



## Hintergrundinformation

Stand: Mai 2019

# Eisenmangelanämie im präoperativen Setting

### Auf einen Blick

Präoperative Eisenmangelanämie ist häufig, schwerwiegend und ein wichtiger, unabhängiger Risikofaktor bei chirurgischen Eingriffen.<sup>1,2</sup> Zu den Risiken zählen erhöhte Morbidität und Mortalität, eine größere Zahl notwendiger Fremdbluttransfusionen und längere Krankenhausaufenthalte.<sup>1,2</sup> Um dem vorzubeugen, sollten Patienten vor einer geplanten Operation auf Eisenmangel und Anämie untersucht werden. Außerdem sprechen sich verschiedene Leitlinien für eine rasche Behandlung von Eisenmangel/-Anämie vor einem elektiven Eingriff aus.<sup>3-5</sup> Die WHO fordert im Rahmen einer Optimierung des Erythrozyten-Volumens ebenfalls die Behandlung einer präoperativen Anämie.<sup>6</sup> Intravenöse (i.v.) Substitution mit Eisencarboxymaltose (ferinject®)\* ist dabei schnell wirksam, effizient und gut verträglich.<sup>7-10‡</sup> Durch einen präoperativen Ausgleich des Eisenmangels vor einem elektiven Eingriff lassen sich Risiken für Patienten deutlich vermindern, Liegezeit verringern<sup>9,10‡</sup> und Krankenhauskosten reduzieren<sup>11,12</sup>.

### Eisenmangelanämie: Vermeidbarer Risikofaktor bei geplanten Operationen

Elektive, operative Eingriffe sind häufig mit einem hohen Blutverlust verbunden. Leidet der Patient zum Zeitpunkt der Operation an einer Anämie, erhöht sich das Risiko für schwere gesundheitliche Komplikationen;<sup>2,13</sup> das Mortalitätsrisiko steigt dabei sogar um das 3-Fache.<sup>2</sup>

Ursache einer Anämie ist in rund 40-50 % der Fälle ein Eisenmangel.<sup>13</sup> Abhängig vom Schweregrad werden dabei drei Stadien unterschieden: Speichereisenmangel, eisendefizitäre Erythropoese und Eisenmangelanämie<sup>14</sup> – ein Eisenmangel kann also bereits weit vor Eintritt einer Anämie vorliegen<sup>14</sup> und sollte entsprechend behandelt werden.<sup>3,4</sup> Bei Eisenmangelanämie wird die Bildung von Erythrozyten verhindert und das Risiko für ein schlechteres Outcome steigt.<sup>1,2,15</sup> In diesem Zusammenhang fordert die WHO eine Optimierung des Erythrozyten-Volumens;<sup>6</sup> dazu gehören die Behandlung einer präoperativen Anämie, die zeitliche Planung des operativen Eingriffs und nach Bedarf die Stimulation der Erythropoese.<sup>3,16</sup>

### Häufig: Prävalenz präoperativer Eisenmangelanämie

Der präoperativen Anämie kommt als modifizierbarem Risikofaktor für chirurgische Patienten eine besondere Bedeutung zu – sie ist häufig und schwerwiegend:

Bei bis zu 4 von 10 Patienten liegt eine präoperative Anämie vor,<sup>2</sup> ältere Patienten sind dabei bis zu 3-mal häufiger betroffen als junge Patienten.<sup>17</sup> Die Prävalenz variiert außerdem je nach Art der Operation:

- 24 % in der gynäkologischen Chirurgie<sup>18</sup>
- 26 % in der Kardiochirurgie<sup>19</sup>
- 33 % in der Gefäßchirurgie<sup>20</sup>
- 34 % bei nicht-kardiochirurgischen Operationen<sup>3</sup>
- 35 % bei elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz<sup>5</sup>
- 39 % in der Allgemeinchirurgie<sup>2</sup>

