

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	001/0024	Klasse:	S3
--------------------------	-----------------	----------------	-----------

Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie

Kurzversion S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI e.V.)

und

Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

**Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
e.V. (DGVS)**

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGTHG)

Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)

Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

Inhaltsverzeichnis

I PRÄAMBEL	3
II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	5
1.1. ADRESSAT:INNEN UND ZIELGRUPPE	5
1.2. ZIELSETZUNG.....	5
2. FRAGESTELLUNG UND GLIEDERUNG	5
3. METHODIK	6
4. EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOBEMESSUNG	8
4.1. EPIDEMIOLOGIE	8
4.2. RISIKO DER UNBEHANDELTEN PRÄOPERATIVEN ANÄMIE IN DER ELEKTIVEN KARDIOCHIRURGIE UND BEI ELEKTIVEN NICHT KARDIOCHIRURGISCHEN OPERATIONEN	8
4.2.1 <i>Elektive Kardiochirurgie</i>	8
a. Endpunkt Mortalität.....	8
b. Endpunkt Transfusion	8
c. Endpunkt Krankenhausverweildauer	9
4.2.2 <i>Elektive Operationen außerhalb der Kardiochirurgie</i>	9
a. Endpunkt Mortalität.....	9
b. Endpunkt Transfusion	10
c. Endpunkt Krankenhausverweildauer	10
5. URSACHEN DER PRÄOPERATIVEN ANÄMIE	11
6. DIAGNOSTIK DER PRÄOPERATIVEN ANÄMIE	12
7. THERAPIE DER PRÄOPERATIVEN ANÄMIE	13
7.1. THERAPIE MIT EISEN	14
7.2. THERAPIE MIT ERYTHROPOETIN UND EISEN	15
8. APPLIKATIONSFORMEN, DOSIERUNGEN, BEHANDLUNGSDAUER, KOMPLIKATIONEN	18
8.1. INTRAVENÖSE VS. ORALE EISENAPPLIKATION	18
8.2. HOCHDOSIS- VS. NIEDRIGDOSIS-THERAPIE MIT ERYTHROPOETIN	20
8.3. KOMPLIKATIONEN DER BEHANDLUNG MIT ERYTHROPOETIN UND EISEN	22
9. BEHANDLUNGSKOSTEN	24
10. LITERATURVERZEICHNIS	25
11. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	28

I 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. Steigerung der Erythropoese) und technisch-operativer Ressourcen (z. B. maschinelle Autotransfusion, minimal-invasive Operationstechniken, etc.). International hat das NATA-Netzwerk (Network for the Advancement of Transfusion Alternatives) 2011 in einem interdisziplinären Ansatz erste Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie veröffentlicht (10), der weitere internationale Empfehlungen sowie die erste Version dieser S3-Leitlinie 2018 folgten.

Die vorliegende Kurzversion der Aktualisierung der S3-Leitlinie gibt, basierend auf der Analyse und Bewertung der Evidenz nach der GRADE-Methodik für Leitlinien, eine kurze Zusammenfassung der Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen bei einer präoperativ bestehenden Anämie. Sie beschreibt zusätzlich das Outcome-Risiko für operative Patient:innen mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie.

Gemeinsam mit elf am operativen Prozess der Patient:innen 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 Kolleg:innen helfen sollen, Patient:innen mit einer Anämie vor einer Operation zu diagnostizieren und ursachengerecht zu behandeln.

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACD	Anemia of Chronic Disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hämoglobin
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
KgKG	Kilogramm Körpergewicht
MCV	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
RCT	Randomised controlled Trial (Randomisiert-kontrollierte Studie)
SCARs	Severe Cutaneous Adverse Reactions
vs.	versus

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Adressat:innen und Zielgruppe

Die vorliegende Kurzversion der S3-Leitlinie „Präoperative Anämie“ ist gerichtet an:

- ärztliches Personal in der Behandlung von Patient:innen mit einem geplanten operativen Eingriff (operative Fachbereiche und Anästhesie)
- ärztliches Personal aller Fachbereiche, die Patient:innen konsiliarisch begutachten oder deren Patient:innen mit einer internistischen oder onkologischen Grunderkrankung eine operative Behandlung benötigen
- niedergelassene Ärzt:innen, die Patient:innen präoperativ vorbereiten und für eine operative Behandlung stationär einweisen

Zielgruppe der Leitlinie sind alle Patient:innen ab dem 18. Lebensjahr, die vor einem elektiven chirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff an einer Präoperativen Anämie leiden, und bei denen aufgrund der Anämie mit einer erhöhten perioperativen Transfusionswahrscheinlichkeit zu rechnen ist.

1.2. Zielsetzung

Die Kurzversion der S3-Leitlinie „Präoperative Anämie“ soll es möglich machen, sich präzise und zügig einen Überblick über Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie zu verschaffen und Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag anzueignen. Die ausführliche Herleitung und Begründung der Empfehlungen sowie Analyse der Literatur erfolgt in der Langfassung der Leitlinie (s. u.).

2. Fragestellung und Gliederung

- Welche Effekte zeigt die unbehandelte Präoperative Anämie im Hinblick auf den Hb-Wert, die perioperative Transfusionsrate und Mortalität der betroffenen Patient:innen?
- Welche diagnostischen Schritte sind zur Differenzierung der Ursachen im Sinne einer ursachenorientierten Therapie der Präoperativen Anämie erforderlich (Algorithmus für die Diagnostik)?
- Welche Optionen der ursachenorientierten Therapie der Präoperativen Anämie sind verfügbar (Wertigkeit der Therapie der Präoperativen Anämie mit Therapeutika wie Eisen bzw. Erythropoietin mit Eisen, Vitamin B12, Folsäure für alle Arten von Operationen)?

In dieser Kurzversion werden die Empfehlungen der Leitlinienkommission (nach GRADE oder Expert:inneneinschätzung) in einer tabellarischen Kurzform präsentiert.

