

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie

Mandatstragende (siehe Seite LL65)

Diese Leitlinie entspricht dem in der AWMF veröffentlichten Text.

► **Zitierweise:** S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie. Anästh Intensivmed 2026;67:LL64–LL128. DOI: 10.1922/4/ai2026.LL064

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), der weitere internationale Empfehlungen sowie die erste Version dieser S3 Leitlinie 2018 folgten.

Die vorliegende Aktualisierung der S3-Leitlinie gibt, basierend auf der Analyse und Bewertung der Evidenz nach der GRADE-Methodik für Leitlinien, evidenzbasierte Diagnostik- und Behand-

lungsempfehlungen bei einer präoperativ bestehenden Anämie. Sie beschreibt zusätzlich das Outcome-Risiko für chirurgische Patient:innen mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie. Gemeinsam mit elf 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 Kolleg:innen helfen sollen, Patient:innen 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 Aktualisierung der bestehenden S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018 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)

Herausgeberin der Leitlinie und federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

AWMF-Register Nr. 001/0024, Klasse S3

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Präoperative Anämie – Eisenmangel – Hämoglobinwert – Transfusion – Patient Blood Management

Keywords

Preoperative Anaemia – Iron Deficiency – Haemoglobin Level – Transfusion – Patient Blood Management

(Forest-Plots), Evidenztabelle der eingeschlossenen Studien, Tabellen zum Studien Ein- und Ausschluss)

- Kurzfassung mit den wichtigsten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

1.1. Herausgeber

Leitlinienbeauftragte der S3-Leitlinie „Präoperative Anämie“:

Dr. med. Lutz Kaufner, MSc. und
Prof. Dr. med. Christian von Heymann,
DEAA FESAIC

im Auftrag der Deutschen Gesellschaft
für Anästhesiologie und Intensivmedizin
e. V. (DGA)

Neuwieder Straße 9
90411 Nürnberg
Telefon: 0049 911 933780
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
Internet: www.dgai.de

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGA)
Neuwieder Straße 9
90411 Nürnberg

1.3. Kontakt

Dr. med. Lutz Kaufner, MSc.
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Telefon: 0049 30 450 651026
E-Mail: lutz.kaufner@charite.de

Prof. Dr. med. Christian von Heymann,
DEAA FESAIC

Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin,
Notfallmedizin und Schmerztherapie
Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Telefon: 0049-30-130231570
Fax: 0049-30-130232037

E-Mail: cvheyman@icloud.com

1.4. Finanzierung dieser Leitlinie

Die Leitlinie bzw. deren Aktualisierung 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 mitberücksichtigen.

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 sollten immer die Fachinformationen der Hersteller berücksichtigt und im Zweifelsfall ein Spezialist konsultiert werden.

Die Benutzer:innen selbst bleiben verantwortlich für jede Diagnostik 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.

Um den Unterschied und die Bedeutung der Präoperativen Anämie hinsichtlich der Prognose der Patient:innen gegenüber einer z. B. durch den Blutverlust

während der Operation entstehenden Anämie hervorzuheben, wird für den Begriff der Präoperativen Anämie im Leitlinientext die Großschreibung verwendet.

1.6. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

1.6.1. Mandatstragende mit Stimmrecht

Mandatstragende	Fachgesellschaft
Herr Prof. W. Döhner	DGK
Herr Prof. M. Kelm	DGIM
Herr Dr. med. L. Kaufner, MSc.*#	DGA
Frau Prof. G. Metzgeroth	DGHO
Herr Dr. med. R. Müller	DGGG
Herr Prof. B. Niemann	DGTHG
Herr Prof. H. Pistner	DGMKG
Herr Prof. H. Schrezenmeier	DGTI
Frau Dr. med. A. C. Selbitz	GTH
Herr Prof. T. Lahmer	DGVS
Herr PD Dr. T. Vilz	DGCH
Herr Prof. C. von Heymann*#	DGA
Herr PD Dr. med. A. Wilharm	DGU

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

Autoren der Leitlinie

1.6.2. Mitarbeitende und Sachverständige ohne Stimmrecht und Mandat einer Fachgesellschaft (s. a. 3.2.)

Frau Prof. Dr. C. Spies
(Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Frau Dr. A. Henkelmann
(Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Frau Dr. S. Kroegel
(Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Erstellung der Kurzversion)

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

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

1.8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CrCl	Creatinin Clearance
CRP	C-reaktives Protein
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoietin
ESA	European Society of Anaesthesiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hämoglobin
ITS	Intensivstation
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
KgKG	Kilogramm Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LL	Leitlinie
MCV	Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MD	Mean Difference (Mittlere Differenz)
m/f	Male/Female (männlich/weiblich)
NATA	Network for the Advancement of Transfusion Alternatives
OP	Operation
OR	Odds-Ratio (Quotenverhältnis)
PA	Präoperative Anämie
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
RCT	Randomised controlled Trial (Randomisiert-kontrollierte Studie)
RR	Risk-Ratio (Risikoverhältnis)

s. c.	subkutan
SF	Serum-Ferritin
SI	Internationales Einheitensystem
sTfR	Löslicher Transferrinrezeptor
Tf	Transferrin
TSat	Transferrinsättigung
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressat:innen

Primäre Adressat:innen bzw. Anwender:innen dieser Leitlinie sind ärztliches Personal in der Behandlung von Patient:innen mit einem geplanten operativen Eingriff. Je nach Art des chirurgischen Eingriffs und der perioperativen Struktur des Krankenhauses können dies Ärzt:innen der behandelnden operativen Fachbereiche und/oder Anästhesist:innen sein, die Patient:innen präoperativ im Rahmen der Vorbereitung für die Operation oder der Anästhesie in der Klinik sehen. Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie an Ärzt:innen aller Fachbereiche, die Patient:innen konsiliarisch begutachten oder deren Patient:innen mit einer internistischen oder onkologischen Grunderkrankung eine operative Behandlung benötigen. Die Leitlinie richtet sich auch an 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. Eine Patient:innenversion der Leitlinie soll alle Patient:innen 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 Wissenschaftler:innen bzw. in der klinischen Forschung tätigen Ärzt:innen sowie potenziellen Drittmittelgeber:innen als Übersicht über die aktuell vorliegende Evidenz dienen.

Weitere Adressat:innen der Leitlinie sind:

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

2.2. Zielsetzung

Primäres Ziel dieser Aktualisierung der 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 unabhängiger Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität operativer Patient:innen 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 Patient:innen assoziiert (4-8). Auch wenn die Transfusion von Fremdblut nicht zentraler Gegenstand dieser Leitlinie ist, so ist aufgrund der Assoziation von Transfusionen mit 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 und 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 in §19 das Rückverfolgungsverfahren vorsieht, so stehen auch andere postoperative Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis, Wundinfektionen, Nierenfunktionsstörungen, etc. (4-8) im Zusammenhang mit einer perioperativen Bluttransfusion, die zum Zeitpunkt des Erlasses des Transfusionsgesetzes (1998) noch nicht im Vordergrund standen. Diese fordern aber heutzutage von dem/der Kliniker:in, die Indikation für jede Bluttransfusion streng und in patient:innenzentrierter, individueller Nutzen-Risikoabwägung zu stellen. Die Anämie als perioperativer Risikofaktor sowie die Mehrkosten durch anämiebedingte Komplikationen und verlängerte 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 Patient:innen 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 unabhängiger Risikofaktor identifiziert worden. Zeitgleich entwickelte das „Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA)“ basierend auf 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 (11-13).

Aufgrund der prognostischen Bedeutung der Präoperativen Anämie ist, wie oben bereits ausgeführt, das Ziel dieser nationalen S3-Leitlinie, den klinisch tätigen Anästhesiolog:innen und/oder Ärzt:innen aller operativen Fachgebiete sowie allen am perioperativen Prozess beteiligten Ärzt:innen, OP Manager:innen und Koordinator:innen 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.

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 Patient:innen. Die empfohlenen Verfahren zur Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie in der Leitlinie beruhen 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 Patient:innen mit einer Präoperativen Anämie gut therapierbar sein. Es werden verschiedene operative Disziplinen (z. B. Herz-Thoraxchirurgie, Orthopädie, Allgemeinchirurgie), sowie an der Diagnostik und Behandlung von Anämien beteiligten Fachdisziplinen (z. B. Hämato-Onkologie, Innere Medizin, Transfusionsmedizin) einbezogen.

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 A.B., Mehnert F., Overgaard S., Johnsen S.P. (2009): Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskeletal Disord.*;10:167-12.
- (6) Bernard A.C., Davenport D.L., Chang P.K., Vaughan T.B., Zwischenberger J.B. (2009): 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* 208:931-2.
- (7) Murphy G.J., Reeves B.C., Rogers C.A., Rizvi S.I.A., Culliford L., Angelini G.D. (2007): Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*.;116:2544-52.
- (8) Ferraris V.A., Davenport D.L., Saha S.P., Austin P.C., Zwischenberger J.B. . Surgical outcomes and transfusion

of minimal amounts of blood in the operating room. Arch Surg. 2012;147: 49–55.

- (9) <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/> (letzter Zugriff: 07. Juli 2025)
- (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.
- (12) Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Ausgabe, 2020.
- (13) Kietaihl S., Ahmed A., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D.C., Fries D., Godier A., Haas T., Jacob M., Lancé M.D., Llau J.V., Meier J., Molnar Z., Mora L., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Scarlatescu E., Schlimp C., Wikkelsø A.J., Zacharowski K. (2023): Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Eur J Anaesthesiol;40:226-304.

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 FESAIC, 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 (DGAI), vertreten durch die Leitlinienbeauftragten (Mandatsträger) Dr. L. Kaufner, MSc. und Prof. Dr. C. von Heymann, DEAA FESAIC. Jede an der Leitlinie beteiligte Fachgesellschaft wurde seitens der Geschäftsführung der DGAI eingeladen und haben ihrerseits über ihren Vorstand eine:n Mandatsträger:in 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. (DGU)
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 (DGKG)
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. Patient:innen, Institutionen, Beteiligte

Die Präoperative Anämie hat eine Vielzahl von Ursachen und wird häufig erst im Rahmen der präoperativen Vorbereitung diagnostiziert. Sie betrifft alle Patient:innen unabhängig von Alter und Geschlecht (ausgenommen Kinder und Jugendliche <18 Jahre) unterschiedlichster operativer Indikationen und Fachdisziplinen, die sich elektiven Eingriffen (ausgenommen Notfalloperationen bzw. Operationen mit dringender unmittelbarer OP-Indikation) unterziehen müssen. Eine Zuordnung zu spezifischen Patient:innengruppen bestimmter präoperativer Erkrankungen ist nicht möglich, womit es auch keine speziellen Patient:innenvertretungen oder Interessengruppen auf Seite der Patient:innen gibt.

4. Fragestellung und Gliederung

Die Fragestellungen dieser Leitlinie ergeben sich aus der klinischen Sicht der perioperativ tätigen Ärzt:innen (Operateur:innen, Anästhesist:innen, Hausärzt:innen), die sich in der Vorbereitung von Patient:innen zu einer elektiven kardiochirurgischen oder nicht kardiochirurgischen Operation mit der Frage konfrontiert sehen, ob die Präoperative Anämie diagnostiziert und ursachengerecht behandelt werden muss. Um Komplikationen der Präoperativen Anämie oder eine durch die Anämie getriggerte, perioperative Transfusion von Blutprodukten zu vermeiden, sollte zunächst eine Verschiebung des Operationstermins – wenn medizinisch vertretbar – geprüft werden. 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? Inwieweit unterscheidet sich dieses Risiko in Abhängigkeit von der operativen Prozedur (kardiochirurgische vs. nicht kardiochirurgische Operationen)
- Welche diagnostischen Schritte sind zur Differenzierung der Ursache 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.)

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

Die Leitlinie folgt in ihrer Gliederung dem klinischen Prozess der Risikobeschreibung, Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie. Zu jeder Fragestellung erfolgt die Darstellung der Evidenz als Forest-Plot und Evidenzprofil sowie die Bewertung der Qualität der Evidenz als Risk of Bias-Analyse. Resultierend aus der ermittelten Evidenz wird die Empfehlung der Leitlinienkommission (nach GRADE oder Experten-einschätzung) in einer tabellarischen Kurzform – in der Langversion der Leitlinie zusätzlich gefolgt von einer ausführlichen Begründung – formuliert.

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 Finanzierung der Leitlinie erfolgte vollständig über die DGAI im Rahmen der Stiftung Deutsche Anästhesiologie. 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 (DGA) erstellt.

Entsprechend der AWMF-Vorgaben im Leitlinienregelwerk haben alle Mitglieder der Leitlinienkoordination und -kommission etwaige materielle und immaterielle Interessenkonflikte von Beginn (2022) bis zum Ende (2025) der Leitlinienarbeit hinterlegt. Während die erste Erklärung der Interessen noch in schriftlicher Form auf dem entsprechenden AWMF-Formblatt vorgenommen wurde, wurden im weiteren Verlauf die Interessenerklärungen im AWMF Online-Portal 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.

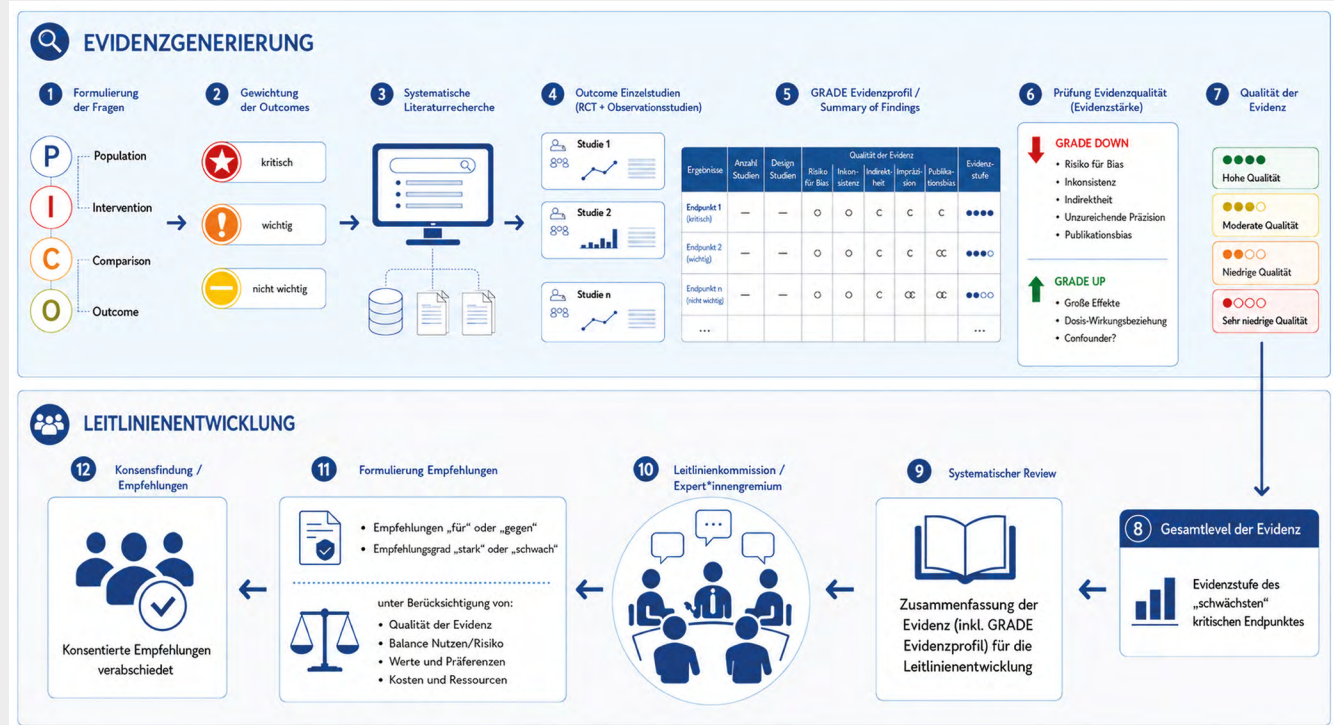
5.2. Evidenzgraduierung und Empfehlunggraduierung nach GRADE

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. Die Anwendung des GRADE Systems stellt sicher, 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 den Anwendern die Informationen zum Ergebnis der gesamten Literaturrecherche, dem Ein- und Ausschluss von Publikationen und die Bewertung der eingeschlossenen Literatur vorliegen 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):

- Schritt 1: Sammlung und erste Formulierung der Fragestellungen und Überführung in entsprechende PICO-Fragen (Population-Intervention-Comparator-Outcome) durch die Leitlinienkommission (erfolgte bereits für die Version 1 der Leitlinie und wurde für die Version 2 beibehalten; siehe 6.1. und Leitlinienreport)
- Schritt 2: Abstimmung bzw. Priorisierung der PICO-Fragen und Gewichtung des Outcomes (erfolgte bereits für die Version 1 der

Abbildung 1



Herleitung der Leitlinienempfehlungen nach GRADE für Leitlinien.

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 (randomisierte kontrollierte Studien (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 oder potenziellem Publikationsbias; „Grade up“ (Hochstufung) bei großen Effekten, dem Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, 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 Patientenpräferenz und Unsicherheit über Aufwand/Kosten („für oder gegen“, „stark oder schwach“); Konsensfindung der Leitlinienkommission. Abbildung modifiziert nach (2).

Eigene Darstellung modifiziert nach Langer G. et al., GRADE-Leitlinien: 1. Einführung – GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 106, 357-368; KI-gestützt erstellt und fachlich geprüft.

Leitlinie und wurde für die Version 2 beibehalten; 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 (prospektiv-randomisierte, 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 eines Bias (verzerrender Einflussfaktor), Inkonsistenz der Daten, Indirektheit der Daten, unzureichender Präzision der Studie und einem potenziellen 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 Gradierung der Evidenzqualität (Evidenzstärke) wurden nach GRADE vorgenommen (Abbildung 2):

- 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).
- Schritt 7: Konsensfindung der Leitlinienkommission in den einzelnen Empfehlungen nach dem AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Um die unterschiedlichen Evidenzstärken

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

Bewertungsgrade der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) nach GRADE für jede einzelne PICO-Frage.

Abbildung 3

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“
0** Offene Empfehlung	„keine Empfehlung für oder gegen“

Empfehlungsstärken (Empfehlungsgrade) und deren Syntax (Formulierungsvorgaben), orientiert nach GRADE.

* Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (2014) 108, 413–420

** AWMF-Regelwerk (2)

zu den einzelnen PICO Fragen in den Empfehlungen für die Anwender:innen abbilden zu können, hat die Leitlinienkommission beschlossen, neben den beiden Empfehlungen „A“ und „B“ (Abbildung 3) zusätzlich eine offene Empfehlung „0“ entsprechend dem AWMF-Regelwerk (Abbildung 3) einzuführen. Es erfolgt eine Offenlegung möglicher Minderheitenvoten einzelner Leitlinienbeauftragten 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 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 Expert:inneneinschätzung. Dies betrifft insbesondere Fragestellungen zum Risiko der Präoperativen Anämie für das Outcome der Patient:innen.

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.

In der aktualisierten Version 2 dieser Leitlinie hatte sich die Leitlinienkommission darauf verständigt, die initial gewählten PICO-Fragen (Schritt 1 und 2, s.o.) unverändert zu lassen bzw. keine neuen PICO-Fragen zu entwickeln und abzustimmen. Für die bestehenden PICO-Fragen wurden, entsprechend dem o.g. Schritt 3, aktuelle systematische Literaturrecherchen vorgenommen. Die weiteren Schritte blieben auch in der vorliegenden Version 2 der Leitlinie methodisch unverändert.

5.3. Statistik und Software

Zur Erstellung der Forest-Plots und der Berechnung von OR mit 95 % CI für dichotome Werte und der MD mit einem 95 % CI sowie die Berechnung von Tau², Chi² und I² 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 GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025 verwendet. Die Erstellung der Evidenztabelle erfolgte mit der Microsoft Office Word Version 16.94 (2025).

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. Fortbild. Qual. Gesundh.wesen ZEFQ, 2014;108:413–420.
- (2) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ [https://www.awmf.org/regelwerk/Version 2.1 vom 05.09.2023](https://www.awmf.org/regelwerk/Version%202.1%20vom%2005.09.2023).

6. Determinierung der Kernfragen und relevanten Endpunkte

Die Kernfragen und relevanten Endpunkte dieser Leitlinie wurden zu Beginn des Leitlinienprozesses für die Erstellung der ersten Version dieser Leitlinie durch die Leitlinienkommission in PICO-Fragen (Population Intervention-Comparator-Outcome) definiert, abgestimmt und entsprechend priorisiert. Die PICO-Fragen wurden für die Bearbeitung und Aktualisierung der vorliegenden aktualisierten Version 2 nicht verändert.

6.1. Definition der PICO-Fragen

Insgesamt wurden in der Version 1 dieser Leitlinie 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: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)).
- Einzelne PICO-Fragen wurden explizit für Subgruppen der Population definiert: nur weibliches Geschlecht; Patient:innen > 65 Jahre; Patient:innen nur vor kardiochirurgischem Eingriff.
- Intervention: Je nach Zugehörigkeit der PICO-Frage zu Risiko, Diagnostik oder Therapie wurde je eine Hauptintervention in der Behandlung der Präoperativen Anämie pro PICO-Frage 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 sind bei den 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 Endpunkte, die das mögliche Schadenspotenzial (Nebenwirkungen, Komplikationen) und die Langzeiteffekte einer Therapie (Transfusion, Erythropoese-stimulierende Agenzien) untersuchen, sind nicht priorisiert worden und somit nicht Gegenstand dieser Version der Leitlinie.
- Studientypen: In die systematische Literatursuche und anschließende 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 eine systematische Literaturrecherche vorgenommen (Ergebnisse und Suchalgorithmen aller PICO-Fragen 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 der Version 1 als relevant eingeschätzten PICO-Fragen bzw. Endpunkte wurde eine abgestimmte Priorisierung der Endpunkte vorgenommen, die für die Patient:innen und Leitlinienanwender:innen von entscheidender Bedeutung ist. Dabei wurden die Endpunkte durch die Mitglieder der Leitlinienkommission als „kritisch“, „wichtig, aber nicht kritisch“, und „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 Fit-

- ness 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
 - Endpunkt Hb-Wert im Vergleich der zweimaligen Gabe vs. 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 vs. i.v.Eisenapplikation
 - Endpunkt perioperative Transfusion (allogener Erythrozytenkonzentrate)* beim Einsatz einer maschinellen Autotransfusion (MAT)

* 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 weder in der Version 1 noch in der aktualisierten Version 2 der Leitlinie vorgenommen. Für alle als „kritisch“ gewerteten Endpunkte wurde in der aktualisierten Version 2 dieser Leitlinie eine erneute systematische Literaturrecherche und eine Analyse und Bewertung der Evidenz nach GRADE oder eine Experteneinschätzung mit Formulierung einer Empfehlung (Bereich Risikobewertung) durchgeführt. Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz wurden für alle als „wichtig, aber nicht kritisch“ gewerteten Endpunkte vorgenommen. Lag für einen Endpunkt/PICO-Frage keine Evidenz vor, erfolgte keine Formulierung einer Empfehlung. 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 der ersten Version 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 in der aktuellisierten Form eine Gültigkeitsdauer von 5 Jahren. Ansprechpartner sind die Leitlinienkoordinatoren Dr. L. Kaufner, Prof. Dr. C. von Heymann und Frau Dr. Sarah Kroegel.

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 (08/2025).

8. Epidemiologie, Risikobewertung

Die Präoperative Anämie weist eine insgesamt hohe Inzidenz in Abhängigkeit von der untersuchten Population, dem Geschlecht und der Art des operativen Eingriffes auf. Eine unbehandelte Präoperative Anämie kann unmittelbar das postoperative Behandlungsergebnis (Outcome) der Patient:innen 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 (7,45 mmol/l)
- Frauen (schwanger):
<11 g/dl (6,83 mmol/l)
- Männer:
<13 g/dl (8,07 mmol/l)

Der WHO-Definition 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, 7).

Die durchschnittliche Prävalenz einer Anämie jeglicher Ursache liegt weltweit bei ca. 27 % (3). In Europa liegt sie allgemein bei ca. 10 % (1) und variiert je nach untersuchter Subgruppe: Bei Frauen wird in Deutschland von einer Anämieprävalenz von 5-19 % ausgegangen (1). International wird für Männer im Alter von 17-49 Jahren eine Prävalenz der Anämie jedweder Ursache von 1,5 % beschrieben (4). Jedoch steigt die Prävalenz unabhängig vom Geschlecht auf 11 % in der Altersgruppe >65 Jahre bzw. auf 26,1 % in der Altersgruppe ≥85 Jahre (5, 8).

In Deutschland konnte ein leichter Rückgang der Prävalenz für präoperativ anämische erwachsene Patient:innen von 2007 mit 37 % (Alter 53,3 Jahre (SD 19,6 Jahre)) zu 2019 mit 32,5 % (Alter 56,3 Jahre (SD 20,5 Jahre)) beobachtet werden (9).

Im Vordergrund der untersuchten präoperativen Population mit der höchsten präoperativen Anämierate stehen Patient:innen 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. Die unbehandelte Präoperative Anämie meint die Anämie die in den Studien zur Risikobemessung keine Hinweise auf eine Vorbehandlung mit Eisen, Erythropoietin, Transfusion et c. geben. Folgende operative Bereiche wurden von der Leitlinienkommission ausgewählt:

8.2.1. Für die elektive Kardiochirurgie

Die Risikobemessung einer unbehandelten Präoperativen Anämie bei Patient:innen 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 werden 42 hauptsächlich retrospektiv durchgeführte Observationsstudien identifiziert. Insgesamt wird ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch eine unbehandelte Präoperative Anämie beschrieben (RR 2,42 [2,18; 3,68], siehe Abbildung 4): Dabei sind die ermittelten Chancenverhältnisse für die Krankenhaus-, operative-, 30-Tages- und Gesamtmortalität bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen vergleichbar (2,53 [2,18; 2,94] vs. 2,35 [2,05; 2,71] vs. 2,24 [1,58; 31,19] vs. 2,48 [2,01; 3,05]). Die Durchführung von Regressionsanalysen (z. B. nach der Methode von Cox) unter Berücksichtigung möglicher „Confounder“ bestätigten die Präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor für eine höhere Gesamtmortalität kardiochirurgischer Patient:innen (van Straten 2013).

Nach Analyse der aktuellen Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Expertenempfehlung:

Klinische Fragestellung	Hat die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen vor einem kardiochirurgischen Eingriff einen Einfluss auf die postoperative Mortalität?
Expert:innen-einschätzung 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 als milde bzw. schwere Anämie definiert wurden).

b. Endpunkt Transfusion

Auf das Risiko der Präoperativen Anämie vor elektiven kardiochirurgischen Operationen in Hinsicht auf den Endpunkt „perioperative Transfusion“ von allogenen Erythrozytenkonzentraten (im Folgenden ausschließlich mit Transfusion benannt) werden 22 Studien analysiert. In allen Untersuchungen ist eine signifikant höhere Transfusionsrate an Erythrozytenkonzentraten in der präoperativ anämischen Gruppe im Vergleich zur nicht-anämischen Gruppe gemessen worden (OR 4,29 [3,79; 4,85], Abbildung 5).

