

S3 Leitlinie

# Präoperative Anämie

## Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie Leitlinie (Langversion)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in  
Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

AWMF Registernummer 001 – 0024  
Version 1.0  
vom 11.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Präambel</b>	<b>4</b>
<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie</b>	<b>5</b>
1.1. Herausgeber	5
1.2. Federführende Fachgesellschaft	5
1.3. Kontakt	5
1.4. Finanzierung dieser Leitlinie	6
1.5. Besondere Hinweise	6
1.6. Autoren dieser Leitlinie und Leitlinienbeauftragte der Fachgesellschaften	6
1.6.1. Leitlinienbeauftragte bzw. Autoren mit Stimmrecht (s. a. 3.1.)	6
1.6.2. Mitarbeiter und Sachverständige ohne Stimmrecht und Mandat einer Fachgesellschaft (s. a. 3.2.)	7
1.7. Methodische Begleitung	7
1.7.1. AWMF Leitlinienprogramm	7
1.7.2. GRADE für Leitlinien	7
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.8.1. Abkürzungsverzeichnis	8
<b>2. Geltungsbereich und Zweck</b>	<b>9</b>
2.1. Adressaten	9
2.2. Zielsetzung	9
2.3. Literatur	11
<b>3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b>	<b>12</b>
3.1. Leitliniensteuerung	12
3.2. Fachgesellschaften	12
3.3. Patienten, Institutionen, Beteiligte	12
<b>4. Fragestellung und Gliederung</b>	<b>13</b>
<b>5. Methodik</b>	<b>14</b>
5.1. Unabhängigkeit und Interessenkonflikte	14
5.2. Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung nach GRADE	14
5.3. Statistik und Software	17
5.4. Literatur	17
<b>6. Determinierung der Kernfragen und relevanten Endpunkte</b>	<b>18</b>
6.1. Definition der PICO-Fragen	18
6.2. Wertigkeit der Endpunkte/PICO-Fragen	19
6.3. Literatur	20
<b>7. Gültigkeitsdauer der Leitlinie</b>	<b>21</b>
7.1. Literatur	21
<b>8. Epidemiologie, Risikobemessung</b>	<b>22</b>
8.1. Epidemiologie	22
8.2. Risikobemessung der Präoperativen Anämie	22
8.2.1. Für die elektive Kardiochirurgie	22
8.2.2. Für elektive Operationen außerhalb der Kardiochirurgie	25
8.2.3. Für Subgruppen (Geschlecht, Alter)	28
8.3. Literatur	30

<b>9. Ursachen und Diagnostik.....</b>	<b>31</b>
9.1. Ursachen der Präoperativen Anämie .....	31
9.1.1. Verlust/Blutung .....	32
9.1.2. Blutbildungsstörungen .....	32
9.1.3. Abbau von Erythrozyten – hämolytische Anämie.....	33
9.2. Diagnostik der Präoperativen Anämie: Parameter.....	34
9.2.1. Eisenstoffwechsel, Eisenmangelanämie.....	35
9.2.2. Vitamin-B <sub>12</sub> - und Folsäuremangelanämie.....	35
9.2.3. Renale Anämie.....	36
9.2.4. Anämie chronischer Erkrankungen .....	36
9.2.5. Hämolytische Anämie .....	36
9.3. Algorithmus der Anämie Diagnostik .....	37
9.4. Literatur .....	39
<b>10. Therapie der Präoperativen Anämie .....</b>	<b>41</b>
10.1. Ursachengerechte Therapie .....	41
10.2. Therapie mit Eisen .....	41
10.3. Therapie mit Erythropoietin und Eisen .....	48
10.4. Therapie mit Folsäure/Vitamin B <sub>12</sub> .....	58
10.5. Therapie der Präoperativen Anämie durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	59
10.6. Maschinelle Autotransfusion.....	60
10.7. Literatur .....	60
<b>11. Therapie von Subgruppen.....</b>	<b>61</b>
11.1. Therapieempfehlungen bei Frauen.....	61
11.1.1. Therapie mit Eisen .....	61
11.1.2. Therapie mit Erythropoietin und Eisen .....	61
11.2. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten .....	65
11.2.1. Therapie mit Eisen .....	65
11.2.2. Therapie mit Erythropoietin und Eisen .....	66
11.3. Literatur .....	67
<b>12. Applikationsformen, Dosierungen, Behandlungsdauer, Komplikationen .....</b>	<b>68</b>
12.1. Intravenöse versus orale Eisenapplikation.....	68
12.2. Dosierung, „Hochdosis“ versus „Niedrigdosis“ Therapie und Behandlungsdauer in der Therapie mit Erythropoietin und Eisen .....	69
12.3. Komplikationen der Behandlung mit Erythropoietin .....	77
12.3.1. Thromboembolische Komplikationen.....	77
12.3.2. Nicht-hämatopoetische Effekte des Erythropoietins.....	79
12.3.3. Literatur .....	79
<b>13. Behandlungskosten .....</b>	<b>81</b>
13.1. Kostenreduktion durch die Therapie der Präoperativen Anämie: .....	81
13.2. Ausgaben für Diagnostik und Therapie der präoperativen Anämie.....	81
13.3. Literatur .....	82
<b>14. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>15. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>85</b>

## Präambel

Die Präoperative Anämie wird als ein unabhängiger Risikofaktor in der operativen Medizin angesehen und ist einer der häufigsten Prädiktoren für eine perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Die Diagnostik und ursachengerechte Behandlung einer Präoperativen Anämie sowie die Implementierung entsprechender Diagnostik- und Therapieschritte gerät zunehmend in den Fokus perioperativer Organisationsprozesse. Die Diagnostik und Behandlung der Präoperativen Anämie ist somit auch wesentlicher Bestandteil multidisziplinärer Patientenblut-Management-Konzepte (engl. Patient Blood Management – PBM) mit dem Ziel der ursachengerechten Anämiebehandlung, der Einsparung der Ressource Fremdblut unter Nutzung patienteneigener (z. B. Anämiebehandlung) und technisch-operativer Ressourcen (z. B. maschinelle Autotransfusion, minimal-invasive Operationstechniken, etc.). International hat das NATA-Netzwerk (Network for Advancement of Transfusion Alternatives) 2011 in einem interdisziplinären Ansatz erste Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie veröffentlicht (10).

Die vorliegende S3-Leitlinie gibt nun erstmals, basierend auf der Analyse und Bewertung der Evidenz nach der GRADE-Methodik für Leitlinien, evidenzbasierte Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen bei einer präoperativ bestehenden Anämie und beschreibt zusätzlich das Outcome-Risiko für chirurgische Patienten mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie. Gemeinsam mit zehn am operativen Prozess der Patienten beteiligten Fachgesellschaften unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) analysiert die vorliegende Leitlinie die zur Verfügung stehende Literatur und gibt interdisziplinäre, praxisorientierte und evidenzbasierte Handlungsempfehlungen, die allen perioperativ tätigen Kolleginnen und Kollegen helfen sollen, Patienten mit einer Anämie vor einer Operation zu diagnostizieren und ursachengerecht zu behandeln.

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie ist eine Neuerstellung und ist in folgenden Formaten publiziert:

- Langfassung inkl. der Begründung der einzelnen Empfehlungen und den GRADE Tabellen zur Qualität der Evidenz
- Leitlinienreport (Methodik, Entwicklungsprozess, PICO-Fragen, Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche, Ergebnisse der Metaanalysen (Forest-Plots), Evidenztabelle der eingeschlossenen Studien, Tabellen zum Studien Ein- und Ausschluss)

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienbeauftragte der S3 Leitlinie „Präoperative Anämie“:

Dr. med. Lutz Kaufner, MSc.

und

Prof. Dr. med. Christian von Heymann, DEAA

im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Roritzerstr. 27

90419 Nürnberg

Telefon 0911 933780

Telefax 0911 3938195

E-Mail [dagai@dagai-ev.de](mailto:dagai@dagai-ev.de)

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Roritzerstr. 27

90419 Nürnberg

## 1.3. Kontakt

Dr. med. Lutz Kaufner, MSc.

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt  
operative Intensivmedizin

Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Tel 0049 30 450 651026

E-Mail [lutz.kaufner@charite.de](mailto:lutz.kaufner@charite.de)

Prof. Dr. med. Christian von Heymann, DEAA

Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Not-  
fallmedizin und Schmerztherapie

Landsberger Allee 49

10249 Berlin

T. 0049-30-130231570

F. 0049-30-130232037

E-Mail [christian.heyman@vivantes.de](mailto:christian.heyman@vivantes.de)

## 1.4. Finanzierung dieser Leitlinie

Die Leitlinie wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA) gefördert.

## 1.5. Besondere Hinweise

Die vorliegende Leitlinie kann immer nur den zurückliegenden Entwicklungsprozess und die bestehende Evidenz bis zur Ausarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen berücksichtigen, somit sollte der Leser auch immer mögliche Erkenntnisse aus aktuellen Untersuchungen, die in dieser Leitlinienversion noch nicht ausgewertet wurden, in seiner Therapieentscheidung mit berücksichtigen.

Die Methodik dieser Leitlinie richtet sich streng nach den Vorgaben der AWMF bzw. von GRADE zur Anwendung für Leitlinien (siehe Methodik). Sollten vereinzelt Studien nicht in der Auswertung berücksichtigt worden sein, so begründet sich dies meist in den durch die PICO-Frage (siehe Methodik) definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabellen ein- und ausgeschlossener Studien im Leitlinienreport).

Grundsätzlich sollte vor jeder Anwendung der in der Leitlinie genannten Medikamente und Dosierungen eine individuelle, patientenbezogene Indikation gestellt werden. Dabei sollte immer die Fachinformationen der Hersteller berücksichtigt und im Zweifelsfall ein Spezialist konsultiert werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische Methodik und therapeutische Anwendung der in der Leitlinie empfohlenen Medikamente und Dosierungen.**

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Leitlinienherausgebers unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Leitlinienherausgebers reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Die in dieser Leitlinie verwendete männliche Form „Patient“ bezieht selbstverständlich die weibliche Form mit ein. Auf die Verwendung beider Geschlechtsformen wird lediglich mit Blick auf die bessere Lesbarkeit des Textes verzichtet. Der Text ist selbstverständlich geschlechtsneutral und wertfrei zu verstehen.

## 1.6. Autoren dieser Leitlinie und Leitlinienbeauftragte der Fachgesellschaften

### 1.6.1. Leitlinienbeauftragte bzw. Autoren mit Stimmrecht (s. a. 3.1.)

Dr. L. Kaufner, MSc. (DGA)\*#

Prof. Dr. C. von Heymann, DEAA (DGA)\*#

Prof. Dr. Dr. H. Pistner (DGMKG)

Prof. Dr. S. Anker (DGK)

Prof. Dr. H. Trautwein (DGVS)

Prof. Dr. C. Probst (DGOU)

OTA Prof. Dr. A. Markewitz (DGTHG)\*

PD Dr. G. Trummer (DGTHG)\*

Prof. Dr. G. Metzgeroth (DGHO)

Prof. Dr. W. Schwenk (DGCH)

Dr. R. Müller (DGGG)

Prof. Dr. A. Salama (DGTI)

Prof. Dr. M. Kelm (DGIM)

Prof. Dr. M. Spannagl (GTH)

\* sind zwei Leitlinienbeauftragte für eine Fachgesellschaft benannt, haben diese ein gemeinsames Stimmrecht

# Autoren der Leitlinie

## **1.6.2. Mitarbeiter und Sachverständige ohne Stimmrecht und Mandat einer Fachgesellschaft (s. a. 3.2.)**

Prof. Dr. C. Spies (Charité–Universitätsmedizin Berlin)

A. Henkelmann (Charité–Universitätsmedizin Berlin)

PD Dr. A. Steinbicker (Universitätsklinikum Münster)

Prof. Dr. P. Meybohm (Universitätsklinikum Frankfurt)

Prof. Dr. H. Gombotz (Wien, Österreich)

Prof. Dr. T. Frietsch (IAKH e.V.)

## **1.7. Methodische Begleitung**

### **1.7.1. AWMF Leitlinienprogramm**

Dr. M. Nothacker, MPH

Stellvertr. Leiterin

AWMF–IMWi (Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

c/o Philipps–Universität

Karl–von–Frisch–Straße 1

D–35043 Marburg

### **1.7.2. GRADE für Leitlinien**

Dr. J. Meerpohl

CO Direktor

Cochrane Deutschland

Universitätsklinikum Freiburg

Breisacher Str. 153

79110 Freiburg (Germany)

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

### 1.8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>NATA</b>	Network for Advancement of Transfusion Alternatives
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>OR</b>	Odds-Ratio (Quotenverhältnis)
<b>RR</b>	Risk-Ratio (Risikoverhältnis)
<b>MD</b>	Mean Difference (Mittlere Differenz)
<b>CI</b>	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>PICO</b>	Population-Intervention-Comparator-Outcome
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial (Randomisiert-kontrollierte Studie)
<b>PA</b>	Präoperative Anämie
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>MCV</b>	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
<b>MCH</b>	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
<b>ESA</b>	European Society of Anaesthesiology
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CrCl</b>	Creatinin Clearance
<b>SF</b>	Serum-Ferritin
<b>Tf</b>	Transferrin
<b>TSat</b>	Transferrinsättigung
<b>sTfR</b>	Löslicher Transferrinrezeptor
<b>i. v.</b>	intravenös
<b>m/f</b>	Male/Female (männlich/weiblich)
<b>vs.</b>	versus
<b>U/E</b>	Units/Einheiten
<b>LL</b>	Leitlinie
<b>EPO</b>	Erythropoietin
<b>s. c.</b>	subkutan
<b>BW/KG</b>	body weight/Körpergewicht



## 2. Geltungsbereich und Zweck

### 2.1. Adressaten

Primäre Adressaten bzw. Anwender dieser Leitlinie sind Ärzte in der Behandlung von Patienten mit einem geplanten operativen Eingriff. Je nach Art des chirurgischen Eingriffs und der perioperativen Struktur des Krankenhauses können dies Chirurgen der behandelnden operativen Fachbereiche und/oder die Anästhesisten sein, die im Rahmen der klinischen Vorbereitung des Patienten für die Operation oder im Rahmen der anästhesiologischen Evaluation die Patienten präoperativ in der Klinik sehen. Darüber hinaus ist die Leitlinie an die Ärzte aller Fachbereiche adressiert, die Patientin perioperativ konsiliarisch begutachten oder deren Patienten bei einer z. B. internistischen oder onkologischen Grunderkrankung eine zwischenzeitliche operative Behandlung benötigen. Die Leitlinie richtet sich auch an niedergelassene ambulante Ärzte, die Patienten präoperativ vorbereiten und für eine operative Behandlung stationär einweisen.

Zielgruppe der Leitlinie sind alle Patienten ab dem 18. Lebensjahr, die vor einem elektiven chirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff an einer Präoperativen Anämie unterschiedlicher Genese leiden, und bei denen aufgrund der Anämie mit einem erhöhten Transfusionsrisiko perioperativ zu rechnen ist. Eine Patientenversion der Leitlinie soll alle Patienten vor einer Operation auf die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie einer Präoperativen Anämie hinweisen.

Zusätzlich soll die in dieser Leitlinie analysierte Evidenz zu den einzelnen Fragen von Risiko, Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie eine Basis für die Planung prospektiv-randomisierter Studien sein und somit allen Wissenschaftlern bzw. in der klinischen Forschung tätigen Ärzten sowie potentiellen Drittmittelgebern als Ausgangsstatus der Evidenz dienen.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinische Qualitätseinrichtungen
- Medizinisch wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Krankenkassen
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Blutbanken und Blutspendedienste

### 2.2. Zielsetzung

Primäres Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Evidenz zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie zu bewerten und aus dieser Bewertung Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag abzuleiten.

Damit soll der prognostischen Bedeutung der Präoperativen Anämie als unabhängigem Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität bei operativen Patienten Rechnung getragen werden. Denn liegt eine Präoperative Anämie zusätzlich zu anderen Risikofaktoren wie pulmonaler oder kardialer Erkrankung vor, so potenziert die Anämie das Risiko für postoperative Komplikationen (z. B. Pneumonie, Thromboembolien) um ein Mehrfaches (1, 2). Die damit einhergehende erhöhte perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit von Erythrozytenkonzentraten ist bei der zunehmenden Knappheit der Ressource Fremdblut (3) mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität der Patienten assoziiert (4–8). Auch wenn die Transfusion von Fremdblut nicht zentraler Gegenstand dieser

Leitlinie ist, so ist aufgrund der Assoziation von Transfusionen und postoperativen Komplikationen bis hin zur Mortalität, die *perioperative Transfusion* von der Leitlinienkommission als wichtiger klinischer Endpunkt der Evidenzanalyse der präoperativen Anämie benannt worden. Der rechtliche Rahmen für die Therapie mit Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutprodukten ist durch das deutsche Transfusionsgesetz geregelt (9), welches in § 1 ausführt:

„Zweck dieses Gesetzes ist es, nach Maßgabe der nachfolgenden Vorschriften zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen von Menschen und zur Anwendung von Blutprodukten für eine sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und für eine gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu sorgen ...“.

Somit steht neben der Sicherstellung der Blutversorgung, der Gewinnung von Blut die sichere Anwendung der Blutprodukte im Vordergrund. Wurden traditionell unter schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Bluttransfusion die Übertragung von Infektionskrankheiten (Hepatitis, HIV, etc.) verstanden, für die das Transfusionsgesetz im 4. Abschnitt §19 das Rückverfolgungsverfahren vorsieht, so werden nun auch andere postoperative Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis, Wundinfektionen, Nierenfunktionsstörungen, etc. (4–8) mit einer perioperativen Bluttransfusion in Zusammenhang gebracht, die zum Zeitpunkt des Erlasses des Transfusionsgesetzes (1998) noch nicht im Vordergrund standen, aber heutzutage vom Kliniker fordern, die Indikation für jede Bluttransfusion streng und in patientenzentrierter, individueller Nutzen–Risikoabwägung zu stellen.

Die Anämie als perioperativer Risikofaktor und die Mehrkosten durch Anämie–bedingte Komplikationen und verlängerter Krankenhausverweildauer (4) begründen die ökonomische Notwendigkeit der Leitlinienentwicklung. Ziel der Behandlung der Präoperativen Anämie vor einer Operation ist, die postoperative Komplikationsrate zu senken sowie Krankenhausliegezeit und Kosten zu reduzieren.

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahre 2011 wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe die Daten von 227.425 Patienten aus dem prospektiv validierten Register des American College of Surgeons hinsichtlich der 30–Tages–Mortalität und Morbidität ausgewertet (1). In dieser Untersuchung ist nach Adjustierung aller Risikofaktoren sowohl die leichte als auch die schwere Präoperative Anämie mit einer unabhängigen und signifikant erhöhten 30–Tages–Mortalität und Morbidität assoziiert und als ein Risiko–erhöhender anamnestischer Risikofaktor identifiziert worden. Zeitgleich entwickelte das „Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA)“ im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Validierung der Ergebnisse nach den Richtlinien der Arbeitsgruppe „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) eine erste Handlungsempfehlung zur Diagnostik, Bewertung und Therapie der Präoperativen Anämie bei elektiven orthopädischen Operationen (10). Dies wird durch ein internationales „Consensus Statement“ zum Umgang mit einer perioperativen Eisenmangelanämie ergänzt (11).

Aufgrund der prognostischen Bedeutung der Präoperativen Anämie ist, wie oben bereits ausgeführt, das Ziel dieser nationalen S3–Leitlinie, allen klinisch tätigen Anästhesiologen und Chirurgen aller operativen Fachgebiete sowie allen am perioperativen Prozess beteiligten Ärzten, OP–Managern und Koordinatoren evidenzbasierte Argumente an die Hand geben, um eine rationale Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie im perioperativen Alltag im Sinne einer Risikominimierung etablieren und durchführen zu können. Zudem beschreibt die Leitlinie die Limitationen

der bestehenden Evidenz und evtl. notwendige perioperative Prozessänderungen zur Behandlung der Präoperativen Anämie.

Darüber hinaus soll diese Leitlinie Ansporn sein, die aufgedeckten Lücken in der Evidenz zu den einzelnen Therapiefragen der Präoperativen Anämie durch randomisierte, prospektive Studien zu adressieren und perspektivisch zu schließen:

- Die Leitlinie Präoperative Anämie unterstützt die Entscheidungsfindung zur präoperativen Evaluation und Behandlung der Patienten. Die empfohlenen Verfahren zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie in der Leitlinie sind auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.
- Die Leitlinie Präoperative Anämie berücksichtigt konzeptionell die unterschiedlichen Ursachen bzw. die der Anämie zu Grunde liegende Erkrankungen.
- Mit dieser Leitlinie soll die Mehrzahl der Patienten mit einer Präoperativen Anämie gut therapierbar sein. Dabei bezieht die Leitlinie viele verschiedene operativen Disziplinen (Bsp. Herz-Thoraxchirurgie, Orthopädie, Allgemeinchirurgie, ...), sowie an der Diagnostik und Behandlung von Anämien beteiligten Fachdisziplinen (z. B. Hämato-Onkologie, Innere Medizin, Transfusionsmedizin, ...) mit ein.

## 2.3. Literatur

- (1) Musallam K.M., Tamim H.M., Richards T. et al. (2011): Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378:9800, 1396–407
- (2) Baron D.M., Hochrieser H., Posch M. et al. (2014): Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 113:3, 416–23
- (3) Greinacher A., Weitmann K., Lebsa A. et al. (2016): A population-based longitudinal study on the implications of demographics on future blood supply. *Transfusion*: 55:2986–94
- (4) Glance L.G., Dick A.W., Mukamel D.B. et al. (2011): Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 114:283–92
- (5) Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:167–12
- (6) Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *Journal of the American College of Surgeons.* American College of Surgeons; 2009 May 1;208(5):931–2.
- (7) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2544–52.
- (8) Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012 Jan;147(1):49–55.
- (9) <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tfg/gesamt.pdf> (letzter Zugriff: 18. Juni 2017)
- (10) Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P. et al. (2011): Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patients: NATA guidelines ; *Br J Anaesth* 106:13–22
- (11) Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M. et al. (2017): International consensus statement on the peri-operative management of anemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 72,233–247

### 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

#### 3.1. Leitliniensteuerung

Verantwortlich für die Steuerung und Koordination sind Dr. L. Kaufner, MSc. und Prof. Dr. C. von Heymann, DEAA als Mandatsträger der DGAI als federführende Fachgesellschaft (siehe 3.2.).

#### 3.2. Fachgesellschaften

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA), vertreten durch die Leitlinienbeauftragten (Mandatsträger) Dr. L. Kaufner, MSc. und Prof. Dr. C. von Heymann, DEAA. Jede an der Leitlinie beteiligte Fachgesellschaft wurde seitens der Geschäftsführung der DGA eingeladen und haben ihrerseits über ihren Vorstand einen Mandatsträger als Leitlinienbeauftragten benannt (siehe 1.6.). An der Erstellung dieser Leitlinie sind folgende Fachgesellschaften beteiligt:

1. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
3. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
4. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU)
5. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
7. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
8. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtsmedizin (DGGG)
9. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
10. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
11. Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Hinsichtlich der Einladung weiterer an dem perioperativen Prozess beteiligter Fachgesellschaften und deren Absage einer aktiven Teilnahme am Leitlinienprozess beachten sie bitte das Kapitel 2.7.1. des begleitenden Leitlinienreports.

#### 3.3. Patienten, Institutionen, Beteiligte

Die Präoperative Anämie hat eine Vielzahl von Ursachen und zugrundeliegenden Erkrankungen und wird häufig erst im Rahmen der präoperativen Vorbereitung diagnostiziert. Sie betrifft alle Patienten unabhängig von Alter und Geschlecht (ausgenommen Kinder und Jugendliche < 18 Jahre) unterschiedlichster operativer Indikationen und Fachdisziplinen, die sich elektiven Eingriffen (ausgenommen Notfall-Operationen bzw. Operationen mit dringender unmittelbarer OP-Indikation) unterziehen müssen. Eine Zuordnung zu spezifischen Patientengruppen bestimmter präoperativer Erkrankungen ist nicht möglich, womit es auch keine speziellen Patientenvertretungen oder Interessengruppen auf Seite der Patienten gibt. Somit richtet sich die Patientenversion dieser Leitlinie erstmals gezielt an alle Patienten vor einer Operation, um über die Diagnostik und die eventuell bestehende Notwendigkeit der Behandlung einer Präoperativen Anämie zu informieren. Mit der interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft für klinische Hämotherapie (IAKH) begleitet ein von den Fachgesellschaften unabhängiger gemeinnütziger Verein die Leitlinienerstellung, dessen Aufgabe die Initiierung klinikübergreifender Qualitätsstandards und die Förderung der Kommunikation und der fächerübergreifenden Zusammenarbeit in der Hämotherapie ist.

## 4. Fragestellung und Gliederung

Die Fragestellungen dieser Leitlinie ergibt sich aus der klinischen Sicht des perioperativ tätigen Arztes (Operateur, Anästhesist, Hausarzt), der sich in der Vorbereitung eines Patienten zu einer elektiven kardiochirurgischen oder nicht-kardiochirurgischen Operation mit der Frage konfrontiert sieht, ob die Präoperative Anämie diagnostiziert und ursachengerecht behandelt und der Operationstermin dadurch verschoben werden muss, um Komplikationen der Präoperativen Anämie oder eine durch die Anämie getriggerte, perioperative Transfusion von Blutprodukten, die zunächst eine symptomatische, nicht ursachengerechte Behandlung darstellt, zu vermeiden. Zur Beantwortung dieser Frage identifiziert, analysiert und bewertet die Leitlinie die Evidenz zum Risiko der Präoperativen Anämie sowie deren Diagnostik und Therapie.

Dabei sollen u. a. folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Effekte zeigt die unbehandelte Präoperative Anämie im Hinblick auf den Hb-Wert, die perioperative Transfusion und Mortalität? In wie weit unterscheidet sich dieses Risiko in Abhängigkeit von der operativen Prozedur (kardiochirurgische Operationen („Cardiac Surgery“) und nicht-kardiochirurgische Operationen („Non Cardiac Surgery“)
- Welche diagnostischen Schritte sind zur Differenzierung der Ursache im Sinne einer ursachenorientierten Therapie der Präoperativen Anämie erforderlich (Entwicklung eines Algorithmus für die Diagnostik)?
- Therapieoptionen der ursachenorientierten Therapie der Präoperativen Anämie? Wertigkeit der Therapie der Präoperativen Anämie mit Therapeutika wie Eisen bzw. Erythropoietin mit Eisen, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure für alle Arten von Operationen.
- Subgruppen: Muss dem Alter ( $\leq$  und  $>$  65 Jahre) und dem Geschlecht bezogen auf das Risiko und die Therapie der präoperativen Therapie besonders Rechnung getragen werden?

Die Leitlinie greift auch die Kostenaspekte der Behandlung der Präoperativen Anämie auf und versucht evtl. notwendige Änderungen der interdisziplinären perioperativen Prozessabläufe in Hinblick auf diagnostische und therapeutische Zeitfenster zu identifizieren

Die Leitlinie folgt in ihrer Gliederung dem klinischen Prozess der Präoperativen Anämie über Risiko, Diagnostik, Therapie und besonderen Aspekten einer Behandlung und gibt dem Anwender zu jeder Fragestellung die kondensierte Evidenz (graphisch dargestellt als Forest-Plot), das Evidenzprofil, die Bewertung der Qualität der Evidenz (Risk of Bias-Analyse) und die resultierende Empfehlung (nach GRADE oder Experteneinschätzung) der Leitlinienkommission in einer tabellarischen Kurzform, in der Langversion der Leitlinie gefolgt von einer ausführlichen Begründung.

Die Kriterien und Gründe für den Ein- oder Ausschluss der durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien sowie eine detaillierte Beschreibung jeder in die Auswertung eingeschlossenen Studie findet sich in tabellarischer Form im begleitenden Leitlinienreport.

## 5. Methodik

Die Methodik dieser S3-Leitlinie folgt den Vorgaben der Erstellung von Leitlinien nach GRADE (1) und dem Regelwerk Leitlinien der Ständigen Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2).

Die detaillierte Methodik der Leitlinienerstellung ist in dem begleitenden Leitlinienreport hinterlegt.

### 5.1. Unabhängigkeit und Interessenkonflikte

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) stellte finanzielle Mittel aus ihrem Leitlinienprogramm zur Verfügung, um Personal-, Reisekosten und Kursgebühren (GRADE für Leitlinien) der Leitlinienkoordination zu bezahlen. Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstgesetz bzw. den Vorgaben der DGAI erstattet. Etwaige Reisekosten der Leitlinienkommissionsmitglieder der beteiligten Fachgesellschaften wurden nicht erstattet. Sowohl die Leitlinienkoordinatoren als auch die Mitglieder der Leitlinienkommission haben die Leitlinie in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation (DGAI) erstellt.