In Ergänzung werden in der Langversion der S3-Leitlinie „Präoperative Anämie“ die Darstellung der Evidenz zu jeder Fragestellung als Forest-Plot und Evidenzprofil sowie die Bewertung der Qualität der Evidenz als Risk-of-Bias-Analyse inklusive einer ausführlichen Begründung der Empfehlungen bzw. Expert:inneneinschätzung gegeben.

3. Methodik

Die Evidenz- und Empfehlungsgraduierung erfolgten nach dem GRADE-System. GRADE steht für „Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation“. Es handelt sich um einen internationalen Standard zur Bewertung der Qualität von wissenschaftlichen Belegen und zur Ableitung von Empfehlungen (Abbildung 1). Mit dem GRADE-System werden die Qualität der Evidenz und die Stärke einer Empfehlung unterschieden sowie Nutzen und Schaden einer Intervention betrachtet (Abbildung 1). Der Fokus liegt hier auf patientenrelevanten Endpunkten (Abbildung 1). Zudem werden inhärente Wertvorstellungen und der Ressourcenverbrauch berücksichtigt. So gibt das GRADE-System schlussendlich starke, schwache und offene Empfehlungen ab (2) (Tabelle 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“

Tabelle 1: Syntax der Empfehlungsgrade nach GRADE

Determinierung der Kernfragen (PICO-Fragen) und relevanten Endpunkte

Durch die Leitlinienkommission wurden für die Erstellung der ersten Version dieser Leitlinie (publiziert 2018) Kernfragen und relevante Endpunkte dieser Leitlinie in 28 PICO-Fragen (Population-Intervention-Comparator-Outcome) definiert und abgestimmt. Die Tabelle aller PICO-Fragen, deren Definition und Abstimmung der Gewichtung und Priorisierung finden sich im die Langversion begleitenden Leitlinienreport.

Die Formulierung einer Frage nach dem PICO-Schema dient dazu, wissenschaftliche – insbesondere klinische – Fragestellungen präzise beantworten zu können. Sie beinhalten vier Elemente: eine Patient:innengruppe oder Population (zum Beispiel eines Alters oder einer Krankheit); eine Intervention (zum Beispiel eine Maßnahme oder Behandlung); eine Comparison/Kontrollintervention (zum Beispiel eine Kontrollgruppe mit Placebo); ein Outcome/Ergebnis (zum Beispiel eine konkrete Verringerung von Symptomen) (Abbildung 1) (3).

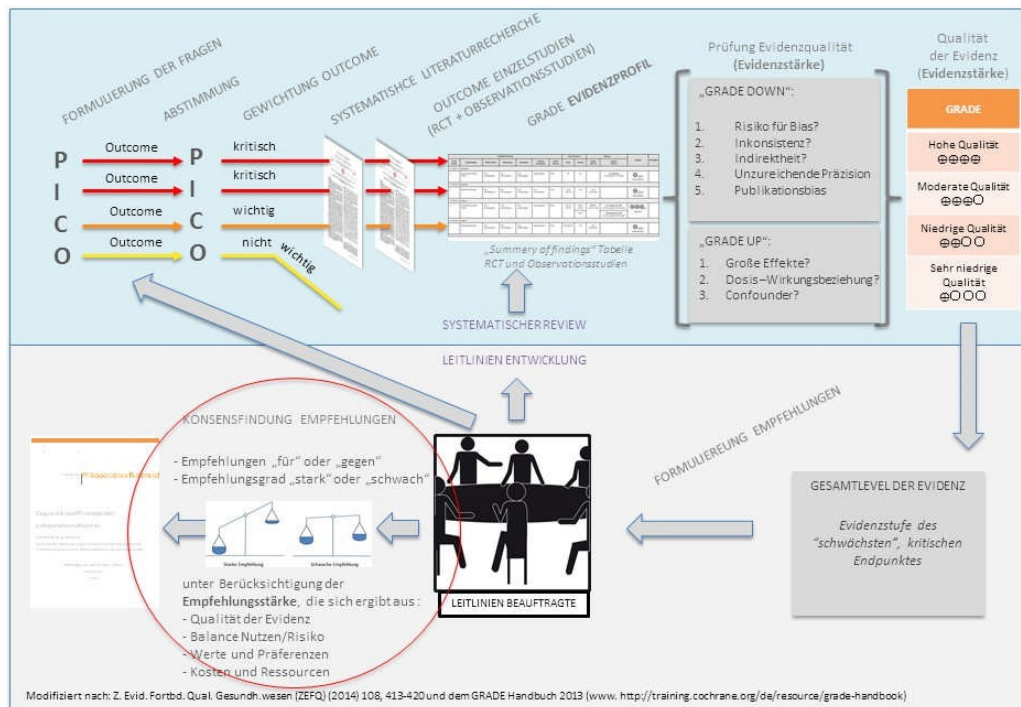


Abbildung 1: Herleitung der Leitlinienempfehlungen nach GRADE für Leitlinien: Die Definition und Abstimmung der PICO-Fragen und deren Outcome-Gewichtung im Sinne der Relevanz für Behandler:innen und Patient:innen; Systematische Literaturrecherche zu jeder PICO-Frage; Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (RCTs, Leitlinien, Observationsstudien) im Forest-Plot, Zusammenfassung der Ergebnisse in einem GRADE-Evidenzprofil mit Prüfung der Evidenzqualität (hoch, moderat, niedrig, sehr niedrig): „Grade down“ (Herabstufung) bei hohem Risiko eines Bias, Inkonsistenz der Daten, Indirektheit der Daten, unzureichender Präzision der Studie, potenziellem Publikationsbias; „Grade up“ (Hochstufung) bei großen Effekten, dem Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung, der Identifikation bzw. dem Ausschluss von „Confoundern“; Definition des „Gesamtlevels“ der Empfehlung (richtet sich nach der Evidenzstufe des „schwächsten“ initial als kritisch bewerteten Endpunktes); Bestimmung des Empfehlungsgrads durch die Leitlinienkommission nach der Qualität der Evidenz, einer möglichen Unsicherheit über Nutzen/Risiko, Unsicherheit über die Patient:innenpräferenz und Unsicherheit über Aufwand/Kosten („für oder gegen“, „stark oder schwach“); Konsensfindung der Leitlinienkommission:

Kernelemente der PICO-Fragen dieser Leitlinie sind:

1. Population/Patient:in: primär alle erwachsenen Patient:innen (> 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 (8,07 mmol/l), Frau < 12 g/dl (7,45 mmol/l)).
2. Intervention: eine Hauptintervention in der Behandlung der Präoperativen Anämie pro PICO-Frage (Ausnahme: Behandlung mit Erythropoietin → wurde in eingeschlossenen Studien immer in Verbindung mit Eisen durchgeführt)
3. Comparator/Vergleich: „keine Therapie“ (als „state of the art“, Standardtherapie) oder Placebo); bei PICO-Fragen zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin wurden zwei verschiedene Dosierungen („high“- and „low“-Dosis-Therapie) als Intervention und Vergleich untersucht.
4. Outcome-Parameter: Die Endpunkte wurden nach dem Ziel der Intervention gewählt: der Hb-Wert, die perioperative allogene Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, die Mortalität und thromboembolische Komplikationen.

4. Epidemiologie und Risikobemessung

4.1. 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 (4):

- a. Frauen (nicht schwanger): < 12 g/dl (7,45 mmol/l)
- b. Frauen (schwanger): < 11 g/dl (6,83 mmol/l)
- c. Männer: < 13 g/dl (8,07 mmol/l)

Die durchschnittliche Anämieprävalenz weltweit liegt bei ca. 27 % (5). Bei Frauen wird in Deutschland eine Prävalenz von 5-19 % beschrieben (4). Männer im Alter von 17-49 Jahren zeigen international eine Prävalenz von 1,5 % (6). Unabhängig vom Geschlecht steigt die Prävalenz auf 11 % in der Altersgruppe > 65 Jahre bzw. auf 26,1 % in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre (7, 8).

4.2. Risiko der unbehandelten Präoperativen Anämie in der elektiven Kardiochirurgie und bei elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen

4.2.1 Elektive Kardiochirurgie

a. Endpunkt Mortalität

Klinische Fragestellung	Hat die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem kardiochirurgischen Eingriff einen Einfluss auf die postoperative Mortalität?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie von Patient:innen 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 (7,45 mmol/l), welche in den analysierten Studien (n = 42) als milde bzw. schwere Anämie definiert wurden.

b. Endpunkt Transfusion

Klinische Fragestellung	Werden Patient:innen mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff häufiger perioperativ Erythrozytenkonzentraten transfundiert?
Expert:inneneinschätzung	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem

der Leitlinienkommission	elektiven kardiochirurgischen Eingriff ist mit einer erhöhten Rate an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten assoziiert.
Bemerkungen	Die Ergebnisse der Analyse sind unabhängig von der Ursache der Anämie, da in den untersuchten Studien (n = 22) keine Diagnostik der Anämieursache durchgeführt wurde.

c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

Klinische Fragestellung	Führt die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Eine unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff kann mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer einhergehen.
Bemerkungen	Heterogene und inkonsistente Daten in Bezug auf Krankenhausverweildauer, n = 6 Studien.

4.2.2 Elektive Operationen außerhalb der Kardiochirurgie

a. Endpunkt Mortalität

Klinische Fragestellung	Hat die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriff einen Einfluss auf die postoperative Mortalität?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie von Patient:innen vor einem nicht kardiochirurgischen Eingriff ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, nach der Operation zu versterben.
Bemerkungen	Die Mortalität ist abhängig vom Schweregrad der Präoperativen Anämie (milde und schwere Anämie), n = 52 Studien.

b. Endpunkt Transfusion

Klinische Fragestellung	Werden Patient:innen mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriff häufiger perioperativ transfundiert?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriff ist mit einer signifikant erhöhten Rate an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten assoziiert.
Bemerkungen	Die Ursache der Anämie wurde in den ausgewerteten Studien (n = 60) nicht berücksichtigt.

c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

Klinische Fragestellung	Führt die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriff zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie ist bei Patient:innen vor elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriffen mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert.
Bemerkungen	Erhöhte Inkonsistenz aufgrund heterogener Studienpopulationen, n = 23.

Subgruppen

Hinsichtlich eines möglichen zusätzlich erhöhten Risikos einer unbehandelten Präoperativen Anämie für bestimmte Subgruppen (Frauen, Patient:innen > 65 Jahre) in Bezug auf Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer konnten nur wenige Studien identifiziert werden. An dieser Stelle wird auf das Kapitel 8.2.3. der Langversion der Leitlinie verwiesen (Frauen und Alter > 65 Jahre).

5. Ursachen der Präoperativen Anämie

Ursachen der Präoperativen Anämie	
Verlust/Blutung	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Blutverluste, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Operationen, Verletzungen - Akute gastrointestinale oder urogenitale Blutungen • Chronische Blutverluste <ul style="list-style-type: none"> - Chronische gastrointestinale oder urogenitale Blutungen - Menstruationsblutungen - Respiratorische Blutungen: Hämoptysen - Tumorbedingte Blutverluste
Blutbildungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelanämien <ul style="list-style-type: none"> - Eisenmangelanämie - Vitamin B12-/Folsäuremangel • Renale Anämien/Erythropoietinmangel • Stammzelldefekte (aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome) • Anämie chronischer Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> - Tumorbedingte Anämie - Infektionen, Autoimmunerkrankungen • Genetische Defekte des Hämoglobins <ul style="list-style-type: none"> - Thalassämie • Medikamente <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotika/Antiinfektiva - Chemotherapeutika - Antikonvulsiva
Abbau von Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Erythrozyten (Kugelnzellen) - Autoantikörper (Autoimmunhämolytische Anämien) - Hypersplenismus - Malaria

Tabelle 2: Ursachen der Präoperativen Anämie

Bei einer präoperativ bestehenden Anämie sollte ein elektiver operativer Eingriff, sofern er nicht der Therapie der akuten Blutung gilt, zur Abklärung der Anämieursache ggf. verschoben werden. Auch bei chronischen Blutverlusten steht die Identifizierung und Therapie der Blutungsursache vor dem operativen Eingriff im Vordergrund, insofern dieser nicht der kausalen Therapie der Blutung dient. Im Zusammenhang mit einer möglicherweise blutungsbedingten Ursache der Präoperativen Anämie wird an dieser Stelle auch auf die bestehenden Leitlinien bei z. B. peripartalen Blutungen (9), traumatisch

bedingten Blutungen (10) oder auf die Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer (11) verwiesen.