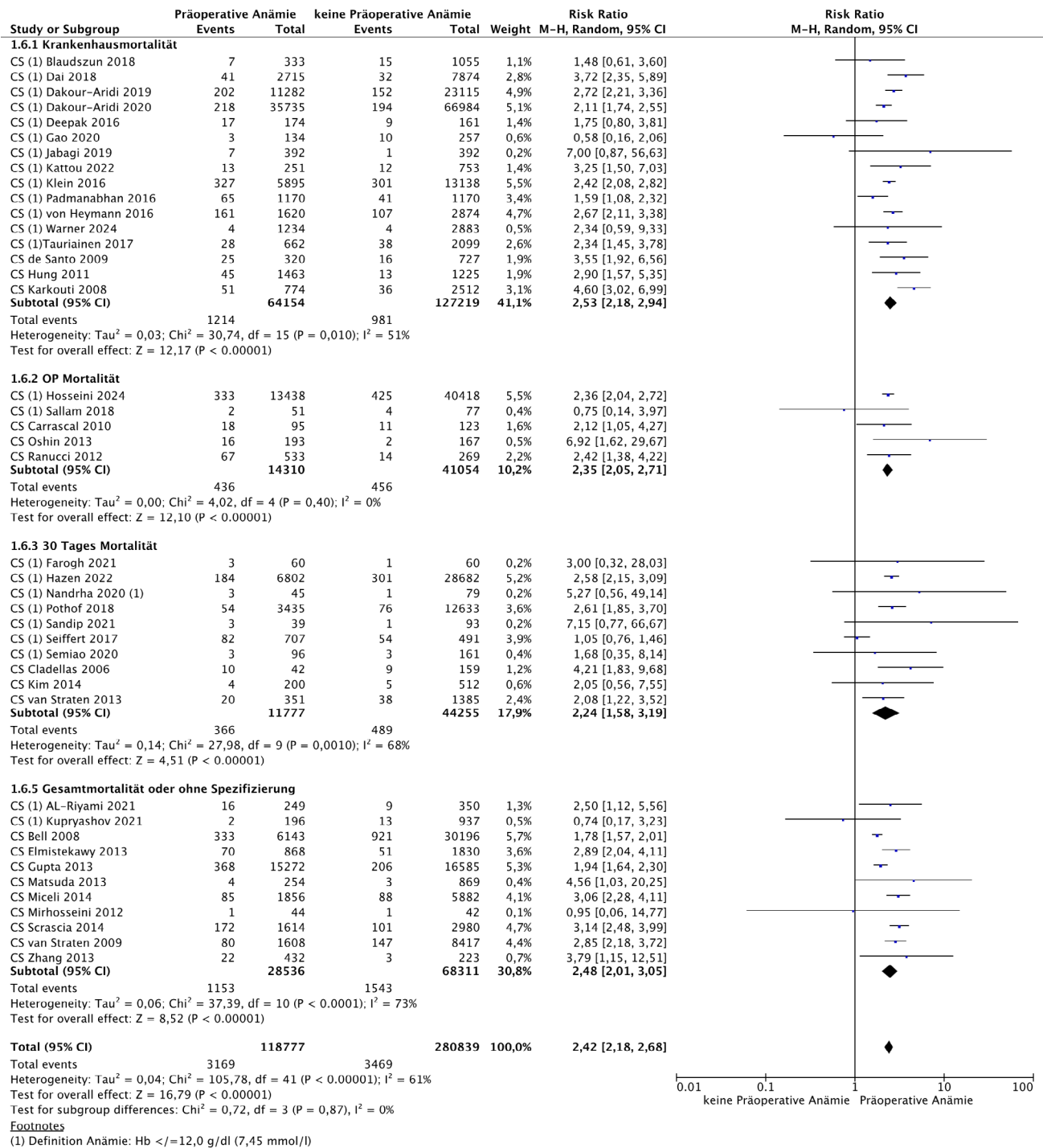
Auf der Basis der analysierten Evidenz kommt die Leitlinienkommission zu folgender Expert:inneneinschätzung:

Klinische Fragestellung	Werden Patient:innen mit einer unbehandelten Präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff häufiger perioperativ Erythrozytenkonzentraten transfundiert?
Expert:innen-einschätzung der Leitlinienkommission	Die unbehandelte Präoperative Anämie bei Patient:innen 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 Diagnostik der Anämie-ursache durchgeführt wurde.

c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

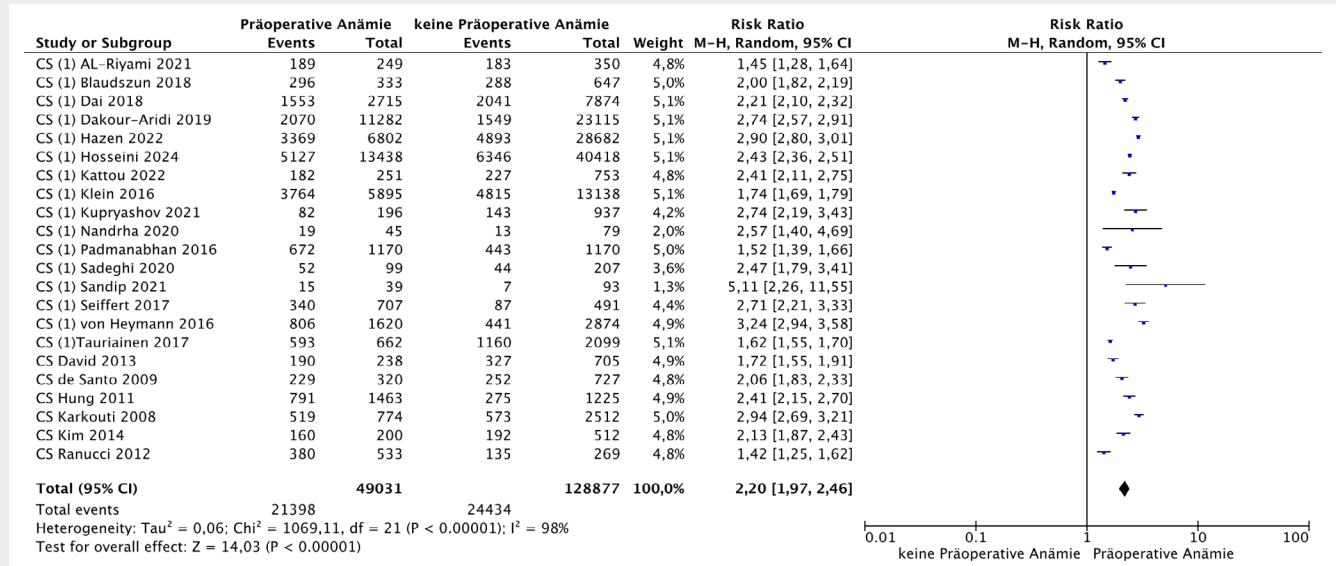
Eine Risikobemessung der Präoperativen Anämie vor elektiven kardiochirurgischen Operationen hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ist nur eingeschränkt möglich. Insgesamt werden 6 Studien analysiert, in denen die Krankenhausverweildauer gemessen wurde. Zwar bestätigt der Effektschätzer im Forest-Plot eine signifikante Verlängerung der Verweildauer der Patient:innen mit einer Präoperativen Anämie im Krankenhaus (MD 4,20 [1,66; 6,75], Abbildung 6), jedoch sind die Effekte in den Studien heterogen und inkonsistent.

Abbildung 4



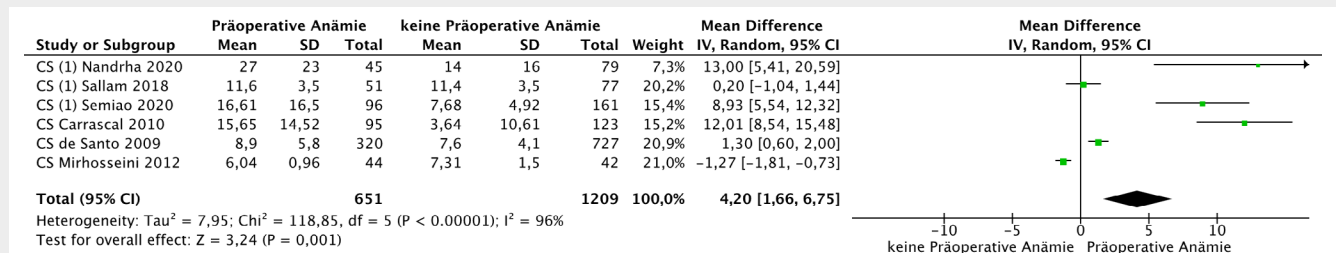
Forest-Plot der Risikobewertung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen mit dem Endpunkt Mortalität. CS: Cardiac Surgery.

Abbildung 5



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt Transfusion.
CS: Cardiac Surgery.

Abbildung 6



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt Krankenhausverweildauer. MD: Mittlere Differenz der Mittelwerte; CS: Cardiac Surgery.

Auf der Basis der analysierten Evidenz gibt die Leitlinienkommission die folgende Expert:inneneinschätzung:

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

8.2.2. Für elektive Operationen außerhalb der Kardiochirurgie

Die Risikobemessung einer unbehandelten Präoperativen Anämie bei Patient:innen vor elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen wird 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).

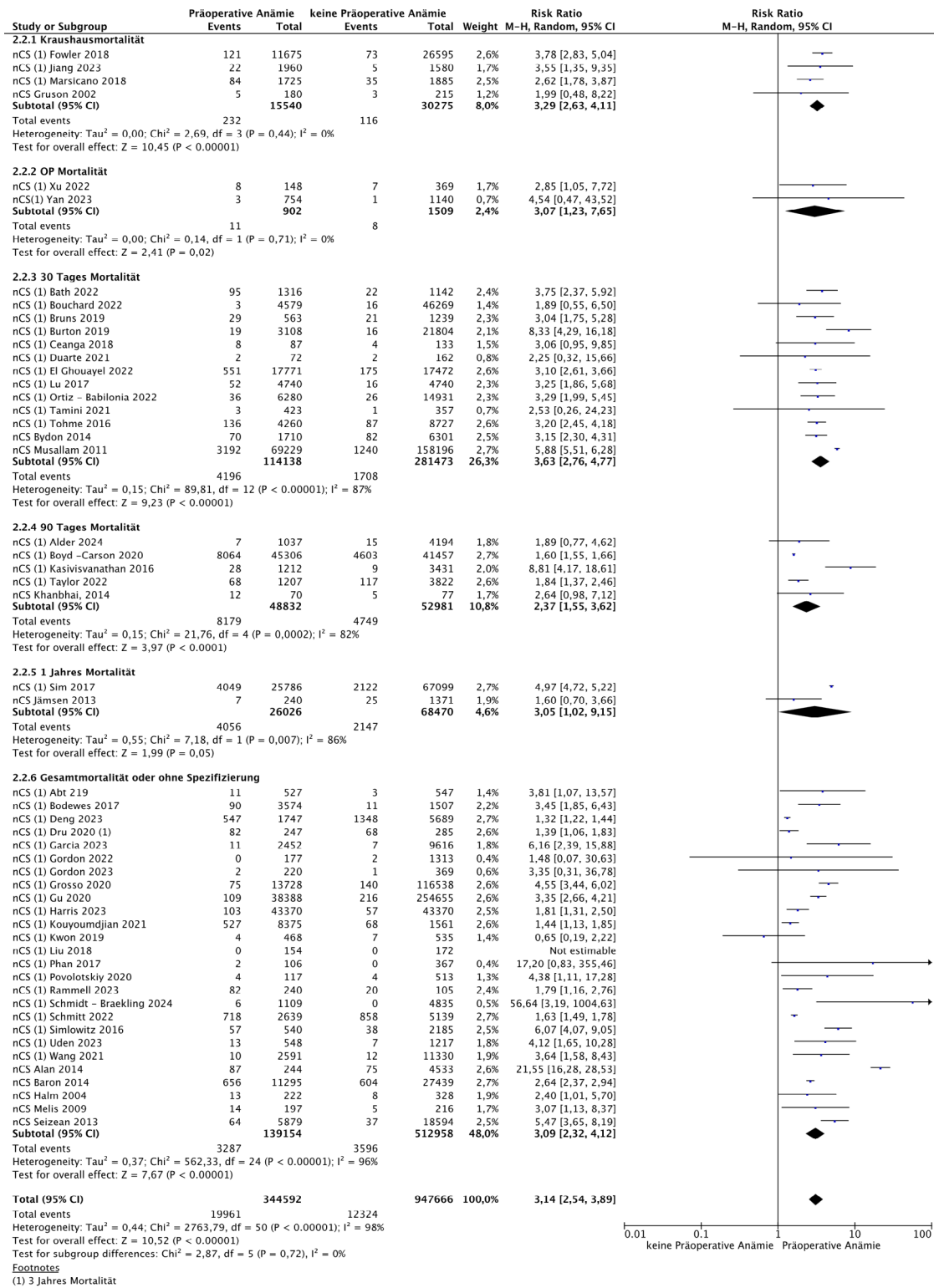
In den analysierten Studien ist keine Ursachendiagnostik (Differentialdiagnostik) der Präoperativen Anämie durchgeführt worden. Somit lässt die Risikoanalyse der unbehandelten Präoperativen Anä-

mie keine Differenzierung der Ursachen der Präoperativen Anämie zu.

a. Endpunkt Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität werden 52 Studien analysiert. In 51 Studien wird ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch eine unbehandelte Präoperative Anämie beschrieben (RR 3,19 [2,58; 3,95], siehe Abbildung 7). Die Mortalität ist in den

Abbildung 7



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt Mortalität.
nCS: non Cardiac Surgery.

analysierten Subgruppen (Krankenhaus-, operative, 30 Tage-, 90 Tage-, 1 Jahres- und Gesamtmortalität) vergleichbar (RR 3,29 [2,63; 4,11] vs. 3,07 [1,23; 7,65] vs. 3,76 [2,86; 4,94] vs. 2,37 [1,55; 3,62] vs. 3,05 [1,02; 9,15] vs. 3,09 [2,32; 4,12]).

Eine Studie (Kwon 2019) untersucht ausschließlich Patient:innen mit nicht-metastasiertem Kolorektalkarzinom, für die die Präoperative Anämie ein signifikanter Risikofaktor für das Langzeitüberleben nach 3 Jahren ist. Dieser Einfluss ist jedoch nach multivariater Analyse

nur noch für die perioperative Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate nachweisbar, so dass wir diese Studie als negativ für das Mortalitätsrisiko der präoperativen Anämie gewertet haben.

Die Assoziation von Sterblichkeit und Präoperativer Anämie ist in den Untersuchungen (z. B. Alan 2014, Alder 2024, Boyd-Carson 2020, Musallam 2011, Halm 2004, Smilowitz 2016, Wang 2021) auch mit dem zunehmenden Schweregrad der Anämie (Definition lt. Studien: Schwere Anämie Hb <12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Männern und Hb <11

g/dl (6,83 mmol/l) bei Frauen; milde Anämie Hb 12–13 g/dl (7,45 mmol/l–8,07 mmol/l) bei Männern und Hb 11–12 g/l (6,83 mmol/l–7,45 mmol/l) bei Frauen) assoziiert. Regressionsanalysen, die mögliche „Confounder“ berücksichtigten, bestätigen in allen eingeschlossenen Studien die Präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor für eine höhere Gesamtmortalität nicht kardiochirurgischer Patient:innen.

Die Leitlinienkommission kommt aufgrund der Datenanalyse zu folgender Expert:inneneinschätzung:

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).

b. Endpunkt Transfusion

Die perioperativen Transfusionsraten von Erythrozytenkonzentraten werden in 60 Studien an anämischen Patient:innen

vor elektiven, nicht kardiochirurgischen Operationen untersucht. In der Datenanalyse der betrachteten Studien wurde eine signifikant höhere Transfusionsrate

allogener Erythrozytenkonzentrate der anämischen Patient:innen gemessen (OR 4,96 [4,39; 5,60], Abbildung 8).

Die Leitlinienkommission kommt aufgrund der Metaanalyse zu folgender Expert:inneneinschätzung:

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 nicht berücksichtigt.

c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

Insgesamt werden 23 Studien mit dem Zielkriterium Krankenhausverweildauer analysiert. In 22 der 23 Studien liegen die Patient:innen mit präoperativer Anämie

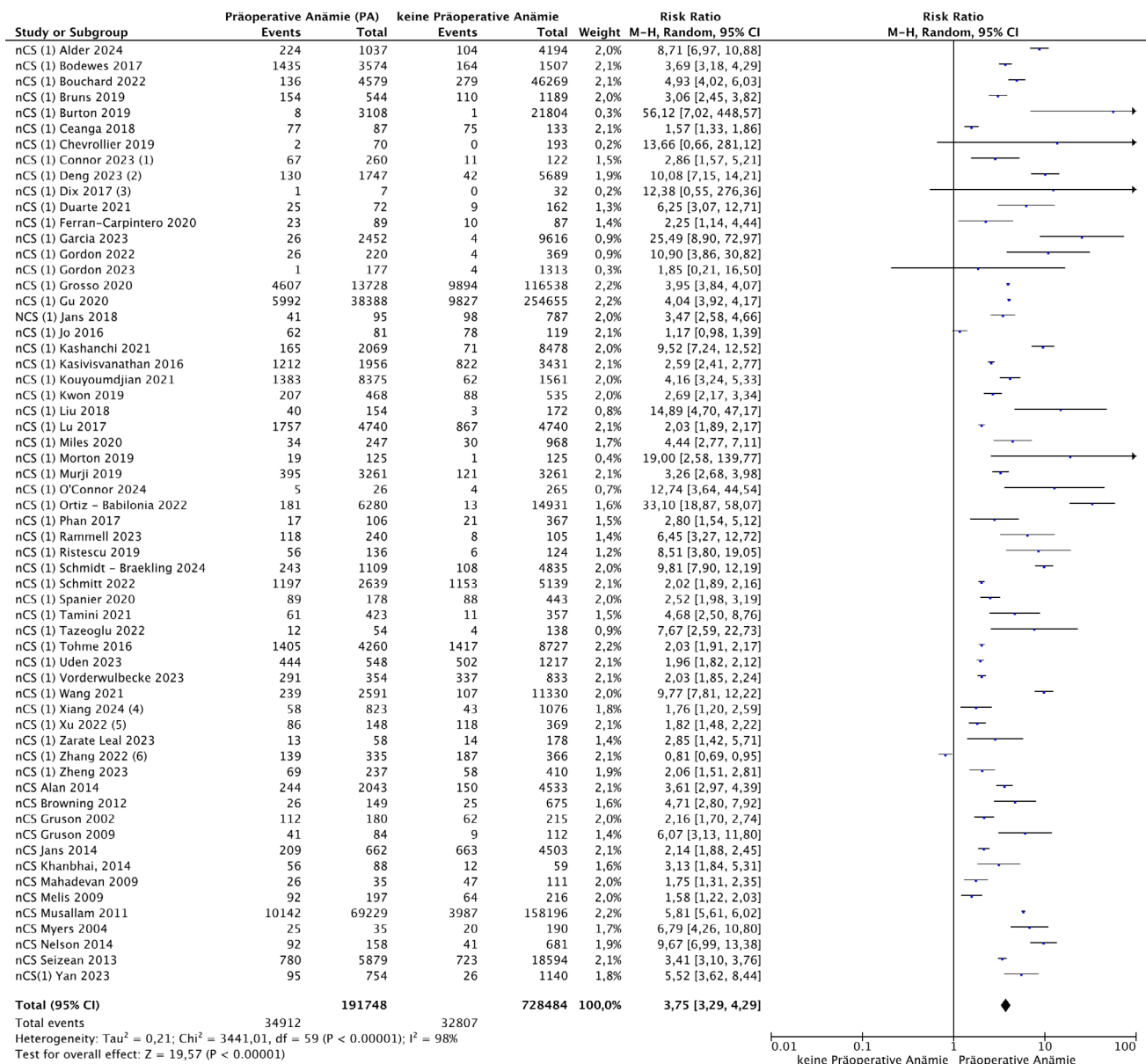
länger im Krankenhaus, die Verweildauer ist signifikant erhöht (MD 2,35 Tage [1,58; 3,12], Abbildung 9). Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Ergebnisse der analysierten Studien

eine erheblich erhöhte Inkonsistenz (I² = 100 %) aufgrund heterogener Studienpopulationen aufweisen.

Die Leitlinienkommission kommt aufgrund der Datenanalyse zu folgender Expert:inneneinschätzung:

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.

Abbildung 8

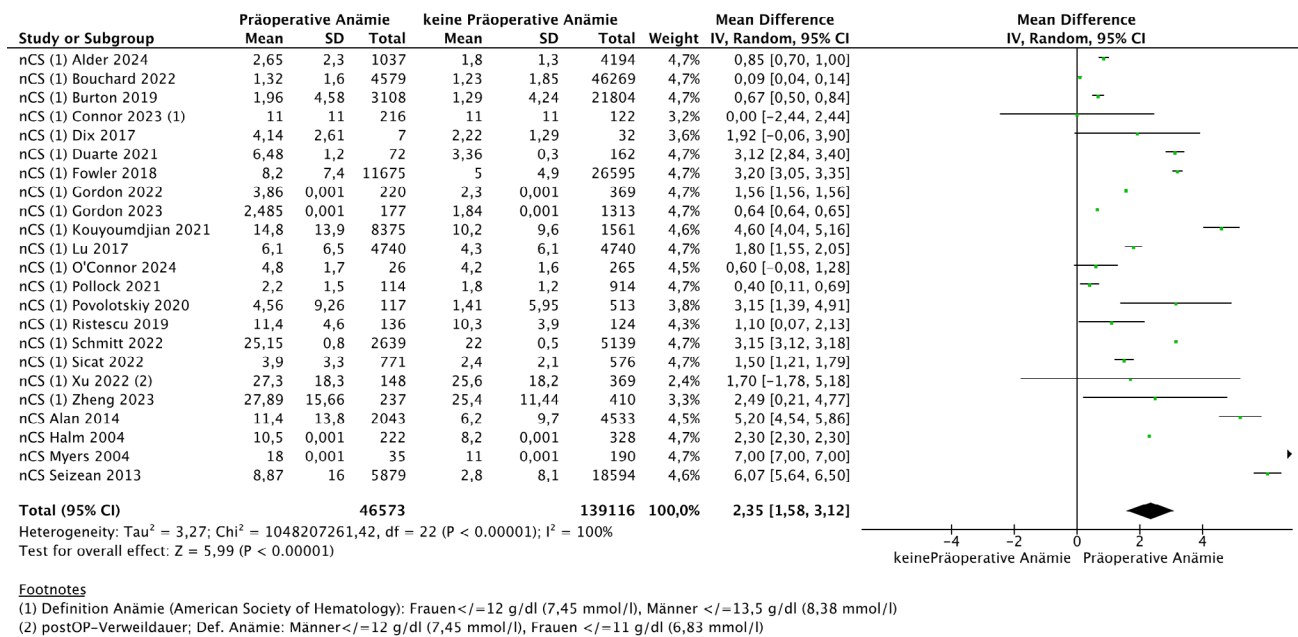


Footnotes

- (1) Definition Anämie (American Society of Hematology): Frauen Hb < /=12g/dl (7,45 mmol/l), Männer Hb < /=13,5 g/dl (8,38 mmol/l)
 (2) Definition Anämie (China): Frauen Hb < /=11 g/dl (6,83 mmol/l), Männer Hb < /=12 g/dl (7,45 mmol/l)
 (3) Definition Anämie: für Männer und Frauen Hb < /= 12 g/dl (7,45 mmol/l)
 (4) Definition Anämie (American Society of Hematology): Frauen Hb < /=12g/dl (7,45 mmol/l), Männer Hb < /=13,5 g/dl (8,38 mmol/l)
 (5) Anämie Definition (China) Frauen Hb < /=11g/dl (6,83 mmol/l), Männer < /=12 g/dl (7,45 mmol/l)
 (6) Definition Anämie (China): Frauen < /=11 g/dl (6,83 mmol/l), Männer < /=12 g/dl (7,45 mmol/l)

Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie vor elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt Transfusion.
nCS: non Cardiac Surgery.

Abbildung 9



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei elektiven nicht kardiochirurgischen Operationen, Endpunkt Krankenhausverweildauer. **nCS**: non Cardiac Surgery.

8.2.3. Für Subgruppen (Alter, Geschlecht)

Die Untersuchung des Risikos des Geschlechts und des Alters von Patient:innen mit einer Präoperativen Anämie vor elektiven nicht kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriffen in Hinsicht auf die Endpunkte Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer ist nur eingeschränkt möglich, da lediglich wenige retrospektive oder Observationsstudien zur Beurteilung des Risikos untersucht werden können.

a. Endpunkt Mortalität

1. Alter

Die Mortalität älterer Patient:innen (Alter > 65 Jahre) ist in 6 Observationsstudien untersucht worden (Abbildung 10):

Für die Subgruppe der älteren Patient:innen (Alter > 65 Jahre) wird ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für die unbehandelte Präoperative Anämie berechnet (RR 1,61 [1,15; 2,26]).

2. Geschlecht

Zur Untersuchung des Einflusses des Geschlechts präoperativ anämischer Patient:innen muss beachtet werden, dass die Studien nicht den Genderaspekt der unbehandelten Präoperativen Anämie als primäres Studienziel untersuchten, sondern das Risiko in weiblichen (meist gynäkologischen) Studienkollektiven ermittelt wurde.

Für die Subgruppe der Frauen sind für den Endpunkt Mortalität 3 Observationsstudien in der Literatursuche untersucht worden (Abbildung 11):

Die Auswertung der Studien ergibt ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für eine unbehandelte Präoperative Anämie für Frauen (RR 2,51 [1,57; 4,02]).

b. Endpunkt Transfusion

1. Alter

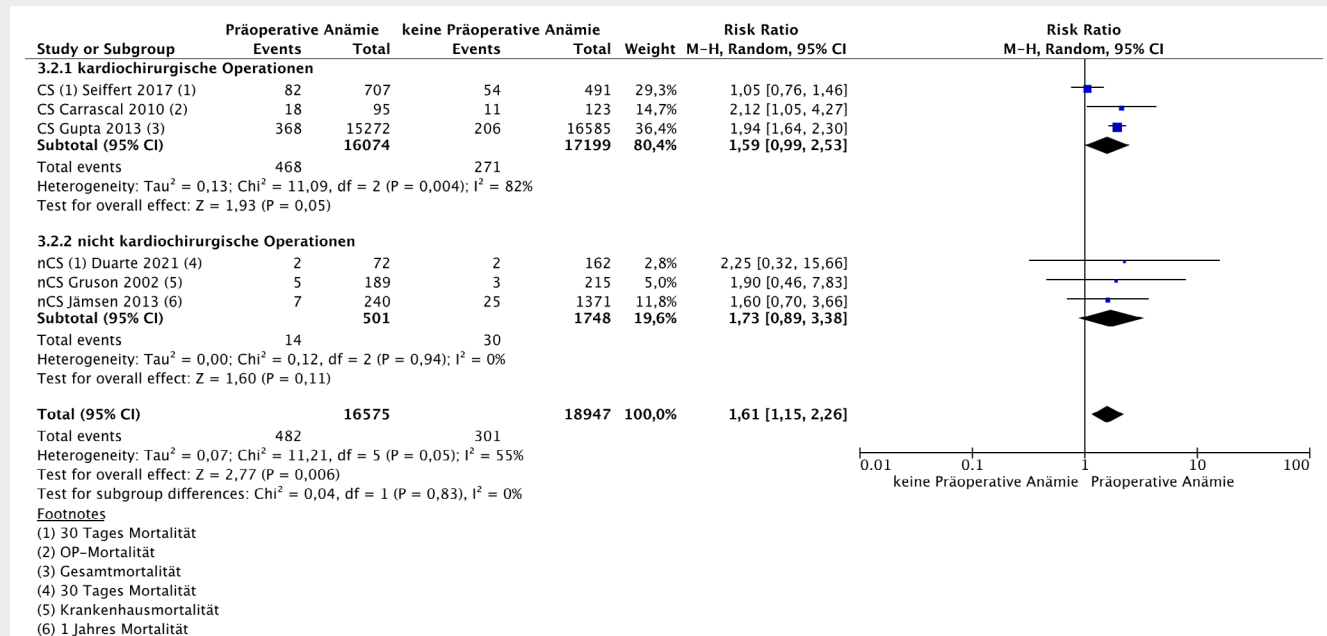
Für die Subgruppe ältere Patient:innen (Alter > 65 Jahre) werden 3 Untersu-

chungen in die Analyse einbezogen (Abbildung 12):

Für kardiochirurgische Operationen ist eine retrospektive Untersuchung durchgeführt worden, die eine signifikant erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit für Patient:innen mit einem Alter > 65 Jahren mit einer nicht behandelten Präoperativen Anämie zeigt (RR 2,71 [2,21; 3,33]). Auch die 2 Untersuchungen aus dem nicht kardiochirurgischen Bereich zeigen eine signifikant erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit bei unbehandelter Präoperativen Anämie (OR 3,48 [1,22; 9,93]).

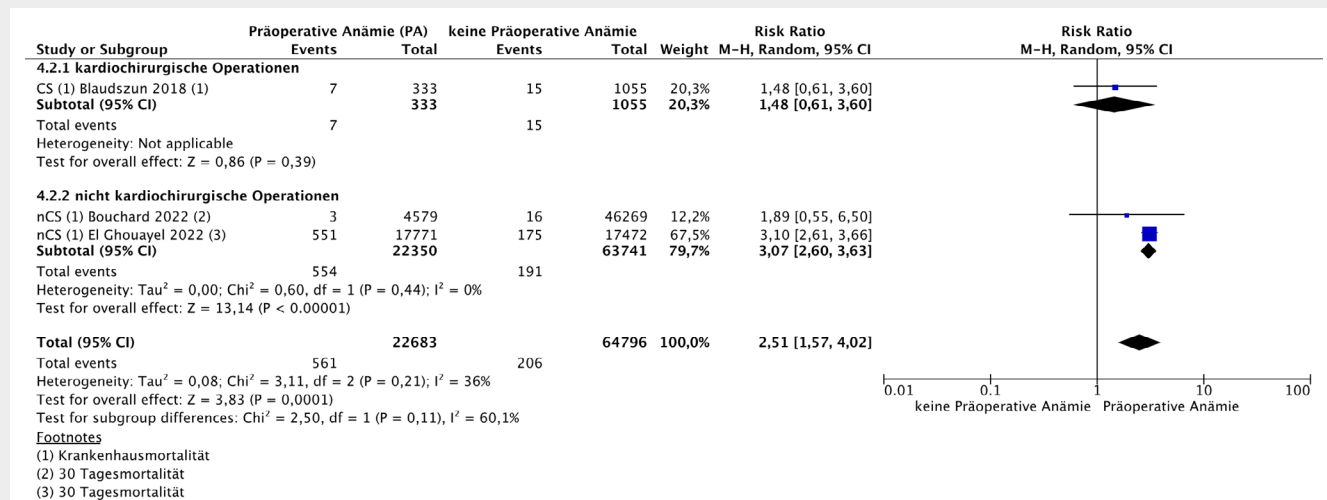
Analog zur Risikobemessung ohne Subgruppenanalyse wurde für die Gruppe der älteren Patient:innen (Alter > 65 Jahre) ein signifikant erhöhtes klinisch relevantes Transfusionsrisiko bei Vorliegen einer unbehandelten Präoperativen Anämie gefunden (OR 2,86 [1,98; 4,14]).

Abbildung 10



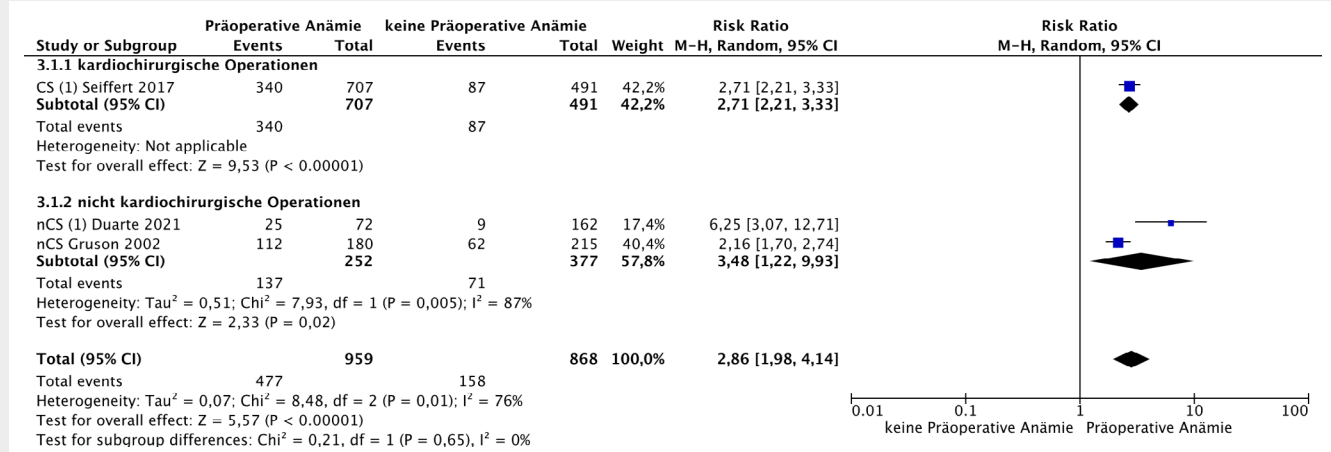
Forest-Plot der Risikobewertung der unbehandelten Präoperativen Anämie für die Subgruppe Patient:innen > 65 Jahre vor einer kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operation für den Endpunkt Mortalität. **nCS**: non Cardiac Surgery; **CS**: Cardiac Surgery.