Auch wenn die Prävalenz für präoperative Anämie z.B. bei elektiven Operationen sehr hoch ist,<sup>2,5</sup> die gesundheitlichen Folgen bei einer Operation unter Eisenmangel erheblich sein können<sup>2</sup> und eine

#### Vifor Pharma Deutschland GmbH

Baierbrunner Straße 29 • 81379 München  
Tel. +49 89 32 49 18 600 • Fax +49 89 32 49 18 601  
www.viforpharma.com

unbehandelte Anämie eine Kontraindikation für einen elektiven Eingriff darstellt,<sup>21</sup> wird eine präoperative Eisenmangelanämie in 90 % der Fälle nicht behandelt.<sup>22</sup>

### **Schwerwiegend: Negative Folgen des präoperativen Eisenmangels**

Die Folgen einer unbehandelten, präoperativen Anämie sind immens. Datenanalysen bescheinigen Patienten mit einer bestehenden Anämie, die sich einer elektiven Operation unterziehen, ein wesentlich schlechteres postoperatives Outcome:

- ca. 3-mal höheres Mortalitätsrisiko (OR = 2,90; p < 0,001)\*\*,<sup>2</sup>
- ca. 5-mal mehr Transfusionen (OR = 5,04; p < 0,001)\*\*,<sup>2</sup>
- ca. 2-mal höheres Risiko für Infektionen (OR = 1,93; p = 0,01)\*\*,<sup>2</sup>
- ca. 4-mal höheres Risiko für Nierenschädigungen (OR = 3,75; p < 0,001)\*\*,<sup>2</sup>
- ca. 22 % längerer Krankenhausaufenthalt (11 vs. 9 Tage; p = 0,0001)<sup>#1</sup>

\*\* Systematischer Review und Metaanalyse von Beobachtungsstudien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präoperativer Anämie und postoperativem Outcome (24 Studien, n=949.445).<sup>2</sup>

# Retrospektive Single-Center-Kohortenstudie mit konsekutiven Patienten > 18 Jahren, bei denen eine nicht-kardiologische Operation durchgeführt wurde (n=7.759).<sup>1</sup>

Die wesentlich höhere Zahl der Transfusionseinheiten von Fremdblut ist dabei ein entscheidender Risikofaktor für höhere Komplikationsraten, erhöhte Morbidität und Mortalität sowie für längere Verweildauer im Krankenhaus.<sup>23</sup> Die tatsächlichen Kosten einer Bluttransfusion werden dabei häufig unterschätzt, beinhalten sie doch neben Materialkosten auch Nebenkosten, Aufwendungen für Personal und Labor, und die Folgekosten aufgrund der schlechteren klinischen Ergebnisse.<sup>23</sup> Die Beseitigung einer Eisenmangelanämie vor planbaren, operativen Eingriffen kann demnach nicht nur Todesfälle und Folgeerkrankungen vermeiden, sondern auch unnötigen Ausgaben und der Übernutzung der Krankenhaus-Infrastruktur entgegenwirken.<sup>23</sup>

Ärzte, Patienten und Angehörige sollten daher dringend versuchen, eine präoperative Anämie auszuschließen und nach Möglichkeit nur in einem nicht-anämischen Zustand eine Operation durchzuführen bzw. durchführen zu lassen.<sup>1,21</sup>

Eisenmangel ist bereits vor Auftreten einer Anämie mit gravierenden Folgen verbunden und sollte demnach frühzeitig behandelt werden: Zu den Folgen eines Speichereisenmangels und reduzierter Eisenmobilisierung gehören neben den Folgen einer Anämie auch die Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz,<sup>24</sup> Erschöpfungszustände sowie neurologische Komplikationen, darunter Restless-Legs-Syndrom.<sup>25</sup>