6. Diagnostik der Präoperativen Anämie

Die präoperative Anämiediagnostik sollte rechtzeitig, idealerweise 4-6 Wochen vor der elektiven Operation durchgeführt werden. Vorab sollte zwischen den perioperativ beteiligten Kliniken (operative Fachdisziplinen, Anästhesie und Hämato-Onkologie/Innere Medizin) ein Diagnostik- und Therapiealgorithmus abgestimmt worden sein. Dabei hat sich die Leitlinienkommission auf folgende Empfehlung zur Diagnostik geeinigt:

Klinische Fragestellung	Diagnostik der Präoperativen Anämie
Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Transfusionswahrscheinlichkeit eines elektiven operativen Eingriffs von > 10 % sollte eine Präoperative Anämie mittels geeigneter Diagnostik ausgeschlossen werden. • Bei präoperativ anämischen Patient:innen sollte nach der Ursache der Anämie gesucht werden. Dies kann bei fehlender perioperativer Transfusionswahrscheinlichkeit auch postoperativ erfolgen. • Beim Vorliegen einer Anämie, diagnostiziert durch den Screeningparameter Hb-Wert, werden die Parameter MCV und MCH für die Differenzierung der Ursache der Anämie genutzt. • Bei Verdacht auf eine Eisenmangelanämie kann unmittelbar mit der Diagnostik begonnen werden (siehe Abbildung 2 und 3). Zusätzlich sollte bereits in der ersten präoperativen Blutentnahme die Kontrolle der Nierenwerte sowie des CRP erfolgen.
Empfehlungsgrad	Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Ein praxistauglicher Algorithmus zur Diagnostik der Präoperativen Anämie sollte interdisziplinär in der Klinik abgestimmt sein. Zur weiteren Abklärung der Anämie Ursache sollten Hämato-Onkolog:innen/Internist:innen und Labor-mediziner:innen konsiliarisch hinzugezogen werden. • Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auch auf die bestehende S1-Leitlinie zur Eisenmangelanämie (12).

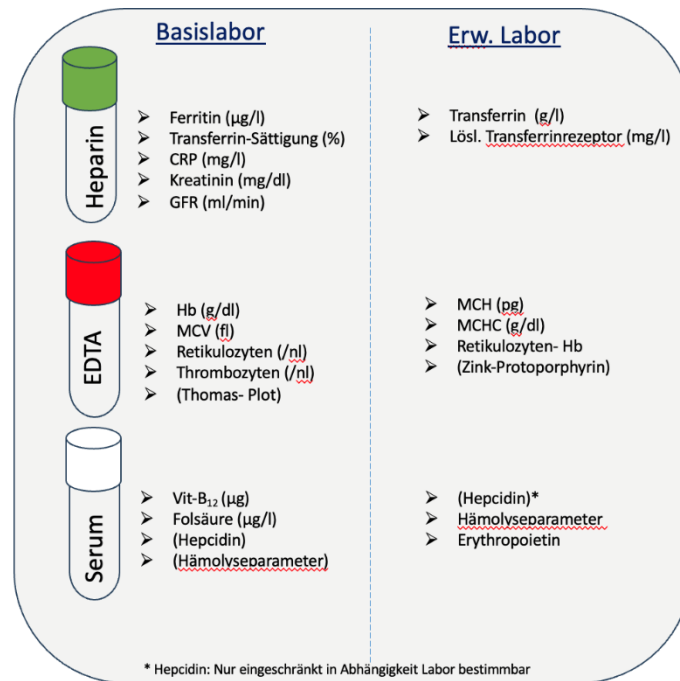


Abbildung 2: Notwendige Basis – und erweiterte Labordiagnostik zur Abklärung der Ursache einer Präoperativen Anämie