Abbildung 11



Forest-Plot der Risikobewertung der unbehandelten Präoperativen Anämie für die Subgruppe Frauen vor einer kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operation für den Endpunkt Mortalität. **nCS**: non Cardiac Surgery; **CS**: Cardiac Surgery.

Abbildung 12



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie für die Subgruppe Patient:innen mit Alter >65 Jahre vor einer kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operation für den Endpunkt Transfusion. **nCS**: non Cardiac Surgery; **CS**: Cardiac Surgery.

2. Geschlecht

Für die Subgruppe der Frauen sind 5 Observationsstudien in der Literatursuche in Hinsicht auf den Endpunkt Transfusion untersucht worden (Abbildung 13):

Analog zu den o. g. Endpunkten der genderspezifischen Subgruppenanalyse, lagen auch hinsichtlich des Transfusionsrisikos keine Studien vor, die explizit geschlechtsspezifische Unter-

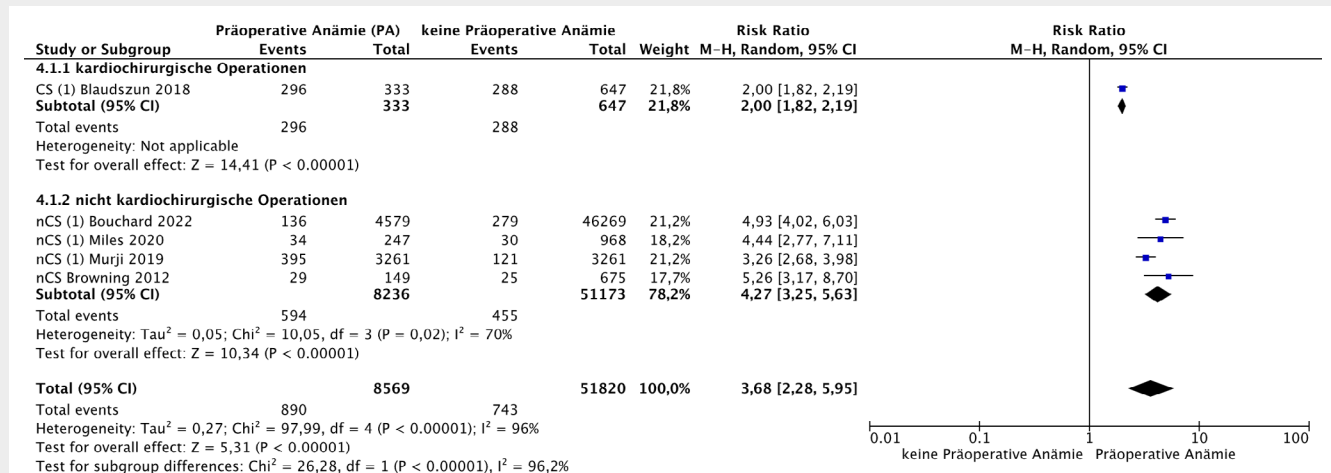
schiede einer unbehandelten Präoperativen Anämie untersuchten, sondern nur Studien, die Gruppen von Patient:innen in ihre Analyse einbezogen haben. Analog zur Risikobemessung ohne Subgruppenanalyse konnte ein signifikant erhöhtes Transfusionsrisiko für eine unbehandelte Präoperative Anämie bei Frauen identifiziert werden (OR 3,68 [2,28; 5,95]).

c. Endpunkt Krankenhausverweildauer

1. Alter

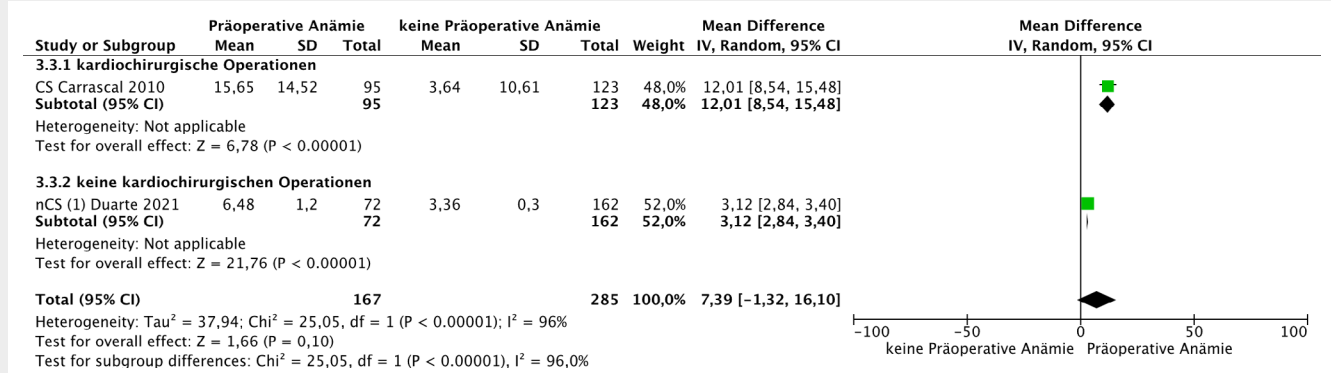
Für die Subgruppe älterer Patient:innen (Alter >65 Jahre) sind 2 Observationsstudien für den Endpunkt Krankenhausverweildauer analysiert worden (Abbildung 14):

Abbildung 13



Forest-Plot der Risikobemessung der unbehandelten Präoperativen Anämie bei Frauen vor einer kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operation für den Endpunkt Transfusion. **nCS**: non Cardiac Surgery; **CS**: Cardiac Surgery.

Abbildung 14



Forest-Plot der Risikobewertung der unbehandelten Präoperativen Anämie für die Subgruppe ältere Patient:innen (Alter > 65 Jahre) vor einer kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operation für den Endpunkt Krankenhausverweildauer. **nCS**: non Cardiac Surgery; **CS**: Cardiac Surgery.

Die Analyse ergibt, dass die Krankenhausverweildauer bei einer unbehandelten Präoperativen Anämie im Trend um 7,39 Tage (95 %CI: [-1,32; 16,10]) verlängert ist. Die beiden analysierten Studien sind konsistent in der Risikobewertung der Präoperativen Anämie. Jedoch ist der beobachtete Effekt bei einem 95 % Konfidenzintervall von -1,32 bis 16,10 trotz einer OR 7,39 nicht signifikant und insgesamt aufgrund der geringen Anzahl der Patient:innen aus 2 retrospektiven Studien nicht eindeutig interpretierbar.

2. Geschlecht

Zur Untersuchung des Einflusses des Geschlechts präoperativ anämischer Patient:innen ist eine Untersuchung in der Literaturrecherche gefunden worden. Die retrospektive Datenanalyse von Bouchar 2022, in der nur Frauen, nicht aber geschlechtsspezifische Unterschiede, untersucht wurden, zeigt für präoperativ anämische Frauen (n = 4579) einen Mittelwert für die Krankenhausverweildauer von 1,32 Tagen (SD 1,6) gegenüber 1,23 Tagen (SD 1,85) für die Kohorte ohne Präoperative Anämie (n = 46.269).

Empfehlungen

Aus den Auswertungen zu o. g. Subgruppen Alter und Geschlecht ergeben sich zu den Endpunkten Transfusion, Mortalität, Krankenhausverweildauer folgende Empfehlungen:

Klinische Fragestellung	Ist die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff für Frauen ein zusätzliches Risiko hinsichtlich Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Für Frauen vor gynäkologischen Operationen zeigt sich eine Assoziation zwischen einer unbehandelten Präoperativen Anämie und erhöhten Transfusionsrate und Sterblichkeit.
Bemerkungen	Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und untersuchten Patient:innen sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Klinische Fragestellung	Ist die unbehandelte Präoperative Anämie vor einem elektiven nicht kardiochirurgischen oder kardiochirurgischen Eingriff für ältere Patient:innen > 65 Jahre ein zusätzliches Risiko hinsichtlich Mortalität, Transfusion und Krankenhausverweildauer?
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	Für Patient:innen > 65 Jahre zeigt sich eine Assoziation zwischen einer unbehandelten Präoperativen Anämie und einer erhöhten Sterblichkeit und Transfusionsrate.
Bemerkungen	Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und untersuchten Patient:innen sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

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;
- (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.
- (7) Kietaibl S., Ahmed A., Afshari A. et al. (2023), Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the

European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, Second update 2022, Eur J Anaesthesiol 2023; 40:226–304.

- (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) Judd L., Hof L., Beladdale L. et al. (2022): Prevalence of pre-operative anaemia in surgical patients: a retrospective, observational, multicentre study in Germany; Anaesthesia 2022, 77, 1209-1218.

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 zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Selektion hinsichtlich Anämie-relevanter Komorbiditäten oder Alter besteht. Die häufigsten Ursachen der präoperativen Anämie in Europa ist die Eisenmangelanämie (1), dennoch müssen differentialdiagnostisch auch andere Ursachen in Betracht gezogen werden.

9.1. Ursachen der Präoperativen Anämie

Eine präoperativ bestehende Anämie kann vielfältige Ursachen haben. Grundsätzlich lassen sich die Ursachen in drei große Entitäten einteilen (Tabelle 1).

9.1.1. Verlust/Blutung

Eine durch akute Blutverluste verursachte Anämie vor einem operativen Eingriff bedarf einer sofortigen Abklärung der Blutungsquelle sowie einer 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 Therapie der Blutungsursache vor dem operativen Eingriff im Vordergrund, insofern dieser nicht der kausalen Therapie der Blutung dient. Wird präoperativ eine aktive Blutung als

Tabelle 1

Auszug der möglichen Ursachen für eine Präoperative Anämie.

Ursachen der Präoperativen Anämie	
Verlust/Blutung	• Akute Blutverluste, z. B. - Operationen, Verletzungen - Akute gastrointestinale oder urogenitale Blutungen • Chronische Blutverluste - Chronische gastrointestinale oder urogenitale Blutungen - Menstruationsblutungen - Respiratorische Blutungen: Hämoptysen - Tumorbedingte Blutverluste
Blutbildungsstörungen	• Mangelanämien - Eisenmangelanämie - Vitamin B12/Folsäuremangel • Renale Anämien/ Erythropoietinmangel • Stammzelldefekte (aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome) • Anämie chronischer Erkrankungen - Tumorbedingte Anämie - Infektionen, Autoimmunerkrankungen • Genetische Defekte des Hämoglobins - Thalassämie • Medikamente - Antibiotika/Antiinfektiva - Chemotherapeutika - Antikonvulsiva
Abbau von Erythrozyten	• Hämolyse - Veränderung der Erythrozyten (Kugelzellen) - Autoantikörper (Autoimmunhämolytische Anämien) - Hypersplenismus - Malaria

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 Ursachen für eine gestörte Blutbildung lassen sich in einem ersten diagnostischen Schritt die Eisenmangelanämie, Vitamin B12-, Folsäuremangelanämie, renale Anämie und die Anämie chronischer Erkrankungen voneinander differenzieren:

a. Eisenmangelanämie

Die häufigste Ursache einer Eisenmangelanämie weltweit ist die Mangeler-nährung. In Europa überwiegen bei verminderter Eisenaufnahme weniger die Mangeler-nährung 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.) insbesondere bei Frauen durch Menorrhagien, sowie unabhängig vom Geschlecht durch Tumore, gastrointestinale Erkrankungen (Ulkuskrankheit, Divertikulose, etc.) oder akute Verluste im Rahmen von Blutungen bei Geburt oder Trauma (5,7).

Zusätzlich besteht in der Schwangerschaft oder im Kindesalter ein erhöhter Bedarf an Eisen, der zur Anämie führen kann (5, 8, 9, 10, 11), wenn dieser nicht durch die Ernährung gedeckt wird.

Eine präoperativ bestehende Eisenmangelanämie steigert nicht nur die perioperative Transfusionswahrscheinlichkeit, sondern hat auch Einfluss auf chronische Komorbiditäten wie z. B. eine Herz- (12, 13) und/oder Niereninsuffizienz (14). Neben den klinischen Kernsymptomen wie Blässe, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Lern- und Konzentrationsschwäche (5, 15) kann eine gesteigerte Thromboseneigung auf Basis einer reaktiven Thrombozytose insbesondere in der pe-

rioperativen Phase als Folge einer Eisenmangelanämie gesehen werden (14).

b. Vitamin B12-Mangel (Perniziöse Anämie) und Folsäuremangel

Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure gehören zu den essenziellen Vitaminen, die über die Ernährung mit meist tierischen Produkten zugeführt werden müssen (17, 18). Beide Vitamine sind biochemisch eng verknüpft und dienen als Coenzyme dem Methylierungsprozess von Enzymen bei der DNS-Synthese hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark (17, 19). Ihr Mangel sorgt zum einen für eine ineffektive Erythropoese mit einer intramedullären Hämolyse und den Zeichen einer megaloblastären Anämie im Blut (Labor) und Knochenmarksausstrich (17). Zusätzlich sind beide Enzyme am Myelinisierungsprozess von Nervenfasern beteiligt, so dass ein chronischer Mangel neben einer Anämie auch zu neurologischen Symptomen infolge der Demyelinisierung von Nervenfasern führen kann (Parästhesien, Sensibilitätsstörungen) (17). Ursächlich sind eine verminderte Aufnahme z. B. bei veganer Ernährung und fehlender Substitution bei Magen-Darm-Erkrankungen wie z. B. chronischer Gastritis in Form einer Autoimmungastritis (perniziöse Anämie), chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (M. Crohn, Zöliakie, etc.) oder Lebererkrankungen, die die Speicherung dieser Vitamine reduzieren (17, 19).

c. Renale Anämie

Auf der Basis einer gestörten Erythropoietinbildung kommt es bei chronischer Niereninsuffizienz unabhängig von deren Ätiologie zu einer verminderten Erythropoese und einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten (20).

Erythropoietin ist ein Glykoprotein, das in interstitiellen Fibroblasten des Nierenparenchyms produziert wird und im Knochenmark für die Stimulation der Erythropoese verantwortlich ist. Bei der chronischen Niereninsuffizienz sind Entzündungsmediatoren und Urämie-bedingte Inhibitoren der Erythropoietinsynthese für eine verminderte Syntheseleistung und Lebensdauer der

Erythrozyten ursächlich (21). Dabei steigt die Prävalenz der Anämie mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (21). Durch einen begleitenden funktionellen Eisenmangel kann die Schwere der renalen Anämie verstärkt werden (20).

d. Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD)

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 und entzündungsbedingt (z. B. durch Interleukin 6) die vermehrte Synthese von Hepcidin in der Leber (22). 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 (23). 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 (22). Eine Anämie ist die Folge, bei der Hepcidin ein wichtiges Schlüsselprotein in der Regulation des Eisenstoffwechsels ist (23).

9.1.3. Abbau von Erythrozyten – hämolytische Anämie

Hämolytische Anämien umfassen alle Anämieformen, bei denen die Erythrozyten-lebensdauer deutlich reduziert ist und die physiologisch-reaktive Kompensation über eine gesteigerte Erythropoese im Knochenmark nicht mehr ausreicht (24). Somit existieren neben der Anämie zeitgleich Zeichen der Hämolyse (erhöhte Werte des indirekten Bilirubins, der LDH, des Urobilinogens im Urin, etc.) und Zeichen der kompensatorischen Antwort des Knochenmarks (Anstieg der Retikulozyten, etc.) (24). Hämolytische Anämien können akute oder chronische Ursachen haben. Zu den häufigsten Formen gehören die hereditäre Sphäro-

zytose (Kugelzellanämie) (25), Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie und Thalassämie) (25), immunhämolytische Anämien (z. B. Kälteagglutinine) (26), das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) im Sinne einer hämolytischen Mikroangiopathie der Niere, aber auch chemische und physikalische Noxen oder Scherkräfte an den Herzklappen, z. B. bei Aortenklappenstenose, Heyde-Syndrom (24).

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 werden in einem kleinen Blutbild neben dem Hb-Wert (Anämie bei einem Hb-Wert für nicht schwangere Frauen: <12 g/dl (7,45 mmol/l); schwangere Frauen: <11 g/dl (6,83 mmol/l); Männer: <13 g/dl (8,07 mmol/l) das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen MCV (Quotient aus Hämatokrit-Wert und Erythrozyten-Anzahl) und das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH, Hämoglobin pro Erythrozyt) bestimmt. Das MCV unterteilt die Anämie in mikro-, normo- und makrozytäre, der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt des Erythrozyten (MCH, 28 bis 33 pg*) die Anämie in hypo-, normo- oder hyperchrome Formen. Sie lassen eine erste Differenzierung der Anämie zu:

- MCV <70 fl* und MCH <28* pg: hypochrom-mikrozytäre Anämie
- MCV 80-95 fl* und MCH 28-35*: normochrom-normozytäre Anämie
- MCV >100 fl* und MCH >35* pg: hyperchrom-makrozytäre Anämie

(* Grenzwerte abhängig vom jeweiligen Labor)

Eine hypochrom-mikrozytäre Anämie kann hinweisgebend auf z. B. einen Eisenmangel bzw. Eisenverwertungsstörungen, eine Thalassämie oder einen Vitamin-B6-Mangel sein. Das MCV und MCH können aber auch bei Entzündungsreaktionen (tumor- oder infektiionsbedingt) erniedrigt sein.

Eine normochrom-normozytäre Anämie schließt einen Eisenmangel bzw. eine Eisenverwertungsstörung nicht aus. Eine

renale Ursache für die Anämie sollte ausgeschlossen werden. Hingegen sprechen hyperchrome-makrozytäre Formen eher für eine Vitamin-B12- oder Folsäuremangelanämie.

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 (27, 28).

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 der Entzündungsmarker, wie C-reaktives Protein (CRP), vorgenommen werden (27, 28). Grundsätzlich wird bei Erstdiagnostik einer Anämie eine weiterführende, ggfs. interdisziplinäre Diagnostik der Anämieursache mit Internist:innen/Hämato-Onkolog:innen empfohlen, um eine maligne Erkrankung auszuschließen.

An dieser Stelle wird auch auf die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) verwiesen.

9.2.1. Eisenstoffwechsel, Eisenmangelanämie

Liegt der Präoperativen Anämie ein Eisenmangel oder eine funktionelle Störung im Eisenstoffwechsel zugrunde, kommen folgende diagnostische Parameter in Betracht (5):

- Serum-Ferritin (SF: Männer: 30-300 µg/l; Frauen: 20-200 µg/l)*: Marker der Eisenspeicherung im Retikulo-endothelialen 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. Die TfSat 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 Anstieg des sTfR ist bereits im Stadium der eisendefizitären Erythropoese 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 (ACD) bleibt er im Normbereich. (*Grenzwerte abhängig vom jeweiligen Labor und zugrundeliegenden Test)
- Retikulozyten (siehe 9.2.3.)
- Thomas-Plot: Der Thomas-Plot ist ein 4-Quadranten Diagramm (Q1-Q4), über das unterschiedliche Zustände des Eisenmangels zugeordnet werden können bzw. sekundär ein Hinweis auf eine mögliche Differentialdiagnose zum Eisenmangel als Ursache der Anämie gegeben werden kann. Basis ist der Ferritinindex (Quotient des löslichen Transferrinrezeptors und des log. Ferritins (sTfR-F = X-Achse)), als Marker für die Eisenversorgung der Erythropoese und das Retikulozyten-Hämoglobin (CHR = Y-Achse) als Marker des unmit-

telbaren Eisenbedarfs: Q1: Kein Eisenmangel (Speichereisenreserve gefüllt, normale Eisenversorgung der Erythropoese oder hyporegenerative Erythropoese, zu 80 % Anämie chronischer Erkrankung); Q2: Latenter Eisenmangel (verminderte Speichereisenreserve, aber noch kein Funktionseisenmangel. Normaler Hb-Gehalt der Erythrozyten. Latenter Eisenmangel; Q3: Eisenmangelanämie (Keine Speichereisenreserve sowie Funktionseisenmangel, Hypochrome Erythrozyten, Verminderung der Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten und Retikulozyten, Klassische Eisenmangelanämie); Q4: Funktioneller Eisenmangel (ACD) (regelrechtes Speichereisen, Hypochrome Erythrozyten, Verminderung der Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten und Retikulozyten Anteil der hypochromen Erythrozyten und Retikulozytenhämoglobin sind erniedrigt bei Eisenmangel).

Limitationen des Thomas-Plots:

Die Grenzwerte für den Ferritinindex werden im Thomas-Plot geschlechtsunabhängig verwendet, obwohl der Assay von Roche im Gegensatz zum sTfR-Test von Dade Behring (Referenzwert 0,4-1,8 mg/l) für Frauen (Referenz 1,9-4,4 mg/l) und für Männer (2,2-5,0 mg/l) geschlechtsspezifische Referenzwerte angibt. Die assayabhängigen Grenzwerte verschieben sich bei Vorliegen einer akuten Entzündungsreaktion. Diese ist bei Thomas et al. isoliert definiert über ein CRP >5 mg/l. Der Grenzwert beträgt >1,5 mg/l (bei CRP ≤5 mg/l) bzw. 0,8 mg/l (bei CRP >5 mg/l) beim Dade Behring sTfR-Assay, bei Messung mit dem Roche sTfR-Assay wird ein Grenzwert von 3,2 mg/l bzw. von 2,0 mg/l angegeben. Wobei in der ursprünglichen Arbeit von Thomas et al. 2002 ein Grenzwert von 3,8 mg/l für ein CRP ≤5 mg/l angegeben wurde. Diese Verschiebung ist nicht weiter kommentiert worden.

Der ursprüngliche Plot von 2002 wurde modifiziert, mit dem Ziel das Ansprechen auf eine Erythropoietin-Therapie

durch eine optimale Eisenversorgung der Erythropoese zu verbessern. Der modifizierte Thomas-Plot aus dem Jahre 2006 benutzt andere Definitionen für eine Anämie der chronischen Erkrankungen: Er bezeichnet in seiner Arbeit alle Anämien, die mit chronischen Infektionen und Entzündungen, Krebs und Nierenversagen im Endstadium einhergehen als Anämie der chronischen Krankheiten (ACD). Dieses entspricht nicht der aktuellen Definition der ACD (siehe oben).

Der Begriff „funktioneller Eisenmangel“ wird breit verwendet, zum einen für ein relatives Ungleichgewicht zwischen der Eisenversorgung der Erythroblasten und der Erythropoetin-Stimulation, verursacht durch den Hepcidin-/Zytokin-Mechanismus, aber auch für jegliche eisenförmige Erythropoese (Stadium II des echten Eisenmangels, ACD). Dieses macht die Interpretation schwierig.

Die Begriffe prälatenter, latenter und manifester Eisenmangel sind obsolet und sind durch die stadienspezifischen, pathophysiologisch geprägten Bezeichnungen: Speichereisenmangel, eisenförmige Erythropoese und Eisenmangelanämie abgelöst worden und definiert.

Durch die Bildung des Logarithmus von Ferritin im Ferritinindex, wird versucht den Einfluss einer akuten Entzündung auf den Parameter mit konsekutivem Anstieg des Ferritins zu minimieren.

Retikulozyten-Hämoglobin (Reti-Hb) ist ein Echtzeitparameter für eine Unterversorgung der Erythrozyten mit Eisen (Parameter der eisenförmigen Erythropoese), unabhängig davon, ob eine Eisenverwertungsstörung im Sinne einer ACD oder aber ein echter Eisenmangel vorliegt. In der Arbeit wird ein erniedrigtes Reti-Hb als Indikator für einen funktionellen Eisenmangel (hier wieder Problem der Begrifflichkeit) gewertet. Dieses ist für die Interpretation des Plots, der mit den definierten Bezeichnungen arbeitet, irreführend.

Die Interpretation der Vierfeldertafel sollte aufgrund dieser Limitationen lediglich der orientierenden Beurteilung dienen. Zu bedenken ist, dass die im

Thomas-Plot verwendeten vier Parameter einzeln betrachtet im klinischen Alltag sehr wertvoll sind, und eine aussagekräftige Beurteilung der Erythropoese und des Eisenstoffwechsels erlauben. So können insbesondere durch die Ergänzung weiterer Parameter (u.a. Zinkprotoporphyrin (ZPP) auch komplexe Zusammenhänge, die zu einer Anämie führen, diagnostiziert werden. Insbesondere die Diagnose der echten ACD kann durch Überlegung und Interpretation der einzelnen Parameter zuverlässig erfolgen. Auf der anderen Seite wird für die Diagnose einer einfachen Eisenmangelanämie hingegen kein komplizierter Plot benötigt.

9.2.2. Vitamin-B12- und Folsäuremangelanämie

Gibt es einen klinischen Verdacht für das Vorliegen eines Vitamin-B12- 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 (17). Im ersten Schritt sollten folgende Laborparameter bestimmt werden:

- Vitamin B12 (191-663 ng/l*): Wenn das Vitamin B12 im unteren Normbereich liegt, kann bereits ein Mangel an biologisch wirksamem Vitamin B12 vorliegen und die Bestimmung des Holotranscobalamins als biologisch aktiver Form des Vitamin B12 oder die Bestimmung des Homocysteins im Serum (erhöht bei Vitamin-B12 Mangel) ratsam sein. (*abhängig vom Referenzbereich des Labors)
- Folsäure (4,6-18,7 µg/l*): Die Serumwerte können abhängig von der Folataufnahme mit der Nahrung schwanken. Daher sind zwei Messungen an verschiedenen Tagen oder die Messung der intraerythrozytären Folsäurekonzentration* zu empfehlen (18). (*abhängig vom Referenzbereich des Labors)

Eine weiterführende Labordiagnostik zur Abklärung der Anämie Ursache sollte präoperativ mit Internist:innen/

Hämato-Onkolog:innen und Labormediziner:innen abgestimmt werden. Mögliche weitere Parameter sind:

- Methylmalonsäure (9-32 µg/l*): Bei noch normalen Vitamin-B12-Spiegeln ist dieser Marker sensitiv gegenüber einem funktionellen Mangelzustand. (* abhängig vom Referenzbereich des Labors)
- Homocystein ($\leq 8-16$ µmol/l**): Ein erhöhter Wert gilt als sensitiver Marker für einen Folsäure-/Vitamin-B12-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 (siehe 9.2.) bei Vorliegen einer Nierenerkrankung sein. 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 Nierenerkrankung mit Insuffizienz erhärten. Zusätzlich kann die Retikulozytenzahl bestimmt werden:

- Retikulozytenzahl (30.000-80.000/µl Blut*): 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 bei allen hyporegenerativen Anämien, so auch z. B. bei einer Eisenmangel-, perniziösen (Vitamin-B12-Mangel) oder aplastischen Anämie. (*abhängig vom Referenzbereich des Labors)

Ein weiterer Marker, der auch bei der hämatologischen Abklärung richtungsweisend ist, ist die Bestimmung des Serumerythropoetins. Hier kann bei einer renalen Anämie das Erythropoetin zwar im Normalbereich liegen, aber in Relation zur Anämie zu niedrig sein. Bei eindeutig renaler Genese muss EPO nicht bestimmt werden.

Der Verdacht auf eine renale Anämie erfordert den Ausschluss anderer Ursachen der Anämie sowie die differential-

diagnostische Suche nach der Ursache der Nierenfunktionsstörung bzw. des Erythropoietinmangels.

9.2.4. Anämie chronischer Erkrankungen

In der Diagnostik der Anämie der chronischen Erkrankungen sollten 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 (22, 23). Das Hepcidin, als wichtiger Regulator der intestinalen Eisenaufnahme, ist in dieser Diagnostik ein Schlüsselparameter (9.1.2.):

- Hepcidin (1,0-39,3 ng/ml*): Interleukin-6 vermittelt bei chronischer Entzündung die Synthese von Hepcidin in der Leber (aber auch bei renaler Anämie). (*abhängig vom Referenzbereich des Labors)

9.2.5. Hämolytische Anämie

Neben den Parametern einer gesteigerten Hämolyse (Erhöhung von LDH, indirektem Bilirubin und ggf. Kalium bei massiver Hämolyse) und einer ggf. gesteigerten Retikulozytenzahl als Zeichen einer Kompensation ist das Haptoglobin der wichtige Parameter einer intravasalen Hämolyse (24):

- Haptoglobin (ca. 47,0-246,0 mg/dl**): Produktion überwiegend in der Leber, Bindung von freiem Hämoglobin und bei hämolytischer Anämie vermindert (bei der Interpretation ist zu beachten, dass das Haptoglobin als Akute-Phase-Protein erhöhte Werte bei Entzündungsreaktionen aufweisen kann). (**abhängig vom Referenzbereich des Labors, vom Alter und vom Geschlecht der Patient:innen)

Die Ursachen für eine Hämolyse sind vielfältig und sollten grundsätzlich interdisziplinär mit Hämato-Onkolog:innen/Internist:innen abgeklärt werden (9.1.3.).