### **Diagnose und Behandlung des präoperativen Eisenmangels**

Verschiedene Leitlinien empfehlen bei elektiven Eingriffen eine Untersuchung auf Anämie und sprechen sich für eine Behandlung von Eisenmangel/-Anämie vor einem elektiven Eingriff aus, darunter die *European Society of Anaesthesiology* (ESA) und die Leitlinien des *Network for the Advancement of Patient Blood Management* (NATA).<sup>3-5</sup> Die von der WHO geforderte Optimierung des Erythrozyten-Volumens beinhaltet ebenfalls entsprechende Maßnahmen im Falle einer präoperativen Anämie.<sup>6</sup> Im April 2018 legte auch die *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin* (DGAI) in der S3-Leitlinie „Präoperative Anämie“ erstmals detaillierte Empfehlungen vor.<sup>26</sup>

Nach einem internationalen Konsens-Statement zur perioperativen Behandlung von Anämie sollte eine präoperative Anämie-Diagnostik immer dann erfolgen, wenn bei einem elektiven Eingriff ein Blutverlust von > 500 ml erwartet wird, oder die Wahrscheinlichkeit für eine Transfusion > 10 % beträgt.<sup>3</sup> Große, nicht dringende chirurgische Eingriffe sollten verschoben werden, um die Diagnose und Behandlung von Anämie und Eisenmangel zu ermöglichen.<sup>3</sup> Die Diagnostik selbst ist anhand weniger Laborparameter durchführbar.<sup>3</sup> Eine neue Studie bestätigt, dass der entscheidende diagnostische Parameter für die Bestimmung des Eisenmangels die Transferrin-Sättigung (TSAT) ist.<sup>27</sup> Ein Eisenmangel liegt demnach dann vor, wenn TSAT < 20 % beträgt.<sup>27</sup> Eine intravenöse Eisenbehandlung ist dann vorzuziehen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht ange-

wendet werden können<sup>7</sup> oder wenn der Eisenmangel < 6 Wochen vor der geplanten Operation diagnostiziert wird<sup>3</sup>.

### **Klinische Daten zur Behandlung mit Eisencarboxymaltose**

I.v. applizierte Eisencarboxymaltose (ferinject®)\* ist bei Eisenmangel schnell wirksam, effizient und gut verträglich.<sup>7-10‡</sup>

Der Umfang des Hämoglobin-Anstieges nach i.v. Eisengabe wurde in einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 266 anämischen Patienten mit Kolonkarzinom untersucht: Der Anteil der Hämoglobin-Responder (Anstieg des Hämoglobin  $\geq 1,5$  g/dl) war bei i.v. Eisengabe (ferinject®) um das 2,4-Fache höher als bei Patienten ohne i.v. Eisen (48,1 % vs. 20,0 %;  $p < 0,0001$ ).<sup>9</sup> Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 72 anämischen Patienten konnte außerdem eine 2,5-fache Steigerung des Ferritin-Levels (248  $\mu\text{g/l}$  vs. 99  $\mu\text{g/l}$ ;  $p = 0,002$ ) erreicht werden sowie eine 1,5-fache Steigerung der Transferrin-Sättigung (TSAT) (21 % vs. 14 %;  $p = 0,003$ ) gegenüber Standardbehandlung.<sup>10‡</sup> Laut einer aktuellen Studie ist bereits die Bestimmung des TSAT für die Diagnose eines Eisenmangels ausreichend.<sup>27</sup>

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass im Rahmen von chirurgischen Eingriffen eingesetztes ferinject® den Transfusionsbedarf bei Patienten mit Eisenmangelanämie deutlich reduziert,<sup>9-11‡</sup> bei elektiven, abdominal-chirurgischen Eingriffen um bis zu 60 %.<sup>10‡</sup>

Durch die Behandlung der präoperativen Anämie mit i.v. Eisen lässt sich außerdem die Liegedauer signifikant verkürzen: in einer Studie bei Kolonkarzinom gegenüber der Kontrolle ohne i.v. Eisen um 23 %, <sup>9</sup> bei einer Studie mit abdominaler Operation verkürzte sich die Liegedauer von 9,7 auf 7,0 Tage.<sup>10‡</sup>