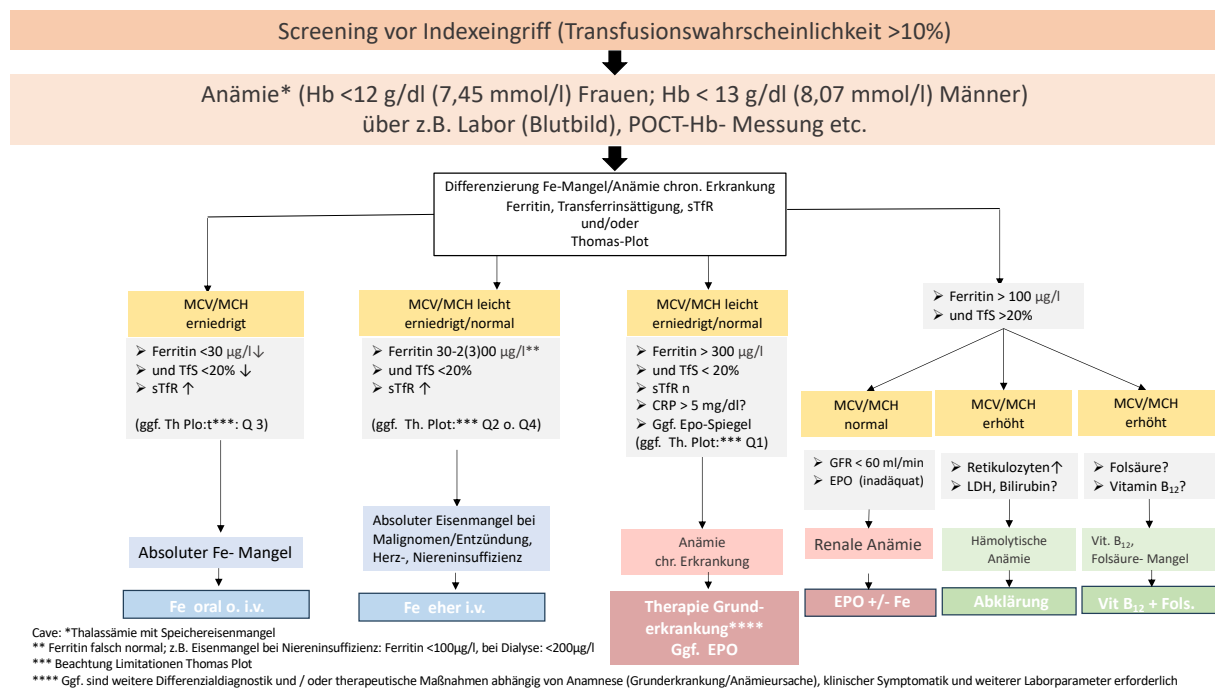


Abbildung 3: Diagnostikalgorithmus und mögliche Therapeutische Konsequenzen (siehe dazu auch das Kapitel 7. „Therapie der Präoperativen Anämie“)

7. Therapie der Präoperativen Anämie

Die 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 Patient:innen mit nachgewiesener Anämie vor einem elektiven Eingriff durchgeführt wurden, häufig aber ohne eine differenzierte präoperative Diagnostik der Anämieursache (siehe Therapieempfehlungen im

Einzelnen), was in der Empfehlungsgenerierung berücksichtigt wurde und für die behandelnden Ärzt:innen bei der Interpretation der Studienergebnisse eine wichtige Rolle spielt.

Klinische Fragestellung	Ursachengerechte Therapie der Präoperativen Anämie
Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> Die Therapie der Präoperativen Anämie sollte rechtzeitig und kausal, in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Diagnostik, erfolgen. 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.
Empfehlungsgrad	Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission
Bemerkungen	In den untersuchten Studien wird die Behandlung der Präoperativen Anämie häufig ohne eine präoperative Diagnostik der Anämieursache durchgeführt.

7.1. Therapie mit Eisen

Für die genaue Darlegung der Evidenz und deren Qualitätsbewertung sei an dieser Stelle auf die Langversion und die entsprechenden GRADE-Tabellen und Forest-Plots zu den einzelnen Endpunkten und Empfehlungen der Therapie mit Eisen verwiesen. Für die Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen vor einem elektiven operativen Eingriff gibt die Leitlinienkommission für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion folgende Empfehlung:

Therapie mit Eisen (oral und/oder i.v.)	
Klinische Frage	Wird der präoperative Hb-Wert (n = 8 RCTs) angehoben oder die Häufigkeit perioperativer allogener Transfusionen (n = 7 RCTs) von Erythrozytenkonzentraten vermindert, wenn anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff Eisen (oral und/oder i.v.) verabreicht wird?
Evidenzbewertung nach GRADE	Bei insgesamt moderater Qualität der Evidenz zeigt die Gesamtanalyse für den Endpunkt Hb-Wert einen signifikanten Effekt zugunsten der Gabe von oralem/i.v. Eisen und für den Endpunkt Transfusion keinen signifikanten Effekt zugunsten der Gabe von oralem/i.v. Eisen.
Empfehlungsgrad: A, Level of Evidence: 1b Qualität der Evidenz:	Die Leitlinienkommission empfiehlt unter dem Vorbehalt einer

⊕⊕⊕○ moderat	präoperativen Anämiediagnostik und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die ursachengerechte präoperative Therapie mit oralem und/oder i.v. Eisen*. *Beachten sie das nicht konsistente Ergebnis der Subgruppen nicht kardiochirurgisch und kardiochirurgisch, siehe Diskussion in der Langversion der S3-Leitlinie.
Ergänzende Expert:inneneinschätzung	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.
Konsens	einstimmig
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (siehe Kapitel 7.2 und 8). • Hinweis der Leitlinienkommission: In den untersuchten Studien zur Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen ist keine präoperative Diagnostik der Anämieursache durchgeführt worden. • In einigen der eingeschlossenen Studien sind weder ein Transfusionsprotokoll hinterlegt noch präzise Transfusionstrigger beschrieben. • Der zur Auswertung herangezogene Hämoglobinwert bezieht sich einheitlich auf den 1. verfügbaren Messzeitpunkt nach Abschluss der Intervention. • Beachte: Die in Deutschland verfügbaren Eisenpräparate sind ausschließlich zur Behandlung der Eisenmangelanämie zugelassen.

⇒ Somit ist bei einem Nachweis einer Eisenmangelanämie die ursachengerechte präoperative Therapie mit oralem und/oder i.v. Eisen empfohlen.

7.2. Therapie mit Erythropoetin und Eisen

Die Darstellung und Diskussion der Evidenz und deren Qualitätsbewertung zu dieser Fragestellung erfolgt in der Langversion und den entsprechenden GRADE-Tabellen und Forest-Plots. Für die Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen vor einem elektiven operativen Eingriff gibt die Leitlinienkommission hinsichtlich der Endpunkte Hb-Wert und Transfusion folgende Empfehlung:

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.)