9.3. Algorithmus der Anämiediagnostik

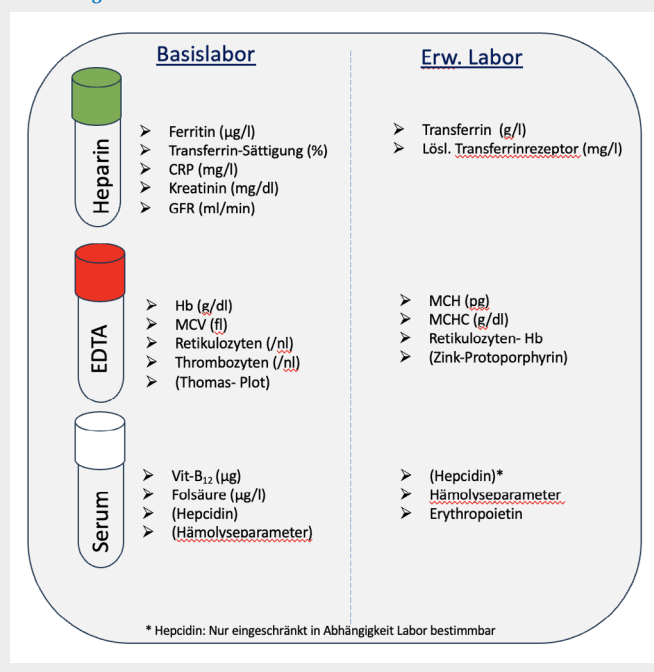
Die präoperative Anämiediagnostik sollte rechtzeitig, idealerweise 4-6 Wochen vor der elektiven Operation durchgeführt werden (27, 28, 29). Vorab sollte zwischen den perioperativ beteiligten Kliniken (operative Fachdisziplinen, Anästhesie und Hämato-Onkologie/Innere Medizin) ein Diagnostik- und Therapiealgorithmus abgestimmt worden sein.

Neben einer POCT-Labor Hb-Messung über z. B. eine Blutgasanalyse, eine non-invasive Hb-Messung etc. wird die Anämie in der Regel laborchemisch im

Klinische Fragestellung	Diagnostik der Präoperativen Anämie
Empfehlung	• 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. • Bei 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 9.3.). Zusätzlich sollte bereits in der ersten präoperativen Blutentnahme die Kontrolle der Nierenwerte sowie des CRP erfolgen.
Empfehlungsgrad	Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission
Bemerkungen	• Ein praxistauglicher Algorithmus zur Diagnostik der Präoperativen Anämie sollte interdisziplinär in der Klinik abgestimmt sein. Zur weiteren Abklärung der Anämieursache sollten Hämato-Onkolog:innen/Internist:innen und Labormediziner:innen konsiliarisch hinzugezogen werden. • Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auch auf die bestehende S1-Leitlinie zur Eisenmangelanämie (5).

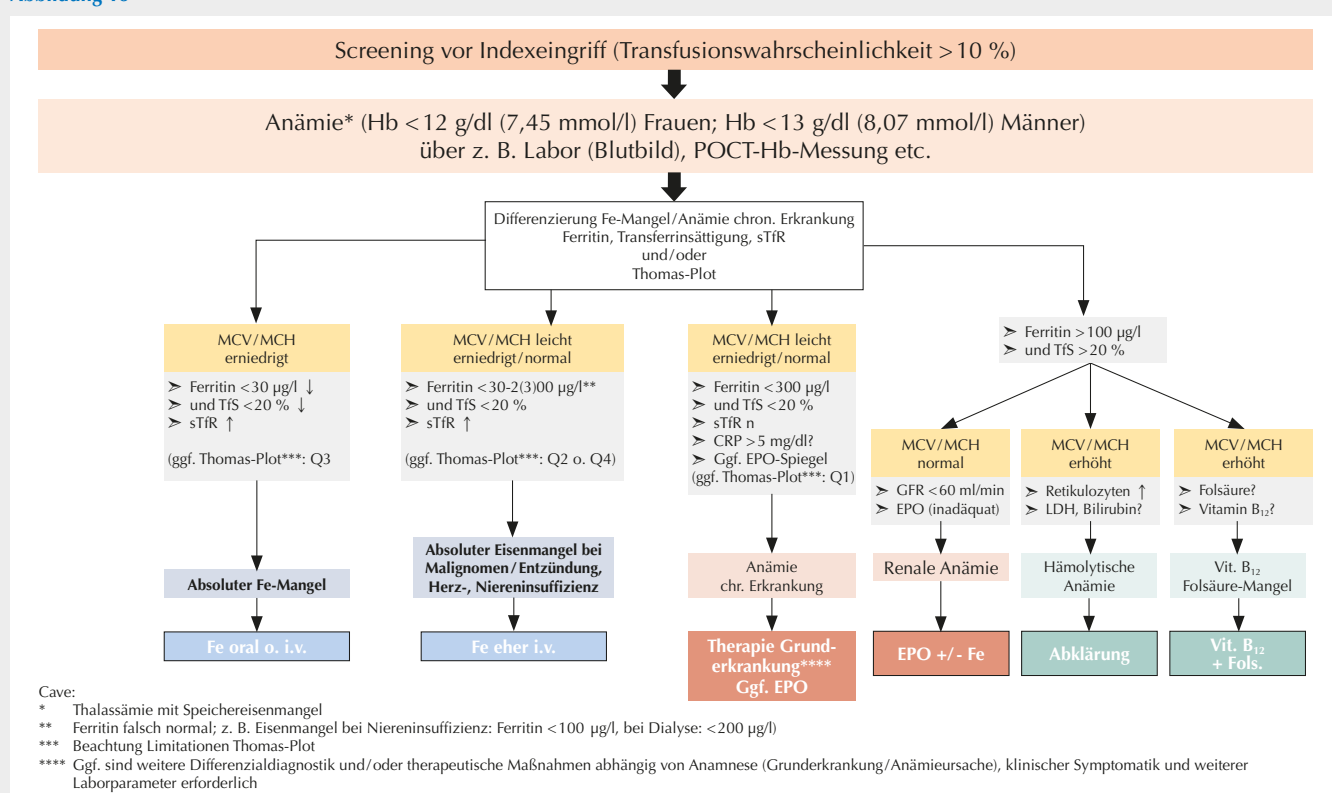
Blutbild diagnostiziert (Abbildung 15) und gleichzeitig über das MCV und MCH eine erste Differenzierung nach korpuskulärem Erythrozytenvolumen (mikro-, normo-, makrozytär) und Hämoglobingehalt (hypo-, normo-, hyperchrom) vorgenommen (siehe 9.2). Ist eine Anämie bereits bekannt, kann neben dem Blutbild in derselben Blutentnahme bereits Ferritin, die Transferrin-Sättigung, das CRP, Kreatinin, GFR, Vitamin B12 und Folsäure bestimmt werden. In einem erweiterten Labor können zweizeitig ggf. Transferrin, der lösliche Transferrinrezeptor, das Retikulozyten-Hb, etc. für eine differenzierte Diagnostik abgenommen werden (Abbildung 15). Ziel des Algorithmus ist, zwischen einer Eisenmangelanämie, perniziöser Anämie, renal Anämie, Anämie chronischer Erkrankungen oder hämolytischer Anämie zu unterscheiden und direkt eine therapeutische Konsequenz ableiten zu können (Abbildung 16).

Abbildung 15



Kurzalgorithmus zur Identifikation und Ursachenklärung einer Präoperativen Anämie.

Abbildung 16



Ausführlicher Algorithmus zur Diagnostik der präoperativen Anämie.

Hb: Hämoglobin; **POCT:** Point of Care Diagnostik; **Fe:** Eisen; **MCV:** Mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen; **MCH:** Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; **sTfR:** löslicher Transferrinrezeptor; **TfS:** Transferrinsättigung; **i.v.:** intravenös; **RCT:** Randomised controlled Trial (Randomisiert-kontrollierte Studie); **CRP:** C-reaktives Protein; **EPO:** Erythropoetin; **GFR:** Glomeruläre Filtrationsrate; **LDH:** Laktatdehydrogenase.

9.4. Literatur

- (1) GBD 2021 Anemia Collaborators (2023): 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.* Online: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6).
- (2) S2k-Leitlinie (2022) Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer 015/063.
- (3) Roissaint R., Afshari A., Bouillon B., Cemy V. et al. (2023): The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 27:80.
- (4) Querschnitts-Leitlinien (2020) (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020, <https://www.baek.de/qll-haemotherapie-2020>.
- (5) S1-Leitlinie (2021) Eisenmangelanämie. Version 5.0, 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 (2024) Anämiediagnostik im Kindesalter. Version 5.0, AWMF Registernummer 025-027.
- (10) Shi H. et al; (2022): Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes; *JAMA Network Open*;5(2):e2147046.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) Clark B.A., Osadchuk L., John J. et al. (2016): Effect of intravenous iron on outcomes of acute kidney injury. *Transfusion* 56:933-937.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) Stabler S.P. (2013): Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med*;368:149-60.
- (17) Ohrvik V.E., Withoft C.M. (2011): Human Folate Bioavailability. *Nutrients* 3, 475-490.
- (18) 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.
- (19) Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L. et al. (2016): Chronic Kidney Disease. *Lancet* Nov 22, 1-15.
- (20) 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.
- (21) Fraenkel P.G. (2015): Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:14-8.
- (22) Liu J., Bingbing S., Yin H. et al. (2016): Hepicidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders. *Medicine* 95(14):1-13.
- (23) Dietzfelbinger H., Hubmann M. (2015): Hämolytische Anämie und Vit. B12 Mangel. *Dtsch Med Wochenschr* 140:1302-1312.
- (24) Haley K. (2017): Congenital Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.* 101(2):361-374.
- (25) Liebmann H.A., Weitz I.C. (2017): Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.*
- (26) Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Campos A et al. (2015): Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*; 13; 370-9.
- (27) 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.
- (28) Kozek-Langenecker S., Bettelheim P., Giurea A. et al. (2013): Interdisziplinäre Empfehlung zum Anämiemanagement. ÖGARI; https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/interdisziplinaere_empfehlung_zum_anaemiemanagement_2013.pdf

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 dem 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 Patient:innen mit nachgewiesener Anämie vor einem elektiven Eingriff durchgeführt wurden, häufig aber ohne eine differenzierte präoperative Diagnostik der Anämie Ursache (siehe Therapieempfehlungen im Einzelnen), was in der Empfehlungs-generierung berücksichtigt wurde und für die behandelnden Ärzt:innen bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss.

10.2. Therapie mit Eisen

Die Analyse und Bewertung der Evidenz zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen folgt folgender klinischer Fragestellung:

Klinische Frage

Wird der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit perioperativer allogener Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten vermindert, wenn anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff Eisen (oral und/oder i.v.) verabreicht wird?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron (oral and/or i.v.) vs. no iron/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, allogenic blood transfusion)

Evidenz

Insgesamt werden für die Endpunkte Hb-Wert 8 RCTs und Transfusion 7 RCTs (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 2).

Es werden ausschließlich prospektiv-randomisierte Studien (RCT) eingeschlossen, die alle Kriterien in Bezug auf die Population, die Intervention mit Eisen, den Vergleich und klinischen Endpunkt der o. g. PICO-Frage erfüllen. Somit werden Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patient:innen, der Behandlung mit Erythropoietin mit oder

ohne oralem oder i.v. Eisen, fehlenden geforderten Endpunkten sowie Studien mit Eisen in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende bzw. -transfusion, ausgeschlossen. Sollten Studien anämische und nicht-anämische Patient:innen eingeschlossen haben, dann werden nur die Daten der anämischen Patient:innen in die Metaanalyse und die Darstellung in den Forest-Plots eingeschlossen. Sowohl die ein- als auch die ausgeschlossenen Studien und deren Subgruppen sind im Leitlinienreport gelistet. Entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage werden Metaanalysen und systematische Reviews in die Analyse und Auswertung aufgenommen. Eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache oder die Nennung der präoperativen Anämie als Einschlusskriterium sind laut Formulierung der PICO-Frage keine Voraussetzungen für den Einschluss einer Studie in die Analyse (s. 10.1).

Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Hb-Wert ist nach Analyse der 8 RCTs moderat, für den Endpunkt Transfusion (N=7 RCTs, Anzahl transfundierter Patient:innen) hoch (Tabelle 2).

Insgesamt werden für den Endpunkt Hb-Wert 478 vs. 476 Patient:innen und für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) 450 vs. 447 Patient:innen in den kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen RCTs untersucht (siehe Tabellen der Studienbeschreibungen Leitlinienreport). Für kardiochirurgische Patient:innen werden bei den analysierten RCTs der Endpunkt Hb-Wert, und für nicht kardiochirurgische Patient:innen die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion untersucht. Bei den kardiochirurgischen Studien handelt es sich um elektive Eingriffe wie z. B. Koronararterien-Bypass-Operationen (CABG) und/oder offene Herzklappenoperationen (Shokri 2022). Die nicht kardiochirurgischen Studien umfassen überwiegend abdominalchirurgische Operationen (Richards 2021, Froessler 2016), kolorektale Operationen (Edwards 2009, Lidder 2007) sowie eine Studie aus dem Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Lee 2020) und der Orthopädie (Bernabeu-Witttel 2016).

Klinische Fragestellung	Ursachengerechte Therapie der Präoperativen Anämie
Empfehlung	- 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 Anämie Ursache durchgeführt.

Tabelle 2

Qualität der Evidenz zu den Endpunkten Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen.

Qualitätsbewertung						N _o der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
N _o der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hb-Wert (bewertet mit: g/dl)											
8 RCTs	nicht schwer- wiegend ^d	schwer- wiegend ^a	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	478	476	-	MD 0.66 höher (0.19 höher bis 1.13 höher) (0,41 mmol/l [0,12mmol/l; 0,7 mmol/l])	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH
Hb-Wert – Subgruppe kardiochirurgisch (bewertet mit: g/dl)											
2 RCTs	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^c	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^b	keine	83	83	-	MD 1.48 höher (1 weniger bis 3.96 höher) (0,92 mmol/l [0,62 mmol/l; 2,46 mmol/l])	⊕⊕○○ Niedrig	
Hb-Wert – Subgruppe nicht kardiochirurgisch (bewertet mit: g/dl)											
6 RCTs	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^d	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	395	393	-	MD 0.34 höher (0.01 höher bis 0.68 höher) (0,21 mmol/l [0,006 mmol/l; 0,42 mmol/l])	⊕⊕⊕○ Moderat	

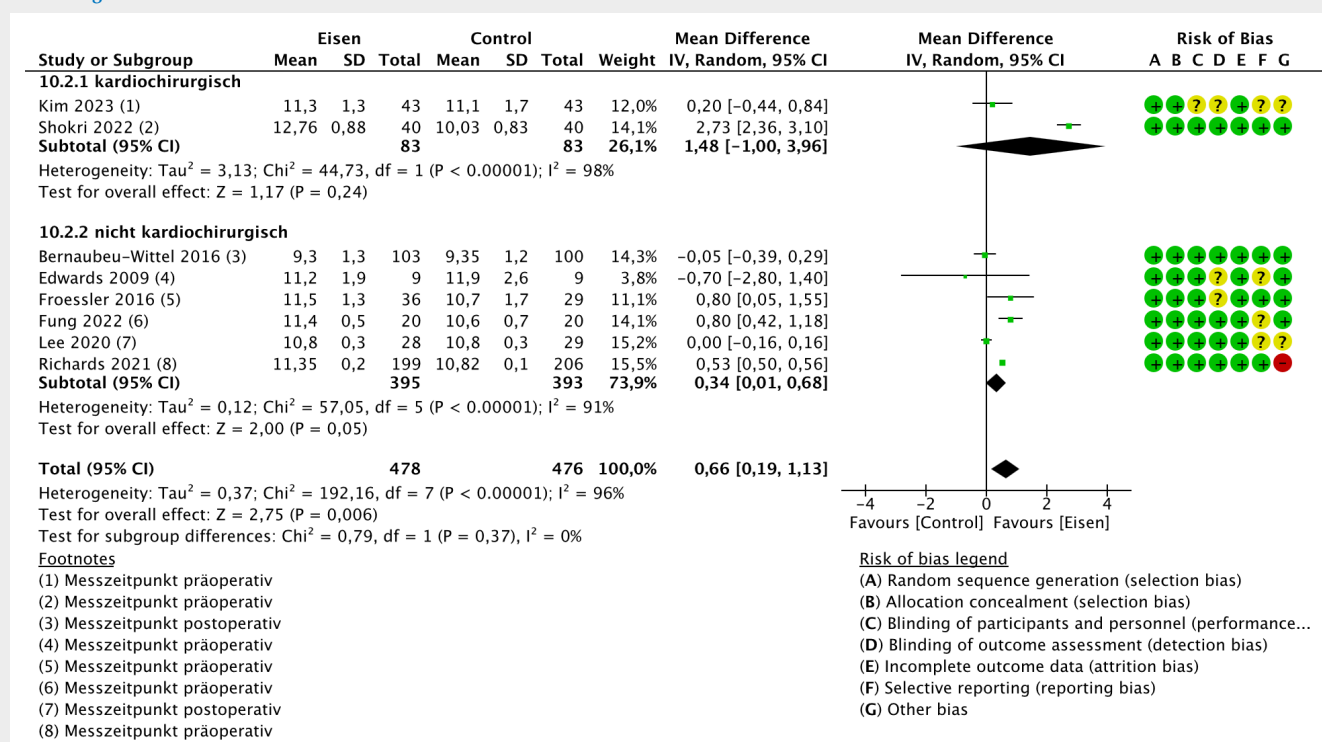
Fortsetzung Tabelle 3

Qualitätsbewertung						N _o der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
N _o der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patienten)											
7 RCTs	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^e	keine	134/450 (30.2 %)	155/447 (35.1 %)	OR 0.70 (0.45 bis 1.07)	76 weniger pro 1.000 (von 155 weniger bis 16 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH

CI: Konfidenzintervall; **MD:** Mittlere Differenz; **OR:** Chancenverhältnis; a. Heterogenität: $\tau^2 = 0,37$; $\chi^2 = 192,16$, $df = 7$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 96\%$, b. 0 eingeschlossen, OR 1,48 [-1,00; 3,96], c. Heterogenität: $\tau^2 = 3,13$; $\chi^2 = 44,73$, $df = 1$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$, d. Heterogenität: $\tau^2 = 0,12$; $\chi^2 = 57,05$, $df = 5$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 91\%$, e. 0,70 (0,45;10,7).

Für den Endpunkt Hb-Wert ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 17



Forest-Plot für den Endpunkt Hb-Wert inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.).

Für die Anhebung des Hb-Wertes als Endpunkt der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) ergibt sich im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie ein mittlerer Anstieg des Hb-Wertes (Mittlere Differenz von 0,66 g/dl [0,19 g/dl; 1,13 g/dl] entspricht 0,41 mmol/l [0,12 mmol/l; 0,7 mmol/l]). Dieser Effekt ist statistisch signifikant ($p = 0,006$). Aufgrund der Heterogenität von $I^2 = 96\%$, welche deutlich über dem Grenzwert für eine erhebliche Heterogenität von 50 % liegt, folgt in der GRADE-Bewertung eine Herabstufung des Gesamteffektes.

Die Studien der Subgruppe kardiochirurgischer Patient:innen ($N = 2$) zeigt hinsichtlich einer Anhebung des Hb-Wertes keinen signifikanten Effekt (MD 1,48 g/dl [-1,00 g/dl; 3,96 g/dl] ent-

spricht 0,92 mmol/l [0,62 mmol/l; 2,46 mmol/l] ($p = 0,24$)). Eine hohe Heterogenität ($I^2 = 98\%$) und fehlende Genauigkeit erklären die zweistufige Herabstufung der Qualität der Evidenz, die somit als niedrig angesehen wird. Für diese Subgruppenanalyse erfordert die hohe Heterogenität ($I^2 = 91\%$) eine Herabstufung der GRADE-Bewertung, die Qualität der Evidenz ist demnach als moderat einzustufen.

Für die Subgruppe nicht kardiochirurgischen Patient:innen ($N = 6$) ist ein signifikanter Anstieg des Hb-Wertes durch die präoperative Eisengabe (Mittlere Differenz 0,34 g/dl [0,01 g/dl; 0,68 g/dl] entspricht 0,21 mmol/l [0,006 mmol/l; 0,42 mmol/l] ($p = 0,05$)) messbar.

Für die Analyse des Hb-Wertes werden einheitlich Werte des 1. Messzeitpunktes

nach Abschluss der Therapie mit Eisen (Intervention) ausgewertet (siehe Tabelle 3). Der Einfluss einer möglichen Transfusion vor dem 1. Messzeitpunkt nach der Eisengabe als „Confounder“ der gemessenen Hämoglobin-Messwerte ist nicht auszuschließen und wird in der Risk-of-Bias-Bewertung berücksichtigt. Eine mögliche Unterschätzung des therapeutischen Effektes durch die Verwendung der präoperativen Hb-Werte, mit möglicherweise nicht ausreichendem Abstand zur letzten präoperativen Eisengabe, ist ebenfalls nicht sicher auszuschließen. Hinsichtlich des Endpunkts Hb-Wert werden folgende Dosierungen und Messzeitpunkte in den RCTs zur Eisentherapie (siehe Studienbeschreibungen im Leitlinienreport) angegeben (siehe auch Kapitel 12).

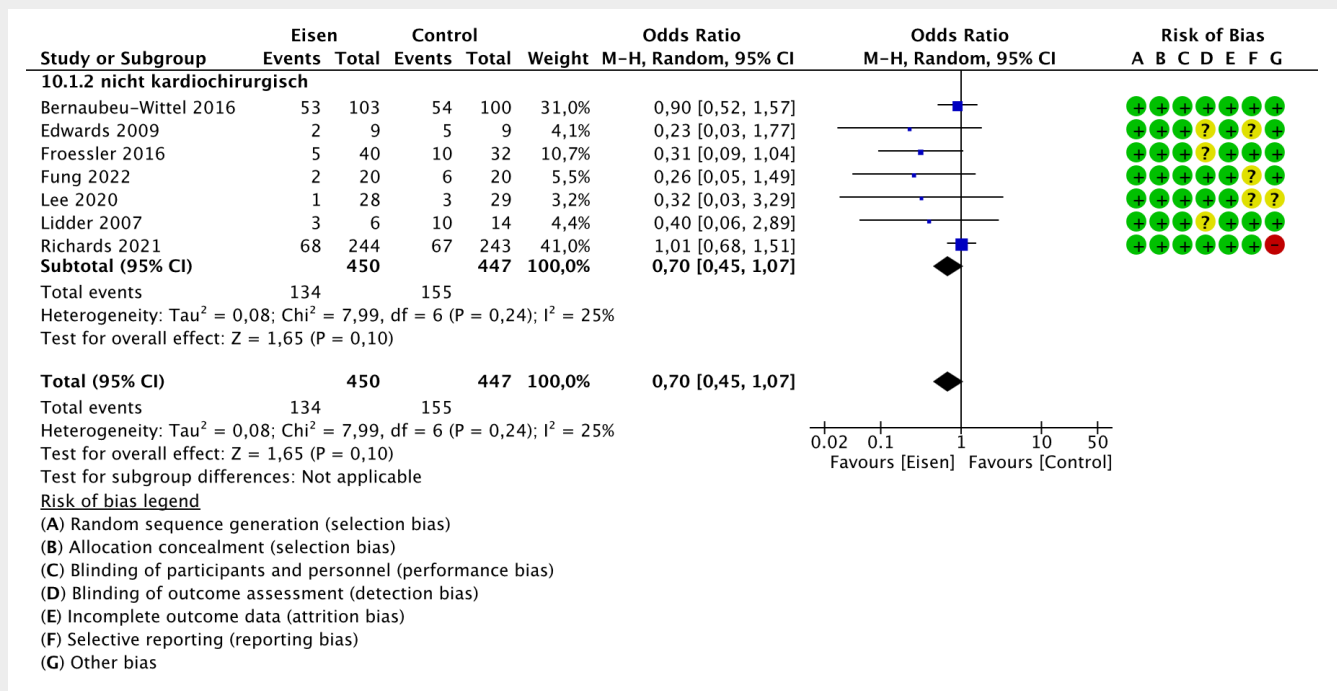
Tabelle 4

Messzeitpunkt für Endpunkt Hb-Wert, Therapiezeitraum mit Eisen (oral und/oder i.v.).

RCT	Intervention	Messzeitpunkt Hb-Wert
Edwards 2009	Präoperativ	2. präoperativer Tag
Froessler 2016	Präoperativ	2. präoperativer Tag
Bernabeu-Wittel 2016	Präoperativ	1. postoperativer Tag
Lee 2020	Präoperativ	2. präoperativer Tag
Richards 2021	Präoperativ	Tag der Operation
Shokri 2022	Präoperativ	2. präoperativer Tag
Fung 2022	Präoperativ	2. präoperativer Tag
Kim 2023	Präoperativ	1. postoperativer Tag

Für den Endpunkt Transfusion ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 18



Forest-Plot für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.)

Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierte Patient:innen) ergibt sich unter der Therapie mit Eisen im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie bei nicht kardiochirurgischen Operationen eine OR von 0,70 [0,45; 1,07]. Dies bedeutet, dass die Chance mit einer präoperativen Anämie unter der Behandlung mit Eisen transfundiert zu werden 0,7-mal so hoch – und somit niedriger ist – als bei einer unbehandelten prä-

operativen Anämie. Aufgrund fehlender Daten kann für kardiochirurgische Patient:innen keine Analyse des Einflusses einer Eisentherapie auf den Endpunkt Transfusion durchgeführt werden.

Da in der Metaanalyse der Gesamteffekt ausschließlich auf Studien aus dem nicht kardiochirurgischen Bereich beschränkt ist und dieser mit $p = 0,1$ nicht signifikant ist, führt die dadurch

fehlende Genauigkeit in der GRADE-Bewertung zu einer Herabstufung der Qualität der Evidenz. Die Heterogenität ist hier mit einem $I^2 = 25\%$ als niedrig einzustufen. Die Qualität der Evidenz ist somit moderat. Der Effekt der oralen oder i.v. Eisentherapie könnte unter anderem durch den evtl. nicht ursächlich bestehenden Eisenmangel, die unterschiedlichen Dosierungen (200–1000 mg), die unterschiedlichen Zeitpunkte

der Effektmessung, die uneinheitliche Therapiedauer oder Unterschiede in der Art der Applikation (oral vs. i.v.) des Eisens beeinflusst sein.

Lediglich in 3 von 9 Untersuchungen (Froessler 2016, Fung 2022, Kim 2023) ist der diagnostische Nachweis eines Eisenmangels das Einschlusskriterium der Studien. Die Mehrzahl der Therapiestudien in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen fand ohne eine präoperative Diagnostik der Anämieursache statt.

Erläuterungen zur Risk-of-Bias-Bewertung (siehe Forest-Plot Punkte A-G)

Alle eingeschlossenen Studien der Risikobewertung werden einer Prüfung hinsichtlich eines möglichen Bias (das Ergebnis beeinflussender Faktoren) unterzogen (Siehe Kapitel 5 der Leitlinie und begleitenden Leitlinienreport).

Allen in die Evidenzanalysen aufgenommenen RCTs liegt nachweislich eine Fallzahlberechnung und -planung sowie eine Randomisierung der Studienpatienten zugrunde („Random Sequence Generation“, Punkt A und „Allocation concealment“ Punkt B), so dass das Bias-Risiko durch eine unzureichende Power der Studie und unzureichende Randomisierung als gering eingestuft werden konnte.

Die Verblindung sowohl der Teilnehmer:innen, Studienärzt:innen („Performance“ Bias“, Punkt C), als auch der Studienärzt:innen der Endpunkterhebung der Studienergebnisse („Detection Bias“, Punkt D) ist in einer der berücksichtigten RCT unklar (Kim 2023), womit ein unklares Risiko für einen Bias der Rahmenbedingungen („Performance“ Bias) besteht.

Aufgrund fehlender Angaben in der Studienmethodik, wird das Risiko für einen möglichen Bewertungs- bzw. Erfassungsbias („Detection“ Bias, Punkt D) für 3 RCTs als unklar gewertet (Lidder 2007, Edwards 2009, Kim 2023).

In keiner der RCTs ist ein Hinweis auf fehlende/nicht berichtete Studienergebnisse zu finden („Attrition“ Bias, Punkt E). Somit kann davon ausgegangen

werden, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Fallzahl den in die RCTs eingeschlossenen Patienten nach Ausschluss der „Drop Outs“ entsprechen.

Ein möglicher Publikationsbias („Selective Reporting“ Bias, Punkt F) kann in 4 RCTs (Edwards 2009, Lee 2020, Fung 2022, Kim 2023) nicht sicher ausgeschlossen werden, so dass deren Bias-Risiko als unklar gewertet wird.

Ein weiteres Risiko („Other Bias“, Punkt G) wird immer dann als unklar gewertet, wenn Angaben zur Studienfinanzierung oder zu einem möglichen Interessenkonflikt ausblieben. Ebenfalls wird für die Bewertung des Bias-Risikos der Punkt Confounding hinsichtlich des Endpunkts Hb-Wert berücksichtigt. Für 2 RCTs sind

Messwerte für die Analyse verwendet worden, die postoperativ erhoben wurden. Hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine intraoperative Transfusion diese Messwerte beeinflusst haben könnte (Lee 2020, Kim 2023). In einer RCT ist das Bias-Risiko durch ein Sponsoring von Studienpersonal durch eine Pharmazeutische Firma, die Eisenpräparate vertreibt, als hoch eingestuft worden (Richards 2021 (PREVENTT)).

Empfehlung

Für die Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen vor einem elektiven operativen Eingriff gibt die Leitlinienkommission daher für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion folgende Empfehlung:

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

Klinische Frage, PICO	Wird der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit perioperativer allogener Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten vermindert, wenn anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff Eisen (oral und/oder i.v.) verabreicht wird? PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13g/dl (8,07 mmol/l), f < 12g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron vs. no iron/placebo in cardiac and non- cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: A	Bei insgesamt moderater Qualität der Evidenz zeigt die Gesamtanalyse für die Endpunkte 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. Die Leitlinienkommission empfiehlt unter dem Vorbehalt einer 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 Fließtext
Ergänzende Experten: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	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (siehe 10.3.) und Kapitel 12 (siehe EPO). • 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.