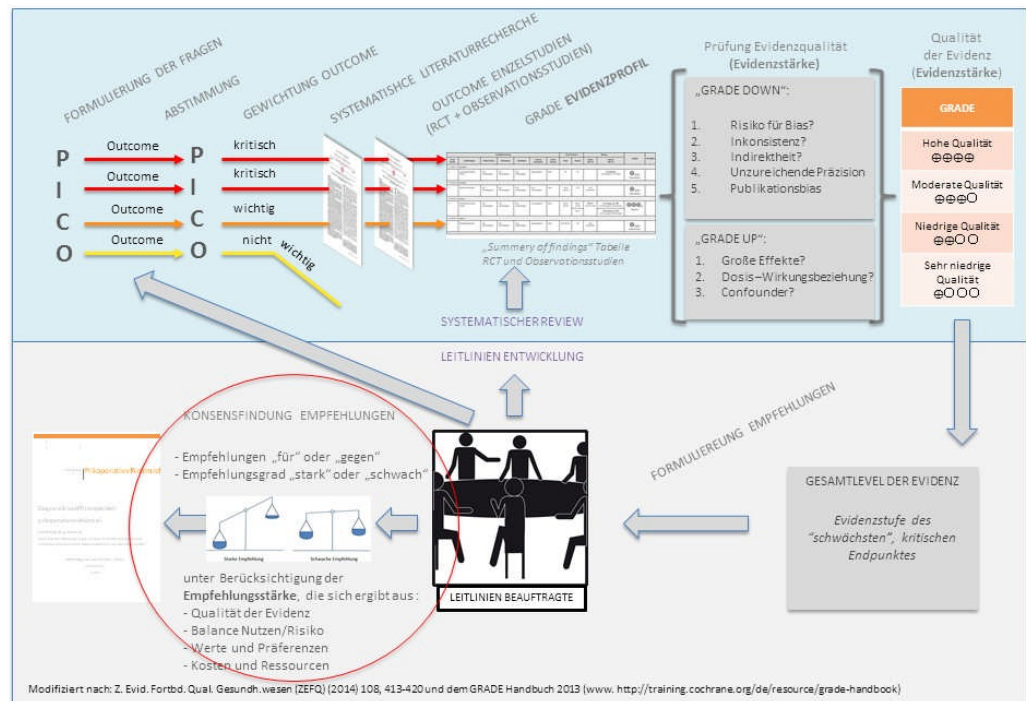
Entsprechend der AWMF-Vorgaben im Leitlinien-Regelwerk haben alle Mitglieder der Leitlinienkoordination und -kommission etwaige materielle und immaterielle Interessenkonflikte in schriftlicher Form (AWMF-Formblatt) zu Beginn (2014) und zum Ende (2017) der der Leitlinienarbeit hinterlegt. Die angegebenen Interessenkonflikte wurden transparent allen Mitgliedern der Leitlinienkommission sowie den Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften zur Kenntnis gegeben. Die Interessenkonflikte wurden anschließend in einer Leitliniensitzung der Beauftragten der Fachgesellschaften gemeinschaftlich beraten und bei bestehenden Interessenkonflikten der Ausschluss einzelner Mitglieder der Leitlinienkommission in den Abstimmungen zu bestimmten Empfehlungen beschlossen.

Die einzelnen Interessenkonflikte und deren Regelung sind im begleitenden Leitlinienreport hinterlegt.

### 5.2. Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung nach GRADE

Grundsätzlich steht mit dem GRADE System ein Analyse- und Bewertungssystem der Evidenz zur Verfügung, in dem die einzelnen Schritte der Literaturanalyse und -bewertung detailliert beschrieben sind und sicherstellt, dass Faktoren, die die Qualität der Evidenz mindern oder aufwerten können, ebenfalls berücksichtigt werden. Die zusammenfassende Bewertung der Evidenz nach GRADE mindert somit die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlbeurteilung der Literatur, wenn die z. B. für ein Behandlungsergebnis (Outcome) notwendige Evidenz fehlt oder eine schwache Qualität der Evidenz vorliegt. GRADE stellt sicher, dass allen Mitgliedern der Leitlinienkommission genauso wie dem Anwender die Informationen zum Ergebnis der gesamten Literaturrecherche, dem Ein- und Ausschluss von Publikationen und die Bewertung der eingeschlossenen Literatur vorliegt und somit der Weg zur Empfehlung für die Mitglieder der Leitlinienkommission und für den Anwender transparent hinterlegt ist.

Die Identifikation und Graduierung der Evidenz nach GRADE und die sich aus der Qualität der Evidenz ergebende Formulierung der Empfehlungen folgen zu allen Fragestellungen der Leitlinien



einem definierten methodischen Schema (Abbildung 1):

Abbildung 1: Der Weg von der Fragestellung zur Empfehlung in der S3 Leitlinie Präoperative Anämie auf der Basis von GRADE für Leitlinien.

- Schritt 1: Sammlung und erste Formulierung der Fragestellungen und Überführung in entsprechende PICO-Fragen (Population-Intervention-Comparator-Outcome) durch die Leitlini-enkommission (siehe 6.1. und Leitlinienreport)
- Schritt 2: Abstimmung bzw. Priorisierung der PICO-Fragen und Gewichtung des Outcomes (siehe 6.2. und Leitlinienreport)
- Schritt 3: Systematische Literaturrecherche zu jeder einzelnen PICO-Frage und Auswahl der relevanten Literatur (siehe Leitlinienreport)
- Schritt 4: Outcome der Einzelstudien (prospektive randomisiert kontrollierte Studien RCT, Observationsstudien, Leitlinien) für jede PICO-Frage, Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien im Forest-Plot, Zusammenfassung der Ergebnisse in einem GRADE-Evidenzprofil zu jeder einzelnen PICO-Frage („Summary of Findings“ Tabelle). Dies beinhaltet die Prüfung der Evidenzqualität (Evidenzstärke), die bei hohem Risiko auf Bias (verzerrender Einflussfaktor), Inkonsistenz der Daten, Indirektheit der Daten, unzureichender Präzision der Studie und einem potentiellen Publikationsbias herabgestuft („grade down“) oder bei großen Effekten, dem Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung und der Identifikation bzw. dem Ausschluss möglicher „Confounder“ heraufgestuft („grade up“) werden kann. Folgende Graduierung der Evidenzqualität (Evidenzstärke) wurden nach GRADE vorgenommen (Abbildung 2):

Grade	Qualität der Evidenz
Hohe Qualität ⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt.
Moderate Qualität ⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrige Qualität ⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrige Qualität ⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
	Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (2012) 106, 449–456

Abbildung 2: Bewertungsgrade der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) nach GRADE für jede einzelne PICO-Frage

- Schritt 5: Definition des „Gesamtlevels“ (Abbildung 1) der nach GRADE analysierten Evidenz, der sich nach der Evidenzstufe des „schwächsten“ initial als kritisch bewerteten Endpunktes richtet
- Schritt 6: Bestimmung der Empfehlungsstärke (Empfehlungsgrad) durch die Leitlinienkommission nach der Qualität der Evidenz, einer möglichen Unsicherheit über Nutzen/Risiko, Unsicherheit über die Patientenpräferenz und Unsicherheit über Aufwand/Kosten (roter Kreis, Abbildung 1).

Empfehlungsgrad	Syntax für oder gegen eine Intervention
A* Starke Empfehlung	„Wir empfehlen“; „sollte“
B* Schwache Empfehlung =Bedingte Empfehlung	„Wir empfehlen bedingt“; „Wir empfehlen unter Vorbehalt“; „könnte“; „wir schlagen vor“
O** Offene Empfehlung	„keine Empfehlung für oder gegen“
	* Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (2014) 108, 413–420 ** AWMF-Regelwerk (2), Oxford Centre of Evidence based Medicine

Abbildung 3: Empfehlungsstärken (Empfehlungsgrade) und deren Syntax (Formulierungsvorgaben), orientiert nach GRADE

Schritt 7: Konsensfindung der Leitlinienkommission in den einzelnen Empfehlungen nach dem AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Um die unterschiedlichen Evidenzstärken zu den einzelnen PICO-Fragen in den Empfehlungen für den Anwender abbilden zu können, hat die Leitlinienkommission beschlossen, neben den beiden Empfehlungen „A“ und „B“ (Abbildung 3) zusätzlich eine offene Empfehlung „O“ entsprechend dem AWMF-Regelwerk (Abbildung 3) einzuführen. Offenlegung möglicher Minderheitenvoten einzelner Leitlinienbeauftragter entsprechend dem AWMF-Regelwerk.

- Schritt 8: Erstellung der einzelnen Versionen der Leitlinie inklusive Leitlinienreport.



Dieser beschriebene Entwicklungsprozess (Schritt 1 – 8) der Empfehlungen der Leitlinie betrifft alle PICO-Fragen, deren Evidenz aus prospektiven RCTs oder Observationsstudien (z. B. für die Therapie der Präoperativen Anämie) resultiert. Für PICO-Fragen, deren Evidenz sich aus retrospektiven Registerdaten (nicht jedoch prospektiven RCTs) ergibt, wurde methodisch keine Graduierung nach GRADE vorgenommen (bis Schritt 4). In diesem Fall erfolgt die Darstellung der Evidenz mit einem Forest-Plot und der anschließenden Übernahme der Evidenz direkt in den Empfehlungsfindungsprozess mit Formulierung einer Experteneinschätzung. Dies betrifft insbesondere Fragestellungen zum Risiko, der Diagnostik und der Therapieplanung der Präoperativen Anämie bzw. die Berücksichtigung etwaiger Kosten der Behandlung.

Die Formulierung der PICO Fragen (Schritt 1–2), die systematische Literaturrecherche (Schritt 3) und die Evidenzbewertung (Schritte 4–6) folgen der Methodik nach GRADE. Die Empfehlungsfindung und die Vergabe der Empfehlungsgrade durch die Leitlinienkommission orientiert sich an der GRADE-Methodik, jedoch ohne die strukturierte Empfehlungsgenerierung nach GRADE. Sowohl die Empfehlungen auf Basis der Evidenzbewertung nach GRADE und die Empfehlungen auf Basis einer Experteneinschätzung sind in den einzelnen Abschnitten klar unterschieden und für den Leser und Anwender der Leitlinie deutlich erkennbar.

### 5.3. Statistik und Software

Zur Erstellung der Forest-Plots und der Berechnung von Odds-Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI) für dichotome Werte und Mittlere Differenz (Mean Difference, MD) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) sowie die Berechnung von  $\tau^2$ ,  $\chi^2$  und  $I^2$  zur Bewertung der Heterogenität der Literatur und dem z-Test wurde der Review Manager 5 (REVMAN 5, Version 5.3 Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) verwendet. Zur Erstellung der „Summary of Findings (SoF)-Tabellen“ wurde das „GRADEpro Guideline Development Tool (GDT)“ (<https://grade.pro.org/>; Hamilton: GRADE Working Group. Copyright © 2014, McMaster University) verwendet. Die Erstellung der Evidenztabelle erfolgte mit der Microsoft Office Word Version 2011.

### 5.4. Literatur

- (1) Kaminski-Hartenthaler A., Meerpohl L.L., Gartehner G. et al. (2014): GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Z. Evid. Fortbd. Qual. Gesundh.wesen ZEFQ, 2014, 108, 413–420
- (2) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. (Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.htm>)

## 6. Determinierung der Kernfragen und relevanten Endpunkte

Die Kernfragen und relevanten Endpunkte dieser Leitlinie wurden zu Beginn des Leitlinienprozesses durch die Leitlinienkommission in PICO-Fragen (Population-Intervention-Comparator-Outcome) definiert, abgestimmt und entsprechend priorisiert.

### 6.1. Definition der PICO-Fragen:

Insgesamt wurden 28 PICO-Fragen zu Risiko, Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie formuliert. Die Tabelle aller PICO-Fragen, deren Definition und Abstimmung der Gewichtung und Priorisierung findet sich im begleitenden Leitlinienreport.

- Population/Patient: Primär alle erwachsenen Patienten (> 18 Jahre) unabhängig vom Alter und Geschlecht vor einer elektiven kardiochirurgischen oder nicht-kardiochirurgischen Operation mit bestehender Präoperativer Anämie nach den Kriterien der WHO (Hb-Wert: Mann < 13 g/dl, Frau < 12 g/dl).
- Einzelne PICO-Fragen wurden explizit für Subgruppen der Population definiert: nur weibliches Geschlecht; Patienten > 65 Jahre; Patienten nur vor kardio-chirurgischem Eingriff.
- Intervention: Je nach Zugehörigkeit der PICO zu Risiko, Diagnostik oder Therapie wurde je eine Hauptintervention in der Behandlung der Präoperativen Anämie pro PICO definiert. Ausgenommen ist die Behandlung mit Erythropoietin, die in den eingeschlossenen Studien immer in Verbindung mit Eisen durchgeführt wurde und somit als eine Intervention gewertet wurde.
- Hinweis: Die Fragen zum Risiko der Präoperativen Anämie lassen sich nicht klassisch in Intervention und Vergleich unterteilen und konnten somit nicht in den GRADE Bewertungsprozess aufgenommen werden (siehe auch 5.2.)
- Comparator/Vergleich: Zum Vergleich mit der Hauptintervention sind „keine Therapie“ (als „state of the art“, Standardtherapie) oder Placebo in die PICO-Fragen aufgenommen worden. Wahlweise wurde bei PICO-Fragen zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin zwei verschiedene Dosierungen („high“- und „low“-Dosis-Therapie) als Intervention und Vergleich untersucht worden.
- Outcomeparameter: Die Endpunkte wurden nach dem Ziel der Intervention gewählt. In der Regel waren dies der Hb-Wert, die perioperative allogene Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Mortalität und thromboembolische Komplikationen. Weitere Outcomeparameter, die das mögliche Schadenspotenzial (Nebenwirkungen, Komplikationen) und die Langzeiteffekte einer Therapie (Transfusion, Erythropoese-stimulierende Agenzien) untersuchen, sind von der LL-Gruppe nicht priorisiert worden und somit nicht Gegenstand dieser Version der Leitlinie.
- Studientypen: In die systematische Suche und anschl. Auswertung der PICO-Fragen zur Therapie und Diagnostik wurden nur prospektiv-randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), prospektive Observationsstudien, bestehende evidenzbasierte Leitlinien und systematische Reviews/Metaanalysen aufgenommen

Jede definierte PICO-Frage wurde anschließend durch die Leitlinienkommission hinsichtlich der Wertigkeit des Outcomes (siehe 6.2.) für die Beurteilung von Risiko, Diagnostik und Therapie der

Präoperativen Anämie gewichtet. Im Anschluss wurde auf der Basis einer jeden PICO-Frage für jeden Studientyp eine systematische Literaturrecherche vorgenommen (Ergebnisse und Suchalgorithmen aller PICO-Fragen für die einzelnen Datenbanken und Studientypen sind im begleitenden Leitlinienreport hinterlegt).

Hinweis: Die Definition der PICO-Fragen regelt streng die Suchkriterien sowie den Ein- und Ausschluss einer Studie aus der Leitlinienbeurteilung. Somit wurden nur Studien in die Auswertung eingeschlossen, die alle Kriterien der entsprechenden PICO-Frage erfüllten.

## 6.2. Wertigkeit der Endpunkte/PICO-Fragen

Unter der Vielzahl der von der Leitlinienkommission zu Beginn der Leitlinienerstellung als relevant eingeschätzten PICO-Fragen bzw. Endpunkte wurde eine abgestimmte Priorisierung der Endpunkte vorgenommen, die für die Patienten und Leitlinienanwender von entscheidender Bedeutung ist. Dabei wurden die Endpunkte durch die Mitglieder der Leitlinienkommission als „kritisch“, als „wichtig, aber nicht kritisch“, und als „weniger wichtig“ klassifiziert (1). Diese initiale Priorisierung der Endpunkte dient der Fokusbildung der Leitlinie (siehe Tabelle der Priorisierung der Endpunkte/PICO-Fragen im begleitenden Leitlinienreport):

### □ Kritische Endpunkte:

- Kategorie der Risikobewertung der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Mortalität*,
  - Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)\**
  - Endpunkt *Krankenhausverweildauer*
- Kategorie Diagnostik der Präoperativen Anämie: Es wurde kein Endpunkt als kritisch gewertet.
- Kategorie Therapie der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Hb-Wert unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen*
  - Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate) \* unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen*
  - Endpunkt *Mortalität unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen*

### □ Wichtige, aber nicht kritische Endpunkte:

- Kategorie Risikobewertung der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Arbeitsfähigkeit und „Fitness“ nach Krankenhausbehandlung*
- Kategorie Diagnostik der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Prävalenz der Präoperativen Anämie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der präoperativen Diagnostik mit oder ohne Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors*
  - Endpunkt *Prävalenz einer ursächlichen Eisenmangelanämie*
  - Endpunkt *Hb-Wert nach Therapie in Abhängigkeit einer erweiterten Anämiediagnostik*
- Kategorie der Therapie der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)\* unter der Therapie mit Eisen (inkl. der Subgruppen Alter und Geschlecht)*
  - Endpunkt *Hb-Wert im Vergleich der zweimaligen Gabe versus einer viermaligen Gabe von Erythropoietin*

- Endpunkt *thromboembolische Komplikationen unter der Therapie mit Erythropoietin*
- Endpunkt *Hb-Verlauf in Abhängigkeit des Behandlungszeitraums*
- Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)\* in Abhängigkeit von einer oralen versus intravenösen Eisenapplikation*
- Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)\* beim Einsatz einer maschinellen intraoperativen Autotransfusion („Cell-Saver“)*

\* Der Endpunkt *perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)* wird zur besseren Lesbarkeit im folgenden Text der Leitlinie als Endpunkt *Transfusion* zusammengefasst.

□ **Weniger wichtige Endpunkte:**

- Kategorie Risikobewertung der Präoperativen Anämie: Es wurde kein Endpunkt als „wenig wichtig“ gewertet.
- Kategorie Diagnostik der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Prävalenz der Präoperativen Anämie* in Abhängigkeit von der Diagnostik mit Ferritin oder der Transferrin-Sättigung
- Kategorie Therapie der Präoperativen Anämie:
  - Endpunkt *Infektion* in der Behandlung mit Eisen

Eine Neubewertung bzw. Priorisierung der Endpunkte nach Sichtung der Evidenz wurde nicht vorgenommen. Auf die nach Fertigstellung dieser Leitlinie publizierten seltenen schweren kutanen Reaktionen nach längerfristiger Einnahme von Epoetinen unabhängig von einer Präoperativen Anämie (Rote Hand Brief vom 29.09.2017) wird in Kapitel 12.3.2. dieser Leitlinie verwiesen. Da weder weitere neue, vorab unbekannte Wirkungen/Nebenwirkungen in der Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie identifiziert wurden, noch die untersuchten Interventionen bzw. Therapien für die initial als kritisch eingestuften Endpunkte an möglichem Nutzen bzw. Priorisierung verloren hätten (1), wurde keine Neubewertung der Endpunkte vorgenommen.

Für alle als „kritisch“ gewerteten Endpunkte wurde eine systematische Literaturrecherche und eine Analyse und Bewertung der Evidenz nach GRADE oder eine Experteneinschätzung mit Formulierung einer Empfehlung (Bereich Risikobewertung) durchgeführt. Für alle als „wichtig, aber nicht kritisch“ gewerteten Endpunkte wurde eine systematische Literaturrecherche und eine Analyse der Evidenz vorgenommen. Lag für einen Endpunkt/PICO keine Evidenz vor, wurde von einer Empfehlung zu dieser PICO abgesehen. Für die als „nicht wichtig“ gewerteten Endpunkte wurde keine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz durchgeführt (Abbildung 1).

Grundsätzlich richtet sich die Beurteilung der Gesamtqualität der Evidenz nach der niedrigsten Qualität aller eingeschlossenen Studien (Evidenz) für einen als kritisch bewerteten Endpunkt (1).

## 6.3. Literatur

- (1) Langer G., Meerpohl J.J., Perleth M. et al. (2012) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 106(5):369–76

## 7. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie wurde zu Beginn der Erstellung im AWMF Leitlinienregister angemeldet bzw. hinterlegt. Mit dem Datum der Freigabe der Leitlinie durch die AWMF und die Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften besitzt die Leitlinie eine Gültigkeitsdauer von 3 Jahren. Ansprechpartner sind die Leitlinienkoordinatoren Dr. L. Kaufner und Prof. Dr. C. von Heymann.

Die Leitlinie ist gültig bis zum **15.04.2021**

Innerhalb der Aktualisierungsfrist können einzelne Themenkomplexe bei neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen vorzeitig überarbeitet und in der Internetversion der Leitlinie aktualisiert werden.

Im Rahmen der metaanalytischen Auswertung der Evidenz für diese Leitlinie besteht ein zeitliches Limit für die zu beurteilende Evidenz. Um der voranschreitenden Evidenz in den Kernfragen der Behandlung der Präoperativen Anämie Rechnung zu tragen, wird eine vorzeitige Aktualisierung in Anlehnung an die Ergebnisse eines sich aktuell in der Bearbeitung befindlichen Cochrane Reviews vorgenommen (1).

### 7.1. Literatur

- (1) Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, et al. (2016): Erythropoietin with iron supplementation for preoperative anaemia in non-cardiac surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD012451

**27.11.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.4.2022**

## 8. Epidemiologie, Risikobemessung

Die Präoperative Anämie hat eine insgesamt hohe Inzidenz in Abhängigkeit von der untersuchten Patientenklientel (Population), dem Geschlecht und der Art des operativen Eingriffes. Eine unbehandelte Präoperative Anämie kann unmittelbar das postoperative Behandlungsergebnis (Outcome) der Patienten verschlechtern.

### 8.1. Epidemiologie

Grundlage für die Definition der Präoperativen Anämie dieser Leitlinie sind die von der WHO definierten Grenzwerte für Anämie auf Meereshöhe in Abhängigkeit von der Population (1):

- Frauen (nicht schwanger): < 12 g/dl
- Frauen (schwanger): < 11 g/dl
- Männer: < 13 g/dl

Der WHO-Klassifikation der Anämie folgt auch die in dieser Leitlinie analysierte Evidenz inkl. der internationalen Leitlinie des „Network for the Advancement of Transfusion Alternatives (NATA)“ und ihren Empfehlungen zur Diagnostik, Evaluation und Management der präoperativen Therapie nach GRADE (2).

Die durchschnittliche Prävalenz einer Anämie jeglicher Ursache liegt weltweit bei ca. 27 % (3), in Europa allgemein bei ca. 10 % (1) und variiert je nach Population: Bei Frauen wird in Deutschland von einer Anämieprävalenz von 5 – 19 % ausgegangen (1). Für Männer im Alter von 17 – 49 Jahren wird eine Prävalenz der Anämie jedweder Ursache von 1,5 % beschrieben (4). Jedoch steigt die Prävalenz unabhängig vom Geschlecht bis auf 11 % in der Altersgruppe > 65 Jahre bzw. bis zu 26,1 % in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre (5).

In der Population präoperativer Patienten steigt die Prävalenz der Anämie jedweder Ursache weiter an. Je nach Patientenklientel bzw. Art des operativen Eingriffes werden Prävalenzen zwischen 10,5 und 47,9 % berichtet (6). Im Vordergrund der untersuchten präoperativen Population mit der höchsten präoperativen Anämierate stehen Patienten vor gynäkologischen, vaskulären, kolorektalen, kardiochirurgischen, orthopädischen und urologischen Eingriffen (2, 6).

### 8.2. Risikobemessung der Präoperativen Anämie

Die Risikobemessung dient der Analyse der Folgen einer unbehandelten Präoperativen Anämie. Folgende operative Bereiche wurden von der Leitlinienkommission ausgewählt:

#### 8.2.1. Für die elektive Kardiochirurgie

Die Risikobemessung einer unbehandelten Präoperativen Anämie bei Patienten vor **elektiven kardiochirurgischen Eingriffen** wurde hinsichtlich der Endpunkte *Mortalität*, *Transfusion* und *Krankenhausverweildauer* vorgenommen (siehe Tabelle der PICO-Fragen, Tabelle der ein- und ausgeschlossenen Studien sowie die Tabelle der Beschreibung der eingeschlossenen Studien im Leitlinienreport).

In den analysierten Studien wurde nicht nach unterschiedlichen Ursachen der Präoperativen Anämie differenziert. Somit lässt auch die Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie in dieser Leitlinie keine Trennung nach den Ursachen für die Präoperative Anämie zu.

### a. Endpunkt Mortalität

Hinsichtlich des Endpunktes *Mortalität* wurden 19 Studien identifiziert. Insgesamt wird in allen Studien (Khan 2014, Kim 2014 und Mirhosseini 2012) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch eine unbehandelte Präoperative Anämie beschrieben (OR 2,85 [2,72;3,24], siehe Abbildung 4): Dabei steigt die 30-Tage-Mortalität und die Spät-Mortalität nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen sowohl in Abhängigkeit von einer präoperativ bestehenden Anämie als auch vom Schweregrad der Anämie (Definition lt. Studie: Schwere Anämie Hb < 12 g/dl bei Männern und Hb < 11 g/dl bei Frauen; milde Anämie Hb 12 – 13 g/dl bei Männern und Hb 11 – 12 g/dl bei Frauen) (z. B. van Straten 2013) an. Die Durchführung von Regressionsanalysen (z. B. nach der Methode von Cox) unter Berücksichtigung möglicher „Confounder“ bestätigten in der Regel die Präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor für eine höhere Gesamtmortalität kardiochirurgischer Patienten (z. B. van Straten 2013).

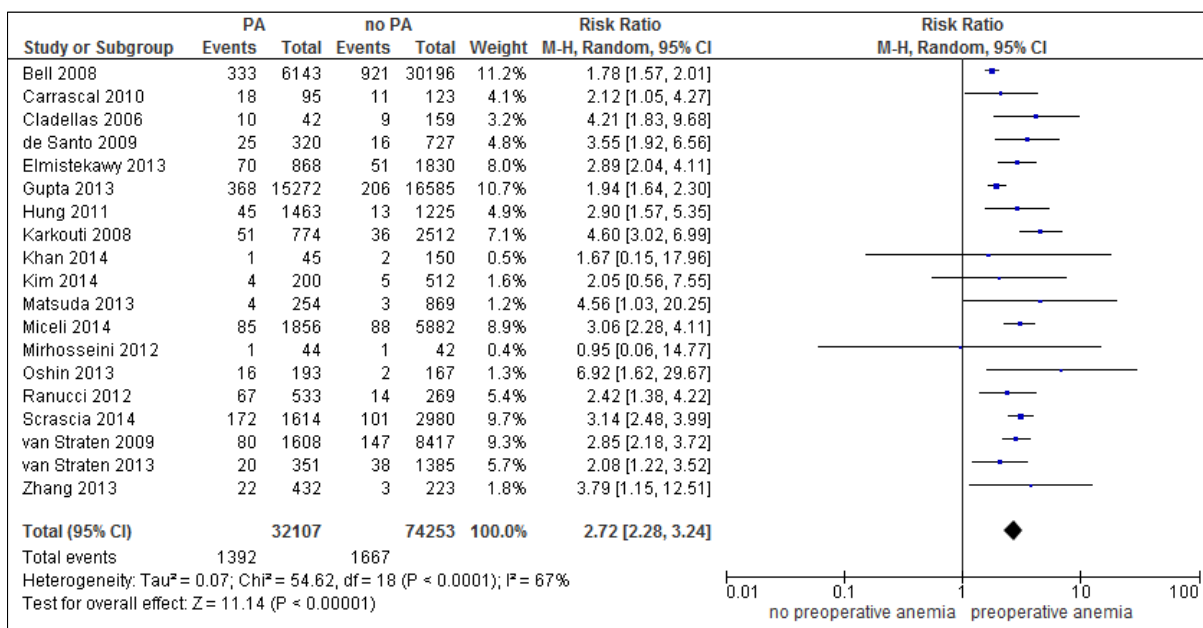


Abbildung 4: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen mit dem Endpunkt Mortalität  
(Abkürzung: PA=Präoperative Anämie)

Auf der Basis der analysierten Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Expertenempfehlung:

Klinische Fragestellung	Hat die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff einen Einfluss auf die postoperative Mortalität?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie von Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, nach der Operation zu versterben.
Bemerkungen	Die Mortalität ist abhängig vom Schweregrad der Präoperativen Anämie (Hb > bzw. < 12 g/dl, welche in den analysierten Studien als milde bzw. schwere Anämie definiert wurden)

## b. Endpunkt Transfusion

Für die Risikobemessung der Präoperativen Anämie bei **elektiven kardiochirurgischen** Patienten wurden hinsichtlich des Endpunktes *Perioperative Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten* (im Folgenden ausschließlich mit „Transfusion“ benannt) 7 Studien identifiziert. In allen Untersuchungen ist eine signifikant höhere Transfusionsrate an Erythrozytenkonzentraten in der präoperativ anämen Gruppe im Vergleich zur nicht-anämen Gruppe gemessen worden (OR 1,97 [1,59;2,44], Abbildung 5) (z. B. Kim 2014). Lediglich in einer Studie (Khan 2014) war die Transfusionsrate zwischen anämen und nicht-anämen Patienten nicht unterschiedlich.

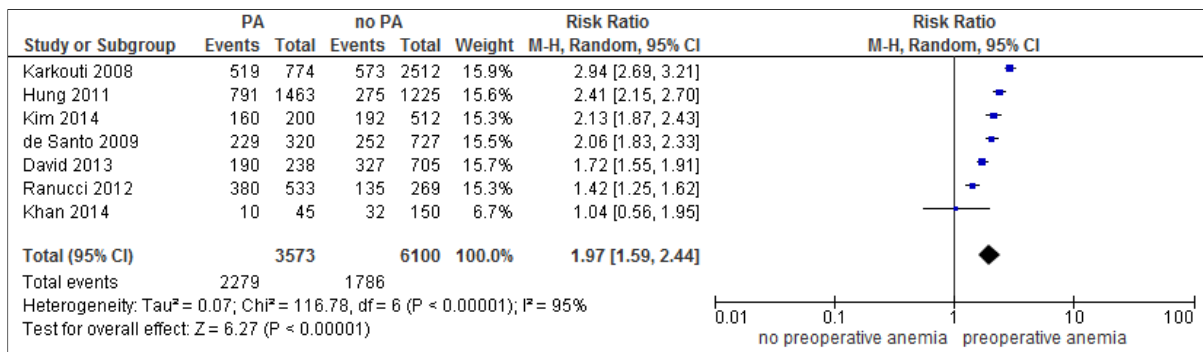


Abbildung 5: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt „Transfusion“ (Abkürzung: PA – Präoperative Anämie)

Auf der Basis der analysierten Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Experteneinschätzung:

Klinische Fragestellung	Werden Patienten mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff häufiger perioperativ mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff ist mit einer erhöhten Rate an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten assoziiert.
Bemerkungen	Die Ergebnisse der Analyse sind unabhängig von der Ursache Anämie, da in den untersuchten Studien keine Differentialdiagnostik der Anämieursache vorgenommen wurde.