Klinische Frage	Wird der präoperative Hb-Wert bei anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen allogenen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemindert?
<p>Evidenzbewertung nach GRADE</p> <p>Empfehlungsgrad: A,</p> <p>Level of Evidence: 1b</p> <p>Qualität der Evidenz:</p> <p>⊕⊕⊕○</p> <p>moderat</p>	<p>Bei insgesamt moderater Qualität der Evidenz zeigt das Ergebnis der Analyse für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion einen signifikanten Effekt zugunsten der Gabe von Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.). Dies gilt für präoperativ anämische Patient:innen und unabhängig von der Art der elektiven Operation (kardio-, nicht kardiochirurgisch)*.</p> <p>*Nicht konsistentes Ergebnis in den Subgruppen im Hinblick auf den Endpunkt Hb-Wert wird im Fließtext bzw. in den Hinweisen der Langversion diskutiert. (niedrig vs. moderat)</p> <p>Die Leitlinienkommission empfiehlt unter dem Vorbehalt einer präoperativen Anämiediagnostik und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die präoperative Therapie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.).</p>
Ergänzende Experten:inneneinschätzung	Die Anämiediagnostik sollte präoperativ rechtzeitig veranlasst werden. Bei einer Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) oder 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.
Konsens	einstimmig
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 8). • Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache, z. B. Eisenmangel, Niereninsuffizienz, etc. durchgeführt. • Die analysierten Studien wurden sowohl mit oralem als auch mit i.v. Eisen durchgeführt. Eine Unterscheidung zwischen oral vs. i.v. erfolgt in Kapitel 8. Die Leitlinienkommission weist auf eine

	<p>mögliche Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patient:innen relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen (siehe Kapitel 8).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In einigen eingeschlossenen Studien sind die Angaben zur Verblindung der Studienärzt:innen sowie zu liberalen/restriktiven Transfusionstriggerwerten (Transfusionsprotokoll) unvollständig (13). • Der zur Auswertung herangezogene Hämoglobinwert bezieht sich einheitlich auf den 1. verfügbaren Messzeitpunkt nach Abschluss der Intervention. • Eine moderate Anämie liegt in acht berücksichtigten RCTs vor, Patient:innen mit schwerer Anämie sind hier von der Auswertung ausgeschlossen worden (Christodoulakis 2005, Dousias 2005, Feagan 2000, Heiß 1996, Kettelhack 1998, Moonen 2008, Bernabeu-Wittel 2016, Scott 2002).
--	---

Bei einer Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) oder einer renalen Anämie (Erythropoietin-Mangel) wird die Behandlung mit Erythropoietin allein oder, bei zusätzlichem Eisenmangel, in Verbindung mit Eisen empfohlen. Auf Grund der fehlenden Evidenz kann die Leitlinienkommission keine Empfehlung für eine Monotherapie mit Erythropoietin ohne Eisen geben.

Die Leitlinienkommission kann aufgrund der fehlenden Evidenz keine Empfehlung für die Behandlung der präoperativen Anämie mit Folsäure oder Vitamin B12 geben. Dennoch empfiehlt die Leitlinienkommission im Sinne einer Expert:innenmeinung beim präoperativen Nachweis eines Folsäure- und/oder Vitamin-B12-Mangels die Substitutionsbehandlung mit Vitamin B12 und Folsäure und, bei Nachweis eines zusätzlichen Eisenmangels, die Kombination mit oralem und/oder i.v. Eisen.

Hinsichtlich der Therapie einer Präoperativen Anämie mit Eisen oder Erythropoietin und Eisen bei bestimmten Subgruppen (Frauen, Patient:innen > 65 Jahre) in Bezug auf die Endpunkte Hämoglobin und Transfusion konnten nur wenige Studien identifiziert werden. An dieser Stelle wird auf das Kapitel 11 der Langversion der Leitlinie verwiesen.

8. Applikationsformen, Dosierungen, Behandlungsdauer, Komplikationen

8.1. Intravenöse vs. orale Eisenapplikation

Die Leitlinienkommission kann keine Empfehlung für oder gegen eine orale Eisenapplikation im Vergleich zu einer i.v. Applikation geben. Vor allem vor dringenden Operationen (z. B. onkochirurgischen Eingriffen) ist nicht immer Zeit für eine ausreichend lange orale Eisentherapie, so dass bei schwerer Eisenmangelanämie eine intravenöse Eisentherapie indiziert sein kann, die auch vorgenommen werden kann, wenn orale Präparate nicht toleriert werden oder eine enterale Eisenresorptionsstörung vorliegt. Die Empfehlungen der Leitlinienkommission zur Applikationsform lauten wie folgt:

Therapie orale vs. i.v. Eisenapplikation	
Klinische Frage	Wird bei Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit einer oralen Substitution von Eisen im Vergleich zu einer intravenösen Substitution der präoperative Hb-Wert effektiver angehoben oder die Häufigkeit von perioperativen EK-Transfusionen gesenkt?
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: 0 offen	Bei Patient:innen mit einer präoperativen Anämie kann die Leitlinienkommission unabhängig von der Art des elektiven Eingriffs (kardio- oder nicht kardiochirurgisch) keine Empfehlung für oder gegen eine orale im Vergleich zu einer i.v. Eisenapplikation geben.
Ergänzende Expert:inneneinschätzung	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.
GRADE	⊗⊗⊖⊖ niedrig für Endpunkt Hb-Wert ⊗⊗⊖⊖ niedrig für Endpunkt Transfusion
Konsens	einstimmig

Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Bitte beachten: Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen zu Eisen unabhängig von der Darreichungsform in Abschnitt 7.1. der Langversion. • Die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ empfiehlt primär eine orale Eisen-(II)-Substitution über drei Monate (sofern dieser Zeitraum präoperativ realisierbar ist) 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 (14). • Die orale Eisensubstitution wird jedoch aufgrund gastrointestinaler Beschwerden bei einem Teil der Patient:innen nur bedingt toleriert und die Resorption des Eisens, kann z. B. durch nicht sachgerechte Einnahme z. B. mit und nicht vor der Nahrungsaufnahme oder in Kombination mit alkalisierenden Substanzen (u.a. Kaffee, Milch), erschwert sein (15, 16). • Die Entscheidung für eine Behandlungsoption sollte nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der oralen bzw. i.v. Behandlung auch unter der Berücksichtigung des Patient:innenwunsches erfolgen. • Sofern in der präoperativen Phase realisierbar, sollte vor einem Wechsel auf ein i.v. Präparat ein orales Präparat verabreicht worden sein.
----------	--

Bei der intravenösen Gabe, insbesondere von Eisendextran, ist stets auf die Komplikation einer anaphylaktischen Reaktion zu achten (15). Neuere Eisenpräparate haben voraussichtlich ein geringeres anaphylaktisches Potential, wenn sie entsprechend den Behandlungsinstruktionen (z.B. als Kurzinfusion), verabreicht werden (siehe Fachinformationen). Insbesondere bei der ersten intravenösen Eisen-Gabe wird empfohlen, dass die Patient:innen über 30 Minuten am Monitor überwacht werden und unter klinischen Bedingungen stets die Möglichkeit zur Behandlung schwerer Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zur kardiopulmonalen Reanimation besteht (15, 17).