Begründung der Empfehlung

Die Leitlinienkommission gibt in der Therapie der präoperativen Anämie eine Empfehlung für die Behandlung mit Eisen (oral und/oder i.v.) vor elektiven operativen Eingriffen. In der Analyse der RCT weisen die Effektschätzer bei moderater Qualität der Evidenz auf einen Anstieg des Hb-Werts und eine Reduktion allogener Transfusionen bei anämischen Patient:innen hin, auch wenn diese Ergebnisse nicht einheitlich in den beiden untersuchten Patient:innengruppen (kardiochirurgische Eingriffe / nicht kardiochirurgische Eingriffe) nachweisbar waren.

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 einen sicheren Nutzen der Behandlung der Präoperativen Anämie mit oralem/i.v. Eisen für die Patient:innen und klinischen Anwender:innen sehen, gibt aber zu bedenken, dass als wesentliche Limitationen in den Untersuchungen häufig keine Diagnostik der Anämie Ursache durchgeführt worden ist und Transfusionsprotokolle und/oder Transfusionstrigger fehlten oder unvollständig beschrieben waren (Froessler 2016, Fung 2022).

Die Leitlinienkommission ist der Auffassung, dass die Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) den Nachweis einer Eisenmangelanämie erfordert.

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

Leitlinienempfehlungen der „American Society of Anesthesiologists (ASA)“ (1) und des „British Committee for Standards in Hematology Guidelines“ (2) sowie internationale Konsensusempfehlungen (3)

zur Therapie einer präoperativen Anämie mit Eisen weisen aufgrund der Datenlage zurückhaltende Empfehlungen auf.

Die ASA verweist in Ihren Empfehlungen zum „Perioperative Blood Management“ (1) aus dem Jahr 2015 auf eine präoperative Therapie mit Eisen bei einer nachgewiesenen Eisenmangelanämie hin, insofern der zeitliche Rahmen eine präoperative Therapie zulässt. Eine metaanalytische Auswertung der Studiendaten liegt dieser Empfehlung jedoch nicht zugrunde (1).

In den Empfehlungen des „British Committee for Standards in Hematology Guidelines“ (2), ebenfalls aus dem Jahr 2015, wird, unter Vorbehalt einer rechtzeitigen Anämiediagnostik, eine präoperative orale Eisentherapie bei einer absoluten oder funktionalen Eisenmangelanämie empfohlen, solange es sich um elektive Eingriffe handelt (2). 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 (2). Bei den genannten Empfehlungen handelt es sich um Empfehlungen mit Empfehlungsgrad 1B, denen aber keine metaanalytische Auswertung der Studiendaten, wie in dieser Leitlinie, zugrunde lag (2).

Zu einem vergleichbaren Schluss kommt auch eine internationale Konsensusempfehlung zum perioperativen Management von Anämie und Eisenmangel (3), die die präoperative Diagnostik der Anämie empfiehlt und sich, im Falle einer Eisenmangelanämie, für eine Therapie mit oralem Eisen bzw. i.v. Eisen, bei fehlendem Ansprechen der Patienten auf eine orale Gabe, ausspricht (3). Auch diesen evidenzbasierten Empfehlungen liegt keine metaanalytische Auswertung der Studiendaten zugrunde (3).

Die Leitlinien zum „Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)“ aus dem Jahr 2023 (4) empfehlen die rechtzeitige Anämiediagnostik 3-8 Wochen vor der Operation (Empfehlungsgrad 1C) und eine Therapie mit vornehmlich

i.v. Eisen (Empfehlungsgrad 1C) bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie (Empfehlungsgrad 1B) (4). Sind andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen oder behandelt, kann auch eine Therapie mit Erythropoietin und Eisen (Empfehlungsgrad 2B) erfolgen (siehe Kapitel 10.3.) (4).

Ergänzung

a. 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 die empfohlene Diagnostik der Anämie Ursache bzw. dem Nachweis eines Eisenmangels durchgeführt wurden, wurde die Frage der Therapie mit Eisen noch einmal auf die Eisenmangelanämie als Ursache einer Präoperativen Anämie erweitert und präzisiert:

Klinische Frage

Wird der Hb-Wert bei Patient:innen mit einer nachgewiesenen Eisenmangelanämie vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiologischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) angehoben?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia due to iron deficiency (Hämoglobin: m < 13g/dl (8,07 mmol/l), f < 12g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron (oral and/or i.v.) in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin)

Evidenz

Tabelle 5

Qualität der Evidenz zu den Endpunkten Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen aufgrund eines nachgewiesenen Eisenmangels.

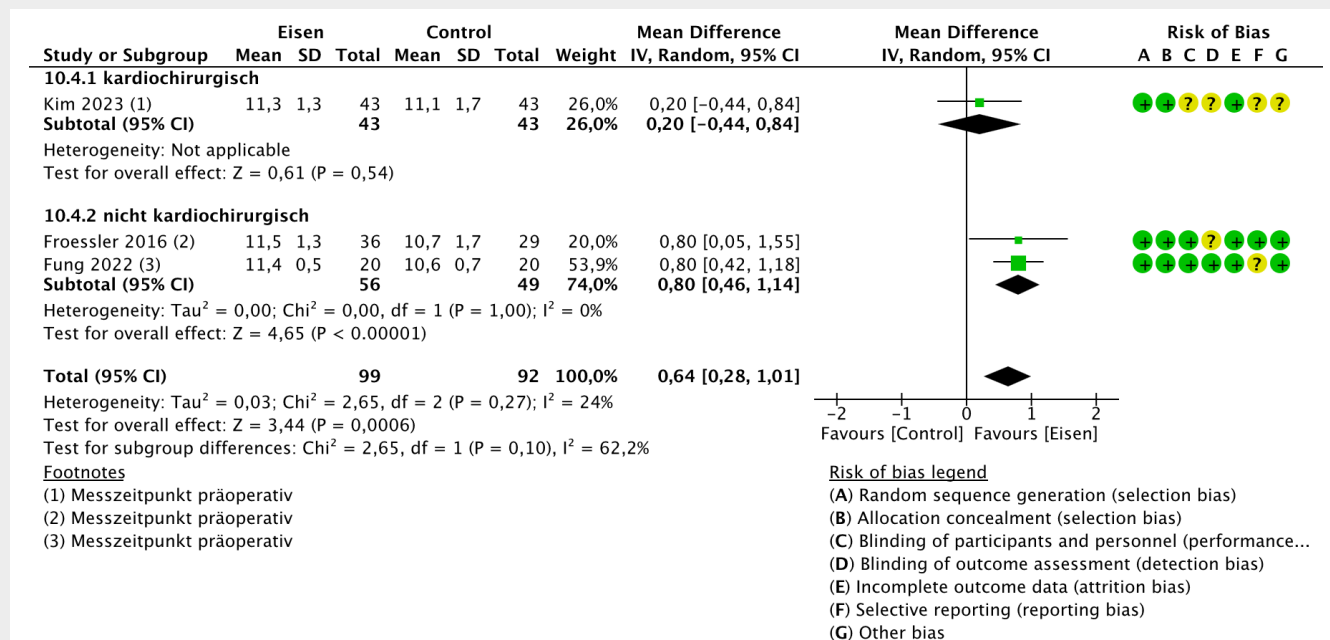
Qualitätsbewertung						N _o der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
N _o der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hb-Wert (bewertet mit: g/dl)											
3 RCTs	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	99	92	-	MD 0.64 höher (0.28 höher bis 1.01 höher) (0,4 mmol/l [0,17 mmol/l; 0,63 mmol/l])	⊕⊕⊕⊕ Hoch	-
Transfusion IDA (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patient:innen)											
2 RCTs	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	7/60 (11.7 %)	16/52 (30.8 %)	OR 0.30 (0.11 bis 0.79)	190 weniger pro 1.000 (von 261 weniger bis 48 weniger)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	-

CI: Konfidenzintervall; IDA: Eisenmangelanämie; MD: Mittlere Differenz; OR: Chancenverhältnis.

Für den Endpunkt Hb-Wert werden 3 Studien und für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) 2 RCTs, die explizit Patient:innen mit einer Eisenmangelanämie untersucht haben, identifiziert (siehe Kapitel 12).

Für den Endpunkt Hb-Wert ergibt sich folgender Forest-Plot:

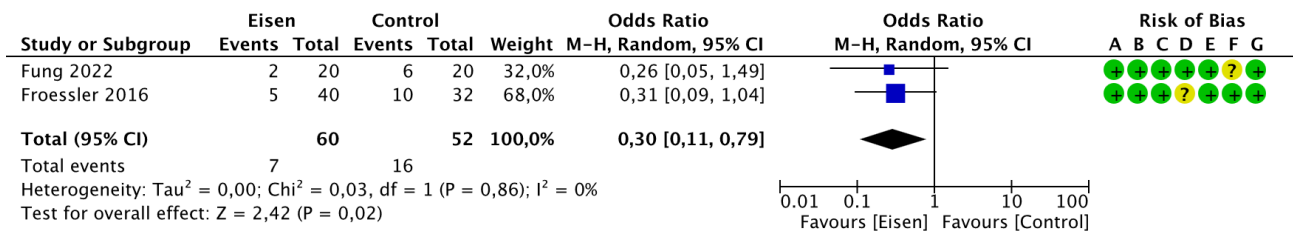
Abbildung 19



Forest-Plot für den Endpunkt Hb-Wert inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) bei nachgewiesener Eisenmangelanämie

Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 20



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Forest-Plot für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) bei nachgewiesener Eisenmangelanämie

In beiden Auswertungen zeigt sich ein signifikanter Effekt mit einer MD von 0,64 g/dl [0,28 g/dl; 1,01 g/dl] (0,4 mmol/l [0,17 mmol/l; 0,63 mmol/l]) für den Endpunkt Hb-Wert und mit einer OR von 0,30 [0,11; 0,79] für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) zugunsten einer präoperativen Eisengabe. Die Qualität der Evidenz ist für beide Endpunkte als hoch einzustufen. Die Heterogenität der Studien ist gering. Daher scheint eine starke Empfehlung zugunsten der Therapie mit Eisen trotz der geringen Anzahl an Studien mit 99 vs. 92 Patient:innen für den Endpunkt Hb-Wert und 60 vs. 52 für den Endpunkt Transfusion gerechtfertigt.

Die Ergebnisse der Metaanalyse und die abgeleitete Empfehlung wird durch die aktuelle Guideline der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) bestätigt, die eine Behandlung einer iron deficiency anaemia (IDA) mit Eisen auf Basis einer gewichtsadaptierten Dosierung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen empfiehlt (Empfehlungsgrad 1A) (4).

b. Therapie mit Eisen bei Präoperativer Anämie bei chronischer Erkrankung

Aufgrund der 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).

Die systematische Literaturrecherche fand keine Studien, deren Studienpopulationen ausschließlich die „Anämie der chronischen Erkrankung“ (Anaemia of chronic disease) als Ursache der präoperativen Anämie aufwiesen und mit Eisen behandelt wurden. Die Leitlinienkommission verweist in dieser Frage auf die Evidenz und die Leitlinienempfehlungen zur ursachengerechten Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen.

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

c. Endpunkt Mortalität der Therapie einer präoperativen Anämie mit Eisen

Hinsichtlich des Endpunkts Mortalität folgt die Evidenzanalyse folgender klinischer Frage:

Klinische Frage

Inwieweit wird bei anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.) die Mortalität gemindert?

(PICO: Adult patients (m/f) and pre-operative anaemia (Hb: m <13g/dl (8,7 mmol/l), f <12g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron (oral and/or i.v.) vs. no iron/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: mortality)

Evidenz

Tabelle 6

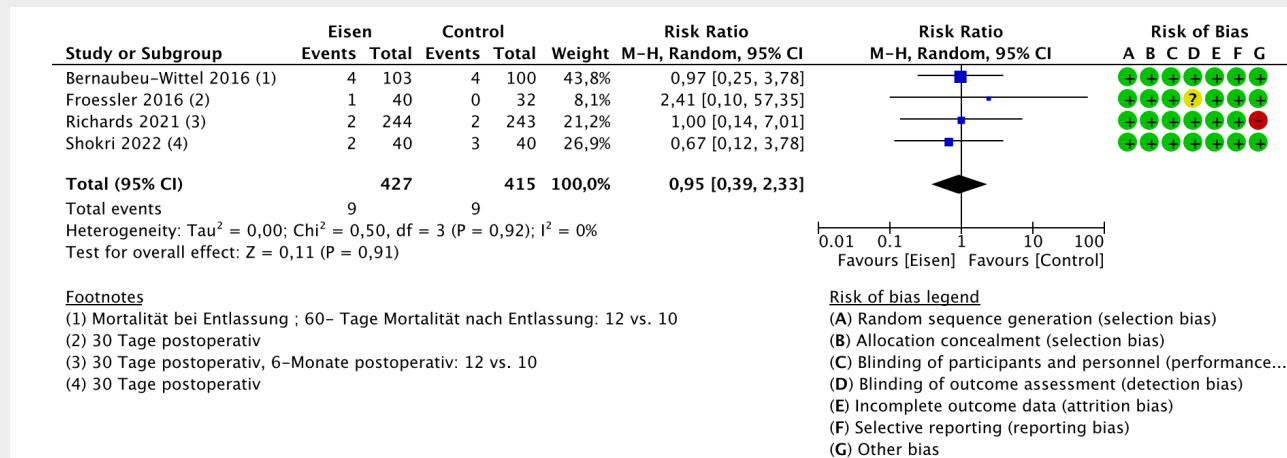
Qualität der Evidenz für den Endpunkt „Mortalität“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien	Risiko für Bias	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Fehlende Genau-igkeit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Mortalität (bewertet mit: Anzahl Patient:innen)											
4 RCTs	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend	keine	9/427 (2.1 %)	9/415 (2.2 %)	RR 0.95 (0.39 bis 2.33)	1 weniger pro 1.000 (von 13 weniger bis 29 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH

CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; a. 0,95 [0,39; 2,33] 1 wird eingeschlossen.

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 21



Forest-Plot für den Endpunkt Mortalität inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen (oral und/oder i.v.)

Für den Endpunkt Mortalität wurden in der systematischen Literaturrecherche 4 RCTs (s. o.) identifiziert. In den 4 RCTs wurden insgesamt 427 präoperativ anämische Patient:innen unter der Therapie mit Eisen im Vergleich mit 415 Patient:innen ohne Therapie/Placebo untersucht. Der Endpunkt Mortalität war zwischen den Gruppen (RR von 0,95 [0,39; 2,33]; p = 0,91) nicht unterschiedlich. Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Mortalität ist aufgrund der als schwerwiegend eingeschätzten fehlenden Genauigkeit der Ergebnisse als moderat einzustufen.

10.3. Therapie mit Erythropoietin und Eisen

Der Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie liegt folgende klinische Fragestellung zugrunde:

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?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative erythropoietin with or without iron vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin, allogenic blood transfusion)

Evidenz

Insgesamt werden aus der systematischen Literaturrecherche für die Endpunkte Hb-Wert 18 RCTs, für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) 17 RCTs und für den Endpunkt Einheiten (transfundierter Erythrozytenkonzentrate) 13 RCTs (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 6).

Tabelle 7

Qualität der Evidenz für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.)

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Fehlende Genauig-keit	Andere Faktoren	Erythro-poietin + Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hb-Wert (bewertet mit: g/dl)											
18 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^a	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine	1485	1227	-	MD 0.91 höher (0.59 höher bis 1.24 höher) (0,56 mmol/l [0,37 mmol/l; 0,77 mmol/l])	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH
Hb-Wert – Subgruppe kardiochirurgisch (bewertet mit: g/dl)											
5 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^b	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^c	keine	362	365	-	MD 0.30 höher (0.01 weniger bis 0,59 höher) (0,19 mmol/l [0,006 mmol/l; 0,37 mmol/l])	⊕⊕○○ Niedrig	
Hb-Wert – Subgruppe nicht kardiochirurgisch (bewertet mit: g/dl)											
13 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine	1123	862	-	MD 1.09 höher (0.71 höher bis 1.47 höher) (0,68 mmol/l [0,44 mmol/l; 0,91 mmol/l])	⊕⊕⊕○ Moderat	

Fortsetzung Tabelle 6

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Fehlende Genauig-keit	Andere Faktoren	Erythro-poietin + Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patient:innen)											
17 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	keine	447/1538 (29.1 %)	619/1211 (51.1 %)	OR 0.40 (0.28 bis 0.59)	216 weniger pro 1.000 (von 285 weniger bis 130 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH
Transfusion - Subgruppe kardiochirurgisch (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patient:innen)											
5 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	keine	178/429 (41.5 %)	245/431 (56.8 %)	OR 0.47 (0.30 bis 0.76)	186 weniger pro 1.000 (von 285 weniger bis 68 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
Transfusion – Subgruppe nicht kardiochirurgisch (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patient:innen)											
12 RCTs	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	keine	269/1109 (24.3 %)	374/780 (47.9 %)	OR 0.37 (0.22 bis 0.62)	225 weniger pro 1.000 (von 311 weniger bis 116 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	

Fortsetzung Tabelle 6

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Erythro- poietin + Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Transfusion (bewertet mit: transfundierte EK-Einheiten/Patient:innen)											
13 RCTs	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^h	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	1285	943	-	MD 0.42 weniger (0.67 weniger bis 0.18 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH
Transfusion – Subgruppe kardiochirurgisch (bewertet mit: transfundierte EK-Einheiten/Patient:innen)											
5 RCTs	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ⁱ	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	328	326	-	MD 0.69 weniger (1.28 weniger bis 0.1 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	
Transfusion – Subgruppe nicht kardiochirurgisch (bewertet mit: transfundierte EK-Einheiten/Patient:innen)											
8 RCTs	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^j	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keine	957	617	-	MD 0.24 weniger (0.47 weniger bis 0.01 weniger)	⊕⊕⊕○ Moderat	

CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Differenz; OR: Chancenverhältnis; EK: Erythrozytenkonzentrate; RR: relatives Risiko, a. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,38$; $\text{Chi}^2 = 687,49$, $\text{df} = 18$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$, b. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,57$; $\text{Chi}^2 = 91,48$, $\text{df} = 4$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 96\%$, c. 0,55 [-0,14; 1,23], d. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,47$; $\text{Chi}^2 = 594,92$, $\text{df} = 13$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$, e. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,46$; $\text{Chi}^2 = 69,44$, $\text{df} = 18$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 74\%$, f. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,14$; $\text{Chi}^2 = 8,03$, $\text{df} = 4$ ($P = 0,09$); $I^2 = 50\%$, g. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,66$; $\text{Chi}^2 = 59,13$, $\text{df} = 13$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 78\%$, h. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,15$; $\text{Chi}^2 = 130,07$, $\text{df} = 14$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 89\%$, i. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,40$; $\text{Chi}^2 = 96,41$, $\text{df} = 4$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 96\%$, j. Heterogenität: $\text{Tau}^2 = 0,06$; $\text{Chi}^2 = 21,52$, $\text{df} = 9$ ($P = 0,01$); $I^2 = 58\%$.

Es werden ausschließlich prospektiv randomisierte Studien eingeschlossen, die alle Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Endpunkt der o. g. PICO-Frage erfüllen. Somit werden Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patient:innen, fehlenden Daten zu den definierten Endpunkten 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 nach den Vorgaben der PICO-Frage in die Auswertung aufgenommen.

Die Qualität der Evidenz der RCTs für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen und transfundierte Einheiten an Erythrozytenkonzentraten) ist für alle Subgruppenanalysen moderat mit Ausnahme der Subgruppe kardiochirurgischer Pa-

tient:innen und Endpunkt Hb-Wert für die die Qualität der Evidenz als niedrig bewertet wird (siehe Begründung der Empfehlung) (Tabelle 4).

Insgesamt werden für den Endpunkt Hb-Wert die Daten von 1485 Patient:innen mit Gabe von Erythropoietin mit und ohne Eisen (Intervention) mit 1227 Patient:innen in der Kontrollgruppe verglichen. Für den Endpunkt Transfusion (Messgröße Anzahl der transfundierten Patient:innen) werden insgesamt 1538 vs. 1211 Patient:innen und für den Endpunkt Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate insgesamt 1285 vs. 943 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen. Die Subgruppen kardiochirurgische Operationen und nicht kardiochirurgische Operationen werden für alle 3 Endpunkte untersucht.

In der Subgruppe der Studien mit kardiochirurgischen Operationen werden für den Endpunkt

- Hb-Wert 5 RCTs mit 362 vs. 365 Patient:innen (Weltert 2009, Yoo

2011, Jafari 2022, Kong 2022, Totonchi 2022),

- Transfusion (Anzahl transfundierte Patient:innen) 5 RCTs mit 429 vs. 431 Patient:innen (Weltert 2009, Yoo 2011, Spahn 2019, Totonchi 2022, Kong 2022),
- Transfusion (Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate) 5 RCTs mit 328 vs. 326 Patient:innen (Yoo 2011, Spahn 2019, Jafari 2022, Kong 2022, Totonchi 2022)

in die Auswertung eingeschlossen.

Für die nicht kardiochirurgische Subgruppe werden für die Endpunkte

- Hb-Wert 13 RCTs mit 1123 vs. 862 Patient:innen (Bernabeu-Wittel 2016, Dousias 2003, Feagan 2000, Heiss 1996, Kettelhack 1998, Kosmadakis 2003, Larson 2001, Moonen 2008, Na 2011, Qvist 1999, Scott 2002, Tahir 2019, Weber 2005)
- Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) 12 RCTs mit 1109 vs. 780 Patient:innen (Bernabeu-Wittel

2016, Christodoulakis 2005, Dousias 2003, Feagan 2000, Heiss 1996, Kettelhack 1998, Kosmadakis 2003, Moonen 2008, Na 2011, Qvist 1999, Scott 2002, Weber 2005) und

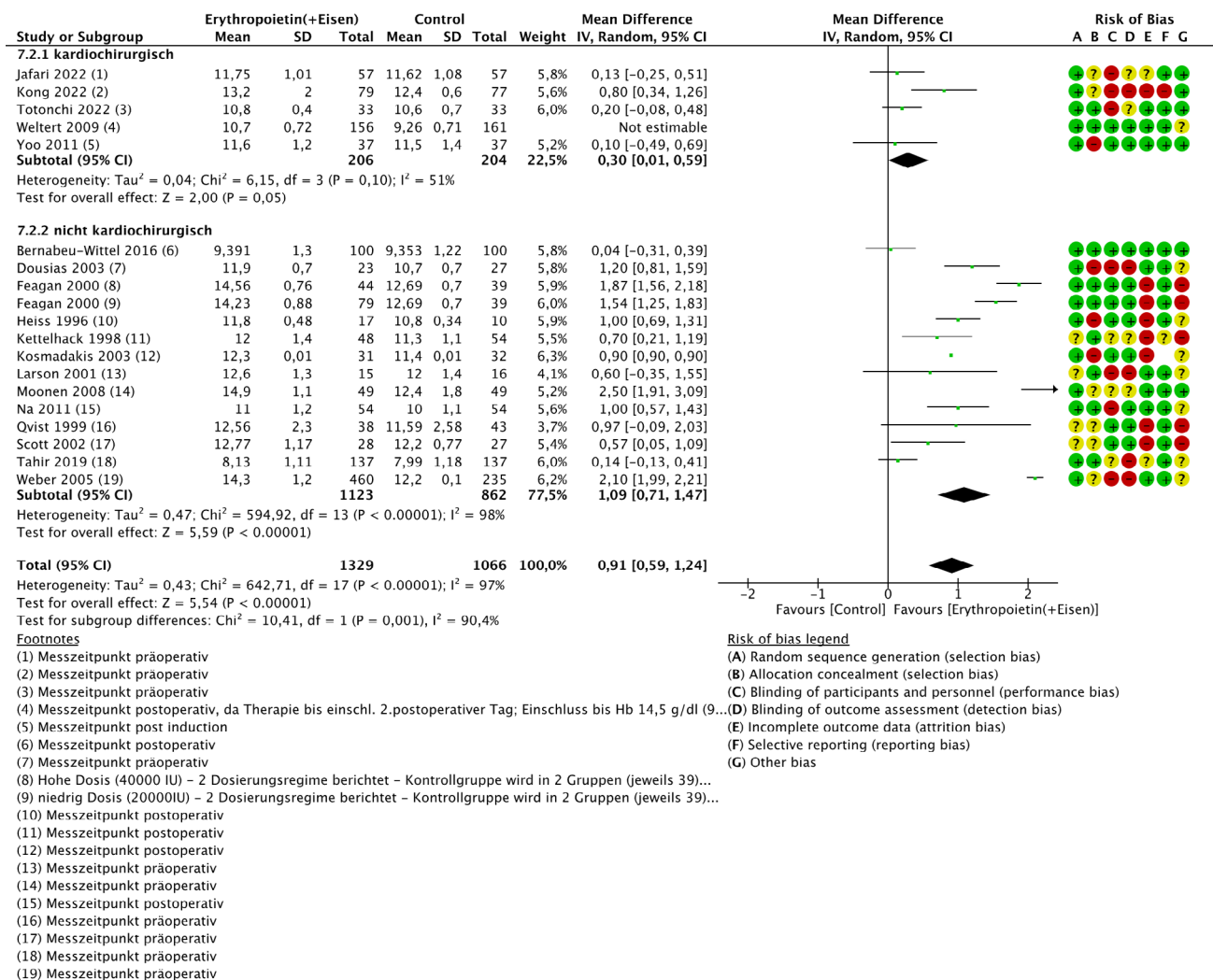
- Transfusion (Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate) 8 RCTs mit 957 vs. 617 Patient:innen (Bernabeu-Wittel 2016, Christodoulakis 2005, Feagan 2000, Heiss 1996, Na 2011,

Qvist 1999, Scott 2002, Weber 2005)

in die Auswertung eingeschlossen.

Für den Endpunkt Hb-Wert ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 22



Forest-Plot für den Endpunkt Hb-Wert inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.)

Die Therapie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) führt zu einer Anhebung des Hb-Werts mit einer mittleren Differenz (MD) von 0,91 g/dl [0,59 g/dl; 1,24 g/dl] (entspricht 0,56 mmol/l [0,37 mmol/l; 0,77 mmol/l]) (Abbildung 6) im Sinne einer Steigerung des Hb-Wertes um 0,91 g/dl (0,56 mmol/l) gegenüber dem Mittelwert im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie. Dieser Effekt ist signifikant ($p < 0,0001$). Für die Metaanalyse werden systematisch einheitlich die ersten verfügbaren Werte nach Abschluss der Behandlung verwendet (siehe Systematik der Eisentherapie-Analyse). Liegt dieser Wert z. B. erst am ersten postoperativen Tag, so ist der potenzielle Einfluss einer möglichen

intra- oder unmittelbar postoperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentrationen auf den Endpunkt Hb-Wert nicht sicher auszuschließen (Heiss 1996, Kettelhack 1998, Kosmadakis 2003, Weltert 2009, Na 2011). Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die standardisierte Auswertung des ersten Hb-Wertes nach der Studienintervention der Effekt der Therapie möglicherweise unterschätzt wird, da der Abstand der letzten Gabe von Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) zum gemessenen Hb-Wert zu kurz war, um den vollständigen Therapieeffekt zu erfassen. Folgend ist der Zeitpunkt der Intervention und der Messzeitpunkt tabellarisch gelistet (siehe Abb. 22 und Tab. 6):

Tabelle 8

Messzeitpunkt für Endpunkt Hb-Wert, Therapiezeitraum mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.).

RCT	Intervention	Messzeitpunkt Hb-Wert
Heiss 1996	Bis einschließlich 2. postoperativen Tag	postoperativ
Kettelhack 1998	Bis einschließlich 4. postoperativer Tag	10. – 12. postoperativer Tag
Qvist 1999	präoperativ	präoperativ
Feagan 2000	präoperativ	präoperativ
Larson 2001	präoperativ	präoperativ
Scott 2002	präoperativ	präoperativ
Dousias 2003	präoperativ	präoperativ
Kosmadakis 2003	Bis einschließlich 7. postoperativer Tag	7. postoperativer Tag
Weber 2005	präoperativ	präoperativ
Moonen 2008	präoperativ	präoperativ
Weltert 2009	Bis einschließlich 2. postoperativer Tag	4. postoperativer Tag
Yoo 2011	präoperativ	intraoperativ
Na 2011	intraoperativ	3 Stunden postoperativ
Bernabeu-Wittel 2016	präoperativ	1. postoperativer Tag
Tahir 2019	präoperativ	präoperativ
Jafari 2022	präoperativ	präoperativ
Kong 2022	präoperativ	präoperativ
Totonchi 2022	präoperativ	präoperativ

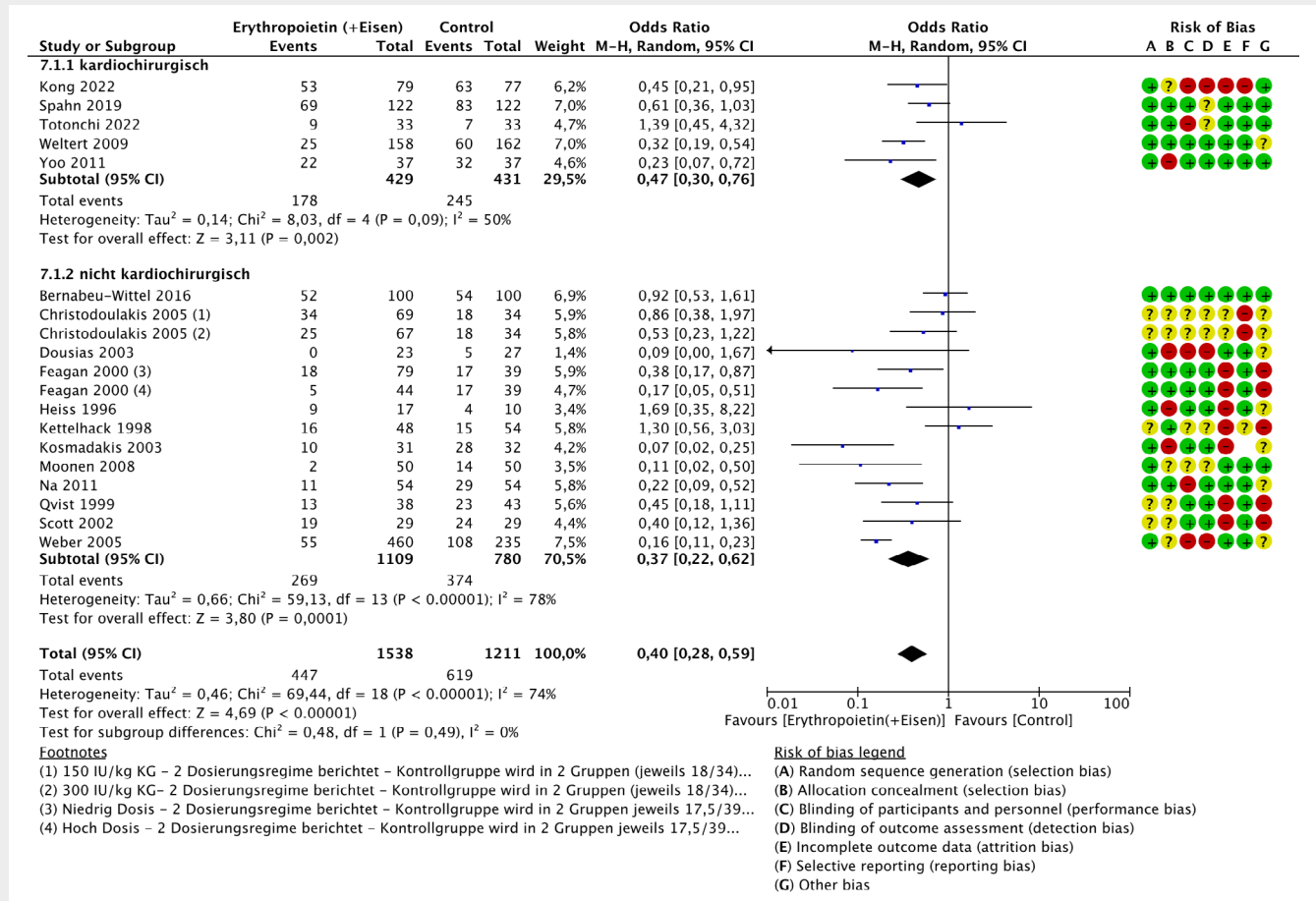
Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Hb-Wert wird mit moderat bewertet, da aufgrund der hohen Heterogenität (von $I^2 = 97\%$) der Studien eine Herabstufung erforderlich ist.