## c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

Eine Risikobemessung der Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Patienten hinsichtlich der *Krankenhausverweildauer* ist nur eingeschränkt möglich. Insgesamt konnten 7 Studien identifiziert werden, in denen die Krankenhausverweildauer gemessen wurden. Zwar bestätigt der Effektschätzer im Forest-Plot eine Verlängerung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus bei Vorliegen einer Präoperativen Anämie um durchschnittlich 2,3 Tage (OR 2,31 [0,39;4,24], Abbildung 6), jedoch sind die Effekte in den Studien heterogen und inkonsistent. Wird in einzelnen Studien eine signifikant längere Verweildauer im Krankenhaus von 4 Tagen für präoperativ anäme Patienten beschrieben (z. B. Zhang 2013), lässt sich in anderen Untersuchungen dieser Effekt nur in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation messen, nicht aber für die Gesamtbehandlungsdauer im Krankenhaus (z. B. Ranucci 2012).



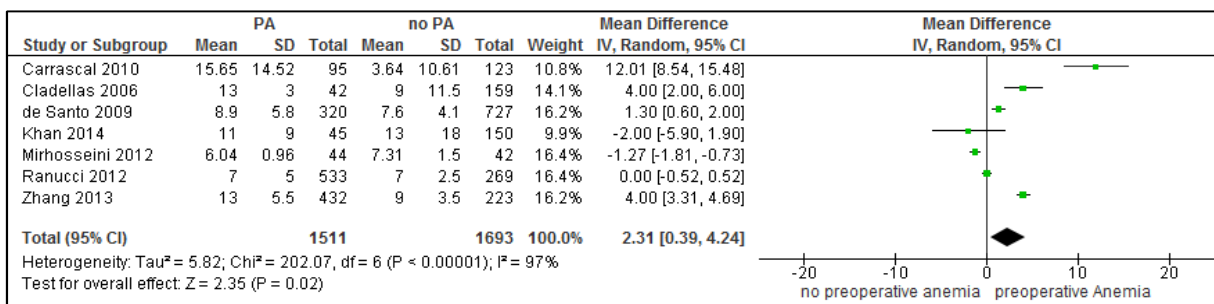


Abbildung 6: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt „Krankenhausverweildauer“  
 (Abkürzungen: PA – Präoperative Anämie)

Auf der Basis der analysierten Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Experteneinschätzung:

Klinische Fragestellung	Führt die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Eine unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff kann mit einer verlängerten Krankenhaus- oder Intensivstation (ITS)-Verweildauer einhergehen.
Bemerkungen	Heterogene und inkonsistente Daten in Bezug auf Krankenhaus- und/oder ITS-Verweildauer

## 8.2.2. Für elektive Operationen außerhalb der Kardiochirurgie

Die Risikobemessung einer unbehandelten Präoperativen Anämie bei Patienten vor **elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen** wurde hinsichtlich der Endpunkte *Mortalität*, *Transfusion* und *Krankenhausverweildauer* vorgenommen (siehe Tabelle der PICO-Fragen, Tabelle der ein- und ausgeschlossenen Studien sowie die Tabelle der Beschreibung der eingeschlossenen Studien im Leitlinienreport).

In den analysierten Studien wurde keine Ursachendiagnostik (Differentialdiagnostik) der Präoperativen Anämie durchgeführt. Somit lässt auch die Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie in dieser Leitlinie keine Trennung nach den Ursachen für die Präoperative Anämie zu.

### a. Endpunkt Mortalität

Hinsichtlich des Endpunktes *Mortalität* wurden 10 Studien identifiziert. Insgesamt wird in allen Studien ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (30 Tage Mortalität) durch eine unbehandelte Präoperative Anämie beschrieben (OR 3,97 [2,54;6,19], siehe Abbildung 7). In der Untersuchung von Jämsen 2013 war die Gesamtmortalität (30 Tage bis 5 Jahre) nicht signifikant unterschiedlich. Gruson 2002 beschrieb einen signifikanten Mortalitätsunterschied erst nach 6 und 12 Monaten, nicht aber nach 3 Monaten. Die Untersuchungen von Halm 2004 und Baron 2014 zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko über 60 Tage und 3 Monate.

Die Assoziation von Sterblichkeit und Präoperativer Anämie ist in den Untersuchungen von Alan 2014, Baron 2014, Seizean 2013, Musallam 2011 und Halm 2004 auch mit dem zunehmenden Schweregrad (Definition lt. Studien: Schwere Anämie  $Hb < 12$  g/dl bei Männern und  $Hb < 11$  g/dl bei Frauen; milde Anämie  $Hb 12-13$  g/dl bei Männern und  $Hb 11-12$  g/dl bei Frauen) assoziiert. Regressionsanalysen, die mögliche „Confounder“ berücksichtigten, bestätigen in allen einge-

schlossen Studien die Präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor für eine höhere Gesamtmortalität nicht-kardiochirurgischer Patienten.

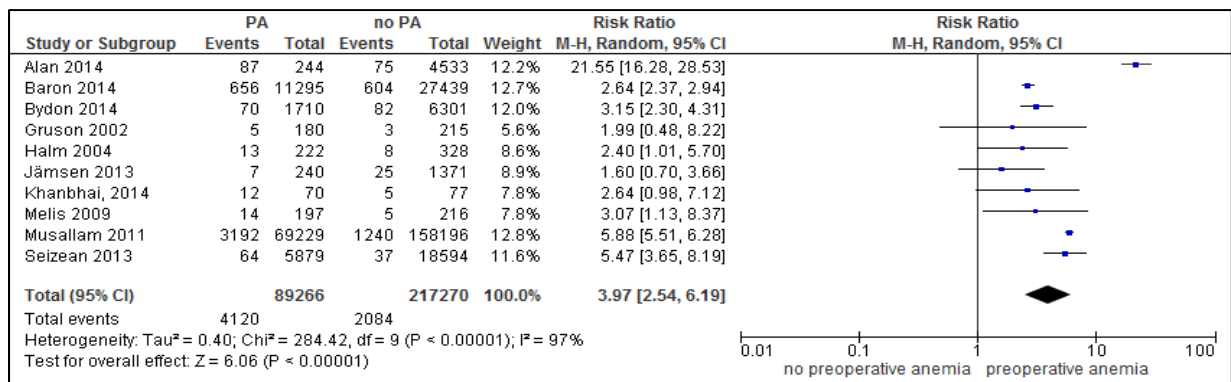


Abbildung 7: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt „Mortalität“ (Abkürzung: PA= Präoperative Anämie)

Auf der Basis der analysierten Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Experteneinschätzung:

Klinische Fragestellung	Hat die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor einem elektiven nicht- kardiochirurgischen Eingriff einen Einfluss auf die postoperative Mortalität?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Anämie bei Patienten <b>vor</b> einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff ist mit einem erhöhten Risiko nach der Operation zu versterben assoziiert.
Bemerkungen	Die Mortalität ist abhängig vom Schweregrad der Präoperativen Anämie (milde und schwere Anämie)

## b. Endpunkt Transfusion

Hinsichtlich der perioperativen *Transfusion* von Erythrozytenkonzentraten wurden 12 Studien bei anämien Patienten vor **elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen** identifiziert. In allen Untersuchungen wurde eine signifikant höhere Transfusionsrate allogener Erythrozytenkonzentrate der präoperativ anämien im Vergleich zu nicht-anämien Patienten gemessen (OR 3,57 [2,59;4,92], Abbildung 8).

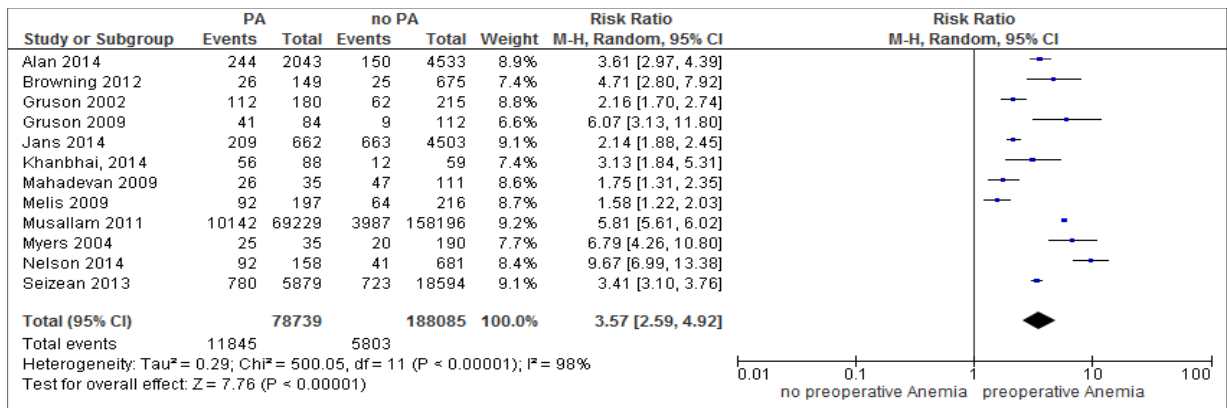


Abbildung 8: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt „Transfusion“ (Abkürzung: PA=Präoperative Anämie)

Klinische Fragestellung	Werden Patienten mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff häufiger perioperativ mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff ist mit einer signifikant erhöhten Rate an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten assoziiert.
Bemerkungen	Die ausgewerteten Daten sind unabhängig von der Ursache Anämie

### c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

Hinsichtlich der *Krankenhausverweildauer* ist die Risikobemessung der Präoperativen Anämie vor **elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen** nur eingeschränkt möglich. Insgesamt wurden 6 Studien mit dem Zielkriterium Krankenhausverweildauer identifiziert. Zwar bestätigt der Effektschätzer im Forest-Plot einen Einfluss der Präoperativen Anämie auf die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus (OR 4,01 [-0,21;8,22], Abbildung 9), jedoch wiesen nur 3 Studien eine „Mean Difference“ (Mittlere Differenz) aus, mit der die Verlängerung des Krankenhausaufenthalts quantifiziert werden kann. In den auswertbaren Studien wird eine verlängerte mittlere Verweildauer von 4 Tagen berechnet, die bei einem 95 %-CI von -0,21 – 8,22 und einem p=0,06 nicht signifikant unterschiedlich, aber für den Patienten, den klinischen Organisationsprozess und die Kosten der Präoperativen Anämie von erheblicher Bedeutung ist.

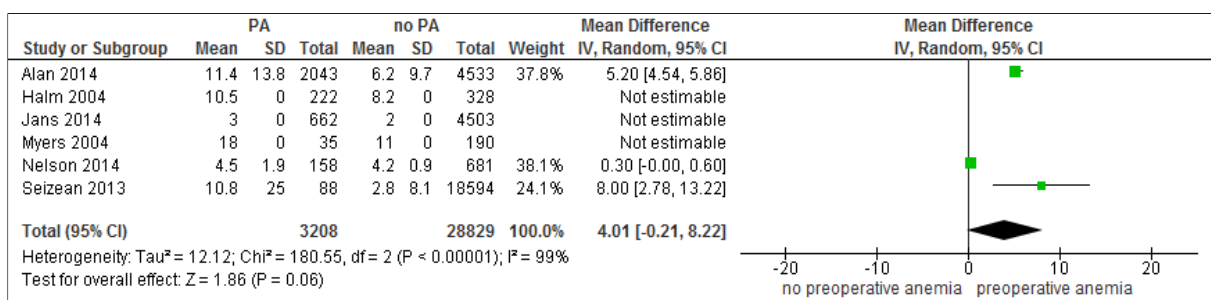


Abbildung 9: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt „Krankenhausverweildauer“ (Abkürzung: PA=Präoperative Anämie)

Klinische Fragestellung	Führt die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patienten vor elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen kann mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert sein.
Bemerkungen	Nur wenige Daten zum Einfluss der Präoperativen Anämie auf die ITS- und/oder Krankenhaus-Verweildauer

### 8.2.3. Für Subgruppen (Geschlecht, Alter)

Eine Risikobemessung der Präoperativen Anämie vor **elektiven nicht-kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriffen** in Abhängigkeit des Geschlechts und des Alters (> 65 Jahre) ist hinsichtlich der Endpunkte *Mortalität*, *Transfusion* und *Krankenhausverweildauer* nur eingeschränkt möglich.

- Geschlecht: Außer für den Endpunkt *Transfusion* (Browning 2012) wurden hinsichtlich der Endpunkte *Mortalität* und *Krankenhausverweildauer* keine Studien bei elektiven nicht-kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriffen identifiziert, die ausschließlich Frauen untersucht haben, weshalb keine Darstellung im „Forest-Plot“ erfolgt (siehe begleitenden Leitlinienreport).

Der Endpunkt *Transfusion* zeigte in einer Studie eine signifikant erhöhte intraoperative Transfusionswahrscheinlichkeit (OR 4,71 [02,80;7.92]) für Patientinnen mit einer nicht behandelten Präoperativen Anämie vor großen gynäkologischen Eingriffen (Browning 2012). Da nur eine RCT zu diesem Thema vorliegt, wird ebenfalls keine Darstellung im Forest-Plot vorgenommen.

Klinische Fragestellung	Stellt eine unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff für Frauen ein zusätzliches Risiko hinsichtlich Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer da?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Die Leitlinienkommission kann keine Aussage darüber abgegeben, ob im Falle einer unbehandelten Präoperativen Anämie Frauen generell ein Risiko für eine erhöhte Sterblichkeit oder verlängerte Krankenhausverweildauer haben Für Frauen vor gynäkologischen Operationen zeigt sich eine Assoziation zwischen einer unbehandelten Präoperativen Anämie und einer erhöhten Transfusionsrate.
Bemerkungen	Nur wenige Daten

- Alter (> 65 Jahre): Für den Endpunkt *Mortalität* wurden bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen als auch bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zwei Studien (Carrascal 2010, Gupta 2013), für die Endpunkte *Transfusion* (Gruson 2002) und *Krankenhausverweildauer* (Carrascal 2010) jeweils eine Studie identifiziert, die explizit Patienten älter als 65 Jahre untersucht haben. Aus methodischen Gründen wurde für die Endpunkte *Transfusion* und *Krankenhausverweildauer* kein Forest-Plot, (siehe begleitenden Leitlinienreport), erstellt.

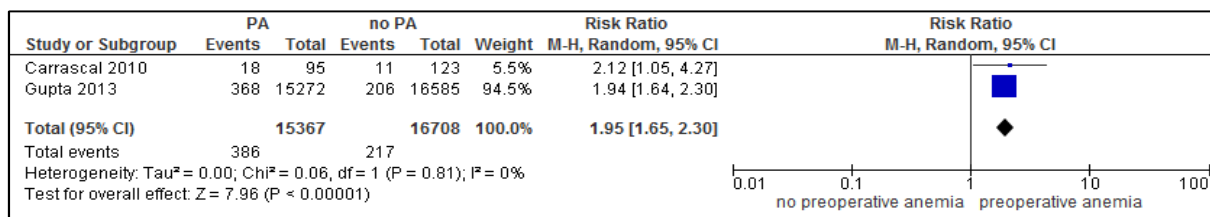


Abbildung 10: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie Patienten > 65 Jahre vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff, Endpunkt „Mortalität“ (Abkürzung: PA=Präoperative Anämie)

### a. Kardiochirurgische Eingriffe

Bei Patienten über 65 Jahren mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven **kardiochirurgischen** Eingriff zeigt eine Studie eine signifikant erhöhte Mortalität (Gupta 2013), die den Trend einer höheren Sterblichkeit präoperativ anämischer Patienten einer vorhergehenden Studie (Carrascal 2010) bestätigt. Zusammenfassend weist eine nicht behandelte Präoperative Anämie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 1,95 [1,65;2,30], Abbildung 10) für Patientinnen älter als 65 Jahre vor großen elektiven kardiochirurgischen Eingriff auf.

Für den Endpunkt *Krankenhausverweildauer* wurde in einer Studie eine signifikante Verlängerung der Krankenhausverweildauer (Mittlere Differenz (MD) 2,01 Tage [8,54;15,48]) bei Patienten > 65 Jahre mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff beschrieben (Carrascal 2010).

### b. Nicht-kardiochirurgische Eingriffe

Der Endpunkt *Rate perioperativer Transfusionen* war bei Patienten > 65 Jahre vor einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff signifikant (OR 2,16 [1,70;2,74]) mit einer unbehandelten präoperativen Anämie assoziiert (Gruson 2002).

Für den Endpunkt *Mortalität* bei Patienten > 65 Jahre mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven **nicht-kardiochirurgischen Eingriff** gibt es auf der Grundlage von zwei Studien derzeit keinen Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Risiko einer Präoperativen Anämie (OR 1,67 [0,82;3,41], Abbildung 11) (Gruson 2002, Jämsen 2010).

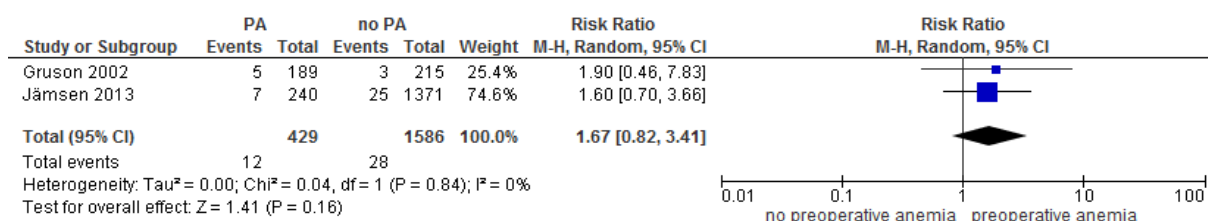


Abbildung 11: Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperative Anämie Patienten > 65 Jahre vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff, Endpunkt „Mortalität“ (Abkürzung: PA – Präoperative Anämie)

Jedoch ist die Interpretierbarkeit und Belastbarkeit der Daten aufgrund der geringen Anzahl der Studien eingeschränkt und lässt keine verlässliche Aussage über ein zusätzlich erhöhtes Risiko der Präoperativen Anämie in dieser Subgruppe zu.

Klinische Fragestellung	Stellt eine unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht-kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff für ältere Patienten > 65 Jahre ein zusätzliches Risiko hinsichtlich Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer da?
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	Für Patienten mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff stellt das Alter > 65 Jahre einen zusätzlichen Risikofaktor hinsichtlich Mortalität dar. Für nicht-kardiochirurgische Operationen ist dies nicht der Fall. Das Alter > 65 Jahre ist ein Risikofaktor für eine erhöhte Transfusionsrate – und einer verlängerten Krankenhausverweildauer nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen.
Bemerkungen	Nur wenige Daten

### 8.3. Literatur

- (1) de Benoist B., McLean E., Egli E. et al. (2008): Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO global database on anaemia: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/>
- (2) Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P. et al. (2011): Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines; British Journal of Anaesthesia 106 (1): 13–22
- (3) Kassebaum N.J., GBD 2013 Anemia Collaborators (2016): The Global Burden of Anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 30(2):247–308
- (4) Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., et al. (2014): A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood; 123: 615–24.
- (5) Guralnik J.M. (2004): Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood; 104: 2263–8.
- (6) Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Campos A et al. (2015): Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. Blood Transfus; 13; 370–9

## 9. Ursachen und Diagnostik

Die weltweite Anämieprävalenz beträgt durchschnittlich ca. 27 % und unterliegt je nach Schweregrad verschiedenen Einflussfaktoren wie z. B. Geschlecht, Lebensalter, sozioökonomischem Status oder der Herkunftsregion (1).

Mit einer Prävalenz der präoperativen Anämie von 10,5 bis 47,9 % (siehe Kapitel Epidemiologie) unterscheidet sie sich deutlich von der allgemeinen Prävalenz der Anämie, da in der Population präoperativer Patienten eine Selektion hinsichtlich Anämie relevanter Morbidität oder dem Alter zum Zeitpunkt der Operation besteht. Die häufigsten Ursachen der präoperativen Anämie in Europa ist die Eisenmangelanämie (1), dennoch müssen differentialdiagnostisch verschiedene Anämieursachen in Betracht gezogen werden.

### 9.1. Ursachen der Präoperativen Anämie

Vielfältige Ursachen müssen für eine präoperativ bestehende Anämie in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich lassen sich die Ursachen in drei große Entitäten einteilen (Tabelle 1).

Ursachen der Präoperativen Anämie	
Verlust/ Blutung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Blutverluste, z. B.               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Operationen, Verletzungen</li> <li>◦ Akute gastrointestinale oder urogenitale Blutungen</li> </ul> </li> <li>• Chronische Blutverluste               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Chronische gastrointestinale oder urogenitale Blutungen</li> <li>◦ Menstruationsblutungen</li> <li>◦ Respiratorische Blutungen: Hämoptysen</li> <li>◦ Tumorbedingte Blutverluste</li> </ul> </li> </ul>
Blutbildungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangelanämien               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Eisenmangelanämie</li> <li>◦ Vitamin B<sub>12</sub>/ Folsäuremangel</li> </ul> </li> <li>• Renale Anämien/ Erythropoietinmangel</li> <li>• Stammzelldefekte (aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome)</li> <li>• Anämie chronischer Erkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Tumorbedingte Anämie</li> <li>◦ Infektionen, Autoimmunerkrankungen</li> </ul> </li> <li>• Genetische Defekte des Hämoglobins               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sichelzellanämie</li> <li>◦ Thalassämie</li> </ul> </li> <li>• Medikamente               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Antibiotika/ Antiinfektiva</li> <li>◦ Chemotherapeutika</li> <li>◦ Antikonvulsiva</li> </ul> </li> </ul>
Abbau von Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämolysen               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Veränderung der Erythrozyten (Kugelzellen)</li> <li>◦ Autoantikörper (Autoimmunhämolytische Anämien)</li> <li>◦ Hypersplenismus</li> <li>◦ Malaria</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 1: Auszug der möglichen Ursachen für eine Präoperative Anämie

### 9.1.1. Verlust/Blutung

Eine durch akute Blutverluste verursachte Anämie vor einem operativen Eingriff bedarf einer sofortigen Abklärung der Blutungsquelle und einer akuten z. B. operativ-interventionellen und/oder hämostaseologischen Therapie der Blutung. Ein elektiver operativer Eingriff, sofern er nicht der Therapie der akuten Blutung gilt, sollte ggf. verschoben werden. Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auf die bestehenden Leitlinien bei z. B. peripartalen Blutungen (2), traumatisch bedingten Blutungen (3) oder auf die Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutprodukten der Bundesärztekammer (4).

Die Behandlung einer akuten blutungsbedingten Anämie im Sinne einer Notfalltherapie (nicht elektive operative Eingriffe) ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Auch bei chronischen Blutverlusten steht die Identifizierung und Behebung der Blutungsursache vor einem elektiven operativen Eingriff, der nicht der kausalen Therapie der Blutung dient, im Vordergrund. Wird präoperativ eine aktive Blutung als Ursache der Anämie ausgeschlossen, dann ist eine differenzierte Diagnostik und Therapie der präoperativen Anämie indiziert, die je nach Dringlichkeit der Operation möglichst weit präoperativ begonnen werden sollte (Siehe Empfehlungen zur Therapie der präoperativen Anämie, Kapitel 10).

### 9.1.2. Blutbildungsstörungen

Unter den vielfältigen Ursachen für eine gestörte Blutbildung lassen sich in einem ersten diagnostischen Schritt die Eisenmangelanämie, Vitamin B<sub>12</sub> bzw. Folsäuremangelanämie, renale Anämie und die Anämie chronischer Erkrankungen voneinander differenzieren:

#### a. Eisenmangelanämie

Die häufigste Ursache einer Eisenmangelanämie weltweit ist die Mangelernährung. In Europa überwiegen bei verminderter Eisenaufnahme weniger die Mangelernährung als vielmehr Malabsorptionsstörungen wie z. B. die Zöliakie oder chronische entzündliche Darmerkrankungen (Entzündungsanämie, funktioneller Eisenmangel) oder eine Gastritis (5,6). Häufigste Ursache einer Eisenmangelanämie ist jedoch ein chronischer Verlust von Eisen (siehe Kapitel 9.1.1.) z. B. durch Menorrhagien, Tumore, gastrointestinale Erkrankungen (Ulcerkrankheit, Divertikulose, etc.) oder akute Verluste im Rahmen akuter Blutungen bei Geburt oder Trauma (5,7). In der Schwangerschaft oder im Kindesalter besteht ein erhöhter Bedarf an Eisen, der zur Anämie führen kann (5, 8, 9), wenn dieser Bedarf nicht durch die Ernährung gedeckt wird.

Eine präoperativ bestehende Eisenmangelanämie steigert nicht nur die perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit, sondern hat auch Einfluss auf präoperativ bestehende, chronische Begleiterkrankungen wie z. B. eine Herz- (10, 11) und/oder Niereninsuffizienz (12). Neben den klinischen Kernsymptomen wie Blässe, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Lern- und Konzentrationschwäche (5) werden auch eine verminderte Arbeitsleistung und steigende Gesundheitskosten beschrieben (13). Ebenso kann eine gesteigerte Thromboseneigung auf Basis einer reaktiven Thrombozytose insbesondere in der perioperativen Phase als Folge einer Eisenmangelanämie gesehen werden (14).



### b. Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (Perniziöse Anämie) und Folsäuremangelanämie

Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) und Folsäure gehören zu den essenziellen Vitaminen, die über die Ernährung mit meist tierischen Produkten zugeführt werden müssen (15, 16). Beide Vitamine sind biochemisch eng verknüpft und dienen als Coenzyme dem Methylierungsprozess von Enzymen bei der DNS-Synthese hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark (15, 17). Ihr Mangel sorgt zum einen für eine ineffektive Erythropoese mit einer intramedullären Hämolyse und den Zeichen einer megaloblastären Anämie im Blut (Labor) und Knochenmark (Ausstrich) (15). Zusätzlich sind beide Enzyme am Myelinisierungsprozess von Nervenfasern beteiligt, so dass ein Mangel neben einer Anämie auch zu neurologischen Symptomen infolge der Demyelinisierung von Nervenfasern führt (Parästhesien, Sensibilitätsstörungen) (15). Ursächlich sind eine verminderte Aufnahme z. B. bei veganer Ernährung und fehlender Substitution vor allem Magen-Darm-Erkrankungen wie z. B. die chronische Gastritis in Form einer Autoimmungastritis (perniziöse Anämie), chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (M. Crohn, Zöliakie, etc.) oder Lebererkrankungen, die die Speicherung dieser Vitamine reduzieren (15, 17).

### c. Renale Anämie

Auf der Basis einer gestörten Erythropoietinbildung kommt es zu einer verminderten Erythropoese und einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten (18). Ursächlich hierfür ist eine chronische Niereninsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie (18).

Erythropoietin ist ein Glykoprotein, das in den, rund um die peritubulären Kapillaren und dem proximalen Konvolut der Tubuli gelegenen, interstitiellen Fibroblasten produziert wird und im Knochenmark für eine Stimulation der Erythropoese sorgt. In der chronischen Niereninsuffizienz sorgen je nach Ätiologie z. B. Entzündungsmediatoren und Urämie-bedingte Inhibitoren der Erythropoietinsynthese für eine verminderte Syntheseleistung und Lebensdauer der Erythrozyten (19). Dabei steigt die Prävalenz der Anämie mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate in der Niereninsuffizienz (19). Durch einen begleitenden funktionellen Eisenmangel kann die Schwere der renalen Anämie verstärkt werden (18).

### d. Anämie chronischer Erkrankungen

Die Anämie chronischer Erkrankungen umfasst alle Anämien, denen eine Entzündungsreaktion durch z. B. eine Infektion, Tumorleiden oder Autoimmunerkrankung zu Grunde liegt. Im Vordergrund steht ein funktioneller Eisenmangel über die entzündungsbedingt (z. B. durch Interleukin 6) vermehrte Synthese von Hepcidin in der Leber (20). Hepcidin bewirkt eine Hemmung der Freisetzung von Ferroportin, welches für den transmembranösen Transfer von Eisenionen aus dem Intra- in den Extrazellulärraum verantwortlich ist. Der Hepcidin-bedingte Mangel an Ferroportin hat somit eine verminderte Eisenresorption aus der Nahrung zur Folge (21). Zusätzlich halten erhöhte Hepcidinspiegel auch das in den Makrophagen gespeicherte Eisen aus dem Erythrozytenabbau in der Milz zurück, welches somit der Neubildung des Hämoglobins nicht zur Verfügung steht (20). Eine Anämie ist die Folge, dessen Schlüsselprotein Hepcidin als wichtiger Regulator des Eisenstoffwechsels ist (21).