8.2. Hochdosis- vs. Niedrigdosis-Therapie mit Erythropoietin

In den Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen kommen verschiedene Dosierungen in unterschiedlichen Behandlungszeiträumen zur Anwendung. Ziel der Leitlinie war es, im Rahmen der PICO-Abstimmung einen evidenzbasierten Dosierungskorridor in Ergänzung zu den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation der einzelnen Erythropoietinpräparate zu identifizieren. Hierzu wurden alle Studien analysiert, die bei der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen eine „Hochdosis“ Therapie, z. B. 40.000 I.E. Erythropoietin 3-4 x pro Woche, mit einer „Niedrigdosis“ Therapie, z. B. 40.000 I.E. Erythropoietin 1-2 x pro Woche oder grundsätzlich zwei verschiedene Dosierungen von Erythropoietin direkt miteinander verglichen haben. Die Empfehlungen der Leitlinienkommission zur Dosierung von Erythropoietin lauten wie folgt:

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/i.v.): „Hochdosis“- vs. „Niedrigdosis“-Therapie	
Klinische Frage	Inwieweit wird bei präoperativ anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit einer „hoch“ dosierten Substitution von Erythropoietin (z. B. 40.000 I.E. 3-4 x pro Woche) im Vergleich zu einer „niedrig“ dosierten Substitution von Erythropoietin z. B. (40.000 I.E. 1-2 x pro Woche) jeweils kombiniert mit Eisen der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gesenkt?
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: 0 offen	Bei Patient:innen mit einer präoperativen Anämie kann die Leitlinienkommission unabhängig von der Art des elektiven Eingriffs (kardiochirurgisch oder nicht kardiochirurgisch) keine Empfehlung für oder gegen eine „Hochdosis“-Behandlung mit Erythropoietin mit oralem und/oder i.v. Eisen im Vergleich zu einer „Niedrigdosis“-Behandlung geben.
Ergänzende Expert:inneneinschätzung	<ul style="list-style-type: none"> Bei einer präoperativen Anämie im Bereich von Hb 10-12 g/dl (6,21-7,45 mmol/l) folgt die Leitlinienkommission nach Würdigung der zur Verfügung stehenden Literatur den Empfehlungen des Rote-Hand-Briefes 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 Patient:in-nen ohne

	<p>Eisenmangel. Erythropoietin alfa kann in einer Dosierung von 600 I.E./kgKG einmal wöchentlich subkutan, oder wahlweise 40.000 I.E. als Fertigspritze über einen Zeitraum von 3 Wochen (21., 14. und 7. Tag präoperativ und am Tag des Eingriffes (Tag 0)) verabreicht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung sollte ursachengerecht (siehe Empfehlungen unter 7.2) erfolgen.
GRADE	<p>⊗⊖⊖⊖ sehr niedrig für Endpunkt Hb-Wert</p> <p>⊗⊗⊖⊖ niedrig für Endpunkt Transfusion</p>
Konsens	einstimmig
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 8). Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämieursache z. B. Niereninsuffizienz durchgeführt. Die analysierten Studien wurden sowohl mit oralem als auch mit i.v. Eisen durchgeführt, lassen aber bisher keine Aussage über eine mögliche Überlegenheit eines der beiden Substitutionsverfahren zu. In den eingeschlossenen Studien zur Auswertung der Hoch- vs. Niedrigdosis sind die Angaben zu einem Transfusionsprotokoll oder Transfusionstrigger beschrieben. Der zur Auswertung herangezogene Hämoglobinwert bezieht sich einheitlich auf den 1. verfügbaren Messzeitpunkt nach Abschluss der Intervention. Die Leitlinienkommission weist auf die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patient:innen relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen (18, 19). Bitte beachten: Unabhängig vom Geschlecht sollte ein Hb > 12 g/dl durch die Gabe von Erythropoietin nicht überschritten werden.

Bei nachgewiesenem Eisenmangel sollte bereits vor dem Beginn der Erythropoetinbehandlung mit einer Eisensubstitution (z. B. Eisen-II 1 x 200 mg/d oral) begonnen werden.

8.3. Komplikationen der Behandlung mit Erythropoetin und Eisen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoetin alfa verweist die Leitlinienkommission auf die Fachinformation. Dabei warnt die Fachinformation indikationsunabhängig vor einem potenziell erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, insbesondere wenn unter der Therapie die Hämoglobinwerte 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 Erythropoetin und Eisen abzuschätzen.

Klinische Frage	Inwieweit erhöht sich bei anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff unter einer Behandlung mit Erythropoetin und Eisen oral und/oder i.v. das Risiko für thromboembolische Komplikationen?
Evidenzbewertung nach GRADE; Empfehlungsgrad: 0 offen	Bei Patient:innen mit einer präoperativen Anämie vor einem elektiven Eingriff (kardiochirurgisch oder nicht kardiochirurgisch) kann die Leitlinienkommission keine Empfehlung für oder gegen eine Behandlung mit Erythropoetin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf thromboembolische Komplikationen aussprechen.
Ergänzende Expert:innen-einschätzung	
GRADE	⊗⊗⊖⊖ niedrig für Endpunkt thromboembolische Komplikationen
Konsens	einstimmig
Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Bitte beachten: Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen dieser Leitlinie zur Therapie mit Erythropoetin und Eisen in Abschnitt 7.2. • Hinsichtlich der Nebenwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoetin alfa berücksichtigt die Leitlinienkommission die Hinweise der

	<p>Fachinformation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fachinformation warnt indikationsunabhängig vor einem potenziell erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, insbesondere wenn unter der Therapie die Hb-Werte über die für das Präparat angegebenen oberen Grenzwerte ansteigen und empfiehlt eine engmaschige Hämoglobinkontrolle unter der Behandlung.
--	---

Bei der Behandlung mit Erythropoietin ist darauf zu achten, dass Effekte des Erythropoietins vermutlich auch die Neurogenese und Angiogenese betreffen und Einfluss auf die Fett- und Glukosestoffwechselregulation haben können (16).