Für den Endpunkt Hb-Wert in der Subgruppe kardiochirurgische Operationen ergibt die Metaanalyse eine MD von 0,30 g/dl [0,01 g/dl; 0,59 g/dl] (entspricht 0,19 mmol/l [0,006 mmol/l; 0,37 mmol/l]), was einem nicht signifikanten Vorteil ($P = 0,05$) für die Therapie mit Erythropoietin mit oder ohne Eisen (oral und/oder i.v.) gegenüber Placebo entspricht. Fehlende Genauigkeit und eine hohe Heterogenität der Studien ($I^2 = 51\%$) bedingen eine zweistufige Herabstufung der Qualität der Evidenz auf niedrig.

Für nicht kardiochirurgische Operationen und den Endpunkt Hb-Wert ergibt die Metaanalyse eine MD von 1,09 g/dl [0,71 g/dl; 1,47 g/dl] (entspricht 0,68 mmol/l [0,44 mmol/l; 0,91 mmol/l]), was einen signifikanten Vorteil für die Therapie mit Erythropoietin mit oder ohne Eisen (oral und/oder i.v.) gegenüber Placebo darstellt ($p < 0,0001$). Die hohe Heterogenität der Studien ($I^2 = 98\%$) erfordern eine Herabstufung der Qualität der Evidenz auf moderat.

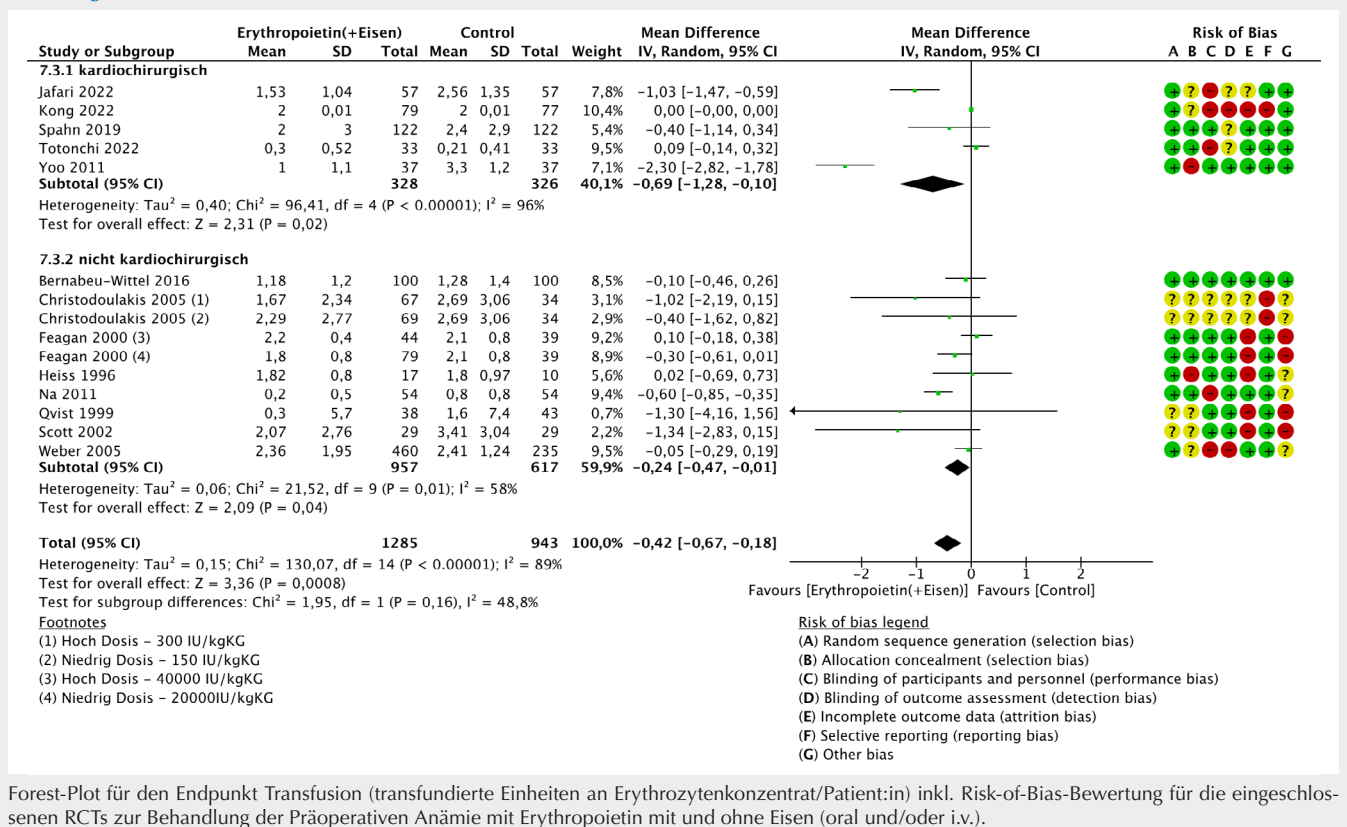
Für den Endpunkt Transfusion ergeben sich folgende Forest-Plots:

Abbildung 23



Forest-Plot für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.).

Abbildung 24



Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) ergibt sich eine OR von 0,40 [0,28; 0,59] (Abbildung 23) zugunsten einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie mit signifikantem Effekt ($p = 0,0001$).

Bei kardio- und nicht kardiochirurgischen Patient:innen sind die Effekte der Therapie statistisch signifikant (OR 0,47 [0,30; 0,76] ($p = 0,002$) und OR 0,37 [0,22; 0,62; $p = 0,0001$]). Aufgrund einer hohen Heterogenität ($I^2 = 50\%$ für kardiochirurgische, 78% für nicht kardiochirurgische Patient:innen und 74% für die Gesamtheit) und einer entsprechenden Herabstufung der Qualität, wird die Qualität der Evidenz sowohl in den Subgruppen als auch in der Gesamtauswertung als moderat bewertet.

Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl der transfundierten Einheiten an Ery-

throzytenkonzentrat) ist die Qualität der Evidenz ebenfalls als moderat einzustufen. In der Subgruppenanalyse sind die Effekte mit einer MD von -0,69 [-1,28; -0,10] für kardiochirurgische Patient:innen und einer MD -0,24 g/dl [0,47 g/dl; 0,01 g/dl] für nicht kardiochirurgische Patient:innen jeweils signifikant ($Z = 2,31$, $p = 0,02$ und $Z = 2,09$, $p = 0,04$). Die Qualität der Evidenz ist aufgrund einer Herabstufung durch eine erhöhte Heterogenität ($I^2 = 96\%$ für kardiochirurgische und 58% für nicht kardiochirurgische Patient:innen und 89% für die Gesamtheit) in beiden Subgruppen moderat.

Nicht kardiochirurgische Patient:innen werden aus den Bereichen der Orthopädie (Feagan 2000, Moonen 2008, Na 2011, Weber 2005, Bernabeu-Wittel 2016), der Abdominalchirurgie (Heiss 1996, Kettelhack 1998, Qvist 1999, Kosmadakis 2003, Christodoulakis 2005), aus der Mund- Kiefer-Gesichtschirurgie

(Scott 2002) und der Gynäkologie (Larson 2001, Dousias 2003, Tahir 2019) in die RCTs eingeschlossen.

Die verwendeten Dosierungen von Erythropoietin, die Verabreichungsräume und die Kombination mit oralem oder i.v. Eisen sind zwischen den Studien unterschiedlich (siehe Kapitel 12). Grundsätzlich lassen sich die Therapien mit Erythropoietin und Eisen in 2 Regime einteilen:

Im Rahmen der kurzfristigen Therapie wurde Erythropoietin täglich für 1 bis 3 Tage vor der Operation (z. B. 500 IU/kg) verabreicht sowie teilweise noch intraoperativ bzw. bis zu 8 Tagen postoperativ in Kombination mit einer täglichen intravenösen Gabe von Eisen (z. B. Yoo 2011, Bernabeu-Wittel 2016, Totonchi 2022, Jafari 2022).

Die meisten RCTs folgen jedoch einem langfristig angelegten Therapieregime zwischen 7 Tagen und 4 Wochen prä-

operativ, mit einer täglichen Dosierung von z. B. 150-300 U/kg über 5 bis 7 Tage (z. B. Qvist 1999) oder einer Dosierung von z. B. 40.000 U 1 bis 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 3 Untersuchungen (Kettelhack 1998, Feagan 2000, Weltert 2009), die entweder den Grenzwert für eine Anämie bei einem Hb-Wert von 13,5 bzw. 13,7 g/dl (8,38 mmol/l bzw. 8,5 mmol/l) definierten oder einen Einschluss ihrer Patient:innen bis zu einem Hb-Wert von 14,5 g/dl (9 mmol/l) zuließen (Weltert 2009), folgen alle eingeschlossenen Studien der WHO-Definition der Anämie (Hb-Wert: Mann <13 g/dl (8,07 mmol/l), Frau <12 g/dl (7,45 mmol/l)). Der Einfluss der Ausgangs-Hb-Werte oberhalb der WHO-Norm bei Einschluss einzelner Patient:innen in einer Studie (Weltert 2009) wurde seitens der Leitlinienkommission als nicht relevant für den Gesamteffekt bewertet, zumal die Mehrheit der Patient:innen bei Studieneinschluss nach WHO-Definition präoperativ anämisch waren, so dass diese Studie in die Auswertung aufgenommen wurde.

Hinsichtlich des Schweregrades der präoperativen Anämie hat sich die Leitlinienkommission bei der Wahl der PICO-Fragen auf keine Einschränkung oder Gliederung nach dem Schweregrad der Präoperativen Anämie geeinigt. Eine moderate Anämie (8,0 bis 10,9 g/dl entspricht 4,96 bis 6,76 mmol/l) liegt in 8 der analysierten RCTs vor. Patient:innen mit schwerer Anämie sind hier von der Auswertung ausgeschlossen (Christodoulakis 2005, Dousias 2005, Feagan 2000, Heiß 1996, Kettelhack 1998, Moonen 2008, Bernabeu-Wittel 2016, Scott 2002). In einer Studie ist kein oberer Grenzwert angegeben (Na 2011),

alle Patient:innen liegen aber unter dem oberen WHO-Grenzwert für Männer mit einem Hämoglobinwert <13 g/dl (8,07 mmol/l) und haben eine milde präoperative Eisenmangelanämie mit einem unteren Hämoglobingrenzwert >10 g/dl (6,21 mmol/l).

In zwei Studien werden 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.).

In 2 Untersuchungen (Heiss 1996, Christodoulakis 2005) erhalten Patient:innen der Interventionsgruppe zusätzlich zu Erythropoietin und Eisen auch Folsäure zur Therapie der Präoperativen Anämie. In einer Untersuchung ist zusätzlich zu Erythropoietin und Eisen auch Folsäure und Vitamin B 12 Bestandteil des Dosierungsregimes (Spahn 2019). Grundsätzlich sind die primären Endpunkte in allen Untersuchungen – entsprechend den Vorgaben der PICO-Frage – die Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate und/oder die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate.

In einer Untersuchung (Moonen 2008) wird zusätzlich zu allogenen Transfusionen vereinzelt aufbereitetes Wundblut (maschinelle Autotransfusion, MAT) sowohl in der Kontroll-, als auch in der Interventionsgruppe verabreicht.

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

Für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen und Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate/Patient:in) werden die eingeschlossenen Studien der Risikobewertung eines möglichen Bias (das Ergebnis beeinflussender Faktoren) unterzogen (Siehe Kapitel 5 der Leitlinie und begleitenden Leitlinienreport).

Allen in die Evidenzanalysen aufgenommen RCTs liegt eine Randomisierung der Studienpatient:innen zugrunde („Random Sequence Generation“, Punkt A),

so dass das Biasrisiko durch eine unklare Randomisierung als gering eingestuft wird. Allerdings fehlen in 5 älteren RCTs (Kettelhack 1998, Qvist 1999, Larson 2001, Scott 2002, Christodoulakis 2005) detaillierte Angaben zur Methodik der Randomisierung.

Werden in den RCTs keine genauen Angaben zur Fallzahlplanung und -berechnung („Allocation Concealment“, Punkt B) getätigt (Qvist 1999, Scott 2002, Weber 2005, Christodoulakis 2005, Moonen 2008, Jafari 2022, Kong 2022), so wird für diese Untersuchungen das Risiko eines Selektionsbias als unklar bewertet. Handelt es sich zusätzlich um Studien mit geringer Fallzahl wurde das Risiko für einen Selektionsbias als hoch gewertet (Heiss 1996, Dousias 2003, Yoo 2011).

Die Verblindung von Teilnehmenden, Studienärzt:innen („Performance“ Bias, Punkt C und „Detection“ Bias, Punkt D) ist in 7 RCTs nicht gegeben (Dousias 2003, Larson 2001, Na 2011, Weber 2005, Jafari 2022, Kong 2022, Totonchi 2022), womit diese Studien ein hohes Risiko für einen Leistungsbias („Performance“ Bias, Punkt C) aufweisen. Bleibt eine Verblindung offen oder ohne detaillierte Angaben in der Studienmethodik, wird das Biasrisiko der Rahmenbedingungen („Performance“ Bias, Punkt C) der Studie (Kettelhack 1998, Christodoulakis 2005, Moonen 2008, Tahir 2019) als unklar bewertet.

Ein „Detection Bias“ hinsichtlich der Bewertung der Studienergebnisse (Punkt D) wird für 6 RCTs als unklar gewertet (Kettelhack 1998, Christodoulakis 2005, Moonen 2008, Spahn 2019, Jafari 2022, Totonchi 2022) und für 5 RCTs als hoch (Larson 2001, Dousias 2003, Tahir 2019, Weber 2005, Kong 2022) eingestuft.

In keiner der RCTs sind die Studienergebnisse inkomplett („Attrition“ Bias, Punkt E). Somit entsprechen die Ergebnisse der eingeschlossenen Fallzahl. Für Studien mit Angaben von „Drop Outs“ und modifizierten „ITT“ (intention to treat) Ergebnissen und/oder fehlender konkreter Beschreibungen des Umgangs mit „Drop Outs“ wird das Risiko mit hoch eingestuft (Heiss 1996, Kettelhack

1998, Qvist 1999, Feagan 2000, Kosmadakis 2003, Scott 2002, Kong 2022). Für eine RCT wird das Risiko als unklar eingestuft (Christodoulakis 2005).

Ein möglicher Publikationsbias („Selective Reporting“ Bias, Punkt F) kann in 4 RCTs (Kettelhack 1998, Kong 2022, Kosmadakis 2003, Christodoulakis 2005) nicht sicher ausgeschlossen werden. Zum einen fehlt die Angabe über die Gesamtzahl der randomisierten Patient:innen (Christodoulakis 2005), zum anderen stellen die Ergebnisse der Studien eine Interimsanalyse nach Einschluss der Hälfte der initial geplanten Patient:innen dar (Kettelhack 1998, Kong 2022). Für die Studie von Kosmadakis 2003 konnte ein Publikationsbias aufgrund fehlender Angaben zu Interessenskonflikten und/oder Sponsoring nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Bias-Risiko („Other Bias“, Punkt G) wird immer dann als „unklar“ gewertet, wenn keine Angaben zur Studienfinanzierung oder zu einem möglichen Interessenkonflikt erfolgten. In 7 der eingeschlossenen Studien sind diese Angaben vorhanden (Moonen 2008, Na 2011, Yoo 2011, Bernabeu-Wittel 2016, Spahn 2019, Kong 2022, Totonchi 2022).

Der potenzielle Confounder einer möglichen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bzgl. des in einzelnen Studien verwendeten postoperativen Hämoglobinwertes wird ebenfalls in dieser Bewertung des Bias-Risikos berücksichtigt (Bernabeu-Wittel 2016, Kosmadakis 2003, Weltert 2009, Heiss 1996, Kettelhack 1998, Na2011).

Empfehlung

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.)	
Klinische Frage, PICO	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? ? (PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb-Wert: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative erythropoietin with or without iron vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin, allogenic blood transfusion)
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: A	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)*. *Nicht konsistentes Ergebnis in den Subgruppen im Hinblick auf den Hb-Wert wird im Fließtext bzw. Hinweisen diskutiert. (niedrig vs. moderat) 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.).
Ergänzende Experten-einschätzung	Die Anämiediagnostik sollte präoperativ rechtzeitig veranlasst 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.
Konsens	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12). • Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache z. B. Eisenmangel, Niereninsuffizienz 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 12. Die Leitlinienkommission weist auf eine 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 12). • In einigen eingeschlossenen Studien sind die Angaben zur Verblindung der Studienärzt:innen sowie zu liberalen/restriktiven Transfusionstriggerwerte (Transfusionsprotokoll) unvollständig (6). • Der zur Auswertung herangezogene Hämoglobinwert bezieht sich einheitlich auf den 1. verfügbaren Messzeitpunkt nach Abschluss der Intervention. • Eine moderate Anämie liegt in 8 berücksichtigten RCTs vor, Patient:innen mit schwerer Anämie sind hier von der Auswertung ausgeschlossen (Christodoulakis 2005, Dousias 2005, Feagan 2000, Heiß 1996, Kettelhack 1998, Moonen 2008, Bernabeu-Wittel 2016, Scott 2002).

Begründung der Empfehlung

Die Leitlinienkommission empfiehlt unter dem Vorbehalt einer Ursachendiagnostik und bei moderater Qualität der Evidenz, die Therapie der präoperativen Anämie bei chronischer Erkrankung mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) vor elektiven Operationen. Sie hegt somit das Vertrauen in die Wirksamkeit der Behandlung. Da es sich bei der Behandlung mit Erythropoietin mit und ohne 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 Eisen (oral und/oder i.v.) als wichtig für die Patient:innen und die klinischen Anwender:innen ein, wie dies zum Beispiel bei Patient:innen mit einer präoperativen renalen Anämie der Fall sein kann, auch wenn diese Indikation in den Studien nicht explizit untersucht wurde.

Die Effekte der Behandlung präoperativ anämischer Patient:innen mit Erythropoietin in Kombination mit oder ohne Eisen (oral und/oder i.v.) sieht die Leitlinienkommission im Anstieg des Hb-Wertes sowie in der Reduktion der Anämie bedingten, perioperativen Transfusion nach kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operationen.

Es besteht für die Leitlinienkommission eine Unsicherheit gegenüber dem Nutzen/Schaden der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit Eisen (oral und/oder i.v.), weil in den untersuchten Studien keine Diagnostik der Anämie Ursache und somit keine ursachengerechte Therapie erfolgt ist. Daher betont die Leitlinienkommission die Notwendigkeit der präoperativen Ursachendiagnostik der Anämie und eine daraus abgeleitete Therapie.

Nach Herabstufung aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse ergibt sich nach GRADE eine moderate Qualität der Evidenz. Die Leitlinienkommission spricht eine „starke Empfehlung“ (A), Level of Evidence 1B bei moderater Qualität der Evidenz aus.

Zu beachten sind jedoch die unterschiedlichen Transfusionsregime der einzelnen bewerteten Studien. Mit Verweis auf die bestehende Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (6) ist sich die Leitlinienkommission bei der Wahl der PICO-Fragen einig, nicht die Transfusion von EK zur Behandlung einer akuten Anämie zu untersuchen, sondern den Schwerpunkt auf die Behandlung einer vor einem elektiven Eingriff bestehenden präoperativen Anämie zu legen. Somit ist die Beurteilung von Transfusionstriggern bzw. deren Indikationen oder Risiken im Sinne der Querschnittsleitlinie nicht Gegenstand dieser PICO-Fragen und der Analysen dieser Leitlinie gewesen. Es werden in den verwendeten RCTs in der Regel kaum Aussagen zum Transfusionsprotokoll getroffen, womit die Leitlinienkommission eine Querschnittsleitliniengerechte Transfusionsindikation weder be- noch widerlegen kann.

Hinsichtlich des ökonomischen Effektes der Leitlinienempfehlung zur Therapie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) liegen bislang keine Kosten-Nutzen-Analysen vor, so dass eine Unsicherheit hinsichtlich des organisatorischen Aufwandes, der Behandlungskosten und der Kosteneffizienz dieser Anämiebehandlung nicht auszuschließen ist (siehe Kapitel 13). Verschiedene Faktoren (Behandlungskosten, Liegedauer, vorgezogene präoperative Evaluation vs. Kosten der Transfusion, der Infrastruktur für eine Transfusion sowie Kosten der Mortalitäts- und Morbiditätsfolgen, Einsparungen bei der zunehmend knapper werdenden Ressource „Fremdblut“) beeinflussen die Kosten-Nutzen-Analyse.

Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Society of Anaesthesiology and Intensive Care (4) 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 suggest erythropoietin-stimulating agents. (Empfehlungsgrad 2B)“ und „We suggest erythropoietin-stimulating agents if preoperative anaemia is present and other causes (e.g. autoimmune, bone marrow

dysfunction, nutritional deficiencies) have been excluded or treated. (Empfehlungsgrad 2A)“ (4).

Die internationale Leitlinienempfehlungen der „American Society of Anesthesiologists (ASA)“ (1) empfiehlt die Gabe von Erythropoietin bei selektierten, beispielhaft genannten Patient:innengruppen, beschränkt die Gabe von Erythropoietin aber nicht exklusiv auf diese Patient:innen.

Die Empfehlungen des „British Committee for Standards in Haematology“ (2) sehen den Einsatz von Erythropoietin im Falle einer Präoperativen Anämie vor, wenn die Vermeidung einer Transfusion (Alloimmunisierung, Zeug:innen Jehovas) erstrebenswert ist, schließen aber die ursachengerechte Behandlung von Patient:innen mit einer präoperativen Anämie, z. B. auf Basis einer chronischen Erkrankung, bei denen die Vermeidung einer Transfusion erstrebenswert ist, nicht explizit aus. Bei der „NICE Guideline Blood Transfusion“, die keine Gabe von Erythropoietin mit dem alleinigen Ziel einer Reduktion der intraoperativen Bluttransfusion empfiehlt, ist zu beachten, dass diese allgemeine Empfehlungen zur Bluttransfusion geben, die spezifische klinische Bedingungen, wie z. B. eine Präoperative Anämie, ausdrücklich nicht berücksichtigen (2). Dabei verweisen die Autoren auf die NICE Guideline zum „Anaemia Management in Chronic Kidney Disease“ (5), in welcher die ursachengerechte Therapie einer chronischen renalen Anämie – unabhängig von einem operativen Eingriff – mit Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.) empfohlen wird.

Methodisch sollte darauf geachtet werden, dass die ausgesprochenen Empfehlungen der meisten der genannten internationalen Leitlinien bereits älter sind (American Society of Anaesthesiology und „British Committee for Standards in Haematology“ jeweils aus dem Jahr 2015) 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 mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) in Bezug auf den Endpunkt Mortalität**

Zur Untersuchung des Endpunktes Mortalität war folgende klinische Frage die Basis für die Evidenzanalyse:

Klinische Frage

Wird 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.) die Mortalität gesenkt?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,0,7 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Pre-operative erythropoietin with or without iron (oral and/or i.v.) vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: mortality)

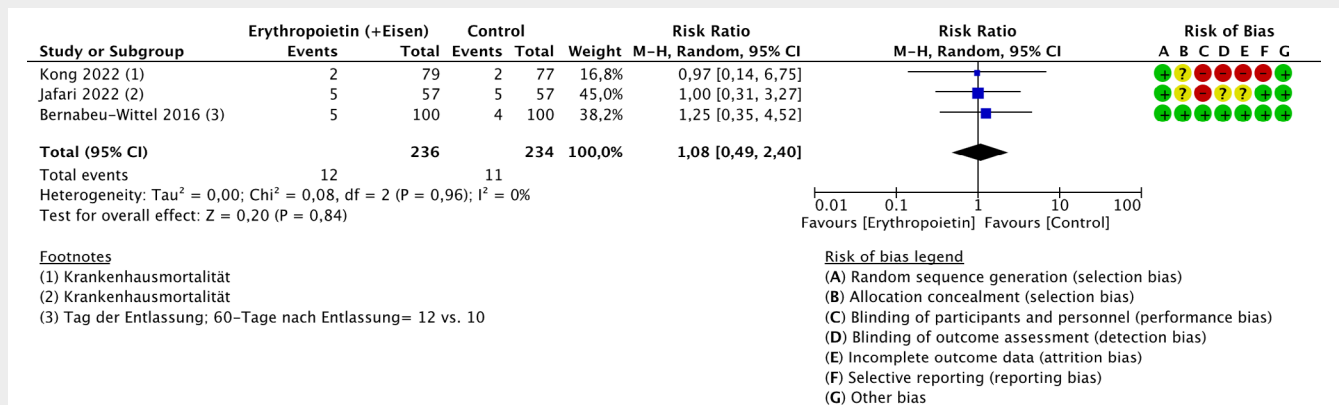
Evidenz**Tabelle 9**

Qualität der Evidenz für den Endpunkt Mortalität in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.).

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Mortalität (bewertet mit: Anzahl Patient:innen)											
3 RCTs	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	schwer- wiegend ^a	keine	12/236 (5.1 %)	11/234 (4.7 %)	RR 1.08 (0.49 bis 2.40)	4 mehr pro 1.000 (von 24 weniger bis 66 mehr)	⊕⊕⊕○ Moderat	KRITISCH

CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; a. RR 0,95 [0,37; 2,42].

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 25

Forest-Plot für den Endpunkt Mortalität inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.).

Für den Endpunkt Mortalität ermittelt die systematische Literaturrecherche 3 RCTs (Bernabeu-Wittel 2016, Kong 2022, Jafari 2022), die Patient:innen vor kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Operationen einschlossen. In

den 3 RCTs werden insgesamt 236 vs. 234 präoperativ anämische Patient:innen unter der Therapie mit Erythropoietin mit und ohne Eisen (oral und/oder i.v.) vs. Placebo oder keine Therapie untersucht. Die 3 RCTs zeigen keinen signifikanten

Vorteil einer Anämietherapie in Hinsicht auf die Mortalität der untersuchten Patient:innen. Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Mortalität ist aufgrund der Herabstufung für den Parameter Genauigkeit als moderat einzustufen.

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

Klinische Frage

Inwieweit wird 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.) im Vergleich zu einer Therapie mit Erythropoietin ohne Eisen der präoperative Hb-Wert angehoben, die Häufigkeit von perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten reduziert oder die Mortalität gesenkt?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: $m < 13$ g/dl (8,07 mmol/l), $f < 12$ g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative Erythropoietin + iron (oral and/or i.v.) vs. erythropoietin alone in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, transfusion, mortality)

Die analysierten Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin werden immer mit einer oralen oder i.v. Gabe von Eisen kombiniert. Es kann keine Evidenz identifiziert werden, die bei präoperativ anämischen Patient:innen 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.

Eine RCT untersucht die Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin plus Eisen (40.000 IE Erythropoietin s. c. + 1000 mg Eisencarboxymaltose) vs. mit Eisen (1000 mg Eisencarboxymaltose i.v.) vs. Kontrollgruppe (Bernabeu-Wittel 2016). Diese RCT zeigte hinsichtlich der Endpunkte Hämoglobin bei Entlassung und Transfusion (Rate transfundierter Patient:innen) keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit Erythropoietin und Eisen, Eisen i.v. allein und Placebo. Lediglich der Hb-Wert 60 Tage nach Krankenhausentlassung war in der Erythropoietin plus Eisen-Gruppe im Trend höher als in der Placebo-Gruppe (124,8 (13) vs. 119 (11,3), $p = 0,05$).

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

Klinische Frage

Inwieweit wird 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.) 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: $m < 13$ g/dl (8,07 mmol/l), $f < 12$ g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative erythropoietin with or without i.v./oral iron vs. transfusion in cardiac and non-cardiac surgery: Hb, mortality)

Es sind keine Studien verfügbar, die bei präoperativ anämischen Patient:innen eine Therapie mit Erythropoietin und Eisen mit einer Therapie durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten hinsichtlich der Endpunkte Hb-Wert und Mortalität untersucht haben.