## 9.1.3. Abbau von Erythrozyten – hämolytische Anämie

Hämolytische Anämien umfassen alle Anämieformen, bei denen die Erythrozytenlebensdauer deutlich reduziert ist und die physiologisch-reaktive Kompensation über eine gesteigerte Erythropoese im Knochenmark nicht mehr ausreicht (22). Somit existieren neben der Anämie zeitgleich Zeichen der Hämolyse (erhöhtes Werte des indirekten Bilirubins, der LDH, des Urobilinogens im

Urin, etc.) und Zeichen der Kompensation (Anstieg der Retikulozyten, etc.) (22). Hämolytische Anämie können akute oder chronische Ursache haben. Zu den häufigsten Formen gehören die hereditäre Sphärozytose (Kugelmellanämie) (23), Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie und Thalassemie) (23), Immnhämolytische Anämien (z. B. Kälteagglutinine) (24), das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) im Sinne einer hämolytischen Mikroangiopathie der Niere, aber auch chemische und physikalische Noxen oder Scherkräfte an den Herzklappen (22).

## 9.2. Diagnostik der Präoperativen Anämie: Parameter

Die Diagnostik der Präoperativen Anämie sollte einem klinikintern abgestimmten Algorithmus folgen (siehe 9.3.). In der initialen Blutentnahme sollten neben dem Hb-Wert (Anämie bei einem Hb-Wert für nicht schwangere Frauen:  $< 12 \text{ g/dl}$ ; schwangere Frauen:  $< 11 \text{ g/dl}$ ; Männer:  $< 13 \text{ g/dl}$ ) das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen MCV (Quotient aus Hämatokrit-Wert und Erythrozyten-Anzahl) bestimmt werden. Es lässt eine erste Differenzierung der Anämie durch das Volumen der Erythrozyten zu:

- $\text{MCV} < 70 - 80 \text{ fl}^*$ : Mikrozytäre Anämie
- $\text{MCV} 80 - 95 \text{ fl}^*$ : Normozytäre Anämie
- $\text{MCV} > 100 \text{ fl}^*$ : Makrozytäre Anämie

(\* Grenzwerte abhängig vom jeweiligen Labor)

Eine mikrozytäre Anämie kann hinweisgebend auf einen Eisenmangel bzw. Eisenverwertungsstörungen oder einen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel sein. Das MCV kann aber auch bei Entzündungsreaktionen erniedrigt sein. Eine normozytäre Anämie schließt einen Eisenmangel bzw. eine Eisenverwertungsstörung nicht aus. Hingegen kann eine makrozytäre Anämie u. a. hinweisgebend auf einen Vitamin-B<sub>12</sub>-/Folsäuremangel sein.

Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt des Erythrozyten (MCH, 28 bis 33 pg\*) unterteilt die Anämie in hypo-, normo- oder hyperchrome Formen. Bei einem Eisenmangel, einer Thalassemie oder Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel kann eine mikrozytäre hypochrome Anämie vorliegen (aber auch tumor- oder infektionsbedingt möglich), hingegen sprechen hyperchrome Formen mehr für eine Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangelanämie. Gibt das Blutbild einen Hinweis auf eine normochrome normozytäre Anämieform sollte in der Folge eine renale Ursache für die Anämie ausgeschlossen werden.

Da die Eisenmangelanämie die häufigste Ursache einer Präoperativen Anämie ist, kann bei Verdacht auf eine Eisenmangelanämie auch unmittelbar mit der differenzierten Diagnostik des Eisenmangels begonnen werden (25, 26).

Neben dem Blutbild sollte bei Verdacht auf eine Anämie bereits in der ersten präoperativen Blutentnahme die Kontrolle des Kreatinins (Krea), die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit der Kreatinin-Clearance (CrCl) sowie Entzündungsmarkern wie C-reaktives Protein (CRP), und Leukozyten (Leuk) vorgenommen werden (25, 26). Grundsätzlich wird interdisziplinär eine differenzierte weiterführende Diagnostik der Anämieursache mit Internisten/Hämato-Onkologen empfohlen, z. B. auch zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und auf die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) verwiesen.

### 9.2.1. Eisenstoffwechsel, Eisenmangelanämie

Im Rahmen der Diagnostik eines Eisenmangels oder einer funktionellen Störung im Eisenstoffwechsel als Ursache einer Präoperativen Anämie kommen folgende Parameter in Betracht (5):

- Serum-Ferritin (SF: Männer: 30 – 300 µg/l; Frauen: 20 – 200 µg/l)\*: Abbild für die Speicherung von Eisen im Retikuloendothelialen System (RES). Das SF korreliert mit dem vorhandenen Speichereisen und kann bei Eisenmangelanämie, Transferrinmangel oder einer Eisenresorptionsstörung erniedrigt sein. Hingegen kann das SF bei einer Eisenverwertungs- oder verteilungsstörung, aber auch als Akut-Phase-Protein bei Entzündungen oder Lebererkrankungen und Malignomen erhöht sein.
- Transferrin (Tf: 200 – 360 mg/dl)\*: Tf ist das Transportprotein des Eisens und verhält sich invers zum Eisenpool. Es kann somit im Falle eines Eisenmangels erhöht und entsprechend in einer Entzündungsreaktion erniedrigt sein.
- Transferrinsättigung (TfSat: 20 – 50 %)\*: die TfSat beschreibt die Sättigung des Transferrins mit Eisen. Sie kann bei Hämochromatosen, im Sinne einer Eisenüberladung des Transferrins, erhöht sein. Im Falle eines Eisenmangels, aber auch bei einer Eisenverteilungsstörung ohne echten Eisenmangel (funktioneller Eisenmangel z. B. bei Infektionen, Tumoren, etc.) weist die TfSat regelhaft erniedrigte Werte auf.
- Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR: 0,75 – 1,76 mg/l)\*: der sTfR ist ein Marker für den Eisenbedarf bzw. die Versorgung der Erythropoese mit Eisen. Die Konzentration von sTfR ist abhängig von der Erythroblasten- und Rezeptorenzahl auf der Zellmembran und ist bei einem Eisenmangel bzw. einem gesteigerten Eisenbedarf erhöht. Der Abfall des sTfR ist bereits vor dem Absinken des Hb-Wertes zu verzeichnen. Der sTfR wird in der Regel nicht durch akute Entzündungen oder Tumore beeinflusst. Bei der Anämie der chronischen Erkrankungen bleibt er im Normbereich.

(\* Grenzwerte abhängig vom jeweiligen Labor und zugrundeliegenden Test)

- Retikulozyten (siehe 9.2.3.)

### 9.2.2. Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangelanämie

Gibt es einen klinischen Verdacht für das Vorliegen eines Vitamin-B<sub>12</sub>- und/oder Folsäuremangels als Ursache für eine Präoperative Anämie oder zeigt sich im Blutbild ein Hinweis auf eine makrozytäre Anämie (MCV > 100 fl\*), dann sollte neben der Labordiagnostik immer nach der Ursache für einen Mangel dieser Vitamine gesucht werden (15). Im ersten Schritt können folgende Laborparameter bestimmt werden:

- Vitamin B<sub>12</sub> (191 – 663 ng/l)\*: Wenn das Vitamin B<sub>12</sub> im unteren Normbereich liegt, kann bereits ein Mangel an biologisch wirksamem Vitamin B<sub>12</sub> vorliegen und die Bestimmung des Holotranscobalamin als biologisch aktiver Form des Vitamin B<sub>12</sub> ratsam sein oder die Bestimmung des Homocystein im Serum (erhöht bei Vitamin-B<sub>12</sub> Mangel)

(\* abhängig vom Referenzbereich des Labors)

- Folsäure (4,6 – 18,7 µg/l)\*: Ist direkt an die Nahrungsaufnahme gekoppelt und erfordert eine zweimalige Blutentnahme im nüchternen Zustand (16). Da die Serumfolsäure nur die Versorgung der letzten 1–2 Wochen widerspiegelt sollte bei V.a. Folsäuremangel die intraerythrozytäre Folsäure bestimmt werden.

(\* abhängig vom Referenzbereich des Labors)

Eine weiterführende Labordiagnostik zur Abklärung der Anämieursache sollte präoperativ mit Internisten/Hämato-Onkologen und Labormedizinern abgestimmt werden. Mögliche weitere Parameter wären:

- Methylmalonsäure (9 – 32 µg/l<sup>\*</sup>): Bei noch normalen Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln ist dieser Marker sensitiv gegenüber einem funktionellen Mangelzustand.

(\* abhängig vom Referenzbereich des Labors)

- Homocystein (< = 8 – 16 µmol/l<sup>\*\*</sup>) Ein erhöhter Wert gilt als sensitiver Marker für einen Folsäure-/ Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

(\*\* abhängig vom Referenzbereich des Labors, des Alters und dem Vorliegen einer Schwangerschaft)

### 9.2.3. Renale Anämie

Hinweisgebend für eine renale Ursache kann eine normochrome normozytäre Anämieform im Blutbild sein (siehe 9.2.). Die laborchemische Messung bzw. Berechnung der Nierenwerte (Kreatinin, GFR < 60 ml/min, ggf. Harnstoff) oder einer chronischen Entzündung (CRP) können den Verdacht auf eine chronische Niereninsuffizienz erhärten. Zusätzlich kann die Retikulozytenzahl bestimmt werden:

- Retikulozytenzahl (30.000 – 80.000/µl Blut<sup>\*</sup>): Sie gibt den Anteil noch unreifer Erythrozyten an und ist somit ein Marker für die Erythropoese im Knochenmark. Eine erniedrigte Retikulozytenzahl findet sich jedoch nicht nur bei einem Erythropoietinmangel im Rahmen einer renalen Anämie, sondern auch z. B. bei einer Eisenmangel-, perniziösen (Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel) oder aplastischen Anämie.

(\* abhängig vom Referenzbereich des Labors)

Bei Verdacht auf eine renale Anämie sollten immer andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen sowie differentialdiagnostisch und interdisziplinär (Nephrologie, Hämato-Onkologie/Innere Medizin) nach der Art und Ursache der Nierenfunktionsstörung bzw. des Erythropoietinmangels gesucht werden.

### 9.2.4. Anämie chronischer Erkrankungen

In der Diagnostik der Anämie chronischer Erkrankungen sollten immer die laborchemischen Parameter einer chronischen Entzündungsreaktion, eine normo- bis hypochrome bzw. normo- bis mikrozytäre Anämie und die Parameter des Eisenstoffwechsels (9.2.1.) gemeinsam bewertet werden (20,21). Das Hepcidin, als wichtiger Regulator des Eisenstoffwechsels, ist in dieser Diagnostik ein Schlüsselparameter (9.1.2.):

- Hepcidin (1,0 – 39,3 ng/ml<sup>\*</sup>): vermehrte Interleukin-6-vermittelte Synthese in der Leber bei chronischer Entzündung (aber auch bei renaler Anämie möglich).

### 9.2.5. Hämolytische Anämie

Neben den Parametern einer gesteigerten Hämolysen (LDH, indirektes Bilirubin und ggf. Kalium bei massiver Hämolysen) und einer ggf. gesteigerten Retikulozytenzahl als Zeichen einer Kompensation ist das Haptoglobin ein wichtiger Marker für die Hämolysen (22):

- Haptoglobin (ca. 47,0 – 246,0 mg/dl<sup>\*\*</sup>): Produktion überwiegend in der Leber, Bindung von freiem Hämoglobin in der Hämolyse und entsprechend bei hämolytischer Anämie vermindert (Bei der Interpretation ist zu beachten, dass das Haptoglobin als Akute-Phase-Protein erhöhte Werte bei Entzündungsreaktionen aufweisen kann).

(<sup>\*\*</sup>Werte sind vom Referenzwert des Labors, vom Alter und vom Geschlecht des Patienten abhängig)

Die Ursachen für eine Hämolyse sind vielfältig und sollten grundsätzlich interdisziplinär mit Hämato-Onkologen/Internisten abgeklärt werden (9.1.3.).

### 9.3. Algorithmus der Anämie Diagnostik

Die Präoperative Anämiediagnostik sollte rechtzeitig, idealerweise 4 – 6 Wochen vor der elektiven Operation durchgeführt werden (25, 26, 27). Vorab sollte zwischen den perioperativ beteiligten Kliniken (Operative Fachdisziplinen, Anästhesie und Hämato-Onkologie/Innere Medizin) ein Diagnostik- und Therapiealgorithmus abgestimmt worden sein.

Klinische Fragestellung	Diagnostik der Präoperativen Anämie
Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einer Transfusionswahrscheinlichkeit &gt; 10 % für einen elektiven operativen Eingriff sollte eine Präoperative Anämie ausgeschlossen werden.</li> <li>• Bei diesen Patienten sollte bei jeder präoperativ diagnostizierten Anämie nach der Ursache der Anämie gesucht werden. Dies kann bei fehlender perioperativer Transfusionswahrscheinlichkeit auch postoperativ erfolgen.</li> <li>• Bei Vorliegen einer Anämie, diagnostiziert durch den Screeningparameter Hb, werden aus dem Blutbild MCV und MCH als für die Differenzierung der Ursache der Anämie wichtige Parameter bestimmt.</li> <li>• Bei klinischem Verdacht auf eine Eisenmangelanämie kann auch unmittelbar mit der Diagnostik der Eisenmangelanämie begonnen werden (Siehe 9.3.). Zusätzlich sollte bereits in der ersten präoperativen Blutentnahme die Kontrolle der Nierenwerte sowie der Entzündungsparameter vorgenommen werden</li> </ul>
Empfehlungsgrad	Experteneinschätzung der Leitlinienkommission
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein praxistauglicher Algorithmus zur Diagnostik der Präoperativen Anämie sollte in der Klinik interdisziplinär abgestimmt sein. Zur weiterführenden differenzierten Klärung einer Anämieursache sollten Hämato-Onkologen/ Internisten und Labormediziner konsiliarisch hinzugezogen werden.</li> <li>• Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auch auf die bestehende S1-Leitlinie zur Eisenmangelanämie (5)</li> </ul>

In einer zweizeitigen Laboruntersuchung sollte im ersten Schritt (Labor I, Abbildung 12) die Anämie im Blutbild identifiziert und gleichzeitig über das MCV und ggf. den MCH eine erste Differenzierung nach korpuskulärem Erythrozytenvolumen (mikro-, normo-, makrozytär) und Hämoglobingehalt (hypo-, normo-, hyperchrom) vorgenommen werden (siehe 9.2). In einer 2. Laboruntersuchung (Labor II, Abbildung 12) kann in Abhängigkeit der Hinweise aus dem Labor I zielgerichtet nach der Ursache im Sinne eines möglichen Eisenmangels, einer perniziösen Anämie, einer renalen Anämie, einer Anämie chronischer Erkrankungen oder einer hämolytischen Anämie gesucht werden (Abbildung 12).

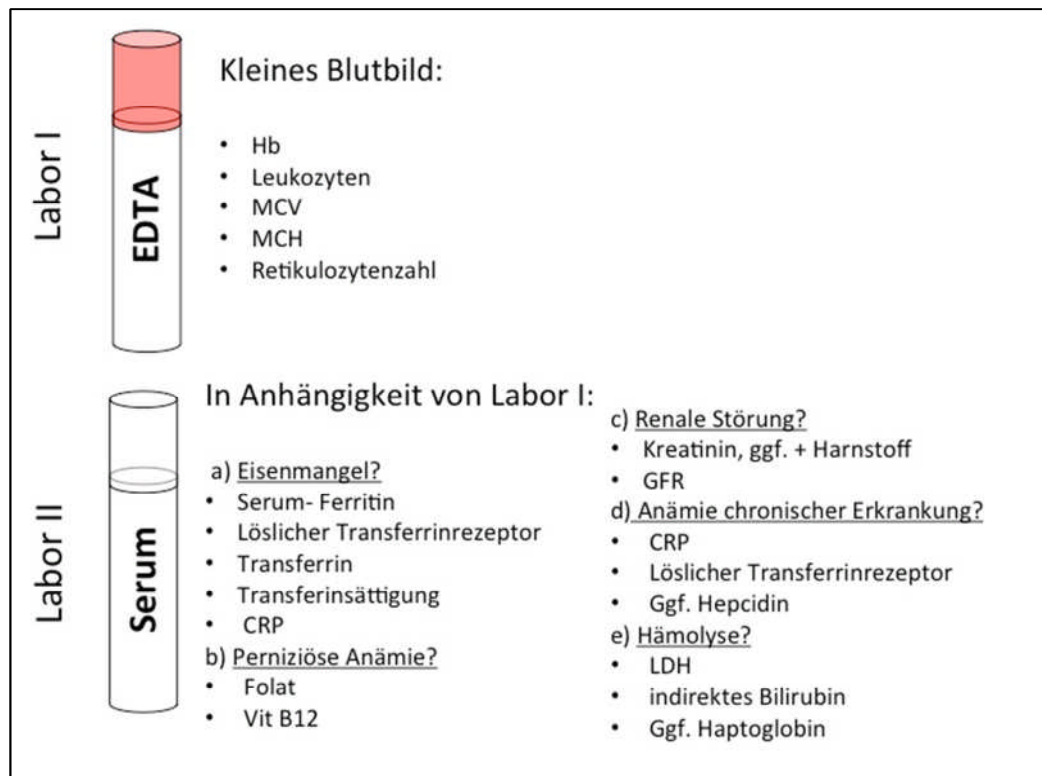


Abbildung 12: Zweizeitiger Kurzalgorithmus zur Identifikation und Ursachenklärung einer Präoperativen Anämie

Dennoch sollte bei der Anämiediagnostik immer patientenorientiert individuell unter Würdigung der Laborergebnisse vorgegangen werden (Abbildung 13).

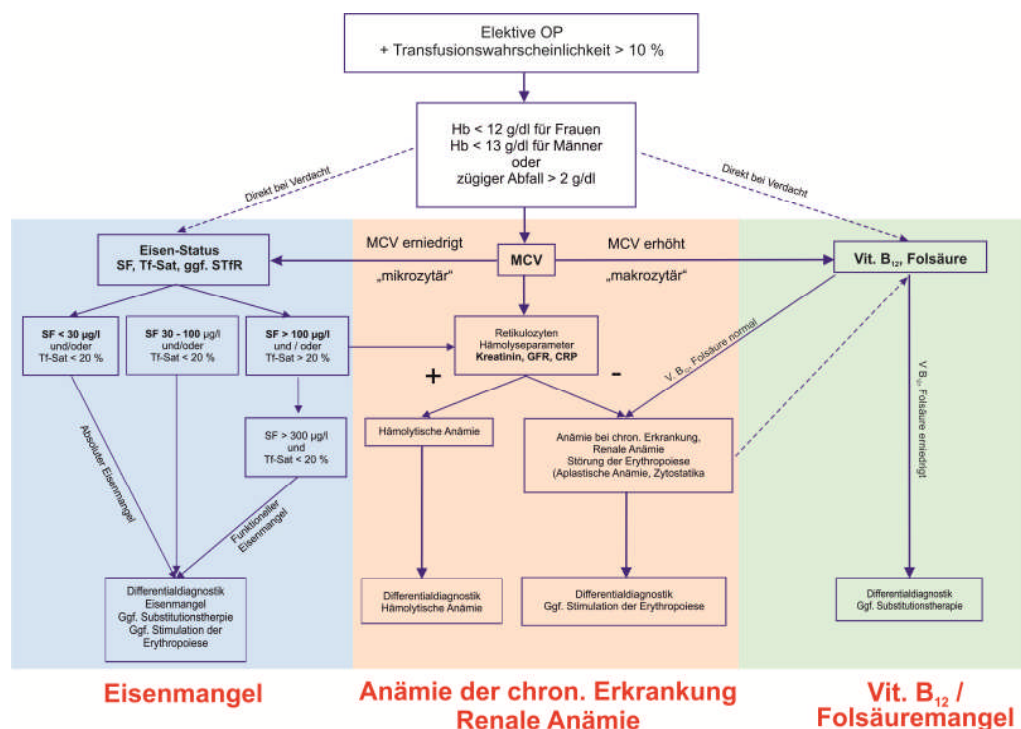


Abbildung 13: Ausführlicher Algorithmus zur Diagnostik der Präoperativen Anämie

## 9.4. Literatur

- (1) Kassebaum N.J., GBD 2013 Anemia Collaborators (2016): The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 30(2):247–308
- (2) S2k-Leitlinie (2016) Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer 015/063
- (3) Roissaint R., Bouillon B., Cemy V. et al. (2016): The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 20:100
- (4) Querschnitts-Leitlinien (2014) (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, ISBN 978-3-7691-1269-6.
- (5) S1-Leitlinie (2016) Eisenmangelanämie. AWMF Registernummer 025-021
- (6) Stein J., Connor S., Virgin G. et al. (2016): Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 22(35):7908–7925
- (7) Metzgeroth G., Hastka J. (2015): Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen. *Internist* 56:978–988
- (8) Achebe M.M., Gafer-Gvili (2017): How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. *Blood* (23)129:949–949
- (9) S1-Leitlinie (2012) Anämiediagnostik im Kindesalter. AWMF Registernummer 025-027
- (10) Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P. et al. (2016): The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *International Journal of Cardiology* 205:6–12
- (11) Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G., et al. (2009): Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 361:2436–48
- (12) Clark B.A., Osadchuk L., John J. et al. (2016): Effect of intravenous iron on outcomes of acute kidney injury. *Transfusion* 56:933–937
- (13) Haas J.D., Brownlie T. (2001): Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 131(2):676–690
- (14) Kulnigg-Dabsch S., Schmid W., Howaldt S. et al (2013): Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis* 19(8):1609–1616

- (15) Stabler S.P. (2013): Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med*;368:149–60
- (16) Ohrvik V.E., Witthoft C.M. (2011): Human Folate Bioavailability. *Nutrients* 3, 475–490
- (17) Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. on behalf of the British Committee for Standards in Haematology (2014): Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology* 166, 496–513
- (18) Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L. et al. (2016): Chronic Kidney Disease. *Lancet* Nov 22, 1–15
- (19) Nakhoul G., Simon J.F. (2016): Anemia for chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleve Clin J Med.* 83(8):613–24
- (20) Fraenkel P.G. (2015): Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:14–8.
- (21) Liu J., Bingbing S., Yin H. et al. (2016): Hepicidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders. *Medicine* 95(14):1–13
- (22) Dietzfelbinger H., Hubmann M. (2015): Hämolytische Anämie und Vit. B<sub>12</sub> Mangel. *Dtsch Med Wochenschr* 140:1302–1312
- (23) Haley K. (2017): Congenital Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.* 101(2):361–374
- (24) Liebmann H.A., Weitz I.C. (2017): Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.*
- (25) Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Campos A et al. (2015): Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*; 13; 370–9
- (26) Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P. et al. (2011): Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines; *British Journal of Anaesthesia* 106 (1): 13–22
- (27) Kozek-Langenecker S., Bettelheim P., Giurea A. et al. (2013): Interdisziplinäre Empfehlung zum Anämiemanagement.  
[http://www.oegari.at/web\\_files/dateiarchiv/473/POBM %20Konsensus %20 %C3 %96sterr. %20Fachgesellschaften %20& %20Organisationen %202013 %20Version %201.1.pdf](http://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/473/POBM%20Konsensus%20%C3%96sterr.%20Fachgesellschaften%20&%20Organisationen%202013%20Version%201.1.pdf) (letzter Zugriff 04/2017)



## 10. Therapie der Präoperativen Anämie

Die folgende Darstellung der Therapie der Präoperativen Anämie folgt den von der Leitlinienkommission formulierten und gewichteten PICO-Fragen (siehe Kapitel 5 und 6 sowie den begleitenden Leitlinienreport). Dargestellt werden jeweils der Evidenzkörper der PICO-Frage (Forest-Plot), die Bewertung nach GRADE sowie die entsprechenden Empfehlungen inkl. Begründung und Bemerkungen der Leitlinienkommission.

### 10.1. Ursachengerechte Therapie

Zwar ist der Eisenmangel die häufigste Ursache einer Präoperativen Anämie, dennoch sollte eine Therapie der Präoperativen Anämie immer ursachengerecht bzw. individualisiert auf Basis der Ergebnisse der Diagnostik durchgeführt werden.

Ausdrücklich verweist die Leitlinienkommission darauf, dass die analysierten Studien für die Therapieempfehlungen zwar nur bei Patienten mit nachgewiesener Anämie vor einem elektiven Eingriff durchgeführt wurden, in der Regel aber ohne eine differenzierte präoperative Diagnostik der Anämieursache (siehe Therapieempfehlungen im Einzelnen), welches in der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss.

Klinische Fragestellung	Ursachengerechte Therapie der Präoperativen Anämie
Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Therapie der Präoperativen Anämie sollte rechtzeitig und kausal, in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Diagnostik, erfolgen.</li> <li>Auch wenn die häufigste Ursache einer Präoperativen Anämie der Eisenmangel ist, kann eine „blinde“ Therapie der Präoperativen Anämie mit z. B. Eisen ohne vorherige Ursachenklärung, nicht empfohlen werden.</li> </ul>
Empfehlungsgrad	Experteneinschätzung der Leitlinienkommission
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>In den untersuchten Studien wurde die Behandlung der präoperativen Anämie in der Regel ohne eine präoperative Diagnostik der Anämieursache durchgeführt.</li> </ul>

### 10.2. Therapie mit Eisen

Die Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen folgt folgender klinischer Fragestellung:

#### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Eisen (i. v. oder oral) der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit perioperativer allogener Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten vermindert?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative iron vs. no iron/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, allogenic blood transfusion)*

## Evidenz

Insgesamt wurden für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* je 2 RCTs und 5 Observationsstudien (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 2)

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
№ der Stu- dien	Studien- design	Risiko für Bias	Inkonsis- tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Place- bo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hämoglobin												
2	randomisierte klinische Studien	schwerwie- gend <sup>a</sup>	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	schwerwie- gend <sup>a</sup>	keine	31	32	-	MD 0.5 höher (1.42 weniger bis 2.42 höher)	⊕⊕⊕⊕ NIEDRIG	kritisch
Hämoglobin												
5	Beobach- tungsstudien	schwerwie- gend <sup>c</sup>	sehr schwer- wiegend <sup>a</sup>	nicht schwer- wiegend	schwerwie- gend <sup>a</sup>	keine	52	141	nicht bestimmbar	MD 0.62 höher (0.55 weniger bis 1.8 höher)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch
Transfusion												
2	randomisierte klinische Studien	schwerwie- gend <sup>c</sup>	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend <sup>b</sup>	keine	5/15 (33.3 %)	15/23 (65.2 %)	OR 0.31 (0.07 bis 1.27)	285 weniger pro 1.000 (von 52 mehr bis 536 weniger)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	kritisch
Transfusion												
4	Beobach- tungsstudien	schwerwie- gend <sup>c</sup>	nicht schwer- wiegend <sup>d</sup>	nicht schwer- wiegend <sup>d</sup>	nicht schwer- wiegend	keine	20/69 (29.0 %)	75/180 (41.7 %)	OR 0.44 (0.18 bis 1.08)	178 weniger pro 1.000 (von 19 mehr bis 303 weniger)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch

Tabelle 2:

Qualität der Evidenz zu den Endpunkten „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen.

(a. did not exclude non-anemic patients; b. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 0,15$ ,  $df = 1$  ( $P = 0,70$ );  $I^2 = 0\%$  Test for overall effect:  $Z = 1,63$  ( $P = 0,10$ ); c. no blinding no randomization; d. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0,15$ ;  $\chi^2 = 2,64$ ,  $df = 2$  ( $P = 0,27$ );  $I^2 = 24\%$  Test for overall effect:  $Z = 1,79$  ( $P = 0,07$ ); e. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0,62$ ;  $\chi^2 = 7,12$ ,  $df = 1$  ( $P = 0,008$ );  $I^2 = 86\%$  Test for overall effect:  $Z = 1,04$  ( $P = 0,30$ ))

Es wurden die prospektiv-randomisierten (RCT) und Observationsstudien eingeschlossen, die alle Kriterien in Bezug auf die Population, die Intervention, den Vergleich und klinischen Endpunkt der o. g. PICO-Frage erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patienten, der Behandlung mit Erythropoietin mit oder ohne oralem oder intravenösem Eisen, fehlenden geforderten Endpunkten sowie Studien mit Eisen in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende bzw. -transfusion, ausgeschlossen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sowie laufende Studien sind im Leitlinienreport gelistet. Entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage wurden Metaanalysen und systematische Reviews in die Analyse und Auswertung aufgenommen. Eine präoperative Diagnostik der Anämiursache war laut Formulierung der PICO-Frage nicht Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Analyse (s. 10.1).

Die Qualität der Evidenz ist auf Basis der 2 analysierten RCTs für den Endpunkt *Hb-Wert* niedrig und auf der Basis der 5 untersuchten Observationsstudien „sehr niedrig“. Für den Endpunkt *Transfusion* ist die Qualität der Evidenz auf Basis der RCTs (N=2) „moderat“, auf der Basis von 4 analysierten Observationsstudien jedoch „sehr niedrig“ (Tabelle 2).

