacharowski K, Becjstein W, Meybohm P, Schnitzbauer A: Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery. *World Journal of Surgical Oncology* 2018;16:159–164
 18. World Health Organization: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (Zugriffsdatum: Dezember 2019)
 19. Mullam KM, Tamim HM, Richards T: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non cardiac surgery. *Lancet* 2011;378:1396–1407
 20. Jabagi H, Boodhaawi M, Tran D, et al: The effect of preoperative Anemia on patients undergoing cardiac surgery. *Sem Thoracic Surgery* 2018;31:157–163
 21. Biesma B, van de Werf PR, Melissant CF, Brok RG: Anaemia management with epoetin alfa in lung cancer patients in The Netherlands. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007;58:104–111
 22. Meybohm P, Goehring MH, Choorapoikayil S, Fischer D, Rey J, Herrmann E, et al: Feasibility and efficiency of a preoperative anaemia walk-in clinic. *British Journal of Anaesthesia* 2017;118:625–626
 23. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, et al: The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery. *Ann Surg* 2016;264:41–46
 24. Gombotz H: Patient Blood Management: A Patient-Orientated Approach to Blood Replacement with the Goal of Reducing Anemia, Blood Loss and the Need for Blood Transfusion in Elective Surgery. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2012;39:67–72
 25. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Martin-Montanez E, Pavia J, Cuenca J, Garcia-Erce JA: Perioperative intravenous iron: an upfront therapy for treating anaemia and reducing transfusion requirements. *Nutricion hospitalaria* 2012;27:1817–1836
 26. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GA, et al: Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery. A prospective randomized trial. *The Lancet* 2019;292:2201–2211
 27. Oda R, Okuda K, Osaga S, Waranabe T, et al: Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy vs. thoracotomy lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer. *Surgery Today* 2019;49:369–377
 28. Lin DM, Lin ES, Tran MH: Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfusion medicine reviews* 2013;27:221–234
 29. Churchhouse A, Mathews TJ, McBride O, Dunning J: Does blood transfusion increase the chance of recurrence in patients undergoing surgery for lung cancer? *Interactive Cardiovasc and Thoracic Surgery* 2015;14:85–90
 30. Nosotti M, Rebulli P, Riccardi D, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L, et al: Correlation between perioperative blood transfusion and prognosis of patients subjected to surgery for stage I lung cancer. *Chest* 2003;124:102–107
 31. Fischer D, Schäfer S, Raic J, Lindau S, Mutlak H, Geisen C et al: Veränderungen der Transfusionspraxis durch die Einführung von Patient Blood Management. *Anästh Intensivmed* 2018;59:234–239
 32. Fischer D, Schäfer S, Raic J, Lindau S, Mutlak H, Geisen C et al: Wirkung von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen auf physiologische Transfusionstrigger bei Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* 2018;59:172–178
 33. Danciewicz M, Kowalewski J, Peplinski J: Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2006;5:97–100
 34. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM: Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *The Journal of surgical research* 2002;102:237–244
 35. Oelschläger M: Patient Blood Management als medizinischer Standard im Lichte von Gesetz und Rechtsprechung. *Anästh Intensivmed* 2019;60:572–576.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med. Verena
Ghezel-Ahmadi,
DESA**



Klinik für Anästhesiologie, Rettungs-
medizin und Schmerztherapie
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken
Wiesbaden
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden, Deutschland
E-Mail: verena.ghezel-ahmadi@helios-gesundheit.de
ORCID-ID: 0000-0001-5401-3585