Lokal freigesetztes Erythropoietin spielt 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 (20, 21, 22). Die Expression von Erythropoietin-Rezeptoren wird auch in verschiedenen Tumorzelllinien beobachtet (23). 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 (24, 25, 26). Inwieweit diese Effekte bei der zeitlich begrenzten Anämiebehandlung mit Erythropoietin relevant sind, kann bisher nicht sicher nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden (23). Die Untersuchungen zu den nicht-hämatopoetischen Effekten des Erythropoietins sind nicht an Patient:innen mit einer Präoperativen Anämie unter einer kurzzeitigen Therapie mit Erythropoietin durchgeführt worden, sondern beziehen sich auf unterschiedliche Patient:innenpopulationen, Indikationen und Dosierungen überwiegend im Rahmen von Langzeittherapien (23). Zusätzlich verweist die Leitlinienkommission auf die publizierte Warnung (Rote-Hand-Brief) bezüglich seltener, aber schwer verlaufener, arzneimittelinduzierter kutaner Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCARs) für humane Epoetine (27).

9. Behandlungskosten

Eine Bewertung der Gesamtkosten kann nur im Rahmen einer operationsspezifischen Kosten-Nutzen-Analyse vorgenommen werden. Die Frage nach einer kostendeckenden Behandlung der Präoperativen Anämie ist dabei sehr relevant (28) und richtet sich nach der Gewichtung der Behandlungs- und Diagnostikkosten im Vergleich zu potenziellen Einsparungen z. B. bei der Transfusion etc.. An dieser Stelle wird auf das Kapitel 13. der Langversion der Leitlinie verwiesen.

10. Literaturverzeichnis

- (1) Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie, S3-Leitlinie, Herausgeber: Dr. med. Lutz Kaufner, Prof. Dr. med. Christian von Heymann, im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI e.V.)
- (2) 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. Gesundheitswesen ZEFQ*, 2014;108:413-420.
- (3) 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 Gesundheitswes.* 106(5):369-76.
- (4) 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;
- (5) Kassebaum N.J., GBD 2013 Anemia Collaborators (2016): The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 30(2):247-308.
- (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.
- (7) 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.
- (8) GDB2021AnaemiaCollaborators (2023). GBD 2021 Anaemia Collaborators: Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* 2023; published online July 31.
- (9) S2k-Leitlinie (2022) Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer 015/063.
- (10) Roissaint R., Afshari A., Bouillon B., et al. (2023): The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 27:80.
- (11) Querschnitts-Leitlinien (2020) (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020, <https://www.baek.de/qll-haemotherapie-2020>.
- (12) S1-Leitlinie (2021) Eisenmangelanämie. AWMF Registernummer 025-021.
- (13) Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Ausgabe, 2014.
- (14) S1-Leitlinie (2016) Eisenmangelanämie. AWMF-Registernummer 025-021.
- (15) Metzgeroth G., Hastka J. (2015): Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen. *Internist* 56:978-988.

- (16) Polin V., Corlat R., Perkins G. et al. (2013): Iron deficiency. From diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis* 45(10):803-809.
- (17) European Medicines Agency's Committee (EMA) (2013): New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA/579491/2013.
- (18) Bohlius: Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol* 37:1336-1351. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.
- (19) Bohlius: CLINICAL GUIDELINES: Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update, *Blood Adv.* 2019 Apr 23;3(8):1197-1210.
- (20) Nekoui A., Blaise G. (2017): Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. *Am J Med Sci* 353(1):76-81.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) Debeljak N., Solar P., Sytkowski A.J. (2014): Erythropoietin and cancer: the unintended consequences of anemia correction. *Front Immunol*, 5: 563.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) Rote-Hand Brief: Humane Epoetine: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM);
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rh-b-epoetine.pdf?__blob=publicationFile; letzter Zugriff 16.09.2024
- (28) Vorderwülbecke G., Spies C., von Heymann C., Kruppa J., Fürstenau D., Kaufner L., et al. (2022); Die Kosten der präoperativen Anämie bei Hüftgelenkrevisionsoperationen. *Die Anästhesiologie* 2023; 72:13–20.

- (29) Kleinerüschkamp A.G., Zacharowski K., Ettwein C. et al. (2016): Kostenanalyse eines Patient-Blood-Management-Konzeptes; *Anästhesist* 65: 438-448.
- (30) Tomeczkowski J., Fritze J. (2011): Therapie der Präoperativen Anämie bei Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen: Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten. *Anästh Intensivmed* 52:1-12.
- (31) von Heymann C., Krämer M. (2011): Kostenreduktion im Krankenhaus. Transfusionswesen: Kann die Behandlung der präoperativen Anämie Kosten reduzieren? *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 46: 648-653.
- (32) 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* 57(6):1347-1358..

11. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Syntax der Empfehlungsgrade nach GRADE	6
Abbildung 1: Herleitung der Leitlinienempfehlungen nach GRADE für Leitlinien	7
Tabelle 2: Ursachen der Präoperativen Anämie.....	11
Abbildung 3: Diagnostikalgorithmus und mögliche Therapeutische Konsequenzen	13

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 11.04.2018

Letzte inhaltliche Überarbeitung: 28.02.2026

Nächste Überprüfung geplant: 27.02.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online