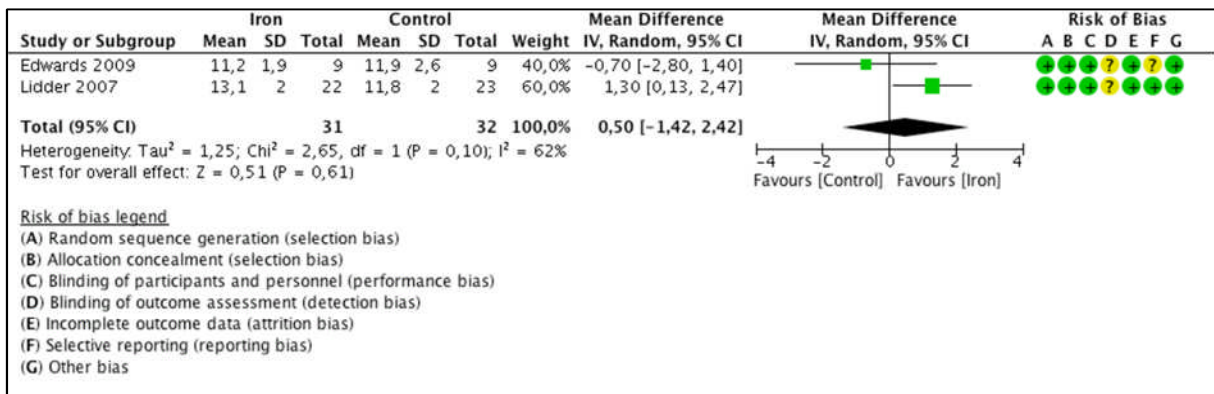


Abbildung 14: Forest-Plot für den Endpunkt „Hb-Wert“, inkl. „Risk of Bias“ für die eingeschlossenen RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen

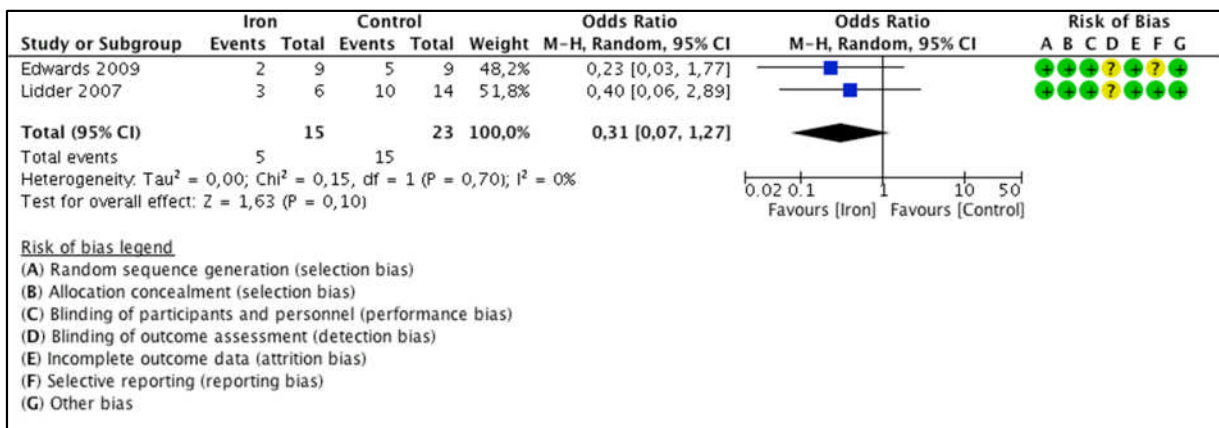


Abbildung 15: Forest-Plot für den Endpunkt „Transfusion“, inkl. Risk of Bias für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen

Für die Anhebung des *Hb-Werts* als Endpunkt der Behandlung der Präoperativen Anämie mit oralem oder intravenösen Eisen ergab sich für die im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie eine Mittlere Differenz (Mean Difference, MD) von 0,50 [-1,42;2,42] im Sinne einer Erhöhung des Hb-Wertes um 0,5 g/dl. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant ( $p=0,61$ ).

Für den Endpunkt *Transfusion* wurde eine OR von 0,31 [0,07;1,27] unter der Therapie mit Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ermittelt. Dies bedeutet, dass die Chance mit einer präoperativen Anämie unter der Behandlung mit Eisen transfundiert zu werden 0,31-mal so hoch – und somit niedriger ist (dies entspricht einer Reduktion um 69 %) – als bei einer Präoperativen Anämie ohne die Behandlung mit Eisen. Auch dieser Effekt war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,1$ ).

Insgesamt wurden für den Endpunkt *Hb-Wert* 31 Patienten und für den Endpunkt *Transfusion* 15 Patienten in den RCTs untersucht (siehe Tabellen der Studienbeschreibungen Leitlinienreport). Die analysierten RCTs zu beiden Endpunkten wurden bei nicht-kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. Zwar wurde für den Endpunkt *Hb-Wert* bei Krankenhausaufnahme signifikant höhere Hb-Werte nach der Eisentherapie gemessen (Lidder 2007), jedoch bestätigte die Untersuchung von Edwards aus 2009 diesen Effekt nicht, was im Hinblick auf die Analyse des gesamten Evidenzkörpers und der zugleich niedrigen Zahl an Patienten mit Intervention, zu keinem signifikanten Effekt der Eisentherapie führte.

Auch für den Endpunkt *Transfusion* war der Effekt nicht signifikant unterschiedlich, da nur wenige Patienten mit Eisentherapie als Intervention eingeschlossen worden waren. Beide Untersuchungen beschrieben hinsichtlich des Endpunkts *Transfusion* keinen signifikanten Vorteil der anämien Patienten für die Behandlung mit Eisen (Edwards 2009, Lidder 2007).

In den RCTs zur Eisentherapie (siehe Studienbeschreibungen im Leitlinienreport) wurde Eisensulfat 200 mg täglich oral (Lidder 2007) oder 200 – 300 mg Eisensucrose ein- oder zweimalig intravenös vor der Operation (Edwards 2009) verabreicht (siehe Kapitel 12).

Für den Endpunkt *Hb-Wert* wurden drei prospektive Studien (Keeler 2014, Cuenca 2005, Okuyama 2004) und für den Endpunkt *Transfusion* vier prospektive Studien (Keeler 2014, Cuenca 2001, Cuenca 2005, Okuyama 2004) nicht in den Forest-Plot aufgenommen. In allen Untersuchungen war trotz des prospektiven Ansatzes keine sichere Bestätigung einer durchgeführten Randomisierung zu finden, so dass diese Studien als nicht randomisierte Studien eingestuft wurden. Alle vier Studien gehen als Observationsstudien in die Bewertung ein.

In den untersuchten Observationsstudien (keine Darstellung im Forest-Plot, siehe begleitenden Leitlinienreport) stieg der *Hb-Wert* bei präoperativ anämien Patienten in drei Observationsstudien (Keeler 2014, Okuyama 2004, Theusinger 2007) signifikant unter einer intravenösen bzw. oralen (Okuyama) Therapie mit Eisen an. Hingegen wurde in den beiden anderen Untersuchungen (Cuenca 2004, Cuenca 2005) kein signifikanter Anstieg des Hb-Wertes unter einmaliger intravenöser Eisentherapie gemessen.

Wurde in der ersten Observationsstudie (Cuenca 2004) noch kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Reduktion perioperativer allogener Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei präoperativ anämien Patienten beobachtet, zeigten die späteren eine signifikante Reduktion der Transfusionsrate unter der Eisentherapie (Cuenca 2005, Okuyama 2005, Keeler 2014).

Der fehlende Effekt der oralen oder intravenösen Eisentherapie könnte unter anderem durch den evtl. nicht ursächlich bestehenden Eisenmangel, aber auch durch die unterschiedlichen Dosierungen (200 – 1000 mg) oder Applikationsart (oral versus intravenös) der Eisentherapie verursacht sein.

Lediglich in einer Untersuchung (Theusinger 2007) wurde der diagnostische Nachweis eines Eisenmangels als Einschlusskriterium gewertet. Die Mehrzahl der Therapiestudien mit Eisen in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen fand ohne eine präoperative Diagnostik der Ursache für die Anämie statt. Die Leitlinienkommission sieht dies als methodischen Mangel und verweist an dieser Stelle grundsätzlich auf die Therapieempfehlungen mit Eisen der bestehenden S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ (AWMF Registernummer 025/021).

## Empfehlung

Hinsichtlich der Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* gibt die Leitlinienkommission auf Basis der analysierten Evidenz für die Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen bei Patienten vor einem elektiven operativen Eingriff folgende Empfehlung aus:

Therapie mit Eisen (oral/i.v.)	
Klinische Frage, PICO	Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Eisen (i. v. oder oral) präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten vermindert? PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative iron vs. no iron/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb
<b>Evidenzbewertung nach GRADE;</b> Empfehlungsgrad: <b>0, offen</b>	Bei Patienten mit einer präoperativen Anämie kann die Leitlinienkommission keine Empfehlung für oder gegen eine präoperative Behandlung mit oralem oder intravenösem Eisen in Bezug auf die Endpunkte <i>Hb-Wert</i> und <i>Transfusion</i> geben. Dies gilt für elektive kardiochirurgische und nicht-kardiochirurgische Eingriffe. Grundsätzlich verweist die Leitlinienkommission an dieser Stelle auf die Therapieempfehlungen mit Eisen der bestehenden S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ (AWMF Registernummer 025/021).
Ergänzende Experteneinschätzung	Die Leitlinienkommission ist der Meinung, dass vor einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen der diagnostische Nachweis eines Eisenmangels erfolgen sollte. Die Anämiediagnostik sollte präoperativ rechtzeitig veranlasst werden, um mit einer kausalen Therapie vor der Operation zu beginnen. Bitte beachten Sie hierzu das Kapitel Therapieplanung der Leitlinie.
GRADE	⊗⊗⊖⊖ niedrig für den Endpunkt <i>Hb-Wert</i> ⊗⊗⊗⊖ moderat für den Endpunkt <i>Transfusion</i>
Konsens	stark (einstimmig)
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen (siehe 10.3.)</li> <li>Hinweis der Leitlinienkommission: In den untersuchten Studien zur Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen ist keine präoperative Diagnostik der Anämieursache durchgeführt worden.</li> <li>Beachte: Die in Deutschland verfügbaren Eisenpräparate sind zur Behandlung der Eisenmangelanämie zugelassen.</li> </ul>

### Begründung der Empfehlung

Die Leitlinienkommission kann in der Therapie der präoperativen Anämie keine Empfehlung für oder gegen die Behandlung mit oralem/intravenösen Eisen vor elektiven operativen Eingriffen aussprechen. In der Analyse der RCTs deuten die Effektschätzer für beide Endpunkte zwar auf einen Trend hinsichtlich eines Anstieges des Hb-Werts und eine Reduktion allogener Transfusionen bei anämen Patienten, jedoch bleiben diese Effekte, bei niedriger Qualität der Evidenz, aufgrund der geringen Studien- und Teilnehmerzahl nicht signifikant. Insbesondere für den Endpunkt *Transfusion* werden in prospektiven Observationsstudien inkonsistente Effekte einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen beschrieben. Die Qualität der Evidenz der Beobachtungsstudien rangiert für beide Endpunkte zwischen „sehr niedrig“ und „moderat“ und eine methodische Heraufstufung der Evidenz (siehe Methodik) ist durch fehlende große Effekte und eine fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung nicht möglich.

Da es sich bei der Behandlung mit Eisen um eine Kernfrage der Behandlung der präoperativen Anämie handelt, wurde diese bereits bei der Abstimmung der PICO-Fragen seitens der Leitlinienkommission als „kritisch“ eingestuft. Aufgrund der bestehenden Evidenz kann die Leitlinienkommission keinen sicheren Nutzen der Behandlung der Präoperativen Anämie mit oralem/intravenösen Eisen für den Patienten und klinischen Anwender sehen, gibt aber zu bedenken, das in den Untersuchungen als wesentlicher methodischer Nachteil keine Diagnostik der Anämie Ursache durchgeführt wurde. Voraussetzung der Entscheidung für eine Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen ist nach Auffassung der Leitlinienkommission der diagnostische Nachweis einer Eisenmangelanämie.

Dabei muss angemerkt werden, dass aufgrund fehlender Kosten-Nutzen-Analysen eine Unsicherheit hinsichtlich des organisatorischen Aufwandes, der Behandlungskosten und dem klinischen Nutzen des Patienten nicht auszuschließen (siehe Kapitel 13.2.) ist.

Bedingt durch die sehr niedrige bis moderate Qualität der Evidenz für die RCT und der sehr niedrigen Qualität der Evidenz für Observationsstudien, der bestehenden Unsicherheit über „Nutzen/Schaden“ und „Aufwand/Kosten“ sowie fehlender signifikanter Effekte in den RCTs hinsichtlich der Therapie mit Eisen ergibt sich ein Empfehlungsgrad 0 (offene Empfehlung) nach Oxford Centre of Evidence based Medicine (siehe Methodik).

Die offene Empfehlung der Leitlinienkommission zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen ist auch vor dem Hintergrund aktueller Empfehlungen und Studien zu sehen (aufgrund des Erscheinens nach Abschluss der Evidenzanalyse dieser Leitlinie können aktuell veröffentlichte Studie erst in der Aktualisierung dieser Leitlinie in die Evidenzanalyse aufgenommen werden):

In einem aktuellen Cochrane-Review (1) zur Eisentherapie präoperativer anämischer Patienten konnten übereinstimmend zu dieser Leitlinie nur zwei RCTs identifiziert werden (Edwards 2009, Lidder 2007) ohne signifikante Effekte hinsichtlich der Reduktion allogener Bluttransfusion. Entsprechend dieser Leitlinie wurden in dem Cochrane-Review keine Studien berücksichtigt, die prospektiv, aber nicht randomisiert waren (1). Die Autoren kommen aufgrund der wenigen Studien und der geringen Fallzahl zu dem Schluss, dass bisher keine Evidenz für die Effektivität einer Therapie mit Eisen bei präoperativ anämischen Patienten besteht. Dies wird auch durch eine aktuelle Metaanalyse (2) bestätigt, die bei anämischen Patienten mit kolorektalen Karzinom vor einem operativen Eingriff insgesamt 3 RCTs in Ihre Analyse aufnimmt (Edwards 2009, Lidder 2007, Qvist 1999) und aufgrund inadäquater Qualität der Evidenz keine Empfehlung aussprechen können. Es muss kritisch angemerkt werden, dass in diese Metaanalyse auch eine RCT aufgenommen wurde (Qvist 1999), die Eisen in Verbindung mit Erythropoietin (siehe Abschnitt 10.3) bei präoperativ anämischen Patienten untersucht hatte, weshalb diese Untersuchung nicht in unsere Analyse aufgenommen wurde.

Aktuelle internationale Leitlinienempfehlungen der „American Society of Anesthesiologists (ASA)“ (3) und des „British Committee for Standards in Hematology Guidelines“ (4) sowie internationale Konsensusempfehlungen (5) zur Therapie einer präoperativen Anämie mit Eisen weisen aufgrund der Datenlage ebenfalls sehr zurückhaltende Empfehlungen auf.

Die ASA verweist in Ihren Empfehlungen zum „Perioperative Blood Management“ (3) auf eine präoperative Therapie mit Eisen bei einer nachgewiesenen Eisenmangelanämie, insofern der zeitliche Rahmen eine präoperative Therapie zulässt. Eine metaanalytische Auswertung der Studiendaten liegt dieser Empfehlung jedoch nicht zu Grunde (3).

In den Empfehlungen des „British Committee for Standards in Hematology Guidelines“ (4) wird, unter Vorbehalt einer rechtzeitigen Anämiediagnostik, eine präoperative orale Eisentherapie bei

einer absoluten oder funktionalen Eisenmangelanämie empfohlen, solange es sich um elektive Eingriffe handelt (4). Ist das präoperative zeitliche Intervall für eine orale Therapie zu kurz, oder liegt eine Unverträglichkeit oder Resorptionsstörung für orales Eisen vor, kann die Eisengabe präoperativ i. v. erfolgen (4). Bei den genannten Empfehlungen handelt es sich um Grade-1B-Empfehlungen, denen aber keine metaanalytische Auswertung der Studiendaten, wie in dieser Leitlinie, zu Grunde lag (4).

Zu einem ähnlichen Schluss kommt auch eine internationale Konsensusempfehlung zum perioperativen Management von Anämie und Eisenmangel (5), die die präoperative Diagnostik der Anämie empfiehlt und sich, im Falle einer Eisenmangelanämie, für eine Therapie mit oralem Eisen bzw. intravenösem Eisen, bei fehlendem Ansprechen der Patienten auf eine orale Gabe, ausspricht (5). Auch diesen evidenzbasierten Empfehlungen liegt keine metaanalytische Auswertung der Studiendaten zu Grunde (5).

Die ESA-Empfehlungen zum „Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology“ (6) empfehlen die rechtzeitige Anämiediagnostik 3–8 Wochen vor der Operation (Empfehlungsgrad 1C) und eine Therapie mit vornehmlich intravenösem Eisen (Empfehlungsgrad 1C) bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie (Empfehlungsgrad 1B). Sind andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen oder behandelt, kann auch eine Therapie mit Erythropoietin und Eisen (Empfehlungsgrad 2B) erfolgen (siehe Kapitel 10.3.).

## Ergänzungen

### a. Therapie mit Eisen bei Präoperativer Anämie mit nachgewiesenem Eisenmangel

Bedingt durch die Tatsache, dass die meisten Therapiestudien der Präoperativen Anämie ohne die empfohlene Diagnostik der Anämieursache bzw. dem Nachweis eines Eisenmangels durchgeführt wurden, wurde die Frage der Therapie mit Eisen noch einmal auf die Eisenmangelanämie als Ursache einer Präoperativen Anämie präzisiert:

#### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei Patienten mit einer Anämie aufgrund eines nachgewiesenen Eisenmangels vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff der Hb-Wert durch die Behandlung der Anämie mit Eisen (i. v. oder oral) angehoben?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia due to iron deficiency (Hb:  $m < 13\text{g/dl}$ ,  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative oral iron vs. i.v. iron in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin)*

#### *Evidenz*

Für den Endpunkt *Hb-Wert* wurde keine Studie, die explizit präoperativ anämie Patienten auf der Basis eines nachgewiesenen Eisenmangels untersucht hat, identifiziert. In lediglich einer randomisierten Studie (Kim 2009) wurden zwar präoperativ anämie Patienten mit nachgewiesener Eisenmangelanämie eingeschlossen, jedoch mit dem Ziel des Vergleiches einer intravenösen versus einer oralen Eisengabe ohne eine Placebo-Kontrollgruppe (siehe Kapitel 12).

## b. Therapie mit Eisen bei Präoperativer Anämie auf der Basis einer nachgewiesenen chronischen Erkrankung

Bedingt durch die Tatsache, dass die meisten Therapiestudien der Präoperativen Anämie ohne eine Diagnostik eines Eisenmangels durchgeführt wurden, wurde die Frage der Therapie mit Eisen noch einmal auf die Anämie chronischer Erkrankungen als Ursache einer Präoperativen Anämie präzisiert (PICO siehe Leitlinienreport).

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine Studien gefunden, deren Studienpopulationen ausschließlich die „Anämie der chronischen Erkrankung“ (Anaemia of chronic disease) als Ursache der präoperativen Anämie in der Behandlung mit Eisen definiert haben. Die Leitlinienkommission verweist in dieser Frage auf die analysierte Evidenz der ursachengerechten Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

Dosierungen, Applikationsformen, Behandlungsdauer und mögliche Komplikationen werden im Kapitel 12 und 13 dieser Leitlinie behandelt.

## 10.3. Therapie mit Erythropoietin und Eisen

Die Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie folgt folgender klinischer Fragestellung:

### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff der präoperative Hb-Wert durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb:  $m < 13\text{g/dl}$ ,  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo **in cardiac and non-cardiac surgery**: hemoglobin, allogenic blood transfusion)*

### *Evidenz*

Insgesamt wurden in der systematischen Literaturrecherche für den Endpunkt *Hb-Wert* 14 RCTs und 10 Observationsstudien und für den Endpunkt *Transfusion* 13 RCTs und 11 Observationsstudien (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 3).



Qualitätsbeurteilung							Nr der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
Nr der Stu- dien	Studien- design	Risiko für Bias	Inkonsis- tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Place- bo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion												
13	randomisierte klinische Studien	nicht schwer- wiegend	schwerwie- gend <sup>a</sup>	nicht schwer- wiegend <sup>a</sup>	schwerwie- gend <sup>a</sup>	keine	264/1204 (21.9 %)	413/879 (47.0 %)	OR 0.32 (0.20 bis 0.50)	249 weniger pro 1.000 (von 163 weniger bis 319 weniger)	⊕⊕⊕⊕ NIEDRIG	
								48.0 %		252 weniger pro 1000 (von 164 weniger bis 324 weniger)		
Hämoglobin												
14	randomisierte klinische Studien	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend	keine	1215	891	-	MD <b>0.96 mehr</b> (0.55 mehr bis 1.37 mehr)	⊕⊕⊕⊕ NIEDRIG	kritisch
Transfusion												
11	Beobach- tungsstudien	schwerwie- gend <sup>b</sup>	schwer- wiegend <sup>c</sup>	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend <sup>c</sup>	keine	130/478 (27.2 %)	501/ 841 (59.6 %)	OR 0.17 (0.08 bis 0.35)	395 weniger pro 1.000 (von 255 weniger bis 490 weniger)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch
Hämoglobin												
10	Beobach- tungsstudie	schwerwie- gend <sup>b</sup>	schwerwie- gend <sup>d</sup>	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend <sup>e</sup>	keine	468	831	-	MD <b>1.47 mehr</b> (0.6 mehr bis 2.34 mehr)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch

Tabelle 3:

Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen

(a. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,43$ ;  $\text{Chi}^2 = 43,42$ ,  $df = 12$  ( $P < 0.0001$ );  $I^2 = 72\%$  Test for overall effect:  $Z = 4,93$  ( $P < 0.00001$ ); b. Observational studies; no randomization, no blinding; c. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,60$ ;  $\text{Chi}^2 = 23,02$ ,  $df = 6$  ( $P = 0,0008$ );  $I^2 = 74\%$  Test for overall effect:  $Z = 4,75$  ( $P < 0.00001$ ); d. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,47$ ;  $\text{Chi}^2 = 411,35$ ,  $df = 12$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 97\%$  Test for overall effect:  $Z = 4,61$  ( $P < 0.00001$ ); e. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 1,09$ ;  $\text{Chi}^2 = 196,86$ ,  $df = 5$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 97\%$  Test for overall effect:  $Z = 3,31$  ( $P = 0,0009$ ))

Es wurden die prospektiv randomisierten Studien (RCT) und Observationsstudien eingeschlossen, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o. g. PICO-Fragen entsprachen. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patienten, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin zur Vorbereitung auf eine autologe Blutspende bzw. -transfusion ausgeschlossen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet. Metaanalysen und systematische Reviews wurden auf der Ebene der untersuchten Einzelstudien entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage in die Analyse und Auswertung aufgenommen.

Die Qualität der Evidenz der RCTs für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* ist der Risk-of-BIAS-Bewertung folgend als „niedrig“, die der Observationsstudien als „sehr niedrig“ einzustufen (siehe Begründung der Empfehlung) (Tabelle 3).

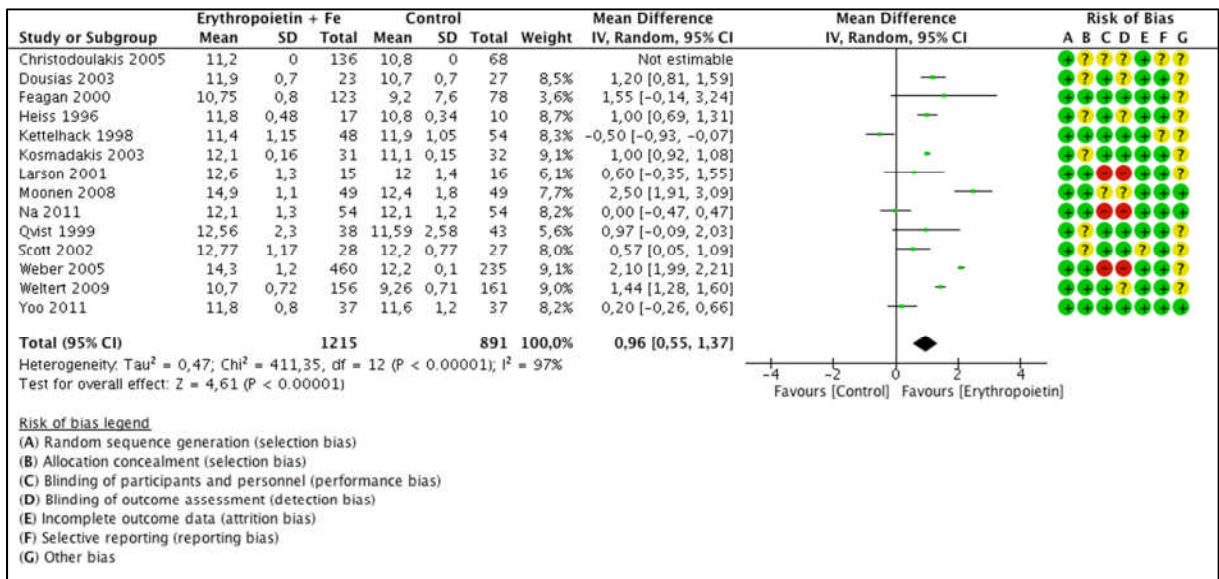


Abbildung 16: Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Hb-Wert“, inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

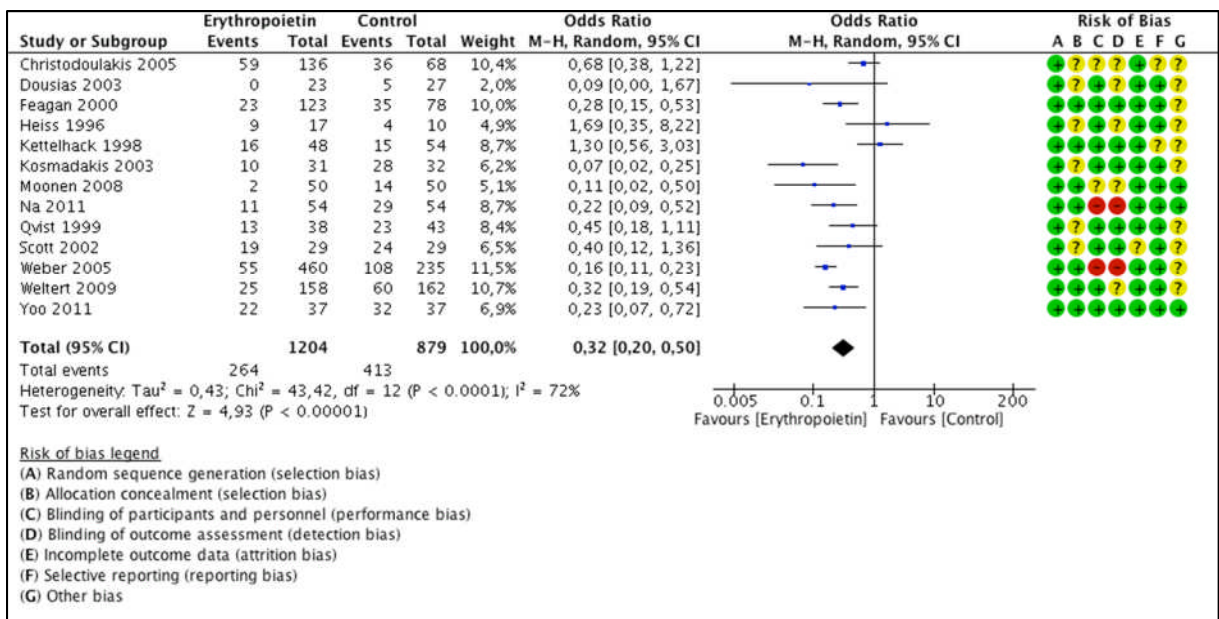


Abbildung 17: Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Transfusion“, inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

Für die Anhebung des Hb-Werts als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie wurde in den RCTs eine Mittlere Differenz (MD) von 0,96 [0,55;1,37] (Abbildung 16) im Sinne einer Steigerung des Hb-Wertes um 0,96 g/dl zugunsten der Therapie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ermittelt. Dieser Effekt war signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Für die Transfusion als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie ließ sich auf Basis von RCTs eine OR von 0,32 [0,20;0,50] (Abbildung 17) zugunsten einer Therapie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ermitteln. Dies bedeutet, dass die Chance mit einer präoperativen Anämie unter der Behandlung Erythropoietin und Eisen transfundiert zu werden 0,32-mal so hoch – und somit niedriger (Reduktion der Transfusionswahrscheinlichkeit

um 68%) – ist als bei einer präoperativen Anämie ohne eine Behandlung mit Erythropoietin und Eisen. Dieser Effekt war signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Bis auf eine RCT (Larson 2001: Endpunkt nur *Hb-Wert*) untersuchten alle RCTs beide Endpunkte der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen. Insgesamt wurden für den Endpunkt *Hb-Wert* 1.215 Patienten und für den Endpunkt *Transfusion* 1.204 Patienten untersucht (siehe Tabellen der Studienbeschreibungen im Leitlinienreport). Drei der analysierten RCTs wurden bei kardiochirurgischen Patienten durchgeführt (Kosmadakis 2003, Weltert 2009, Yoo 2011). Die Studien an nicht-kardiochirurgischen Patienten fanden in den Gebieten der Orthopädie und Abdominalchirurgie sowie je eine Studie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Scott 2002) und Gynäkologie (Dousias 2003) statt. Bis auf eine RCT (Kettelhack 1998), die keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* feststellten, jedoch einen signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahl unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen beschrieben, wiesen alle RCTs einen signifikanten Effekt auf beide Endpunkte zugunsten der Intervention auf. Der Effekt wurde mit einem signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahl unter der Behandlung verifiziert (z. B. Dousias 2003).

Nicht signifikante Effekte waren zusätzlich bei zwei RCTs für den Endpunkt *Transfusion* (Heiss 1996), sowie für den Endpunkt präoperativer *Hb-Wert* (Na 2011), bei der das Erythropoietin in Verbindung mit i. v. Eisen bei präoperativ anämischen Patienten erst intraoperativ verabreicht wurde, zu verzeichnen.