10.4. Therapie mit Folsäure/ Vitamin B12

Der Evidenzanalyse und Bewertung der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Folsäure und Vitamin B12 liegen die folgenden klinischen Fragestellungen zugrunde:

Klinische Fragen

- Senkt die Behandlung der Anämie mit Eisen und Folsäure und/oder Vitamin B12 im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie die Häufigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei präoperativ anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff?
- Beeinflusst der Schweregrad der Präoperativen Anämie (milde vs. moderate Anämie) die Häufigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unter der Therapie mit Eisen und Folsäure und/oder Vitamin B12 im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie?

- PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: $m < 13$ g/dl (8,07 mmol/l), $f < 12$ g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative i.v./oral Iron and folic acid and/or Vitamin B12 vs. Placebo or no therapy in cardiac and non-cardiac surgery: transfusion)
- PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: $m < 13$ g/dl (8,07 mmol/l), $f < 12$ g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative i.v./oral iron and folic acid and/or Vitamin B12 in mild anemia (Hb: $m < 13$ g/dl (8,07 mmol/l), $f < 12$ g/dl (7,45 mmol/l)) vs. moderate anemia (Hb: $m < 11$ g/dl (6,83 mmol/l), $f < 10$ g/dl (6,21 mmol/l)) in cardiac and non-cardiac surgery: transfusion)

Die systematische Literatursuche fand keine prospektiv-randomisierten Studien, die bei präoperativ anämischen Patient:innen eine Therapie mit Eisen, Vitamin B12 und/oder Folsäure hinsichtlich des Endpunktes Transfusion untersucht haben (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Dies gilt sowohl für die milde als auch moderate Präoperative Anämie (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Die prospektive randomisierte Studie von Spahn et al. ist hier nicht berücksichtigt worden, da neben der Gabe von Eisencarboxymaltose in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht i.v., 1 mg Vitamin B12 s. c. und 5 mg Folsäure oral auch Erythropoietin alfa s. c. (40.000 IE) zur Anwendung kommen.

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.

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 anämischer Patient:innen vor einem elektiven kardiochirurgischen und einem nicht kardiochirurgischen Eingriff getrennt voneinander untersucht:

Klinische Fragen

- Beeinflusst die Behandlung der Präoperativen Anämie mittels Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie das Risiko nach einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff zu versterben?
- Unterscheidet sich das Risiko anämischer Patient:innen in Abhängigkeit von einem liberalen vs. restriktiven Transfusionsregime von Erythrozytenkonzentraten nach einem kardiochirurgischen oder nicht kardiochirurgischen Eingriff zu versterben?

Die strukturierte Literaturrecherche identifiziert keine prospektiv-randomisierten Studien, die bei präoperativ anämischen Patient:innen 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 der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Dies betrifft die Behandlung von anämischen Patient:innen vor elektiven kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Eingriffen.

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 auf eine ursachengerechte Therapie der Präoperativen Anämie und

die Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (6).

10.6. Maschinelle Autotransfusion

Zur Bewertung der maschinellen Autotransfusion (MAT) wurde seitens der Leitlinienkommission folgende Fragen zur Behandlung der Präoperativen Anämie als wichtig für Patient:innen und Behandler:innen eingestuft:

Klinische Fragen

Reduziert der Einsatz einer intraoperativen maschinellen Autotransfusion (MAT) im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie das Risiko präoperativ anämischer Patient:innen nach einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff zu versterben?

Die systematische Literaturrecherche hat keine Evidenz aus prospektiv-randomisierten Studien gefunden, die bei präoperativ anämischen Patient:innen eine intraoperative Fremdblut-Transfusion mit einer Wundblut-Transfusion aus der MAT hinsichtlich des Endpunktes Mortalität verglichen haben (Ergebnisse der systematischen Literatursuche im Leitlinienreport). Das Fehlen der Evidenz betrifft anämische Patient:innen vor einem elektiven kardiochirurgischen und nicht kardiochirurgischen Eingriff.

Die Leitlinienkommission gibt aufgrund der fehlenden Evidenz keine Empfehlung für oder gegen die maschinelle Autotransfusion zur symptomatischen Behandlung der präoperativen Anämie. Die Leitlinienkommission verweist an dieser Stelle auf die Notwendigkeit einer Ursachendiagnostik und der ursachengerechten Therapie der Präoperativen Anämie.

10.7. Literatur

- (1) 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.
- (2) 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.

- (3) 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.
- (4) Kietiaibi S., Ahmed A., Afshari A. et al. (2023), Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, Second update 2022, *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40:226–304.
- (5) 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.
- (6) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020, Bundesärztekammer, 2020.

11. Therapie von Subgruppen

In Anlehnung an die eingeschränkte Risikobemessung präoperativ anämischer Patient:innen innerhalb von Subgruppen (siehe Kapitel 8.2.3) ist auch die Evidenzlage hinsichtlich der Therapie einer präoperativen Anämie vor einem elektiven kardiochirurgischen oder nicht kardiochirurgischen Eingriff in den Subgruppen Geschlecht und Alter >65 Jahre im Hinblick auf die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion begrenzt.

11.1. Therapieempfehlungen für 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 anämische 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 Fragestellung:

Klinische Frage

Wird bei präoperativ anämischen Patientinnen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (i.v. oder oral) der präoperative Hb-Wert angehoben oder die Häufigkeit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentrationen gemindert?

(PICO: Adult patients (f) and preoperative anaemia (Hb f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): 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 für den Endpunkt Transfusion 2 RCTs (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 9):

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-anämischen Patientinnen, fehlenden geforderten Endpunktparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Tabelle 10

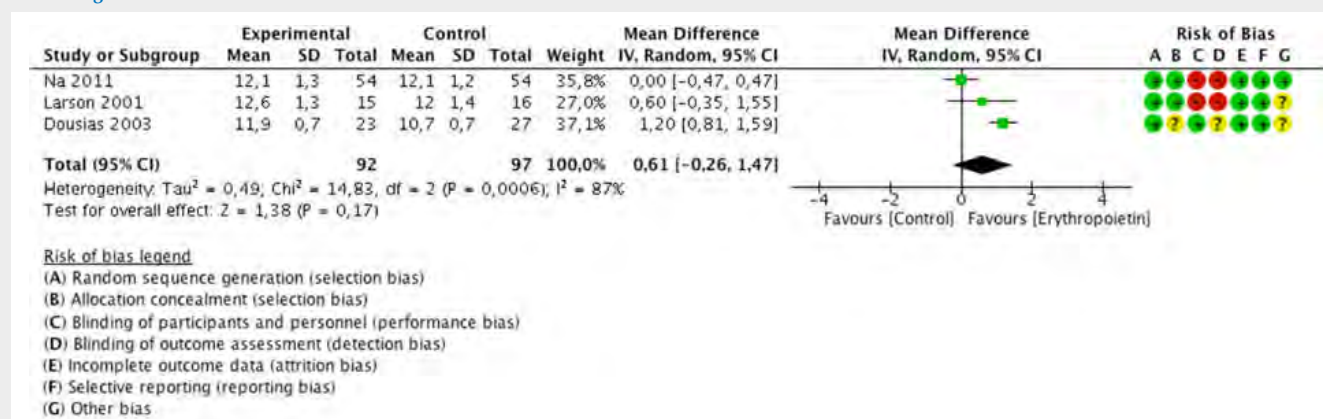
Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen bei Frauen.

Qualitätsbewertung						N _o der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
N _o der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hämoglobin – nur Frauen (bewertet mit: g/dl)											
3 RCTs	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	92	97	-	MD 0.61 mehr (0.26 weniger bis 1.47 mehr) MD 0,38 mmol/l (0,16–0,91 mmol/l)	⊕⊕○○ Niedrig	WICHTIG
Transfusion – nur Frauen (Anzahl transfundierter Patientinnen)											
2 RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	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

f: Heterogeneity: Tau² = 0,49; Chi² = 14,83, df = 2 (P = 0,0006); I² = 87 % Test for overall effect: Z = 1,38 (P = 0,17).

Für den Endpunkt Hb-Wert wurde folgender Forest-Plot erstellt:

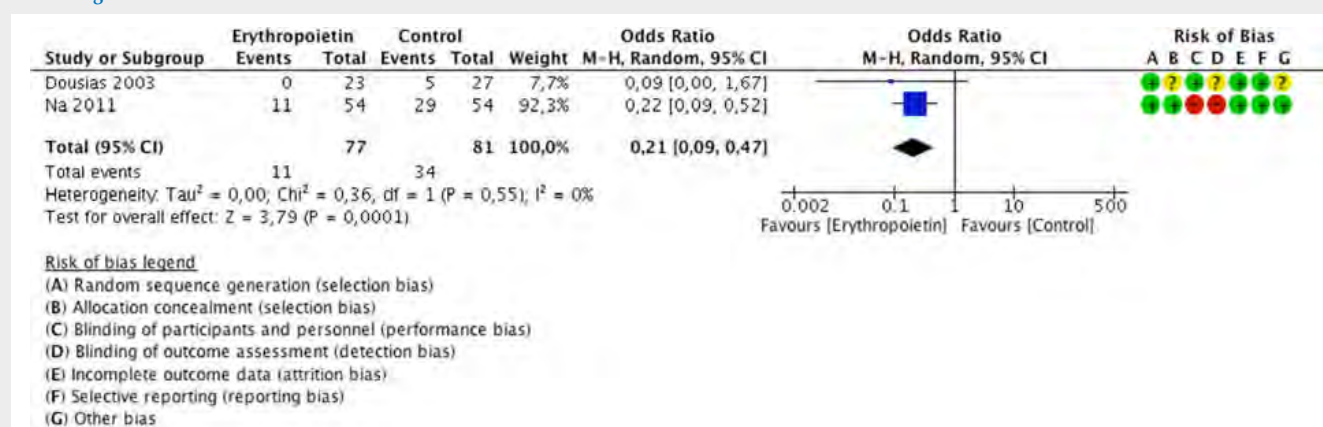
Abbildung 26



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

Für den Endpunkt Transfusion wurde folgender Forest-Plot erstellt:

Abbildung 27



Forest-Plot der eingeschlossenen RCTs, 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 3 Studien (Na 2011, Dousias 2003, Larson 2001) und für den Endpunkt Transfusion 2 Studien in die Analyse nicht kardiochirurgischer Patientinnen mit Präoperativer Anämie aufgenommen (Na 2011, Dousias 2003). Für den Endpunkt Hb-Wert bei Frauen wurde in den RCTs eine MD von 0,61g/dl [-0,26 g/dl; 1,47 g/dl]

(entspricht 0,38 mmol/l [-0,16 mmol/l; 0,91 mmol/l]) (Abbildung 26) ermittelt. Dieser Effekt war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,17$). Für den Endpunkt Transfusion bei Frauen wurde auf Basis von 2 RCTs eine OR von 0,21 [0,09; 0,47] (Abbildung 27) 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 Qualität der Evidenz der RCTs für den Endpunkt Hb-Wert ist als niedrig, für den Endpunkt Transfusion als hoch einzuschätzen (Tabelle 9).

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 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 bei gleichzeitig hoher Qualität der Evidenz den signifikanten Effekt der Behandlung mit Erythropoietin und Eisen in der Subgruppenanalyse der Frauen in Bezug auf die Reduktion der Transfusion allogener Erythrozytenkonzentraten. 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.

Empfehlung

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/iv), Subgruppe Frauen	
Klinische Frage, PICO	Inwieweit wird bei präoperativ anämischen Patientinnen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der Anämie mit Erythropoietin und Eisen (i.v. 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 g/dl): preoperative Erythropoietin vs. no erythropoietin/placebo in cardiac and non-cardiac surgery: hemoglobin, allogenic blood transfusion)
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: B	Bei niedriger Fallzahl an Patientinnen zeigt das Ergebnis der Analyse für den Endpunkt Hb-Wert keinen, für den Endpunkt Transfusion einen signifikanten Effekt für die Gabe von Erythropoietin und oralem/i.v. Eisen bei präoperativ anämischen Patientinnen. 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 Experten:innen-einschätzung	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 Hb-Wert) ⊕⊕⊕⊕ hoch (Endpunkt Transfusion)
Konsens	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12). • Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache, 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. • Die Leitlinienkommission weist auf die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen hin. Dies kann für präoperative Patientinnen relevant sein. Die Interaktion von Erythropoietin und Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschungen (siehe Kapitel 12).

Begründung der Empfehlung

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/i.v. Eisen vor elektiven Operationen unabhängig vom Geschlecht ausgesprochen. Sie hegt somit das Vertrauen in den Effekt (Effektschätzer) der Behandlung aus der ge-

schlechtsunabhängigen 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 Anwenderinnen, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie) ein. Allerdings sind, bei 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. Die Leitlinienkommission verweist hierbei auf die Begründung der Empfehlungen der geschlechtsunabhängigen Analyse (Abschnitt 10.3).

11.2. Therapieempfehlungen für ältere Patient:innen

Die Definition der „älteren Patient:in“ ist bisher nicht eindeutig definiert (1). In der Wahl der Altersdefinition für „ältere Patient:innen“ 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

Patient:innen 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 Fragestellung:

Klinische Frage

Inwieweit wird bei präoperativ anämischen Patient:innen >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 <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)) >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).

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 Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patient:innen ≤65 Jahre, fehlenden geforderten Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Die Qualität der Evidenz der Observationsstudien für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion wurde als sehr niedrig eingestuft (Tabelle 6). Für den Endpunkt Hb-Wert zeigte eine Studie an unfallchirurgischen Patient:innen älter als 65 Jahre (Cuenca 2005) keinen signifikanten Anstieg des präoperativen Hb-Wertes nach der Therapie mit i.v. Eisen. Trotzdem beschreibt diese Untersuchung eine signifikante Minderung der Transfusionsrate. Dieser Effekt ist in einer vorhergehenden Untersuchung an unfallchirurgischen Patient:innen derselben Arbeitsgruppe nicht nachweisbar (Cuenca 2004). Keine der beiden Studien ist hinsichtlich ihrer Endpunkte und der Fallzahlplanung für die Analyse altersspezifischer Unterschiede in der Behandlung mit Eisen konzipiert. Die

Tabelle 11

Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Hb-Wert“ und „Transfusion“ in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen bei Patient:innen ≥65 Jahre.

Qualitätsbewertung						No. der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No. der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon- sistenz	Indirekt- heit	Fehlende Genauig- keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hämoglobin – Patient:innen älter als 65 (bewertet mit: g/dl)											
2 Beobachtungs- studien	schwer- wiegend	sehr schwer- wiegend ^f	nicht schwer- wiegend	sehr schwer- wiegend ^c	keine	20	57	-	MD 0 (0.71 weniger bis 0.71 mehr)	⊕○○○ sehr niedrig	
Transfusion – Patient:innen älter als 65 (Anzahl transfundierter Patient:innen)											
2 Beobachtungs- studien	schwer- wiegend	sehr schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	sehr schwer- wiegend ^c	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	

c. no blinding no randomization; f. Heterogeneity: $\tau^2 = 0,44$; $\chi^2 = 1,86$, $df = 1$ ($P = 0,17$); $I^2 = 46$ % Test for overall effect: $Z = 0,78$ ($P = 0,44$); g. not applicable.

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 definiert haben. Somit folgt die Therapie der Präoperativen Anämie Erythropoietin und Eisen bei Patient:innen >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 vs. orale Eisenapplikation

In den Studien zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Eisen allein und Erythropoietin in Kombination mit Eisen wurde Eisen entweder oral oder i.v. appliziert. Die Analyse der Effektivität einer oralen vs. i.v. Eisensubstitution in der Behandlung präoperativ anämer Patient:innen folgt dabei dieser Fragestellung:

Klinische Frage

Wird bei Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff durch die Behandlung der präoperativen Anämie mit einer oralen Substitution von Eisen im Vergleich zu einer intravenösen Substitution der präoperative Hb-Wert effektiver angehoben oder die Rate perioperativer EK-Transfusionen gesenkt?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron oral vs. iron i.v. in car-

diac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)

Evidenz

Insgesamt konnten für den Endpunkt Hb-Wert 5 prospektiv-randomisierte Studien (Beschreibung der strukturierten Literatursuche und der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen und für den Endpunkt Transfusion 4 prospektiv-randomisierte Studien ausgewertet werden (Tabelle 11).

Tabelle 12

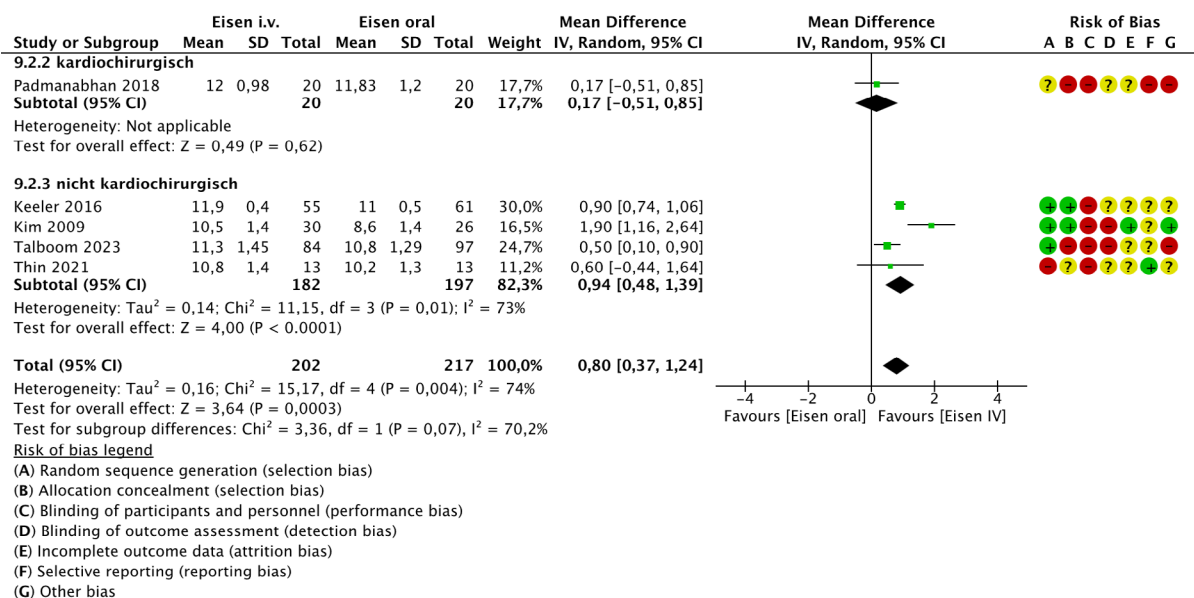
Qualität der Evidenz zu den Endpunkten Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen i.v. im Vergleich zu Eisen oral.

Qualitätsbewertung						No. der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No. der Studien	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hb-Wert (bewertet mit: g/dl bzw. mmol/l)											
5 RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^c	keine	202	217	-	MD 0.8 höher (0.37 höher bis 1.24 höher) entspricht 0,5 mmol/l [0,23 mmol/l; 0,77 mmol/l]	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH
Transfusion (bewertet mit: Anzahl transfundierte Patient:innen)											
4 RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	keine	39/184 (21.2 %)	45/200 (22.5 %)	OR 0.87 (0.48 bis 1.24)	23 weniger pro 1.000 (von 103 weniger bis 91 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig	KRITISCH

CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Differenz; OR: Chancenverhältnis; a. Heterogenität >50 %; b. Indirektheit ausgeprägt, c. 0 wird eingeschlossen.

Für den Endpunkt Hb-Wert ergibt sich folgender Forest-Plot:

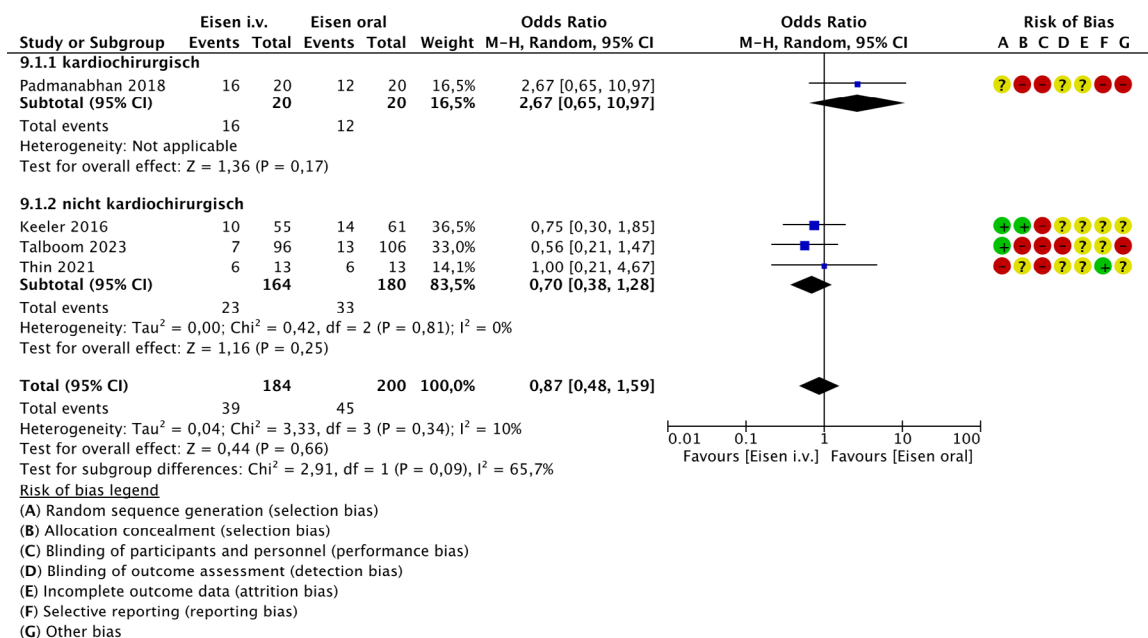
Abbildung 28



Forest-Plot für den Endpunkt Hb-Wert inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen i.v. im Vergleich zu Eisen oral.

Für den Endpunkt Transfusion ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 29



Forest-Plot der eingeschlossenen RCTs für den Endpunkt Transfusion inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen i.v. im Vergleich zu Eisen oral.

Es wurden ausschließlich prospektiv randomisierte Studien eingeschlossen, die alle Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Outcome der o. g. PICO-Fragen erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patient:innen, fehlenden Outcomeparametern sowie Studien mit Erythropoietin und Eisen in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende und- transfusion ausgeschlossen. Die Studie von Padmanabhan 2018 wich von der WHO-Definition der Anämie mit der präoperativen Festlegung der Grenzwerte auf Hb <11,5 g/dl (7,142 mmol/l) für Frauen und Hb <12,5 g/dl (7,763 mmol/l) für Männer ab.

Für die Anhebung des Hb-Wertes als Endpunkt der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Eisen oral im Vergleich zu einer Behandlung mit Eisen i.v. ergibt sich eine Mittlere Differenz von 0,80 g/dl [0,37 g/dl; 1,24 g/dl] bzw. 0,5 mmol/l [0,23 mmol/l; 0,77 mmol/l]. Dieser Effekt ist statistisch nicht unterschiedlich. Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) ergibt sich unter der Therapie mit Eisen oral im Vergleich zu einer Therapie mit Eisen i.v. eine OR von 0,87 [0,48; 1,59]. Der Effekt ist ebenfalls statistisch nicht unterschiedlich.

Es sind in 3 der 4 ausgewerteten RCTs für den Endpunkt Transfusion keine Angaben zu Transfusionstriggern oder Transfusionsprotokollen beschrieben worden (Padmanabhan 2018, Talboom 2023, Thin 2021). Für die RCT von Keele 2016 hingegen ist eine ausführliche Beschreibung der Indikationsstellung für die EK-Transfusion gegeben worden.

Für den Endpunkt Hb-Wert erfolgt eine Herabstufung der Qualität der Evidenz aufgrund von Inkonsistenz und Indirektheit, für den Endpunkt Transfusion aufgrund eingeschränkter Genauigkeit und Indirektheit.

Die Qualität der Evidenz für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion wird als niedrig eingestuft (Tabelle 11).

Empfehlung

Therapie orale vs. i.v. Eisenapplikation	
Klinische Frage, PICO	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 Häufigkeit von perioperativen EK-Transfusionen gesenkt? (PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative iron oral vs. iron i.v. in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: 0	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 Eisenapplikation im Vergleich zu einer i.v. Applikation geben.
Ergänzende Experten:innen-einschätzung	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	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen zu Eisen unabhängig von der Darreichungsform in Abschnitt 10.2. • Die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ empfiehlt primär eine orale Eisen-(II)-Substitution über 3 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 (1). • Die orale Eisensubstitution wird jedoch aufgrund gastrointestinaler Beschwerden bei einem Teil der Patient:innen nur bedingt toleriert und die Resorption des Eisens, 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 (2, 3). • Die Entscheidung für eine Behandlungsoption sollte auch unter der Berücksichtigung des Patient:innenwunsches nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der oralen bzw. i.v. Behandlung erfolgen. • Sofern in der präoperativen Phase realisierbar, sollte vor einem Wechsel auf ein i.v. Präparat ein orales Präparat verabreicht werden.

Begründung der Empfehlung

In der Analyse der Evidenz zur Behandlung der Präoperativen Eisenmangelanämie mit Eisen oral im Vergleich zu Eisen i.v. wurden in den untersuchten RCTs verschiedene Eisendosierungen verwen-

det und über unterschiedlich lange Behandlungszeiträume verabreicht, welches die Beurteilung der Ergebnisse durch eine hohe Heterogenität der Studienprotokolle erschwert (Tabelle 12).

Tabelle 13

Studiendosierungen der analysierten RCTs in der Behandlung der Präoperativen Eisenmangelanämie mit Eisen oral vs. Eisen i.v.

Studie	Eisen oral	Eisen i.v.
Keeler 2016	2x täglich Eisensulfat 200 mg ab 14 Tage vor OP bis zum Tag der OP	Ein- bis zweimalige Dosierung nach kgKG Eisencarboxymaltose, max. 1000 mg pro Woche und maximal 2000 mg insgesamt; 2. Dosis maximal 7 Tage vor der OP
Padmanabhan 2018	2x täglich Eisensulfat 200 mg	Ein- bis zweimalige Dosierung von Eisencarboxymaltose in Abhängigkeit von kgKG bis 1000 mg, 2. Dosis sofern erforderlich bis max. 2000 mg
Thin 2021	2x täglich Eisenfumarat 200 mg ab Randomisation bis 1 Tag vor der OP	Einmaldosis Eisencarboxymaltose 15 mg/kgKG bis 1000 mg
Talboom 2023	3x täglich Eisenfumarat 200 mg ab Randomisation bis zum Tag vor der OP	Max. 1000 mg Eisencarboxymaltose pro Woche und max. 2000 mg insgesamt, abhängig von Hb-Wert und KG, 2. Gabe 1 Woche später
Kim 2009	Täglich Eisensuccinylat entsprechend 80 mg Eisen über 3 Wochen bis zum Tag der OP	Eisensucrose in Anhängigkeit von Hb und kgKG – 3x pro Woche 200 mg ab 3 Wochen vor Operation bis zum Tag der OP

OP: Operation; **kgKG:** Kilogramm Körpergewicht; **Hb:** Hb-Wert.

Zusätzlich sollte beachtet werden, dass vor allem vor dringenden Operationen (z. B. onkochirurgischen Eingriffen), nicht immer Zeit für eine ausreichend lange orale Eisentherapie besteht, so dass bei schwerer Eisenmangelanämie eine intravenöse Eisentherapie indiziert sein kann.

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 die Komplikation einer anaphylaktischen Reaktion geachtet werden (2). Neuere Eisenpräparate haben voraussichtlich ein geringeres anaphylaktisches Potential, wenn sie entsprechend den Behandlungsinstruktionen (langsame i.v. Injektion oder als Kurzinfusion), verabreicht werden (siehe Fachinformationen). Insbesondere bei der ersten intravenösen Eisen-Gabe wird empfohlen, dass die Patient:innen über 30 min am Monitor überwacht werden und unter klinischen Bedingungen stets die Möglichkeit zur Behandlung schwerer Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zur kardiopulmonalen Reanimation besteht (2, 4).

12.2. Dosierung, „Hochdosis“ vs. „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 Leitlinie 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 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 2 verschiedene Dosierungen von Erythropoietin in der Behandlung der Präoperativen Anämie direkt miteinander verglichen haben.

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) und Eisen im Vergleich zu einer „niedrig“ dosierten Substitution von Erythropoietin (z. B. 40.000 I.E. 1-2 x pro Woche) und Eisen der präoperative Hb-Wert effektiver angehoben oder die Häufigkeit perioperativer Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten gesenkt?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative Erythropoietin 2 x (a 40.000 I.U.) and iron vs. Erythropoietin 4 x (a 40.000 I.U.) in cardiac and non-cardiac surgery; allogenic blood transfusion, Hb)

Evidenz

Insgesamt werden für den Endpunkt Hb-Wert 4 und für den Endpunkt Transfusion 3 prospektiv-randomisierte Studien (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen (Tabelle 13).