Die verwendeten Dosierungen von Erythropoietin, die Verabreichungszeiträume und die Kombination mit oralem oder intravenösem Eisen waren zwischen den Studien unterschiedlich (siehe Kapitel 12). Grundsätzlich lassen sich die Therapien mit Erythropoietin und Eisen in 2 Regime einteilen: Eine kurzfristige Therapie verabreicht Erythropoietin täglich in den 1 – 3 Tagen vor der Operation (z. B. 500 IU/kg) sowie teilweise noch intraoperativ bzw. bis zu 8 Tagen postoperativ in Kombination mit einer täglichen intravenösen Gabe von Eisen (z. B. Yoo 2011). Die meisten RCTs folgten einem langfristig angelegten Therapieregime zwischen 7 Tagen und 4 Wochen präoperativ, mit einer täglichen Dosierung von z. B. 150 – 300 U/kg über 5 – 7 Tage (z. B. Qvist 1999) oder einer Dosierung von z. B. 40.000 U 1 – 2-mal pro Woche über 4 Wochen (z. B. Feagan 2000) und einer begleitenden täglichen oralen Eisengabe (siehe Kapitel 12). Für beide Therapieregime sind signifikante Effekte hinsichtlich der Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* berichtet worden, jedoch verwendeten die oben beschriebenen RCTs ohne signifikante Effekte (Heiss 1996, Kettelhack 1998, Na 2011 für *Hb-Wert*) überwiegend das kurzfristig angelegte Therapieregime.

Bis auf zwei Untersuchungen (Kettelhack 1998, Feagan 2000), die den Grenzwert für eine Anämie bei einem Hb-Wert von 13,5 bzw. 13,7 g/dl definierten, folgten alle Studie der WHO-Definition (Hb-Wert: Mann  $< 13\text{g/dl}$ , Frau  $< 12\text{g/dl}$ ) der Anämie dieser Leitlinie. Dabei war in einer Studie kein oberer Grenzwert angegeben (Na 2011), alle Patienten lagen aber unter dem oberen WHO Grenzwert von Hb  $< 13\text{g/dl}$  und hatten eine milde präoperative Eisenmangelanämie mit einem unteren Hb- Grenzwert  $> 10\text{g/dl}$ . Trotz eines prospektiven Ansatzes wurde eine Studie (Braga 1997) aufgrund fehlender Randomisierung nicht in die Analyse zum Endpunkt *Transfusion*, sondern als Observationsstudie in die Bewertung der Evidenz aufgenommen.

In zwei Studien wurden zwei verschiedene Erythropoietin-Dosierungen (Christodoulakis 2005, Feagan 2000) gegen Placebo untersucht und in der Analyse zusammengefasst. Die unterschiedlichen Dosierungen in den Studien werden in einem gesonderten Abschnitt der Leitlinie untersucht und bewertet (Abschnitt 12.1.). Patienten der Interventionsgruppe in zwei Untersuchungen (Heiss 1996, Christodoulakis 2005) erhielten zusätzlich zu Erythropoietin und Eisen auch Folsäure zur Therapie der Präoperativen Anämie. Grundsätzlich waren in allen Untersuchungen entsprechend

der Vorgaben der PICO-Frage die *Transfusion* allogener Erythrozytenkonzentrate der primäre Endpunkt. In einer Untersuchung (Quvist 1999) wurde zusätzlich zu allogenen Transfusionen vereinzelt aufbereitetes Wundblut aus der intraoperativen maschinellen Autotransfusion (MAT) sowohl in der Kontroll-, als auch in der Interventionsgruppe verabreicht.

Erläuterungen zur „Risk-of-Bias“-Bewertung (siehe „Forest-Plot“ Punkte A – G):

Sowohl für den Endpunkt *Hämoglobin* und dem Endpunkt *Transfusion* wurden die eingeschlossenen Studien der Risikobewertung eines möglichen Bias (das Ergebnis beeinflussender Faktor) unterzogen (Siehe Kapitel 5 der Leitlinie und begleitenden Leitlinienreport).

Allen in die Evidenzanalysen aufgenommen RCTs liegt nachweislich eine Randomisierung der Studienpatienten zu Grunde („Random Sequence Generation“, Punkt A), so dass das Bias-Risiko durch eine unklare Randomisierung als „gering“ eingestuft wurde. Allerdings fehlen in 6 RCTs (Christodoulakis 2005, Heiss 1996, Kettelhack 1998, Kosmadakis 2003, Larson 2001, Qvist 1999) detaillierte Angaben zur Methodik der Randomisierung, jedoch wurde in diesen RCTs das Risiko für ein Selektionsbias nicht als „unklar“ sondern als „gering“ eingestuft.

Wurden in den RCTs keine genauen Angaben zur Fallzahlplanung und -berechnung („Allocation Concealment“, Punkt B) getätigt (Christodoulakis 2005, Dousias 2003, Heiss 1996, Kosmadakis 2003, Qvist 1999, Scott 2002), so wurde für diese Untersuchungen das Risiko für einen Selektionsbias als „unklar“ gewertet.

Die Verblindung sowohl der Teilnehmer und Studienärzte („Performance“ Bias“, Punkt C), als auch der Studienärzte der Endpunkterhebung („Detection“ Bias, Punkt D) war in 3 RCTs nicht gegeben (Larson 2001, Na 2011, Weber 2005), womit ein „hohes“ Risiko für einen Bias der Rahmenbedingungen („Performance“ Bias) besteht. Blieb eine Verblindung offen oder ohne detaillierte Angaben in der Studienmethodik, wurde das Risiko sowohl für einen Bias der Rahmenbedingungen („Performance“ Bias) der Studie (Christodoulakis 2005, Moonen 2008), als auch für den Bias hinsichtlich eines möglichen Unterschiedes in der Bewertung der Studienergebnisse („Detection“ Bias) als „unklar“ gewertet (Christodoulakis 2005, Moonen 2008, Dousias 2003, Heiss 1996, Weltert 2009).

In keiner der RCTs waren die Studienergebnisse inkomplett („Attrition“ Bias, Punkt E). Somit entsprechen die Ergebnisse der eingeschlossenen Fallzahl abzüglich der genannten „Drop Out“ Zahlen nach Einschluss der Patienten in die RCT. Fehlen detaillierte Angaben zur Art des „Drop Out“ (Qvist 1999), sind jedoch die „Drop Out“ Zahlen klar benannt, wurde das Risiko eines Bias durch inkomplette Studienergebnisse als „gering“ eingestuft. Lediglich bei einer RCT (Scott 2002) bleibt das Risiko für einen Bias durch inkomplette Studienergebnisse trotz der Angabe von Gründen für den insgesamt niedrigen „Drop Out“ in der Studie „unklar“.

Ein möglicher Publikationsbias („Selective Reporting“ Bias, Punkt F) konnte in zwei RCTs (Christodoulakis 2005, Kettelhack 1998) nicht sicher ausgeschlossen werden, so dass deren Biasrisiko als „unklar“ gewertet wurde. Zum einen fehlte die Angabe über die Gesamtzahl der über die Randomisierung zugewiesenen Patienten (Christodoulakis 2005), zum anderen stellten die Ergebnisse der Studie eine Interimsanalyse nach Einschluss der Hälfte der initial für den randomisierten Studieneinschluss geplanten Patienten da (Kettelhack 1998).

Ein weiteres Bias-Risiko („Other Bias“, Punkt G) wurde immer dann als „unklar“ gewertet, wenn Angaben zur Studienfinanzierung oder zu einem möglichen Interessenkonflikt ausblieben. In lediglich zwei der eingeschlossenen Studien waren diese Angaben vollständig vorhanden (Moonen 2008, Na 2011).

In den Observationsstudien spiegeln sich auch die Effekte der kombinierten Erythropoietin- und Eisengabe bei insgesamt ca. je 1.000 Patienten mit Intervention (keine Darstellung im Forest-Plot, siehe begleitenden Leitlinienreport) für jeden der beiden Endpunkte wieder. Danach stieg der Hb-Wert signifikant in allen Studien unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen an und die perioperative Transfusionsrate war signifikant niedriger. Ähnlich den RCTs wendeten diese Studien ein meist langfristig angelegtes Therapieregime (Kapitel 12) von z. B. 500 U/kg Erythropoietin einmal pro Woche über 4 Wochen mit einer fünften Dosis 48 h vor OP (Cladellas 2012) in Verbindung mit einer täglichen oralen Eisensubstitution an. Eine kurzfristige Applikation von 40.000 U mit einer dreimaligen Gabe von i. v. Eisen bei stationärer Aufnahme 48h vor der OP (Garcia-Erce 2009) wies ebenfalls signifikante Effekte (Vorteile) in beiden Endpunkten für die Erythropoietin- und Eisengruppe auf.

## Empfehlung

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/iv)	
Klinische Frage, PICO	Inwieweit wird bei präoperativ anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff der präoperative Hb-Wert durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (i. v. oder oral) angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen allogenen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vermindert? (PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: $m < 13 \text{ g/dl}$ , $f < 12 \text{ g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin, allogenic blood transfusion)
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: <b>B</b> schwach	Bei insgesamt niedriger Qualität der Evidenz zeigt das Ergebnis der Analyse für die Endpunkte <i>Hb-Wert</i> und <i>Transfusion</i> einen signifikanten Effekt zugunsten der Gabe von Erythropoietin und oralem/i. v. Eisen. Dies gilt für präoperativ anäme Patienten und unabhängig von der Art der elektiven Operation (kardio-, nicht-kardiochirurgisch). Die Leitlinienkommission schlägt unter dem Vorbehalt einer präoperativen Anämiediagnostik und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die ursachengerechte präoperative Therapie mit Erythropoietin und oralem/i.v. Eisen vor.
Ergänzende Experteneinschätzung	Die Anämiediagnostik sollte präoperativ rechtzeitig veranlasst werden. Bei nachgewiesenem Eisenmangel sollte ursachengerecht die Therapie primär mit Eisen begonnen werden. Bei einer Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) oder bei einer renalen Anämie (Erythropoietin-Mangel) wird die Behandlung mit Erythropoietin allein oder, bei zusätzlichem Eisenmangel, in Verbindung mit Eisen empfohlen. Bitte beachten Sie hierzu das Kapitel Therapieplanung.
GRADE	<del>⊗</del> <del>⊗</del> <del>⊗</del> <del>⊗</del> <b>niedrig (RCTs)</b>
Konsens	<b>stark (einstimmig).</b>
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12).</li> <li>• Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämieursache z. B. Niereninsuffizienz durchgeführt.</li> <li>• Die analysierten Studien wurden sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Eisen durchgeführt, lassen aber bisher keine Aussage über eine mögliche Überlegenheit eines der beiden Substitutionsverfahren zu.</li> <li>• Die Leitlinienkommission weist auf die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patienten relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen. (siehe Kapitel 12).</li> </ul>

## Begründung der Empfehlung

Die Leitlinienkommission hat sich in der Therapie der präoperativen Anämie unter dem Vorbehalt der niedrigen bis sehr niedrigen Qualität der Evidenz für eine Empfehlung unter Vorbehalt zu Gunsten der Behandlung mit Erythropoietin und oralem/intravenösem Eisen vor elektiven Operationen ausgesprochen. Sie hegt somit das Vertrauen in den Effekt (Effektschätzer) der Behandlung. Da es sich bei der Behandlung mit Erythropoietin in Kombination mit einer begleitenden Eisensubstitution um eine Kernfrage der Behandlung der präoperativen Anämie handelt, wurde diese bereits bei der Abstimmung der PICO-Fragen seitens der Leitlinienkommission als „kritisch“ eingestuft. Somit schätzt die Leitlinienkommission den Nutzen der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit oralem/i. v. Eisen als wichtig für den Patienten und klinischen Anwender, wie dies zum Beispiel bei Patienten mit einer renalen Anämie der Fall sein kann, auch wenn diese Indikation in den Studien nicht untersucht wurde.

Die Effekte in der Behandlung präoperativ anämer Patienten mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen sieht die Leitlinienkommission vor allem primär in der Reduktion der Anämie bedingten perioperativen Transfusion nach herzchirurgischen und nicht- herzchirurgischen Operationen.

Es besteht für die Leitlinienkommission eine Unsicherheit gegenüber dem Nutzen/Schaden der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit oralem/i. v. Eisen, wie diese in den analysierten Studien durchgeführt wurde (siehe Leitlinienreport), weil in den Studien keine Diagnostik der Anämieursache und somit keine ursachengerechte Therapie erfolgt ist. Daher betont die Leitlinienkommission die Notwendigkeit der präoperativen Ursachendiagnostik der Anämie und eine ursachengerechte Therapie.

Aufgrund der schwerwiegenden Herabstufung in Bezug auf die Heterogenität und Ungenauigkeit der Ergebnisse ergibt sich nach GRADE für RCTs und Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz (Die Qualität der Evidenz für Beobachtungsstudie wurde nach GRADE aufgrund der großen Effekte von „sehr niedrig“ auf „niedrig“ hoch gestuft). Dem Unterschied in der Qualität der Evidenz für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* wurde durch eine „Empfehlung“ nach GRADE bzw. dem Empfehlungsgrad B nach der Systematik des Oxford Centre of Evidence based Medicine Rechnung getragen, aus denen sich die genannten Formulierungen einer Empfehlung ableiten (siehe Methodik). Aufgrund der niedrigen Qualität der Evidenz spricht die Leitlinienkommission keine „starke Empfehlung“ (A), sondern nur eine „Empfehlung“ (B) aus.

Hinsichtlich des ökonomischen Effektes der Leitlinienempfehlung zu Erythropoietin und Eisen liegen bislang keine Kosten-Nutzen-Analysen vor, so dass eine Unsicherheit hinsichtlich des organisatorischen Aufwandes, der Behandlungskosten und der Kosteneffizienz der Anämietherapie nicht auszuschließen ist (siehe Kapitel 13). Verschiedene Faktoren (Behandlungskosten, Liegedauer, vorgezogene präoperative Evaluation versus Kosten der Transfusion, der Infrastruktur für eine Transfusion sowie Kosten der Mortalitäts- und Morbiditätsfolgen, Einsparungen bei der zunehmend knapper werdenden Ressource „Fremdblut“ bzw. Transfusion, etc.) beeinflussen die Kosten-Nutzenanalyse, so dass sich die Leitlinienkommission gegen eine ökonomische Analyse ausgesprochen (Kapitel 14).

Die aktuelle internationale Leitlinienempfehlungen der „American Society of Anesthesiologists (ASA)“ (3) empfiehlt die Gabe von Erythropoietin bei selektierten, beispielhaft genannten Patientengruppen, beschränkt die Gabe von Erythropoietin aber nicht exklusiv auf diese Patienten. Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft of Anaesthesiology (6) fordert in Übereinstimmung mit unserer Empfehlung eine Ursachendiagnostik der Anämie und eine darauf aufbauende ursachengerechte Therapie: *“If other causes of anemia have been excluded or treated, we suggested erythropoietin-stimulating agents. 2B”*



Die Empfehlungen des „British Committee for Standards in Haematology“ (4) sehen den Einsatz von Erythropoietin im Falle einer Präoperativen Anämie vor, wenn die Vermeidung einer Transfusion (Alloimmunisierung, Zeugen Jehovas) erstrebenswert ist, schließen aber die ursachengerechte Behandlung von Patienten mit einer präoperativen Anämie, z.B. auf Basis einer chronischen Erkrankung, bei denen die Vermeidung einer Transfusion erstrebenswert ist, nicht explizit aus.

Bei den „NICE Guideline Blood Transfusion“ (4), die keine Gabe von Erythropoietin mit dem alleinigen Ziel einer Reduktion der intraoperativen Bluttransfusion empfiehlt, ist zu beachten, dass dies allgemeine Empfehlungen zur Bluttransfusion sind, die spezifische klinische Bedingungen, wie z.B. eine präoperative Anämie, ausdrücklich nicht berücksichtigen. Dabei verweisen die Autoren auf die aktuelle NICE Guideline zum „Anaemia Management in Chronic Kidney Disease“ (7), in denen die ursachengerechte Therapie einer chronischen renalen Anämie – unabhängig von einem operativen Eingriff – mit Erythropoietin und Eisen empfohlen wird.

Methodisch sollte darauf geachtet werden, dass die ausgesprochenen Empfehlungen der meisten der genannten internationalen Leitlinien nicht auf der Basis einer metaanalytischen Auswertung der Studiendaten oder einer Evidenzbewertung nach GRADE erfolgt sind und somit ein großer Teil der in dieser Leitlinie analysierten Evidenz nicht berücksichtigt wurde

## Ergänzungen

### a. Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen in Bezug auf den Endpunkt *Mortalität*

Hinsichtlich des Endpunkts *Mortalität* folgt die Evidenzanalyse folgender klinischer Frage:

#### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) die Mortalität gemindert?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb:  $m < 13\text{g/dl}$ ,  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: mortality)*

#### *Evidenz*

Für den Endpunkt *Mortalität* wurden zwei Observationsstudien (Garcia-Erce 2009, Cladellas 2012), jedoch keine prospektiven randomisierten Studien identifiziert. In den beiden Observationsstudien wurden insgesamt 156 präoperativ anäme Patienten unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen untersucht (keine Darstellung im Forest-Plot, siehe Leitlinienreport). Zwar beschreibt die Untersuchung von Cladellas 2009 für die „In-Hospital Mortality“ eine signifikante Reduktion mit einer OR von 3,02 (1,13; 8,07) für die Therapie mit Erythropoietin und Eisen, aber mit Blick auf die 30-Tage Mortalität ist die signifikante Reduktion der Sterblichkeit nicht bestätigt worden (Garcia-Erce 2009). Die Qualität der Evidenz der beiden Observationsstudien für den Endpunkt *Mortalität* ist als sehr niedrig einzustufen, zudem fehlen Daten aus prospektiv-randomisierten Studien, so dass die Leitlinienkommission keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen für den Endpunkt *Mortalität* ausspricht.



Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
№ der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsis-tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Place-bo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Mortalität												
2	Beobach-tungsstudien	nicht schwer-wiegend <sup>b</sup>	schwerwie-gend	nicht schwer-wiegend	schwerwie-gend <sup>b</sup>	keine	9/156 (5,8 %)	14,5 %	OR 0,36 (0,16 bis 0,84)	70 weniger pro 1.000 (von 17 weniger bis 95 wenige	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	

**Tabelle 4:** Qualität der Evidenz für den Endpunkt „Mortalität“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

(b. Observational studies; no randomization, no blinding; Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,00$ ;  $\text{Chi}^2 = 0,12$ ,  $df = 1$  ( $P = 0,73$ );  $I^2 = 0$  % Test for overall effect:  $Z = 2,37$  ( $P = 0,02$ ))

Die Leitlinienkommission verweist in dieser Frage zudem auf die Empfehlung der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen in Bezug auf die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion*.

## b. Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zur Therapie mit Erythropoietin ohne Eisen

### Klinische Frage:

*Inwieweit wird bei anämien Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) im Vergleich zu einer Therapie mit Erythropoietin ohne Eisen der präoperative Hb-Wert angehoben, die Häufigkeit von perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert oder die Mortalität gesenkt?*

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb:  $m < 13\text{g/dl}$ ,  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin + i.v./oral Iron vs. Erythropoietin alone in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, transfusion, mortality)

Die analysierten Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin wurden immer mit einer oralen oder i. v. Gabe von Eisen kombiniert. Es wurde keine Evidenz identifiziert, die bei präoperativ anämien Patienten die Therapie mit Erythropoietin und Eisen mit einer Monotherapie Erythropoietin (ohne Eisen) verglichen haben (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Aufgrund der fehlenden Evidenz kann die Leitlinienkommission somit keine Empfehlung für eine Monotherapie mit Erythropoietin ohne Eisen geben.

## c. Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zur Therapie durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

### Klinische Frage:

*Inwieweit wird bei anämien Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) im Vergleich zu einer Therapie mit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Mortalität gesenkt?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative Erythropoietin + i.v./oral Iron vs. transfusion in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, mortality)*

Es wurde keine Evidenz gefunden, die bei präoperativ anämen Patienten eine Therapie mit Erythropoietin und Eisen mit einer Therapie durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten hinsichtlich der Endpunkte *Hb-Wert* und *Mortalität* untersucht haben (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport).

## 10.4. Therapie mit Folsäure/Vitamin B<sub>12</sub>

Die Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> folgt folgenden klinischen Fragestellungen:

### *Klinische Fragen:*

- a) *Inwieweit wird bei präoperativ anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff die Häufigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten durch die Behandlung der Anämie mit Eisen und Folsäure und/oder Vitamin B<sub>12</sub> im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie gemindert?*
- b) *Inwieweit unterscheidet sich die Häufigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unter der Therapie mit Eisen und Folsäure und/oder Vitamin B<sub>12</sub> im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Präoperativen Anämie (milde versus moderate Anämie)?*
- (a) *PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative i.v./oral Iron and folic acid and/or Vitamin B<sub>12</sub> vs. Placebo or no therapy in cardiac and non-cardiac surgery: transfusion)*
- (b) *PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative i.v./oral iron and folic acid and/or Vitamin B<sub>12</sub> in mild anemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/d) versus moderate anemia (Hb: m < 11g/dl, f < 10g/dl) in cardiac and non-cardiac surgery: transfusion)*

Es wurde keine Evidenz aus RCTs oder Observationsstudien gefunden, die bei präoperativ anämen Patienten eine Therapie mit Eisen und Vitamin B<sub>12</sub> und/oder Folsäure hinsichtlich des Endpunktes *Transfusion* untersucht haben. Dies gilt sowohl für die milde als auch moderate Präoperative Anämie (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport).

Dennoch empfiehlt die Leitlinienkommission im Sinne einer Expertenmeinung beim präoperativen Nachweis eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel die ursachengerechte Therapie mit Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure und, bei Nachweis eines zusätzlichen Eisenmangels, die Kombination mit oralem/i. v. Eisen.

## 10.5. Therapie der Präoperativen Anämie durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Die Evidenzanalyse und Bewertung einer symptomatischen Behandlung der Präoperativen Anämie durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten folgt diesen klinischen Fragestellungen. Dabei wurden die beiden Gruppen präoperativ anämer Patienten vor einem elektiven kardiochirurgischen und einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff getrennt voneinander untersucht:

### *Klinische Fragen:*

- a) *Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff die Mortalität durch die Behandlung der Anämie mittels Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie gesenkt?*
- b) *Inwieweit unterscheidet sich die Mortalität in Abhängigkeit von einem liberalen versus restriktiven Transfusionsregime von Erythrozytenkonzentraten in der Behandlung anämer Patienten vor einem kardiochirurgischen oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff?*

Die strukturierte Literaturrecherche identifizierte keine Evidenz, die bei präoperativ anämen Patienten eine Therapie durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu Placebo oder keiner Transfusion, weder grundsätzlich noch in einem liberalen oder restriktiven Transfusionsregime, hinsichtlich des Endpunktes *Mortalität* untersucht haben (Ergebnisse im Leitlinienreport). Die fehlende Evidenz betrifft sowohl anäme Patienten vor einem elektiven kardiochirurgischen als auch nicht-kardiochirurgischen Eingriff. Die Leitlinienkommission kann aufgrund der fehlenden Evidenz keine Empfehlung für oder gegen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur symptomatischen Behandlung der präoperativen Anämie geben. Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle aber auf eine ursachengerechte Therapie der Präoperativen Anämie.

## 10.6. Maschinelle Autotransfusion

Im Rahmen der Entwicklung der PICO-Fragen wurde folgende Fragestellung in der Therapie der Präoperativen Anämie seitens der Leitlinienkommission als wichtig für den Patienten und Behandler eingestuft:

### *Klinische Fragen:*

*Inwieweit wird bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff die Mortalität durch die Behandlung der Anämie mittels intraoperativer maschineller Autotransfusion („Cell-Saver“) im Vergleich zu keiner Therapie reduziert?*

Es wurde keine Evidenz gefunden, die bei präoperativ anämen Patienten eine intraoperative Transfusion durch die maschinelle Autotransfusion im Vergleich zu keiner maschinellen Autotransfusion hinsichtlich des Endpunktes *Mortalität* untersucht haben (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Die fehlende Evidenz betrifft sowohl anäme Patienten vor einem elektiven kardiochirurgischen als auch nicht-kardiochirurgischen Eingriff. Die Leitlinienkommission kann aufgrund der fehlenden Evidenz keine Empfehlung für oder gegen die maschinelle Autotransfusion zur symptomatischen Behandlung der präoperativen Anämie geben. Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auf die Notwendigkeit einer Ursachendiagnostik und der ursachengerechten Therapie der Präoperativen Anämie.

## 10.7. Literatur

- (1) Ng O., Keeler BD., Simpson A. et al. (2015): Iron therapy for pre-operative anaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD011588
- (2) Bortolap W.A.A., Stellingwerf M.E., Moolla Z. et al. (2015): Iron therapy for the treatment of preoperative anaemia in patients with colorectal carcinoma: a systematic review. Colorectal Disease. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 17, 1044–1054
- (3) American Society of Anesthesiologists (2015): Practice Guideline for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology, 122:241–00
- (4) Kotze A., Harris A., Baker C. et al. (2015): British Committee for Standards in Hematology Guidelines on the Identification and management of Pre-Operative Anaemia. British Journal of Haematology 171, 322–331
- (5) Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M. et al. (2017): International consensus statement on the peri-operative management of anemia and iron deficiency. Anaesthesia 72, 233–247
- (6) Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afsahari A. et al. (2017): Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 34, 332–395
- (7) Padhi S., Glen J., Pordes B.A.J. et al. (2015): Management of anaemia in chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 350:h2258

## 11. Therapie von Subgruppen

Nach der eingeschränkten Risikobemessung (Kapitel 8.2.3.) der Präoperativen Anämie vor **elektiven nicht-kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriffen** in Abhängigkeit des Geschlechts und des Alters (> 65 Jahre) ist auch die Evidenzlage hinsichtlich der Therapie einer präoperativen Anämie in diesen Subgruppen in Bezug auf die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* begrenzt.

### 11.1. Therapieempfehlungen bei Frauen

#### 11.1.1. Therapie mit Eisen

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine Studien in Bezug auf die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* identifiziert, deren präoperativ anäme Studienpopulation ausschließlich weiblichen Geschlechtes war oder geschlechtsspezifische Unterschiede als primäre oder sekundäre Endpunkte der Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen definiert haben. Somit folgt die Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen bei Frauen den Empfehlungen der geschlechtsunabhängigen Therapie mit Eisen (Abschnitt 10.2.).

#### 11.1.2. Therapie mit Erythropoietin und Eisen

Die Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie folgt dieser klinischen Fragestellung:

##### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei präoperativ anämen Patientinnen vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert?*

*(PICO: Adult patients (f) and preoperative anaemia (Hb  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin, allogenic blood transfusion)*

##### *Evidenz*

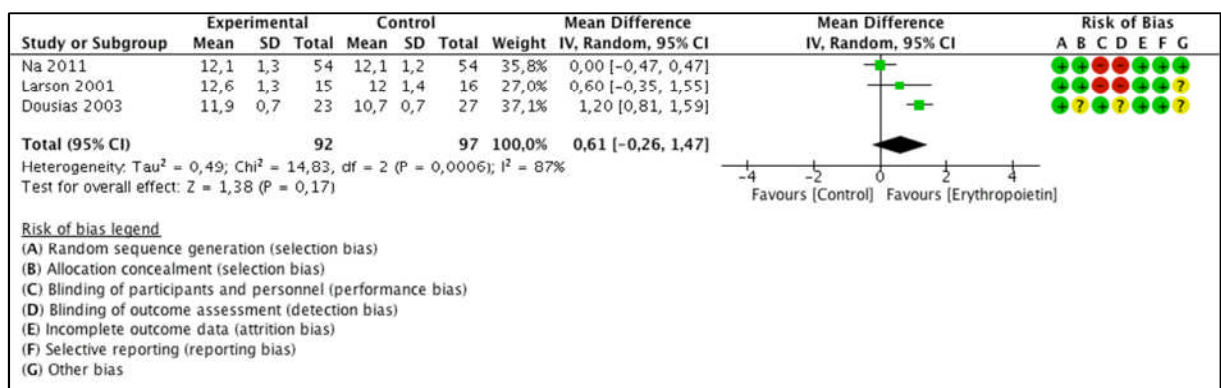
Insgesamt wurden für den Endpunkt *Hb-Wert* 3 RCTs und 1 Beobachtungsstudie und für den Endpunkt *Transfusion* 2 RCTs (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 5).

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
№ der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsis-tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Place-bo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hämoglobin – nur Frauen												
3	randomisierte klinische Studien	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend <sup>f</sup>	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine	92	97	-	MD 0,61 mehr (0,26 weniger bis 1,47 mehr)	⊕⊕⊕⊖ NIEDRIG	wichtig
1	Beobach-tungsstudien	schwerwie-gend	nicht schwer-wiegend <sup>b</sup>	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine		-	-	-	⊕⊕⊕⊖ SEHR NIEDRIG	wichtig
Transfusion – nur Frauen												
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine	11/77 (14.3 %)	34/ 81 (42.0 %)	OR 0.21 (0.09 bis 0.47)	288 weniger pro 1000 (von 166 weniger bis 359 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	wichtig

**Tabelle 5:** Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen bei Frauen  
(b. Observational studies; no randomization, no blinding; f. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0,49$ ;  $\chi^2 = 14,83$ ,  $df = 2$  ( $P = 0,0006$ );  $I^2 = 87\%$  Test for overall effect:  $Z = 1,38$  ( $P = 0,17$ ))

Für die Bemessung des klinischen Effekts in der Forest-Plot-Analyse wurden nur die prospektiv randomisierten Studien (RCT) eingeschlossen, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o.g. PICO-Fragen erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämen Patienten, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Metaanalysen und systematische Reviews wurden auf der Ebene der untersuchten Einzelstudien entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage in die Analyse und Auswertung aufgenommen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Die Qualität der Evidenz der RCTs für den Endpunkt *Hb-Wert* ist als niedrig, für den Endpunkt *Transfusion* als hoch einzuschätzen (Tabelle 5)



**Abbildung 17:** Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Hb-Wert“, inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen bei Frauen

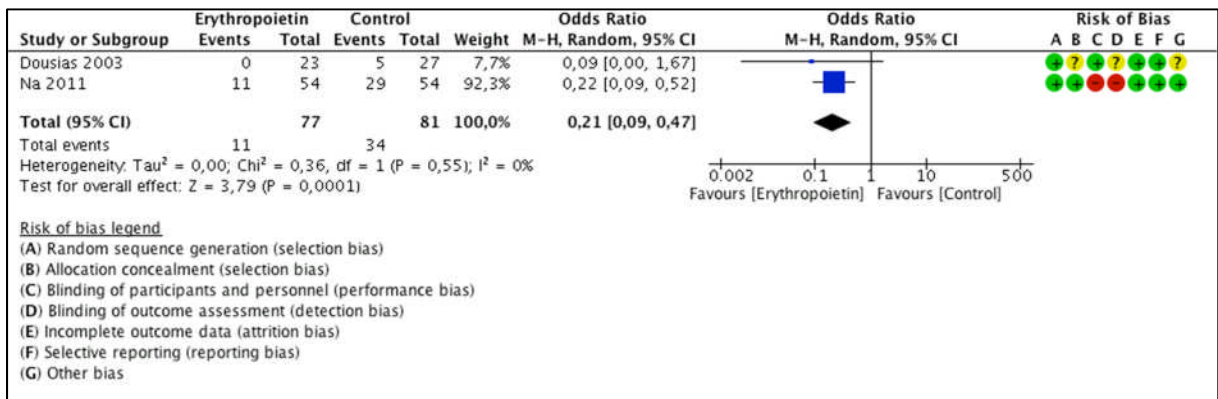


Abbildung 18: Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Transfusion“, inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen bei Frauen.

Insgesamt wurden für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* 3 Studien identifiziert. Aufgrund fehlender Daten zur Interventions- und Vergleichsgruppe wurden für den Endpunkt *Hb-Wert* nur 3 Studien (Na 2011, Dousias 2003, Larson 2001) und für den Endpunkt *Transfusion* nur 2 Studien in die Analyse nicht kardiochirurgischer Patientinnen mit Präoperativer Anämie aufgenommen (Na 2011, Dousias 2003). Für die Anhebung des *Hb-Werts* als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie bei Frauen wurde in den RCTs eine MD von 0,61 [–0,26;1,47] (Abbildung 18) zugunsten einer Steigerung des Hb-Wertes um 0,61 g/dl unter der Therapie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ermittelt. Dieser Effekt war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,17$ ).

Für die *Transfusion* als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie bei Frauen wurde auf Basis von 2 RCTs eine OR von 0,21 [0,09;0,47] (Abbildung 19) zugunsten einer Therapie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ermittelt. Dies bedeutet, dass die Chance als Frau mit einer präoperativen Anämie unter der Behandlung Erythropoietin und Eisen transfundiert zu werden 0,21-mal so hoch – und somit niedriger – (Reduktion der Transfusionswahrscheinlichkeit um 79 %) ist als bei einer Präoperativen Anämie ohne eine Behandlung mit Erythropoietin und Eisen. Dieser Effekt war signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Die Analyse des Endpunkts *Hb-Wert* berücksichtigte 97 Patientinnen, deren Studien entweder im Bereich der Gynäkologie (Larson 2001, Dousias 2003) durchgeführt wurden oder eine geschlechtsspezifische Trennung der Studie, die in der Orthopädie durchgeführt worden war, vorgenommen wurde (Na 2011). Ein signifikanter Effekt für einen Anstieg des Hb-Wertes durch die Behandlung einer Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen wurde bei den eingeschlossenen Patientinnen nicht gemessen.

Methodisch ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu beachten, dass keine der Studien hinsichtlich ihrer Endpunkte und der Fallzahlplanung für die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Behandlung mit Erythropoietin und Eisen konzipiert war. Die Ergebnisse entsprechen nur bedingt denen der Evidenzanalyse der geschlechtsunabhängigen Therapie einer Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.), in der die auch in diese Subgruppenanalyse eingegangen Studien bereits beschrieben wurden. So ist der Effekt hinsichtlich einer Erhöhung des Hb-Wertes in der Subgruppe „Frauen“ aufgrund der limitierten Anzahl an Studien bzw. Fallzahlen an Patientinnen nicht signifikant, bestätigt hingegen die Subgruppenanalyse für Frauen in Bezug auf die Reduktion der Transfusion allogener Erythrozytenkonzentraten einen signifikanten Effekt bei gleichzeitig hoher Qualität der Evidenz.

Für den Endpunkt *Transfusion* wurden 81 Patientinnen untersucht. In beiden Studien wurden signifikante Effekte im Sinne einer verminderten Transfusion unter der Therapie der Präoperativen

Anämie mit Erythropoietin und Eisen bei Frauen beschrieben. Dieses Ergebnis entspricht den signifikanten Ergebnissen der Evidenzanalyse der geschlechtsunabhängigen Therapie einer Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.), in der diese Studien bereits beschrieben wurden.

## Empfehlung

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/iv), Subgruppe Frauen	
Klinische Frage, PICO	Klinische Frage: Inwieweit wird bei präoperativ anämen Patientinnen vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (intravenös oder oral) der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert? (PICO: Adult patients (f) and preoperative anaemia (Hb f < 12g/dl): Preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo in <b>cardiac and non-cardiac surgery</b> : hemoglobin, allogenic blood transfusion)
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: <b>B</b> schwach	Bei niedriger Fallzahl an Patientinnen zeigt das Ergebnis der Analyse für den Endpunkt <i>Hb-Wert</i> keinen, für den Endpunkt <i>Transfusion</i> einen signifikanten Effekt für die Gabe von Erythropoietin und oralem/i. v. Eisen bei präoperativ anämen Frauen. Die Leitlinienkommission schlägt unter dem Vorbehalt einer präoperativen Anämiediagnostik und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die ursachengerechte präoperative Therapie mit Erythropoietin und oralem/i.v. Eisen vor.
Ergänzende Experteneinschätzung	Die Anämiediagnostik sollte präoperativ rechtzeitig veranlasst werden. Bei nachgewiesenem Eisenmangel sollte primär die Therapie mit Eisen begonnen werden. Bei einer Anämie chronischer Erkrankung (ACD) oder bei einer renalen Anämie (Erythropoietin Mangel) wird die Behandlung mit Erythropoietin allein oder, bei zusätzlichem Eisenmangel, in Verbindung mit Eisen empfohlen. Bitte beachten Sie hierzu das Kapitel Therapieplanung der Leitlinie.
GRADE	⊗⊗⊖⊖ niedrig (Endpunkt <i>Hb-Wert</i> ) ⊗⊗⊗⊗ hoch (Endpunkt <i>Transfusion</i> )
Konsens	stark (einstimmig)
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12).</li> <li>Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache z. B. Niereninsuffizienz durchgeführt.</li> <li>Die analysierten Studien wurden sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Eisen durchgeführt, lassen aber bisher keine Aussage über eine mögliche Überlegenheit eines der beiden Substitutionsverfahren zu.</li> <li>Die Leitlinienkommission weist auf die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patienten relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen. (siehe Kapitel 12).</li> </ul>



## *Begründung der Empfehlung auf Basis der Evidenz*

Die Leitlinienkommission folgt in den Empfehlungen für Frauen den Empfehlungen der geschlechtsunabhängigen Analyse (Abschnitt 10.3) und hat sich in der Therapie der präoperativen Anämie unter Vorbehalt für eine Empfehlung zu Gunsten der Behandlung mit Erythropoietin und oralem/intravenösem Eisen vor elektiven Operationen unabhängig vom Geschlecht ausgesprochen. Sie hegt somit das Vertrauen in den Effekt (Effektschätzer) der Behandlung aus der geschlechtsunabhängigen Untersuchung (Abschnitt 10.3). Da es sich bei der Behandlung mit Erythropoietin in Kombination mit einer begleitenden Eisensubstitution bei Frauen um eine Kernfrage der Behandlung der präoperativen Anämie handelt, wurde diese bereits bei der Abstimmung der PICO-Fragen seitens der Leitlinienkommission als „kritisch“ eingestuft. Somit schätzt die Leitlinienkommission den Nutzen der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit oralem/i. v. Eisen als wichtig für Patientinnen und klinischen Anwender, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie) ein. Allerdings sind, trotz moderater Qualität der Evidenz, in der Subgruppenanalyse, bedingt durch die wenigen Studien und somit geringen Fallzahlen, die Effekte in der Behandlung präoperativ anämischer Patientinnen mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen nur für die Reduktion der Transfusionshäufigkeit nachweisbar. Eine Anhebung des Hb-Wertes ließ sich nur tendenziell, nicht aber signifikant, in den analysierten Studien mit niedriger Qualität der Evidenz nachweisen. Dem Unterschied in der Qualität der Evidenz für die Endpunkte *Transfusion* und *Hb-Wert* wurde durch eine „Empfehlung“ nach GRADE bzw. Empfehlungsgrad B nach Oxford Centre of Evidence based Medicine Rechnung getragen, aus denen sich die genannten Formulierungen einer Empfehlung ableiten (siehe Methodik). Die Leitlinienkommission verweist hierbei auf die Begründung der Empfehlungen der geschlechtsunabhängigen Analyse (Abschnitt 10.3).

## 11.2. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten

Die Definition des „älteren Patienten“ ist bisher nicht eindeutig definiert (1). In der Wahl der Altersdefinition für „ältere Patienten“ folgt die Leitlinienkommission den Definitionen der Studien zur Behandlung der „Präoperativen Anämie“ ab einem Alter > 65 Jahre, die außer dem Alter keine weiteren Bedingungen wie z. B. Gebrechlichkeit („frailty“) an die Population präoperativ anämischer Patienten gestellt haben. Die Altersgrenze von > 65 Jahre entspricht einer häufig angewendeten Grenze in der Literatur auch außerhalb einer Präoperativen Anämie (1, 2).

### 11.2.1. Therapie mit Eisen

Die Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie folgt dieser klinischen Fragestellung:

#### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei präoperativ anämischen Patienten > 65 Jahre vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Eisen (i. v. oder oral) der präoperative Hb-Wert angehoben oder Häufigkeit von perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl) > 65 years: Preoperative iron vs. no iron/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)*

## Evidenz

Insgesamt wurden für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* je 2 Beobachtungsstudien (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport, keine Darstellung im Forest-Plot) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 6).

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
№ der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsis-tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion - Patienten älter als 65												
2	Beobach-tungsstudien	schwerwie-gend <sup>a</sup>	sehr schwer-wiegend <sup>f</sup>	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend <sup>f</sup>	keine	17/37 (45.9 %)	52/96 (54.2 %)	OR 0.58 (0.15 bis 2.26)	135 weniger pro 1000 (von 186 mehr bis 391 weniger)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	
Hämoglobin - Patienten älter als 65												
2	Beobach-tungsstudien	schwerwie-gend <sup>c</sup>	sehr schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend <sup>a</sup>	keine	20	57	-	MD 0 (0.71 weniger bis 0.,71 mehr)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	

**Tabelle 6:** Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen bei Patienten  $\geq 65$  Jahre  
(c. no blinding no randomization; f. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,44$ ;  $\text{Chi}^2 = 1,86$ ,  $df = 1$  ( $P = 0,17$ );  $I^2 = 46\%$  Test for overall effect:  $Z = 0,78$  ( $P = 0,44$ ); g. not applicable)

Es konnten keine prospektiv randomisierten Studien (RCT) identifiziert werden, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o.g. PICO-Fragen erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patienten  $\leq 65$  Jahre, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Sowohl die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Die Qualität der Evidenz der Observationsstudien für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* wurden als sehr niedrig eingestuft (Tabelle 6). Für den Endpunkt *Hb-Wert* zeigte in einer Studie an unfallchirurgischen Patienten älter als 65 Jahre (Cuenca 2005) keinen signifikanten Anstieg des präoperativen Hb-Wertes nach einer Therapie mit intravenösem Eisen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde aber eine signifikante Minderung der Transfusionsrate beschrieben. Dieser Effekt war aber zuvor in einer Untersuchung an unfallchirurgischen Patienten derselben Arbeitsgruppe nicht nachweisbar (Cuenca 2004). Keine der beiden Studien war hinsichtlich ihrer Endpunkte und der Fallzahlplanung für die Analyse altersspezifischer Unterschiede in der Behandlung mit Eisen konzipiert. Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auf die Evidenzanalyse und die offene Empfehlung der altersunabhängigen Therapie einer Präoperativen Anämie mit Eisen (Abschnitt 10.2.).

### 11.2.2. Therapie mit Erythropoietin und Eisen

Die systematische Literaturrecherche konnten weder in Bezug auf den Endpunkt *Hb-Wert* noch auf den Endpunkt *Transfusion* Studien identifizieren, deren präoperativ anämische Studienpopulation ausschließlich  $> 65$  Jahre alt war oder die altersspezifischen Unterschiede als primären oder sekundären Endpunkt in einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen defi-

niert haben. Somit folgt die Therapie der Präoperativen Anämie Erythropoietin und Eisen bei Patienten > 65 Jahre den Empfehlungen der altersunabhängigen Therapie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.).

### 11.3. Literatur

- (1) Orimo H., Ito H., Suzuki T. et al. (2006): Reviewing the definition of „elderly“. *Geriatr Gerontol Int* 6:149–158
- (2) European Parliamentary Research Service (2014): Older people in Europe, EU policies and programmes. Members´ Research Service 140811REV1:1–8

## 12. Applikationsformen, Dosierungen, Behandlungsdauer, Komplikationen

### 12.1. Intravenöse versus orale Eisenapplikation

In den Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen allein und Erythropoietin in Kombination mit Eisen wurde Eisen entweder oral oder intravenös appliziert. Die Analyse der Effektivität einer intravenösen versus oralen Eisensubstitution in der Behandlung präoperativ anämer Patienten folgt dabei dieser klinischen Fragestellung:

#### *Klinische Frage:*

*Inwieweit wird bei präoperativ anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht kardio-chirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit einer oralen Substitution von Eisen im Vergleich zu einer intravenösen Substitution der präoperative Hb-Wert angehoben oder Häufigkeit von perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gesenkt?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia due to iron deficiency (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative oral iron vs. i.v. iron in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)*

#### *Evidenz*

Insgesamt wurde für den Endpunkt *Hb-Wert* 1 RCT (Beschreibung der strukturierten Literatursuche und der Studie im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen werden, für den Endpunkt *Transfusion* fand sich keine Untersuchung (Tabelle 7).

Qualitätsbeurteilung							Nz der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
Nz der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsis-tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Place-bo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Hämoglobin												
1	randomisierte klinische Studien	nicht schwer-wiegend <sup>h</sup>	sehr schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend <sup>i</sup>	keine	30	26	-	MD 0.3 <b>weniger</b> (0.9 weniger bis 0.3 mehr)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch

**Tabelle 7:** *Qualität der Evidenz für den Endpunkt „Hb-Wert“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit intravenös oder oral verabreichtem Eisen*  
*(h. blinding unclear; i. Participants who had > / = 80 % compliance were included in the analysis for efficacy. However, to analyze safety, we included all the patients who underwent 1 or more administration of drugs, coupled with follow-up)*

Es wurden nur die prospektiv randomisierten Studien (RCT) eingeschlossen, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o.g. PICO-Fragen entsprachen. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämen Patienten, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin und Eisen in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende und- transfusion ausgeschlossen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Die Qualität der Evidenz der RCT für den Endpunkte *Hb-Wert* wurde als sehr niedrig eingestuft (Tabelle 7).

In der randomisierten Studie (Kim 2009) bei insgesamt 76 Patienten mit präoperativer Eisenmangelanämie stiegen im Mittel die Hb- und Ferritin-Werte in der Gruppe mit einer intravenösen Eisen-Sucrose Gabe signifikant an (i. v. 3 g/dl versus oral 0,8 g/dl und 149,7 versus 3,8 µg/l). Dabei wurden keine Unverträglichkeiten oder Nebenwirkung in eine der beiden Gruppen beschrieben. Die Qualität der Evidenz dieser RCT für den Endpunkt *Hb-Wert* wurde als sehr niedrig eingestuft (Tabelle 7).

### *Empfehlung*

Auf der Basis dieser Untersuchung mit niedriger Fallzahl und sehr niedriger Qualität der Evidenz für den Endpunkt *Hb-Wert* und fehlenden Daten für den Endpunkt *Transfusion* gibt die Leitlinienkommission keine gesonderte Empfehlung in Hinsicht auf den Effektivitätsvergleich zwischen einer oralen versus intravenösen Eisen-Substitution des Eisens bei präoperativ anämischen Patienten ab. Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen zu Eisen unabhängig von der Darreichungsform (Abschnitt 10.2.).

Die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ empfiehlt primär eine orale Eisen-(II)-Substitution über 3 Monate bei manifestem Eisenmangel und verweist bei schweren, nicht behandelbaren Resorptionsstörungen oder Unverträglichkeit von zwei oralen Eisenpräparaten auf die intravenöse Gabe mit schnellerem Hb-Wert Anstieg als bei oraler Gabe (1).

Die orale Eisensubstitution wird jedoch aufgrund gastrointestinaler Beschwerden bei einem Teil der Patienten nur bedingt toleriert und die Resorption des Eisens, z. B. durch nicht sachgerechte Einnahme mit und nicht vor der Nahrungsaufnahme oder in Kombination mit alkalisierenden Substanzen (Kaffee, Milch, ...), erschwert (2, 3).

Werden orale Präparate nicht toleriert oder liegt eine enterale Eisenresorptionsstörung vor, kann eine i. v. Eisensubstitution indiziert sein. Bei der intravenösen Gabe, insbesondere von Eisendextran, sollte stets auf eine anaphylaktische Reaktion geachtet werden (2). Neuere Präparate wie z. B. Eisencarboxymaltose haben vermutlich ein geringeres anaphylaktisches Potential (1), sollten aber dennoch langsam intravenös, z. B. als Kurzinfusion, verabreicht werden (siehe Fachinformation der Präparate). Insbesondere bei der ersten intravenösen Eisen-Gabe empfehlen wir, dass die Patienten über 30 min kardiopulmonal am Monitor überwacht werden und unter klinischen Bedingungen stets die Möglichkeit zur Behandlung schwerer Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zur kardiopulmonalen Reanimation bestehen (2, 4).

## 12.2. Dosierung, „Hochdosis“ versus „Niedrigdosis“ Therapie und Behandlungsdauer in der Therapie mit Erythropoietin und Eisen

In den Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen kommen verschiedene Dosierungen in unterschiedlichen Behandlungszeiträumen zur Anwendung. Ziel der Leitlinienkommission war es im Rahmen der PICO-Abstimmung einen evidenzbasierten „Dosierungskorridor“ in Ergänzung zu den grundsätzlichen Dosierungsempfehlungen der einzelnen Erythropoietinpräparate entsprechend ihrer Fachinformation zu identifizieren. Hierzu wurden alle Studien analysiert, die im Rahmen der Behandlung präoperativ anämischer Patienten mit Erythropoie-

tin und Eisen eine „Hochdosis“ Therapie, z. B. 40.000 E Erythropoietin 3 – 4 x pro Woche, mit einer „Niedrigdosis“ Therapie, z. B. 40.000 E Erythropoietin 1 – 2 x pro Woche oder grundsätzlich 2 verschiedene Dosierungen von Erythropoietin in der Behandlung der Präoperativen Anämie direkt mit einander verglichen haben.

## Klinische Frage:

Inwieweit wird bei präoperativ anämischen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht-kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit einer „hoch“ dosierten Substitution von Erythropoietin (z. B. 40.000 E 3 – 4 x pro Woche) und Eisen im Vergleich zu einer „niedrig“ dosierten Substitution von Erythropoietin (z. B. 40.000 E 1 – 2 x pro Woche) und Eisen der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit perioperativer Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten gesenkt?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb:  $m < 13\text{g/dl}$ ,  $f < 12\text{g/dl}$ ): Preoperative Erythropoietin 2x (a 40.000) and iron vs. Erythropoietin 4x (a 40.000) in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)

## Evidenz

Insgesamt wurden für die beiden Endpunkt *Hb-Wert* und *Transfusion* je 4 RCTs und zusätzlich für den Endpunkt *Hb-Wert* 2 Beobachtungsstudien (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 8).

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig-keit
№ der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsis-tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion												
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht schwer-wiegend	schwerwie-gend <sup>d</sup>	keine	70/187 (37.4 %)	101/226 (44.7 %)	OR 0.44 (0.18 bis 1.06)	185 weniger pro 1000 (von 14 mehr bis 320 weniger)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT	wichtig
2	Beobach-tungsstudie	sehr schwer-wiegend <sup>b</sup>	sehr schwer-wiegend <sup>d</sup>	schwerwie-gend <sup>d</sup>	schwerwie-gend <sup>d</sup>	keine	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ SEHR NIEDRIG	wichtig
Hämoglobin												
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwer-wiegend	schwerwie-gend <sup>k</sup>	schwerwie-gend	schwerwie-gend <sup>k</sup>	keine	193	231	-	MD 0.21 mehr (0.73 weniger bis 1.14 mehr)	⊕⊕⊕⊖ SEHR NIEDRIG	wichtig

Tabelle 8:

Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit „niedrig“ dosiertem versus „hoch“ dosiertem Erythropoietin und Eisen.

(b. Observational studies; no randomization, no blinding; j. Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable; k. Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,47$ ;  $\text{Chi}^2 = 21,82$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P < 0.0001$ );  $I^2 = 91\%$  Test for overall effect:  $Z = 0,43$  ( $P = 0,67$ ))

Es wurden die prospektiv-randomisierten Studien (RCT) eingeschlossen, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o.g. PICO-Fragen erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patienten, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder –transfusion ausgeschlossen. Metaanalysen und systematische Reviews wurden auf der Ebene der untersuchten Einzelstudien entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage in die Analyse und Aus-

wertung aufgenommen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Die Qualität der Evidenz der RCTs für die Endpunkte *Hb-Wert* wird der Risk-of-Bias-Bewertung folgend als niedrig, für den Endpunkt *Transfusion* als moderat eingestuft (Tabelle 8).

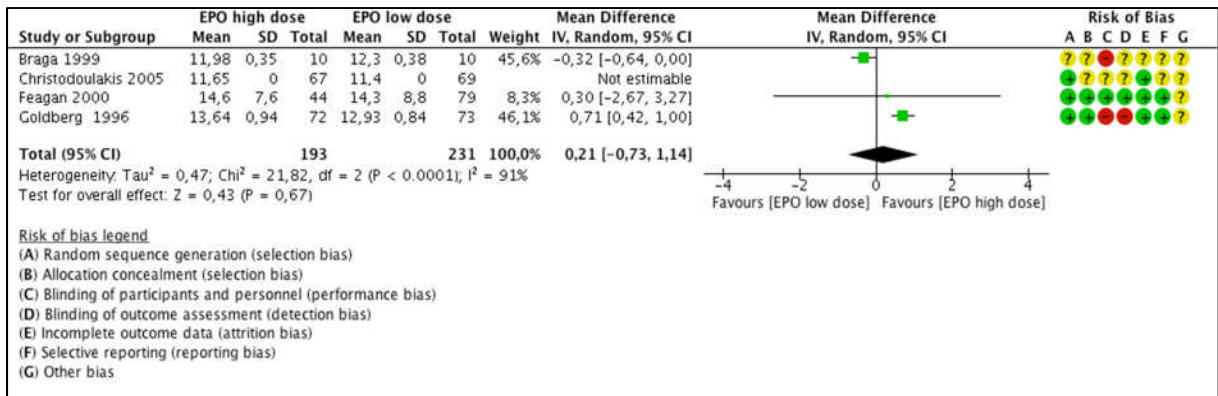


Abbildung 20: Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Hb-Wert“ inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich einer „Niedrigdosis“- zu einer „Hochdosis“-Therapie.

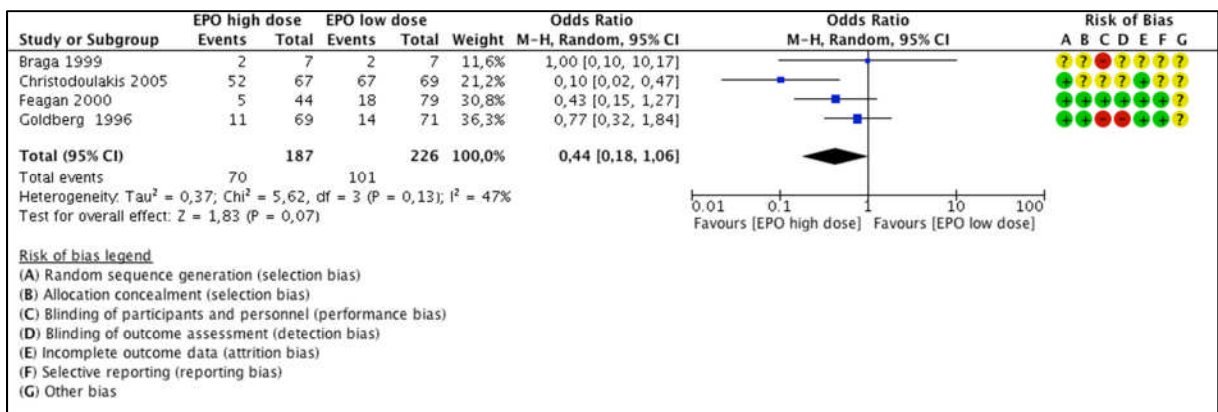


Abbildung 21: Forest-Plot der eingeschlossenen RCT, Endpunkt „Transfusion“ inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich einer „Niedrigdosis“- zu einer „Hochdosis“-Therapie.

Für die Anhebung des *Hb-Werts* als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie wurde in den RCTs eine Mittlere Differenz (MD) von 0,21 [-0,73;1,14] (Abbildung 20) im Sinne einer Steigerung des Hb-Wertes um 0,21 g/dl unter einer „Hochdosis“-Therapie mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu einer „Niedrigdosis“-Therapie ermittelt. Dieser Effekt war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,67$ ).

Für die *Transfusion von Erythrozytenkonzentraten* als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie ließ sich auf Basis von RCTs eine OR von 0,44 [0,18;1,06] (Abbildung 21) zugunsten einer Therapie mit Erythropoietin und Eisen als „Hochdosis“-Therapie im Vergleich einer „Niedrigdosis“-Therapie ermitteln. Dieser Effekt war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,07$ ).

Für den Endpunkt *Hb-Wert* konnten 231 Patienten, für den Endpunkt *Transfusion* 226 Patienten analysiert werden, wobei die Studien entweder im Bereich der Allgemeinchirurgie (Braga 1999, Christodoulakis 2005) oder in der Orthopädie (Goldberg 1996, Feagan 2000) durchgeführt wurden. Alle vier Studien hatten beide Endpunkte untersucht und verwendeten 300 E/kg täglich

(4500 IE kumulativ, Goldberg 1996), 300 E/kg täglich (Christodoulakis 2005), 40.000 E wöchentlich (Feagan 2000) und 4x 100 E/kg (Braga 1999) als „Hochdosis“- im Vergleich zu 4 x 50E/kg (Braga 1999), 150 E/kg täglich (Christodoulakis 2005), 20.000 E wöchentlich (Feagan 2000) oder 600 E/Kg wöchentlich (2400 IE kumulativ, Goldberg 1996) als „Niedrigdosis“-Therapie.

Grundsätzlich sind die Studienergebnisse heterogen in Bezug auf die Ergebnisse, Dosierungen und Behandlungszeiträume der Dosierungsschemata und basieren auf wenigen Studien mit niedriger Fallzahl. Werden für 400 E/kg über 4 Tage im Vergleich zu 200 E/kg über 4 Tage (Braga 1999) signifikante Effekte hinsichtlich des Hb-Wertes unter der höheren Dosierung beobachtet, bleiben signifikante Effekte in Bezug auf den Endpunkt *Transfusion* in dieser Studie aus. Umgekehrt wurde für 300 E/kg täglich über 12 Tage im Vergleich zu 150 E/kg täglich über 12 Tage eine signifikant reduzierte Gabe von allogenen Bluttransfusionen gemessen, jedoch spiegelte sich die höherdosierte Therapie nicht in signifikant höheren Hb-Werten wieder (Christodoulakis 2005). Im Vergleich der – Applikation von 300 E/kg täglich über 12 Tage (Kumulativedosis 4.500 E) gegenüber einer Gabe von 600 E/kg wöchentlich über 3 Wochen (Kumulativedosis von 2.400 E) (Goldberg 1996) war kein signifikanter Effekt in Bezug auf eine verminderte Transfusionsrate messbar, jedoch ein signifikanter Anstieg des Hb-Wertes zugunsten der wöchentlichen Gabe des Erythropoietins, welches die „Niedrigdosis“-Therapie darstellte. In allen Studien wurden zusätzlich unterschiedliche Dosierungen der begleitenden Eisentherapie verwendet.