Tabelle 14

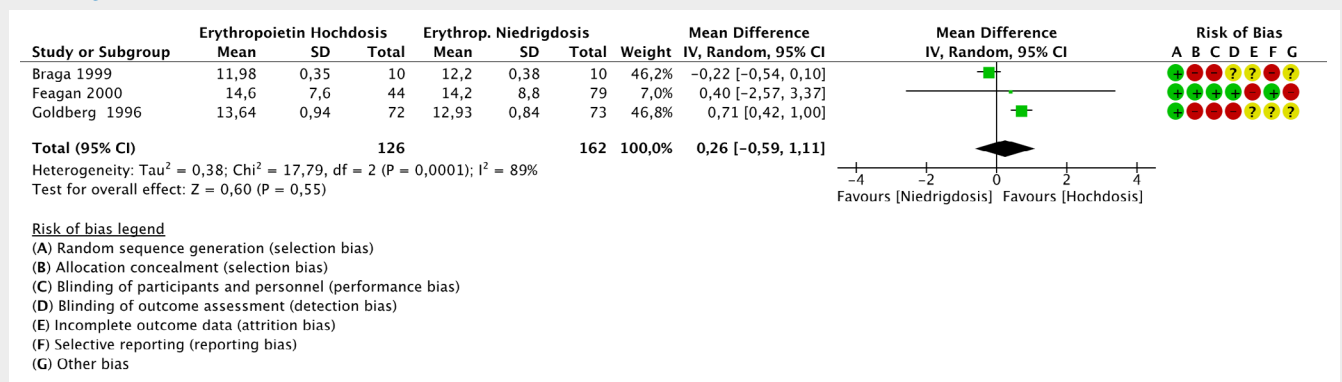
Qualität der Evidenz zu den Endpunkten Hb-Wert und Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit Eisen in einer „Hochdosis“-Therapie vs. „Niedrigdosis“-Therapie.

Qualitätsbewertung						No der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
No der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Hb-Wert (bewertet mit: g/dl)											
3 RCTs	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	126	162	-	MD 0.26 höher (-0.59 weniger bis 1.11 höher)	⊕○○○ sehr niedrig	WICHTIG
Transfusion (bewertet mit: Anzahl transfundierter Patient:innen)											
4 RCTs	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	70/187 (37.4 %)	101/226 (44.7 %)	OR 0.44 (0.18 bis 1.06)	185 weniger pro 1.000 (von 320 weniger bis 14 mehr)	⊕⊕○○ niedrig	WICHTIG

CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Differenz; OR: Chancenverhältnis; a. Herabstufung aufgrund teilweise fehlender Verblindung, b. Herabstufung aufgrund Heterogenität über 50 %, c. Genauigkeit Herabstufung: 0 im 95 % CI eingeschlossen, d. Mehrzahl der bewerteten Risiken für eine Verzerrung unklar bzw. hohes Risiko identifiziert, e. Genauigkeit Herabstufung: 1 im 95 % CI eingeschlossen.

Für den Endpunkt Hb-Wert ergibt sich folgender Forest-Plot:

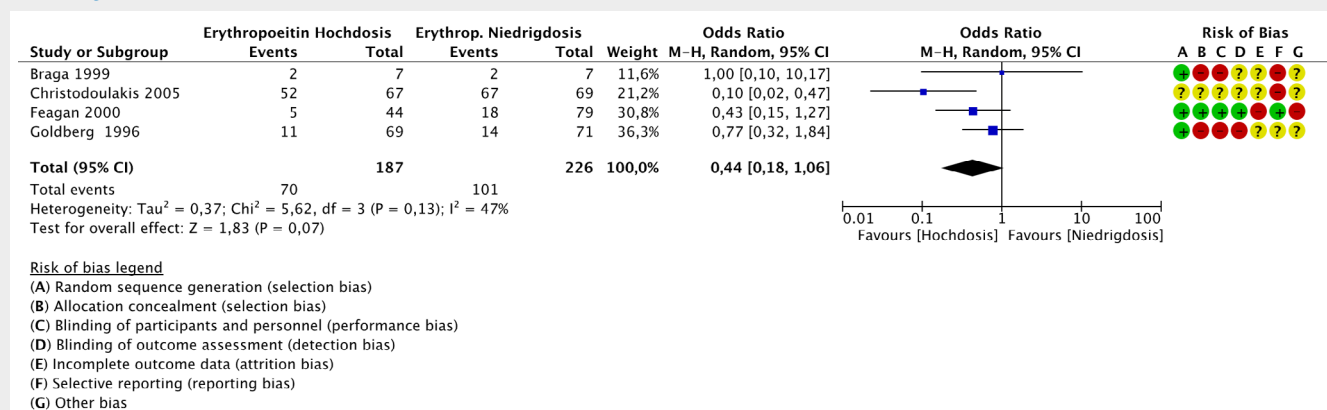
Abbildung 30



Forest-Plot der eingeschlossenen RCTs für den Endpunkt Hb-Wert inkl. Risk-of-BIAS-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich einer „Hochdosis“- zu einer „Niedrigdosis“-Therapie.

Für den Endpunkt Transfusion ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 31



Forest-Plot der eingeschlossenen RCTs, Endpunkt „Transfusion“ inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die RCTs in der Behandlung der präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich einer „Hochdosis“- zu einer „Niedrigdosis“-Therapie.

Es wurden prospektiv-randomisierte Studien eingeschlossen, die alle Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleich und Endpunkten der o. g. PICO-Fragen erfüllten. Somit wurden v. a. Studien mit präoperativ nicht-anämischen Patient:innen, fehlenden geforderten Endpunktparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder -transfusion ausgeschlossen.

Für den Hb-Wert als Endpunkt der Therapie der Präoperativen Anämie wurde eine mittlere Differenz (MD) von 0,21 g/dl [-0,73 g/dl; 1,14 g/dl] (Abbildung 3) unter einer „Hochdosis“-Therapie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich zu einer „Niedrigdosis“-Therapie ermittelt. Dieser Effekt war statistisch nicht unterschiedlich ($p = 0,67$).

Die Qualität der Studien, eine erhöhte Anzahl an unklarem bzw. hohem Risiko der Verzerrung, fehlende Genauigkeit sowie eine hohe Heterogenität führen zu einer sehr niedrigen Qualität der Evidenz für den Endpunkt Hb-Wert (Tabelle 13).

Für den Endpunkt Transfusion (Anzahl transfundierter Patient:innen) ergibt sich unter „Hochdosis“-Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.) im Vergleich zur „Niedrigdosis“-Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral und/oder i.v.) eine OR von 0,44 [0,18; 1,06].

Die Qualität der Studien, eine erhöhte Anzahl an unklarem bzw. hohem Risiko der Verzerrung und fehlende Genauigkeit führen zu einer niedrigen Qualität der Evidenz für den Endpunkt (Tabelle 13).

Für den Endpunkt Hb-Wert wurden 288 Patient:innen, für den Endpunkt Transfusion 413 Patient:innen analysiert. Die Durchführung der Studien erfolgte in der Allgemeinchirurgie (Braga 1999, Christodoulakis 2005) oder Orthopädie (Goldberg 1996, Feagan 2000). 3 der 4 Studien untersuchten beide Endpunkte. Die RCT von Christodoulakis 2005 wird ausschließlich in der Analyse für den Endpunkt Transfusion berücksichtigt. In den RCTs werden 15x300 I.E./kgKG täglich (4500 I.E./kgKG kumulativ, Goldberg 1996), 300 I.E./kgKG täglich (Christodoulakis 2005), 40.000 I.E. wöchentlich (Feagan 2000) und 4x100 I.E./kgKG (Braga 1999) als „Hochdosis“-Therapie im Vergleich zu 4x600 I.E. wöchentlich (2400 I.E./kgKG kumulativ, Goldberg 1996), 150 I.E./kgKG täglich (Christodoulakis 2005), 20.000 I.E. wöchentlich (Feagan 2000) oder 4x50 I.E./kgKG (Braga 1999) als „Niedrigdosis“-Therapie untersucht.

Grundsätzlich sind die Studienergebnisse heterogen in Bezug auf Dosierungen und Behandlungszeiträume der Therapieschemata und basieren auf

wenigen Studien mit niedriger Fallzahl. Werden für 400 I.E./kgKG über 4 Tage im Vergleich zu 200 I.E./kgKG 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 I.E./kgKG täglich über 12 Tage im Vergleich zu 150 I.E./kgKG 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 I.E./kgKG täglich über 12 Tage (Kumulativdosis 4.500 I.E.) gegenüber einer Gabe von 600 I.E./kgKG wöchentlich über 3 Wochen (Kumulativdosis von 2.400 I.E.) (Goldberg 1996) war kein signifikanter Effekt in Bezug auf eine verminderte Transfusionsrate messbar, jedoch ein signifikanter Anstieg des Hb-Wertes zugunsten der wöchentlichen „Niedrigdosis“-Therapie. In allen Studien wurden zusätzlich unterschiedliche Dosierungen der begleitenden Eisentherapie verwendet.

Empfehlung

Für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion gibt die Leitlinienkommission für die Dosierung der Therapie der Präope-

rativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen („Hochdosis“- vs. „Niedrigdosis“-Vergleich) vor einem elektiven operativen Eingriff folgende Empfehlung:

Begründung der Empfehlung

Auf der Basis weniger Untersuchungen bei niedriger Fallzahl, hoher Heterogenität der Studien und insgesamt sehr niedriger Qualität der Evidenz für die Endpunkte Hb-Wert und Transfusion gibt die Leitlinienkommission keine gesonderte evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine „Hochdosis“- oder „Niedrigdosis“-Therapie mit Erythropoietin. Die Leitlinienkommission hegt somit kein Vertrauen in die Überlegenheit der „Hochdosis“-Behandlung in Bezug auf die beiden dargestellten Endpunkte.

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 „wichtig“ eingestuft. Die Leitlinienkommission schätzt den Nutzen der Behandlung mit Erythropoietin in Verbindung mit Eisen oral und/oder i.v. als wichtig für die Patient:innen und klinischen Anwender:innen ein, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie), und gibt folgend eine gesonderte Expertenempfehlung bezüglich der Dosierung von Erythropoietin heraus. Die Qualität der Evidenz ist bei heterogenen Ergebnissen niedrig, sodass eine offene Empfehlung abgeleitet wird. Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen zur Therapie mit Erythropoietin und Eisen unabhängig von der Dosierung in Abschnitt 10.3.

Expertenempfehlung zur Dosierung und Behandlungsdauer

In der Analyse der Evidenz zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen wurden in den untersuchten RCTs (Abschnitt 10.3.) verschiedene Studiendosierungen verwendet (Tabelle 14).

Therapie mit Erythropoietin und Eisen (oral/i.v.): „Hochdosis“- vs. „Niedrigdosis“-Therapie

Klinische Frage, PICO	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. 1-2x 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 <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative Erythropoietin 2x (40.000 I.E.) and iron vs. erythropoietin 4x (40.000 I.E.) in cardiac and non-cardiac surgery: allogenic blood transfusion, Hb)
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: 0	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 Experten:innen-einschätzung	siehe folgender Abschnitt
GRADE	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig für Endpunkt Hb-Wert ⊕⊕⊕⊕ niedrig für Endpunkt Transfusion
Konsens	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie mit Eisen und Empfehlungen zur Applikation, Dosierung und Komplikationen (siehe Kapitel 12). • Die Therapiestudien zur präoperativen Anämie wurden ohne eine präoperative Diagnostik der Anämie Ursache 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 (5,6).

Tabelle 15

Studiendosierungen der analysierten RCTs in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v.

Studie	EPO	Dosierung	Dauer	+ Eisen
Na 2011	r-HuEPO-b	3.000 I.E. s. c.	während OP + postoperativ	200 mg Eisensaccharat i.v.
Kong 2022	Darbepoietin	200 µg s. c.	2 – 10 Wochen präoperativ	1000 mg Eisenderisomaltose i.v.
Spahn 2019	r-HuEPO-a	40.000 I.E. s. c.	1 x präoperativ	20 mg/kgKG Eisencarboxymaltose (+ 1 mg Vitamin B12 s. c., 5 mg Folsäure oral)
Totonchi 2022	r-HuEPO-a	500 I.E./kgKG	1 – 3 Tage präoperativ	
Bernabeu Wittel 2016	r-HuEPO-a	40.000 I.E.	präoperativ	1000 mg Eisencarboxymaltose i.v.
Jafari 2022	r-HuEPO-a	100 I.E./kgKG i.v.	1 2 Tage präoperativ	200 mg Eisensucrose i.v.
Tahir 2019	r-HuEPO-a	5.000 I.E.	14 Tage präoperativ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	200 mg Eisensucrose i.v.
Yoo 2011	r-HuEPO-a	500 I.E./kgKG i.v.	1 Tag präoperativ	200 mg Eisensaccharat i.v.
Kosmadakis 2003	r-HuEPO-a	300 I.E./kgKG s. c.	7 Tage vor OP + postoperativ	100 mg Eisensaccharat i.v. täglich über 7 Tage präoperativ
Cladellas 2012	r-HuEPO-b	500 I.E./kgKG s. c.	1x wöchentlich über 4 Wochen	200 mg Eisensaccharat i.v. täglich
Garcia-Erce 2009	r-HuEPO-a	40.000 I.E. s. c.	bei stationärer Aufnahme	3x 200 mg Eisensaccharat i.v. täglich über 48 h präoperativ
Enko 2013	r-HuEPO-a	40.000 I.E. s. c.	Hb abhängig	200 mg Eisensaccharat i.v. täglich
Christodoulakis 2005	r-HuEPO-a	150 I.E./kgKG s. c.	10 Tage präoperativ	200 mg Eisensaccharat oral täglich
Dousias 2003	r-HuEPO-a	600 I.E./kgKG s. c.	1x wöchentlich über 3 Wochen	200 mg Eisensaccharat oral täglich
Feagan 2000	r-HuEPO-a	40.0000 I.E. s. c.	4x wöchentlich über 4 Wochen	150 mg Eisenpolysaccharid oral täglich
Heiss 1996	r-HuEPO-a	150 I.E./kgKG s. c.	Alle 2 Tage über 10 Tage	200 mg Eisensulfat oral täglich
Qvist 1999	r-HuEPO-a	300 I.E./kgKG + 150 I.E./kgKG	1x 4 Tage präoperativ + anschl. 150 I.E./kgKG /Tag über 7 Tage	200 mg Eisensaccharat oral täglich
Scott 2002	r-HuEPO-a	600 I.E./kgKG	1x wöchentlich über 3 Tage	2x 150 mg Eisensulfat oral täglich
Weltert 2010	r-HuEPO-a	14.000 I.E./ (8.000 I.E./Tag) s. c.	14.000 IE täglich über 2 Tage + 8.000 IE täglich über 2 Tage	
Van Haelst 2013	r-HuEPO-a	40.000 I.E. s. c.	1x wöchentlich über 4 Wochen präoperativ	100 mg täglich Eisensulfat
Santoro 2007	r-HuEPO-a	600 I.E./kgKG s. c.	1x wöchentlich über 4 Wochen präoperativ	Dosierung nach Bedarf
Karkouti 2005	r-HuEPO-a	20.000 I.E. (< 70 kg) oder 40.000 I.E. (> 70 kg) s. c.	1x 3 – 7 Tage präoperativ	100 mg oral täglich
Moonen 2008	r-HuEPO-a	40.000 I.E. s. c.	1x wöchentlich über 3 Wochen + 1x postoperativ	3x 200 mg Eisenfumarat oral täglich über 4 Wochen präoperativ
Kettelhack 1998	r-HuEPO-b	20.000 I.E. s. c.	1x täglich über 5 – 10 Tage bis 4. Tag postoperativ	40 mg Eisensulfat i.v. täglich bis 1. Tag postoperativ
Braga 1997	r-HuEPO-a	300 I.E./kgKG s. c.	1x täglich über 3 Tage präoperativ + 1x postoperativ	
Braga 1999	r-HuEPO-a	100 I.E./kgKG (50 I.E./kgKG)	1x täglich über 4 Tage	125 mg Eisenglukonat i.v. täglich über 15 Tage
Goldberg 1996	r-HuEPO-a	600 I.E./kgKG (300 I.E./kgKG) s. c.	1x wöchentlich über 4 Wochen	200 mg Eisenpolysaccharid oral täglich

Basierend auf den in den Studien verwendeten Erythropoietindosierungen gibt die Leitlinienkommission folgende Expert:innenempfehlung:

Klinische Fragestellung	Dosierungen in der Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen
Expert:inneneinschätzung der Leitlinienkommission	- 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 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 Patient:innen ohne 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. - 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.
Bemerkungen	- Bitte beachten: Empfehlungen zur Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen (Abschnitt 10.3.) sowie die Empfehlungen zur „Hochdosis“- vs. „Niedrigdosis“-Therapie. - Bitte beachten: Unabhängig vom Geschlecht sollte ein Hb > 12 g/dl durch die Gabe von Erythropoietin nicht überschritten werden.

Begründung der Expert:inneneinschätzung

Nur Erythropoietin alfa ist als Erythropoese stimulierendes Arzneimittel (Erythropoetin-Analogen) 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 Patient:innen mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hämoglobinspiegel von 10 bis 13 g/dl bzw. 6,21 bis 8,07 mmol/l) und einem erwarteten Blutverlust von 900–1.800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können“ (Beachte Fachinformationen der 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 ba-

sierend 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 (6,21–7,45 mmol/l) eine 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 kann. Bei Vorliegen einer schweren präoperativen Anämie kann eine 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 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. Vitamin B12/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, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoietin 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 Hämoglobinspiegel 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 anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff unter einer Behandlung mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. das Risiko für thromboembolische Komplikationen?

(PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m < 13 g/dl (8,07 mmol/l), f < 12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative Erythropoietin with or without iron oral and/or i.v. vs. no erythropoietin or placebo or no therapy in cardiac and non-cardiac surgery: thromboembolic events)

Insgesamt konnten für den Endpunkt thromboembolische Komplikationen 5 RCTs (Beschreibung der Studien im begleitenden Leitlinienreport) in die Analyse aufgenommen werden (Tabelle 15).

Evidenz

Tabelle 16

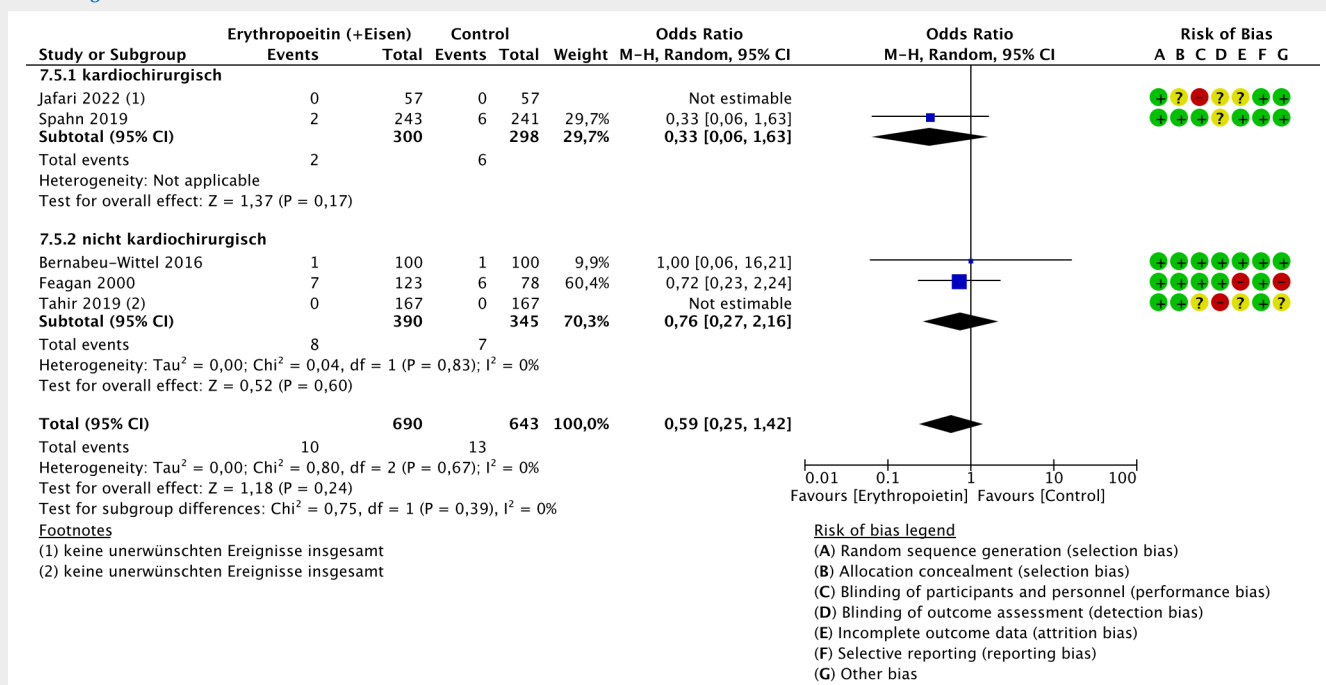
Qualität der Evidenz für den Endpunkt thromboembolische Komplikationen in der Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v.

Qualitätsbewertung						N _e der Patient:innen		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
N _e der Studien Studiendesign	Risiko für Bias	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Fehlende Genauig-keit	Andere Faktoren	Eisen oral /i.v.	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Thromboembolische Komplikationen (bewertet mit: Anzahl)											
5 RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	keine	10/690 (1.4 %)	13/643 (2.0 %)	OR 0.59 (0.25 bis 1.42)	8 weniger pro 1.000 (von 15 weniger bis 8 mehr)	⊕⊕○○ niedrig	KRITISCH

a. 2 von 5 RCTs sind mit der Gesamtanzahl von unerwünschten Ereignissen eingegangen, da diese 0 ist und die thromboembolischen Ereignisse im Ergebnis miterfasst sind. b. 1 wird eingeschlossen.

Für den Endpunkt thromboembolische Komplikationen ergibt sich folgender Forest-Plot:

Abbildung 32



Forest-Plot für den Endpunkt thromboembolische Komplikationen inkl. Risk-of-Bias-Bewertung für die eingeschlossenen RCTs zur Behandlung der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin mit Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich zu Placebo.

Es werden 5 prospektiv-randomisierte Studien 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 Patient:innen, fehlenden geforderten Endpunktparametern sowie Studien mit Erythropoietin in Vorbereitung auf eine autologe Blutspende oder Transfusion ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien sind im begleitenden Leitlinienreport gelistet.

Für den Endpunkt thromboembolische Komplikationen sind in 5 RCTs insgesamt 1.333 Patient:innen eingeschlossen worden. Die Untersuchungen wurden sowohl im kardiochirurgischen als auch

im nicht kardiochirurgischen Bereich durchgeführt. Es ist kein signifikanter Unterschied im Auftreten thromboembolischer Komplikationen zwischen der Behandlung mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich zu Placebo aufgetreten (OR = 0,59 [0,25; 1,42]; $p = 0,24$). In 2 der 5 RCTs sind die Werte für die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse berücksichtigt worden, die hier mit 0 angegeben worden sind. Die Definition der erfassten unerwünschten Ereignisse ist in den Studien unklar, dies ist in der Bewertung des Risikos für Verzerrungen berücksichtigt worden. Aufgrund der fehlenden Genauigkeit und eingeschränkten Direktheit wird die Qualität der Evidenz auf niedrig herabgestuft.

Begründung der Empfehlung

Da das Risiko thromboembolischer Komplikationen unter der Therapie mit Erythropoietin 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 Eisen oral und/oder i.v. als wichtig für die Patient:innen und klinischen Anwender:innen, insbesondere beim Vorliegen einer präoperativ diagnostizierten eingeschränkten Erythropoese (z. B. renale Anämie), ein, und verweist 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 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 Patient:innen und Anwender:innen. 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 Patient:innen auswirken könnten:

- Effekte des Erythropoietins betreffen vermutlich auch die Neurogenese und Angiogenese und können Einfluss auf die Fett- und Glukosestoffwechselregulation haben (5).

Empfehlung

Thromboembolische Komplikationen bei der Therapie mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v.	
Klinische Frage, PICO	Inwieweit erhöht sich bei anämischen Patient:innen vor einem elektiven kardio- oder nicht kardiochirurgischen Eingriff unter einer Behandlung mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. das Risiko für thromboembolische Komplikationen? (PICO: Adult patients (m/f) and preoperative anaemia (Hb: m <13 g/dl (8,07 mmol/l), f <12 g/dl (7,45 mmol/l)): Preoperative Erythropoietin with or without iron oral and/or i.v. vs. no erythropoietin or placebo or no therapy in cardiac and non-cardiac surgery: thromboembolic events)
Evidenzbewertung nach GRADE Empfehlungsgrad: 0	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 Behandlung mit Erythropoietin und Eisen oral und/oder i.v. im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf thromboembolische Komplikationen aussprechen.
Ergänzende Experten:innen-einschätzung	N/A
GRADE	⊕⊕⊕⊕ niedrig für Endpunkt thromboembolische Komplikationen
Konsens	starker Konsens (100 %)
Hinweise	• Bitte beachten: Die Leitlinienkommission verweist auf die Empfehlungen dieser Leitlinie zur Therapie mit Erythropoietin und Eisen in Abschnitt 10.3. • Hinsichtlich der Nebenwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Erythropoietin alfa berücksichtigt die Leitlinienkommission die Hinweise der Fachinformation. • Die Fachinformation warnt indikationsunabhängig vor einem potenziell 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 Hämoglobinkontrolle unter der Behandlung.

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 (7, 8, 9).

- Die Expression von Erythropoietin-Rezeptoren wird auch in verschiedenen Tumorzelllinien beobachtet (11). 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 (12, 13, 14). Inwieweit diese Effekte im Vergleich zur zeitlich begrenzten Behandlung mit Erythropoietin, z. B. im Rahmen einer präoperativen Anämiebehandlung, relevant sind, kann bisher nicht sicher nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden (11). 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 (11).

Zusätzlich verweist die Leitlinienkommission auf die publizierte Warnung (Rote-Hand-Brief) bezüglich seltener, aber schwer verlaufener, arzneimittel-induzierter kutaner Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions; SCARs) für humane Epoetine (15).

12.3.3. Literatur

- (1) S1-Leitlinie (2021) Eisenmangelanämie. Version 5.0, 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) 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.
- (6) 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.
- (7) Nekoui A., Blaise G. (2017): Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. *Am J Med Sci* 353(1):76-81.
- (8) 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.
- (9) Heyman S. N. Leibowitz D., Mor-Yosef Levi I. et al. (2016): Adaptive response to hypoxia and remote ischemia preconditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol (Oxf)* 216(4):395-406.
- (10) 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.
- (11) Debeljak N., Solar P., Sytkowski A.J. (2014): Erythropoietin and cancer: the unintended consequences of anemia correction. *Front Immunol*, 5: 563.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) Rote-Hand Brief: Humane Epoetine: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-epoetine.pdf?__blob=publicationFile letzter Zugriff 16.09.2024

13. Behandlungskosten

Die Leitlinienkommission erachtet den Kostenaspekt einer Therapie der Präoperativen Anämie mit Erythropoietin in Kombination mit Eisen als relevant für Patient:innen und Anwender:innen im ambulanten und stationären Sektor. Eine Bewertung der Gesamtkosten kann jedoch nur im Rahmen einer operationsspezifischen Kosten-Nutzen-Analyse vorgenommen werden. Zum Beispiel wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie mit Patient:innen, die sich einer Hüftgelenkrevisionsoperation unterzogen, festgestellt, dass die präoperative Anämie und perioperative Transfusionen mit erhöhten Behandlungskosten und einer finanziellen Unterdeckung für das Klinikum verbunden sind, so dass sich die Frage nach einer kostendeckenden Behandlung der präoperativen Anämie stellt (1).

13.1. Kostenreduktion durch die Therapie der Präoperativen Anämie

Potenzielle Einsparungen durch die Therapie der präoperativen Anämie könnten vor allem die direkten und indirekten Folgekosten einer unbehandelten Präoperativen Anämie (siehe auch Kapitel 8 Epidemiologie und Risikobemessung), z. B. durch eine verlängerte Krankenhausverweildauer betreffen. Ebenfalls beeinflussen die direkten (z. B. Material-, Personalkosten und Infrastrukturkosten durch die Vorhaltung von Bluttransfusionen) und indirekten Kosten allogener Bluttransfusionen (z. B. verlängerte Krankenhausverweildauer, Infektion) die Behandlungskosten (2, 3, 4). 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 (2, 5) können weitere Einsparungen für den Anwender und das Gesundheitssystem generieren (2, 3, 4).

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 sowie den anfänglich entstehenden Prozesskosten durch Einführung einer standardisierten Präoperativen Anämiebehandlung (frühere Einbestellung von Patient:innen, längerfristige OP-Planung, ggf. Anämiesprechstunde und Konsiliardienste, etc.).

Die aktuellen Preise von Erythropoietin alfa und beta liegen in einem Bereich von 0,0077 € und 0,01 € pro Einheit (Tabelle 16) (6).

Tabelle 17

Preisberechnung auf Basis der Rote Liste Preise für Erythropoietin alfa und beta (6).

Epoetin alfa oder beta	Nettopreis/I.E.
Epoetin alfa	0,0077–0,0088 €
Epoetin beta	0,0078–0,01 €

Die aktuellen Preise von Eisenpräparaten liegen in einem Bereich von 0,0026–0,0042 € pro mg für orale Darreichungsformen und 0,3444–0,3625 € für i.v. Präparate (Tabelle 17) (6).

Tabelle 18

Preisberechnung auf Basis der Rote Liste Preise für Eisenpräparate (6).

Eisenpräparate	Nettopreis/mg
Eisen(III)-Derisomaltose i.v.	0,3444–0,365 €
Eisen(II)-glycinsulfat-Komplex oral (fest)	0,0026–0,0042 €
Eisen(II)-D-gluconat (Brausetablette)	0,0033–0,0042 €

13.3. Literatur

- (1) Vorderwülbecke G., Spies C., von Heymann C., Kruppa J., Fürstenau D., Kaufner L., et al. (2022): Die Kosten der präoperativen Anämie bei Hüftgelenkrevisions-Operationen. Die Anästhesiologie 2023: 72:13–20.
- (2) Kleinerüschkamp A.G., Zacharowski K., Ettwein C. et al. (2016): Kostenanalyse eines Patient-Blood-Management-Konzeptes; Anästhesist 65: 438–448.
- (3) Tomeczkowski J., Fritze J. (2011): Therapie der Präoperativen Anämie bei Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen: Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten. Anästh Intensivmed 52:1–12.
- (4) von Heymann C., Krämer M. (2011): Kostenreduktion im Krankenhaus. Transfusionswesen: Kann die Behandlung der präoperativen Anämie Kosten reduzieren? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 46: 648–653.
- (5) 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.
- (6) Rote Liste; <https://www.rote-liste.de/> letzter Aufruf: 23.03.2025.