### *Empfehlung*

Für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* gibt die Leitlinienkommission für die Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen in Form einer „Hochdosis“- oder „Niedrigdosis“-Therapie vor einem elektiven operativen Eingriff folgende Empfehlung:



Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/iv): „Hochdosis“-Therapie versus „Niedrigdosis“-Therapie	
Klinische Frage, PICO	Inwieweit wird bei präoperativ anämien Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit einer „hoch“ dosierten Substitution von Erythropoietin (z. B. 40.000 E 3 – 4 x pro Woche) im Vergleich zu einer „niedrig“ dosierten Substitution von Erythropoietin z. B. (40.000 E 1 – 2 x pro Woche) jeweils kombiniert mit Eisen der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gesenkt? (PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative Erythropoietin 2x (a 40.000) and iron vs. Erythropoietin 4x (a 40.000) in cardiac and non- cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: 0 offen	Bei Patienten mit einer präoperativen Anämie <b>kann</b> die Leitlinienkommission unabhängig von der Art des elektiven Eingriffs (kardiochirurgisch oder nicht-kardiochirurgisch) keine Empfehlung für oder gegen eine „Hochdosis“ Behandlung mit Erythropoietin und oralem/ iv Eisen im Vergleich zu einer „Niedrigdosis“ Behandlung <b>geben</b> .
Ergänzende Experteneinschätzung	keine
GRADE	⊗⊗⊗⊗ <b>sehr</b> niedrig für Endpunkt <i>Hb-Wert</i> (RCTs) ⊗⊗⊗⊗ moderat Endpunkt <i>Transfusion</i> (RCTs)
Konsens	stark (einstimmig)
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12).</li> <li>• Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache z. B. Niereninsuffizienz durchgeführt.</li> <li>• Die analysierten Studien wurden sowohl mit oralem als auch mit intravenösem Eisen durchgeführt, lassen aber bisher keine Aussage über eine mögliche Überlegenheit eines der beiden Substitutionsverfahren zu.</li> <li>• Die Leitlinienkommission weist auf die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patienten relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen. (siehe Kapitel 12).</li> </ul>

### Begründung der Empfehlung auf Basis der Evidenz

Auf der Basis weniger Untersuchungen bei niedriger Fallzahl, hoher Heterogenität der Studien und insgesamt sehr niedriger bis moderater Qualität der Evidenz für die Endpunkte *Hb-Wert* und *Transfusion* kann die Leitlinienkommission keine gesonderte evidenzbasierte Empfehlung nach GRADE für oder gegen eine „Hochdosis“- oder „Niedrigdosis“-Therapie mit Erythropoietin und Eisen geben. Die Leitlinienkommission hegt somit kein Vertrauen in den Effekt (Effektschätzer) der

„Hochdosis“-Behandlung, der in Bezug auf beide Endpunkte in einem Dosisvergleich nicht signifikant überlegen war.

Da es sich bei den Dosierungen des Erythropoietins um eine Kernfrage der Behandlung der präoperativen Anämie handelt, wurde diese bei der Abstimmung der PICO-Fragen seitens der Leitlinienkommission als „kritisch“ eingestuft. Die Leitlinienkommission schätzt den Nutzen der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit oralem/i. v. Eisen als wichtig für den Patienten und klinischen Anwender, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie), ein und gibt folgend eine gesonderte Expertenempfehlung bezüglich der Dosierung von Erythropoietin heraus. Dem Unterschied in der Qualität der Evidenz für die Endpunkte *Transfusion* und *Hb-Wert* auf der Basis weniger Studien wurde durch eine Empfehlung nach GRADE mit einem Empfehlungsgrad 0 (offene Empfehlung) nach Oxford Centre of Evidence based Medicine Rechnung getragen, aus denen sich die genannten Formulierungen einer Empfehlung ableiten (siehe Methodik). Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen zur Therapie mit Erythropoietin und Eisen unabhängig von der Dosierung (Abschnitt 10.3.).

### *Expertenempfehlung zur Dosierung und Behandlungsdauer*

In der Evidenzanalyse zur Behandlung der Präoperativen und Eisen wurden in den analysierten RCTs (Abschnitt 10.3.) verschiedene Studiendosierungen verwendet (Tabelle 9).

Studie	EPO	Dosierung	Dauer	+ Eisen
Na 2011	r-HuEPO-b	3000 IU s.c.	während OP + post op.	200 mg Eisensaccharat iv
Yoo 2011	r-HuEPO-a	500 IU/kg BW i. v.	1 d präop.	200 mg Eisensaccharat iv
Kosmadakis 2003	r-HuEPO-a	300 IU/kg BW/ s.c.	7 d vor OP+ post op.	100 mg Eisensaccharat iv/d über 7 d prä op.
Cladellas 2012	r-HuEPO-b	500 IU/kg BW s.c.	1 x pro W über 4 W	200 mg Eisensaccharat iv/d
Garcia-E. 2009	r-HuEPO-a	40 000 IU s.c.	bei stationärer Aufnahme	3 x200 mg Eisensaccharat iv/d über 48 h prä op.
Enko 2013	r-HuEPO-a	40 000 IU s.c.	Hb abhängig	200 mg Eisensaccharat iv/d
Christodoulakis 2005	r-HuEPO-a	150 IU/ kg BW s.c.	10 d prä op.	200 mg Eisensaccharat oral/d
Dousias 2003	r-HuEPO-a	600 IU/kg BW s.c.	1 x pro W über 3 W	200 mg Eisensaccharat oral/d
Feagan 2000	r-HuEPO-a	40 0000 IU s.c.	4x pro W über 4 W	150 mg Eisenpolysaccharid oral
Heiss 1996	r-HuEPO-a	150 IU/ KG BW s.c.	Alle 2 d über 10 Tage	200 mg Eisensulfat oral /d
Qvist 1999	r-HuEPO-a	300 IU/kg BW + 150 IU/kg BW	1 x 4 d prä op. + anschl. 150 IU/kg BW /d17 d	200 mg Eisensaccharat oral/d
Scott 2002	r-HuEPO-a	600 IU/kg BW	1 pro W über 3 d	2x 150 mg Eisensulfat oral/d
Wellert 2010	r-HuEPO-a	14 000 IU/ ( 8 000 IU/d ) s.c.d	14 000 IU/d über 2d + 8 000 IU/d über 2 Tage	
Van Haelst 2013	r-HuEPO-a	40 000 IU s.c.	1 pro W über 4 W prä op.	100 mg /d Eisensulfat
Santoro 2007	r-HuEPO-a	600 IU/kg/BW s.c.	1 pro W über 4 W prä op.	Ja, Dosierung n.b.
Karkouti 2005	r-HuEPO-a	(< 70kg) oder 40 000 IU (> 70 kg) s.c.	1 x 3 – 7 d prä op	100 mg oral/d (Präparat n.b)
Moonen 2008	r-HuEPO-a	40 000 IU s.c.	1 x Pro W über 3 W + 1 x post op.	3x 200 mg Eisenfumarat oral/d über 4 Wochen präop
Kettelhack 1998	r-HuEPO-b	20 000 IU s.c.	1x/d über 5 – 10 Tage bis 4. prä op. d	40 mg Eisensulfat i. v. /d
Braga 1997	r-HuEPO-a	300 IU/kg BW/sc.	1x d über 3 d prä op. + 1 x post op.	
Braga 1999	r-HuEPO-a	100 IU/kg BW (50 IU/kg BW)	1x d über 4 d	125 mg Eisenglukonat i. v. /d über 15 d
Goldberg 1996	r-HuEPO-a	600 IU/kg BW (300 IU/ kg BW) s.c.	1 x W über 4 W	200 mg Eisenpolysaccharid oral/d

Tabelle 9: Studiendosierungen der analysierten RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

Basierend auf den in den Studien verwendeten Erythropoietindosierungen gibt die Leitlinienkommission folgende Expertenempfehlung aus:

Klinische Fragestellung	Dosierungen in der Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen
Experteneinschätzung der Leitlinienkommission	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei einer präoperativen Anämie im Bereich von Hb 10 – 12 g/dl folgt die Leitlinienkommission nach Würdigung der zur Verfügung stehenden Literatur den Empfehlungen aus dem Rote-Hand-Brief zur Therapie mit Erythropoese stimulierenden Arzneimitteln des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der Fachinformation für Erythropoietin alfa vor großen orthopädischen Eingriffen zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel. Erythropoietin alfa kann in einer Dosierung von 600 I.E./ kg KG/ einmal wöchentlich subkutan, oder wahlweise 40.000 I.E. als Fertigspritze über einen Zeitraum von 3 Wochen (21., 14. und 7. Tag präoperativ) verabreicht werden.</li> <li>Die Behandlung sollte ursachengerecht (siehe Empfehlungen unter 10.3.) erfolgen und kann mit Erythropoietin allein oder in Verbindung mit Eisen bei nachgewiesenem Eisenmangel begonnen werden.</li> </ul>
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte beachten: Empfehlungen zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.) sowie die Empfehlungen zur „Hochdosis“- versus „Niedrigdosis“-Therapie.</li> <li>Bitte beachten: Unabhängig vom Geschlecht sollte ein Hb &gt; 12 g/dl durch die Gabe von Erythropoietin nicht überschritten werden.</li> </ul>

### *Begründung der Experteneinschätzung*

Nur Erythropoietin alfa ist bisher zur Behandlung einer präoperativen Anämie zugelassen. Konkret wird in der Zulassung die Anwendung auf die „Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen“ beschränkt. Weiter heißt es: „Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hämoglobinspiegel von 10 bis 13 g/dl bzw. 6,2 bis 8,1 mmol/l) und einem erwarteten Blutverlust von 900 – 1.800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können“ (Beachte Fachinformationen der einzelnen Erythropoietin alfa-Präparate). Unter Berücksichtigung der Anwendungsbeschränkungen aus dem Rote-Hand-Brief zur Therapie mit Erythropoese stimulierenden Arzneimitteln (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM 2008) und basierend auf den Dosierungen und Behandlungsintervallen innerhalb der Studien zur Behandlung der präoperativen Anämie (Tabelle 9) kommt die Leitlinienkommission zu dem Schluss, dass bei einer präoperativen Anämie im Bereich von 10 – 12 g/dl eine Dosierung von 600 I.E./kg KG/ einmal wöchentlich subkutan, oder wahlweise 40.000 I.E. als Fertigspritze, über einen Zeitraum von 3 Wochen (21., 14. und 7. Tag präoperativ) verabreicht werden kann. Bei Vorliegen einer schweren präoperativen Anämie kann eine entsprechende Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Grundsätzlich sollte bereits vor dem Beginn der Erythropoietinbehandlung mit einer Eisensubstitution (z. B. Eisen-II 1 x 200 mg/d oral) begonnen werden. Dabei verweist die Leitlinienkommission ausdrücklich auf die vorherige Durchführung einer Ursachendiagnostik der Anämie und eine ursachengerechte Therapie der präoperativen Anämie.

Die systematische Literaturrecherche konnte hinsichtlich der Behandlungsdauer der Präoperativen Anämie von 21 – 28 Tagen mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen bzw. Eisen allein bzw. Vi-

tamin B<sub>12</sub>/Folsäure allein keine Studien identifizieren, die in Bezug auf die Endpunkte *Hb-Wert* oder *Transfusion* eine unterschiedliche Behandlungsdauer  $>/< 21 - 28$  Tage untersucht haben (PICO 10, siehe begleitenden Leitlinienreport).

## 12.3. Komplikationen der Behandlung mit Erythropoietin

### 12.3.1. Thromboembolische Komplikationen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoietin alpha verweist die Leitlinienkommission auf die Fachinformation. Dabei warnt die Fachinformation indikationsunabhängig vor einem potentiell erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, insbesondere wenn unter der Therapie die Hb-Spiegel über die für das Präparat angegebenen oberen Grenzwerte ansteigen und empfiehlt eine engmaschige Hb-Kontrolle unter der Behandlung. Ziel der Leitlinienkommission war es, im Rahmen der PICO-Abstimmung evidenzbasiert das thromboembolische Risiko in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen abzuschätzen.

#### *Klinische Frage*

*Inwieweit erhöht sich bei anämen Patienten vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff unter einer Behandlung mit Erythropoietin und Eisen das Risiko für thromboembolische Komplikationen?*

*(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl, f < 12g/dl): Preoperative Erythropoietin vs. no Erythropoietin or placebo or no therapy in cardiac and non-cardiac surgery: thromboembolic events)*

Insgesamt konnten für den Endpunkt *thromboembolische Komplikationen* eine RCT und eine Beobachtungsstudie (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen werden (Tabelle 10).

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtig- keit
№ der Studien	Studien- design	Risiko für Bias	Inkonsis- tenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Thromboembolische Komplikationen												
1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	22/123 (17.9 %)	17/78 (21.8 %)	OR 0.78 (0.38 bis 1.59)	39 weniger pro 1.000 (von 89 mehr bis 122 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	kritisch
1	Beobachtungsstudien	schwerwiegend b	schwerwiegend <sup>a</sup>	schwerwiegend <sup>a</sup>	nicht schwerwiegend	keine	1/81 (1.2 %)	4/115 (3.5 %)	OR 0.35 (0.04 bis 3.16)	22 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 67 mehr)	⊕⊕⊕⊕ SEHR NIEDRIG	kritisch

Tabelle 10:

*Qualität der Evidenz für den Endpunkt „thromboembolische Komplikationen“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen*

*(a. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0,43$ ;  $\chi^2 = 43,42$ ,  $df = 12$  ( $P < 0.0001$ );  $I^2 = 72$  % Test for overall effect:  $Z = 4,93$  ( $P < 0.00001$ ); b. Observational studies; no randomization, no blinding;*

Es wurden eine prospektiv randomisierte Studie (RCT) und eine Beobachtungsstudie eingeschlossen, die allen Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der

o.g. PICO-Fragen entsprachen. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patienten, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet. Metaanalysen und systematische Reviews lagen nicht vor. Es konnten auch keine Studien identifiziert werden, in denen *thromboembolische Komplikationen* als primärer Endpunkt definiert wurde. Es wurden aufgrund der als „kritisch“ bewerteten Wichtigkeit der Fragestellung in der Therapie alle Studien (RCT und Beobachtungsstudie), die thromboembolische Komplikationen in der Behandlung präoperativ anämischer Patienten mit Erythropoietin und Eisen als sekundären Endpunkt erfasst haben.

Für den Endpunkt *thromboembolische Komplikation* waren in der RCT (Feagan 2000) bei insgesamt 78 Patienten war kein signifikanter Unterschied im Auftreten thromboembolischer Komplikationen zwischen der Behandlung mit Erythropoietin und Eisen im Vergleich zu Placebo messbar (keine Darstellung im Forest-Plot). Sowohl in der Observationsstudie (Garcia-Erce 2009) und in der RCT (Feagan 2000) gab es eine erhöhte thromboembolischen Komplikationsrate in der Kontrollgruppe, jedoch waren die Effekte in beiden Untersuchungen nicht signifikant unterschiedlich. Beide Untersuchungen wurden im Bereich der Orthopädie durchgeführt.

## Empfehlungen

Auf der Basis einer einzigen prospektiv-randomisierten Untersuchung mit niedriger Fallzahl aber insgesamt hoher Qualität der Evidenz für den Endpunkt *thromboembolische Komplikationen* bei Patienten mit einer präoperativen Anämie kann die Leitlinienkommission unabhängig von der Art des elektiven Eingriffs (kardiochirurgisch oder nicht-kardiochirurgisch) keine Empfehlung für oder gegen eine Behandlung mit Erythropoietin und oralem/ intravenösem Eisen aussprechen. Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen dieser Leitlinie zur Therapie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoietin alpha berücksichtigt die Leitlinienkommission die Hinweise der Fachinformation. Die Fachinformation warnt indikationsunabhängig vor einem potentiell erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, insbesondere wenn unter der Therapie die Hb-Spiegel über die für das Präparat angegebenen oberen Grenzwerte ansteigen und empfiehlt eine engmaschige Hb-Kontrolle unter der Behandlung

## Begründung der Empfehlung

In Bezug auf das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen gibt die Leitlinienkommission keine evidenzbasierte Empfehlung nach GRADE für oder gegen eine Therapie mit Erythropoietin und Eisen, da nur eine RCT mit hoher Qualität der Evidenz und eine Beobachtungsstudie mit niedriger Fallzahl und insgesamt niedriger Qualität der Evidenz vorliegt. Da das Risiko thromboembolischer Komplikationen unter der Therapie mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen eine Kernfrage der Behandlung der präoperativen Anämie darstellt, wurde diese bereits bei der Abstimmung der PICO-Fragen seitens der Leitlinienkommission als „kritisch“ eingestuft. Somit schätzt die Leitlinienkommission den Nutzen der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit oralem/i. v. Eisen als wichtig für den Patienten und klinischen Anwender, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie), ein und verweist somit auf die Empfehlungen zur Therapie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.) unter Wahrung möglicher Nebenwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entsprechend der Fachinformationen der verwendeten Präparate.

### 12.3.2. Nicht-hämatopoetische Effekte des Erythropoietins

Die nicht-hämatopoetischen Effekte des Erythropoietins waren nicht Bestandteil dieser Leitlinie bzw. Gegenstand der PICO-Fragen. Somit wurde zu dieser Fragestellung auch keine systematische Literaturrecherche und Evidenzanalyse nach GRADE vorgenommen. Dennoch erachtet die Leitlinienkommission die Frage nach zusätzlichen, relevanten Effekten der Behandlung einer Präoperativen Anämie mit Erythropoietin als wichtig für den Patienten und Anwender. Neben den in der Fachinformation für Erythropoietin alfa genannten Nebenwirkungen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen weist die Leitlinienkommission darauf hin, dass sich einzelne, zurzeit in der wissenschaftlichen Diskussion befindliche, nicht hämatopoetische Effekte des Erythropoietins auf z. B. gesunde und maligne Zelllinien möglicherweise relevant für die individuelle Therapieplanung präoperativ anämischer Patienten auswirken könnten:

- Effekte des Erythropoietins betreffen vermutlich auch die Neurogenese und Angiogenese und können Einfluss auf die Fett- und Glukosestoffwechselregulation haben (5). Erythropoietin-Rezeptoren sind in verschiedenen Organen und Geweben wie z. B. Rückenmark, Herz und Gehirn nachweisbar (5). Zusätzlich spielt lokal freigesetztes Erythropoietin eine wichtige Rolle in der endogenen organspezifischen Protektion gegen lokale Ischämie- und Reperfusionsschäden und unterstützt über antiapoptotische Effekte die Regeneration lokal geschädigter Gewebe in den Organen (5, 6, 7, 8).
- Die Expression von Erythropoietin-Rezeptoren wird auch in verschiedenen Tumorzelllinien beobachtet (9). Diskutiert werden Erythropoietin-Effekte auf das Tumorwachstum, die Infiltration und Progression des Tumors sowie eine eingeschränkte Wirksamkeit von Chemotherapeutika unter der Langzeitbehandlung einer begleitenden Tumoranämie mit Erythropoietin (10, 11, 12). Inwieweit diese Effekte im Vergleich zur zeitlich begrenzten Behandlung mit Erythropoietin, z. B. im Rahmen einer präoperativen Anämietherapie, relevant sind, kann bisher nicht sicher nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden (9). Die Untersuchungen zu den nicht-hämatopoetischen Effekten des Erythropoietins sind nicht an Patienten mit einer Präoperativen Anämie unter einer kurzzeitigen Therapie mit Erythropoietin durchgeführt worden, sondern beziehen sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen, Indikationen und Dosierungen überwiegend im Rahmen von Langzeittherapien (9).

Zusätzlich verweist die Leitlinienkommission auf die unmittelbar vor Veröffentlichung dieser Leitlinie publizierte neue Warnung (Rote Hand Brief) bezüglich seltener, aber schwer verlaufener, arzneimittelinduzierter kutaner Hautreaktionen (*Severe cutaneous adverse reactions; SCARs*) für humane Epoetine (13).

### 12.3.3. Literatur

- (1) S1-Leitlinie (2016) Eisenmangelanämie. AWMF Registernummer 025-021
- (2) Metzgeroth G., Hastka J. (2015): Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen. Internist 56:978-988
- (3) Polln V., Corlat R., Perkins G. (2013): Iron deficiency. From diagnosis to treatment. Dig Liver Dis 45(10):803-809
- (4) European Medicines Agency's Committee (EMA) (2013): New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA/579491/2013
- (5) Nekoui A., Blaise G. (2017): Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. Am J Med Sci 353(1):76-81
- (6) Nekouri A., Tresierra V.D., Abdolmohammadi S. et al. (2015): Neuroprotective effect of erythropoietin in postoperation cervical spinal cord injury: caes report an review. Anesth Pain Med 5(2):e28849

- (7) Heyman S. N. Leibowitz D., Mor-Yosef Levi I. et al. (2016): Adaptive response to hypoxia and remote ischemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol (Oxf)* 216(4):395–406
- (8) Lipisic E., Schoenmaker R.G., van der Meer P. et al. (2006): Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol* 48(11):2167–7
- (9) Debeljak N., Solar P., Sytkowski A.J. (2014): Erythropoietin and cancer: the unintended consequences of anemia correction. *Front Immunol*, 5: 563
- (10) Liang K., Esteva F.J., Albarracin C. et al. (2010): Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell*, 18(5): 423–35
- (11) Trost N., Stepisnik T., Berne S et al. (2013): Recombinant human erythropoietin alters gene expression and stimulates proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *Radiol Oncol* 47(4): 382–9
- (12) Poniewierska-Baran A., Suszynska M., Sun W. et al. (2015): Human rhabdomyosarcoma cells express functional Erythropoietin receptor: Potential therapeutic implications. *Int J Oncol* 47(5): 1989–97
- (13) Rote-Hand Brief: Humane Epoetine : Neue Warnung bezüglich schwerer arzneimittel-induzierter Hautreaktionen vom 29.09.2017; Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM);  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI\\_rhb/\\_funktionen/RI\\_rhb\\_Filtersuche\\_Formular.html?resourceId=3495938&input\\_=3872330&pageLocale=de&oneOfTheseWords=epoetin&versionNr\\_str=&dateOfIssue\\_dt=&submit=Filtern](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/_funktionen/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html?resourceId=3495938&input_=3872330&pageLocale=de&oneOfTheseWords=epoetin&versionNr_str=&dateOfIssue_dt=&submit=Filtern);  
 letzter Zugriff 10.01.2018)



## 13. Behandlungskosten

Die Leitlinienkommission erachtet den Kostenaspekt einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen als relevant für Patient, Anwender bzw. Krankenhaus und ambulanten Versorger. Eine Bewertung der Gesamtkosten kann jedoch nur im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Analyse erfolgen, die bisher für eine Behandlung der Präoperativen Anämie innerhalb des Deutschen Gesundheitssystems nicht vorliegt. Dennoch verweist die Leitlinienkommission auf einige ausgewählte Faktoren, die in einer Kosten-Nutzen-Analyse oder Modellkalkulation berücksichtigt werden sollten:

### 13.1. Kostenreduktion durch die Therapie der Präoperativen Anämie:

Potentielle Einsparungen durch die Therapie der präoperativen Anämie könnten vor allem die direkten und indirekten Folgekosten einer unbehandelten Präoperativen Anämie (Siehe Kapitel 8 Epidemiologie und Risikobemessung), z. B. durch eine verlängerte Krankenhausverweildauer, sowie die direkten (z. B. Material-, Personalkosten und Infrastrukturkosten durch die Vorhaltung von Bluttransfusionen) und indirekten (verlängerte Krankenhausverweildauer, Infektion, ...) Kosten allogener Bluttransfusionen, bedingt durch eine nicht behandelte Präoperative Anämie, betreffen (1, 2, 3). Die kontinuierliche Preissenkung von Erythropoietin-Präparaten, der Nachweis der Effektivität niedriger Dosierungsschemata, Versorgungskonzepte zwischen Krankenkassen, Krankenhausapotheken und pharmazeutischen Unternehmen sowie die Einbindung der präoperativen Anämiebehandlung in ein Patient-Blood-Management Konzept (1, 4) können helfen, weitere Einsparungen für den Anwender und das Gesundheitssystem insgesamt zu generieren (1, 2, 3).

### 13.2. Ausgaben für Diagnostik und Therapie der präoperativen Anämie

Die Ausgaben für eine Behandlung der Präoperativen Anämie liegen vor allem in den direkten Medikamentenkosten der Behandlung mit Erythropoietin und Eisen über einen Zeitraum von 3 – 4 Wochen, den Kosten der Diagnostik einer Präoperativen Anämie sowie den anfänglich entstehenden möglichen Prozesskosten durch Einführung einer standardisierten Präoperativen Anämiebehandlung (frühere Einbestellung Patienten, längerfristige OP-Planung, ggf. Anämiesprechstunde und Konsiliardienste, etc.).

Die aktuellen Preise von Erythropoietin alpha und beta liegen beispielhaft, in Abhängigkeit geltender Verträge der Krankenhäuser, in einem Bereich von 0,0015 und 0,0033 € pro Einheit (Tabelle 11).

Epo	Preis/Einheit In Euro	Preis/Packung (2.000IE/FS/6St) in Euro	Preis/Einheit In Euro	Preis/Packung (5.000IE/FS/6St) in Euro
Epoetin alpha	0,0024	28,60	0,0015	45,00
Epoetin beta	0,0033	39,87	0,0033	99,68

Tabelle 11: Preisschätzung für Erythropoietin alpha und beta in Abhängigkeit geltender Verträge der Krankenhäuser bzw. Klinikapotheken

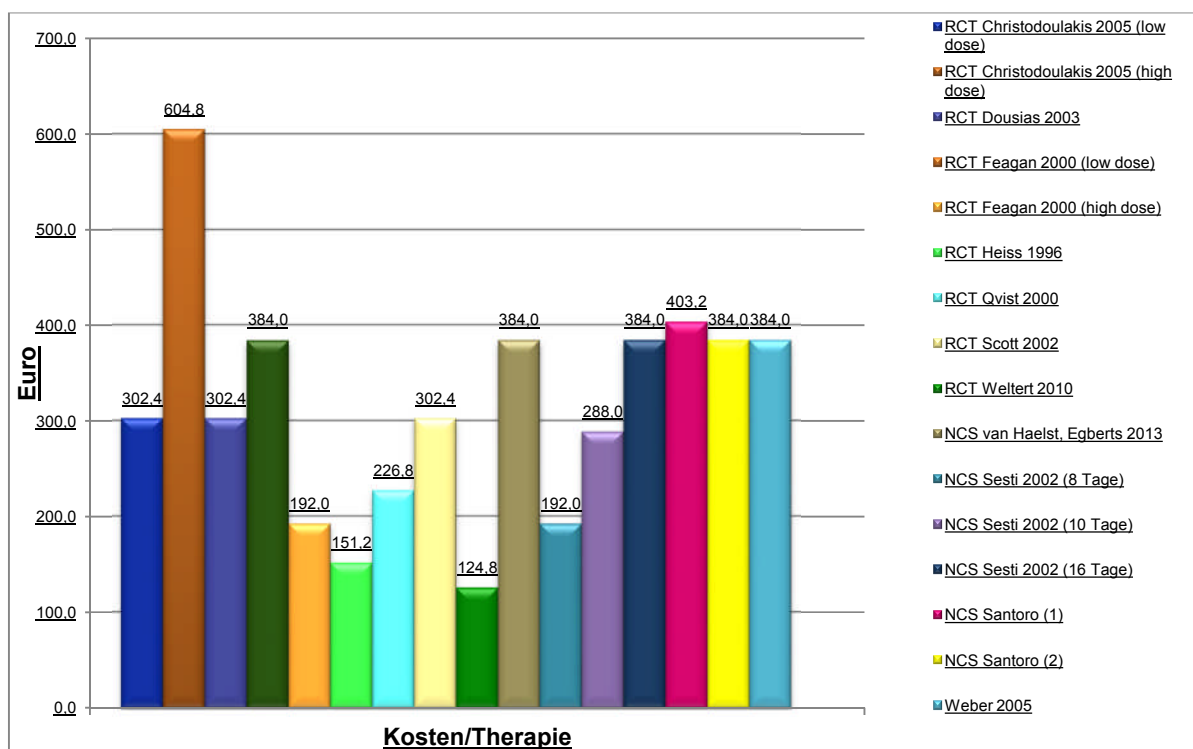


Abbildung 22: Mögliche Behandlungskosten der Präoperativen Anämie für Erythropoietin alpha auf Basis der aktuellen Preisschätzung für Erythropoietin alpha (Tabelle 11)

Kosten beruhen auf den in den RCTs angegebenen unterschiedlichen Studienmedikationen und Behandlungszeiträumen. (Abkürzungen: RCT: „Randomised Controlled Study“; NCS: „Non Controlled –Study“)

Nimmt man die durchschnittlichen Preise (Tabelle 11), so entstehen in Anlehnung an die Therapieprotokolle der im Abschnitt 10.3. analysierten Studien Kosten für Erythropoietin alpha im Bereich von 124 bis 605 Euro (Abbildung 22), je nach Behandlungsdauer und Dosierung der Präparate.

### 13.3. Literatur

- (1) Keinerüschkamp A.G., Zacharowski K, Ettwein C. et al. (2016): Kostenanalyse eines Patient–Blood– Management –Konzeptes . Anästhesist 65: 438–448
- (2) Tomeczekowski J., Fritze J. (2011): Therapie der Präoperativen Anämie bei Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen: Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten. Anästhesiologie 52:1–12
- (3) von Heymann C., Krämer M. (2011): Kostenreduktion im Krankenhaus. Transfusionswesen: Kann die Behandlung der präoperativen Anämie Kosten reduzieren? Anästhesiologie Intensivmed Notfallmed Schmerzther 46: 648–653

- (4) Leahy M.F., Hofmann A., Towler S. et al. (2017): Improved outcomes and reduced costs associated with health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Transfusion 00; 1–12