### **Kostensenkung durch präoperatives Anämiemanagement**

Neben den genannten positiven Folgen für die Patientengesundheit zeigen Berechnungen, dass die Umsetzung eines flächendeckenden, präoperativen Anämiemanagements jährlich insgesamt rund 479 Mio. € an direkten Krankenhauskosten einsparen und zu einem gesellschaftlichen Gewinn (gesundheitsökonomischer Fußabdruck des PBM) in Höhe von 8,8 Mrd. € führen könnte.<sup>23</sup>

Insgesamt zeigten klinische Studien mit i.v. Eisencarboxymaltose\* bei präoperativem Eisenmangel

- Schnell wirksame, effiziente und gut verträgliche Eisensubstitution<sup>7-10‡</sup>
- Reduktion von Bluttransfusionen<sup>9-11‡</sup>
- Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes<sup>9,10‡</sup>
- Verringerung der Behandlungskosten<sup>12</sup>

\* ferinject® ist indiziert zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein.<sup>7</sup>

‡ Die Studie von Froessler B, et al. wurde wegen ethischer Bedenken vorzeitig abgebrochen.

### **Literatur**

- <sup>1</sup> Beattie WS, et al. Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 574-581.
- <sup>2</sup> Fowler AJ, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015; 102(11): 1314-1324.
- <sup>3</sup> Muñoz M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017 Feb; 72(2): 233-247.
- <sup>4</sup> Kozek-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology *First update 2016.* *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-395.
- <sup>5</sup> Goodnough LT, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Brit J Anaesth* 2011; 106(1): 13-22.
- <sup>6</sup> WHO: WHA63/2010/REC/1 WHA63.12 Availability, safety and quality of blood products. 2010.
- <sup>7</sup> Fachinformation ferinject®; Stand November 2018.
- <sup>8</sup> Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(1): 11-16.

- <sup>9</sup> Calleja JL, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 543-551.
- <sup>10</sup> Froessler B, et al. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016; 264: 41-46.
- <sup>11</sup> Bisbe E, et al. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth* 2011; 107(3): 477-478.
- <sup>12</sup> Froessler B, et al. Assessing the costs and benefits of perioperative iron deficiency anemia management with ferric carboxymaltose in Germany. *Risk Management and Healthcare Policy* 2018; 1: 77-82.
- <sup>13</sup> Meybohm P, et al. Patient-blood-Management Stand der aktuellen Literatur. *Chirurg* 2016; 87: 40-46.
- <sup>14</sup> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Dezember 2018.
- <sup>15</sup> Bisbe E, et al. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: a practical approach from Spain. *Blood Transfus* 2017; 15: 296-306.
- <sup>16</sup> Shander A, et al. Iron Deficiency Anemia – Bridging the Knowledge and Practice Gap. *Transfus Med Rev* 2014; 28(3): 156-166.
- <sup>17</sup> Kulier A und Gombotz H. Perioperative Anämie. *Anaesthesist* 2001; 50(2): 73-86.
- <sup>18</sup> Richards T, et al. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0130861.
- <sup>19</sup> Karkouti K, et al. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery A Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2008; 117: 478-484.
- <sup>20</sup> Dunkelgrun M, et al. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1196-200.
- <sup>21</sup> Gombotz H, et al. Patient Blood Management: Dreisäulenstrategie zur Verbesserung des Outcome durch Vermeidung allogener Blutprodukte. *Anaesthesist* 2013; 62: 519-527.
- <sup>22</sup> Gombotz H, et al. Patient Blood Management (Teil 2) Praktisches Vorgehen: die 3 Säulen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011; 46: 466-474.
- <sup>23</sup> Drabinski T. Gesundheitsökonomischer Fußabdruck Patient Blood Management. Institut für Mikrodaten-Analyse, Band 30. 2018.
- <sup>24</sup> Klip IT, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4): 575-582.e3.
- <sup>25</sup> Nielsen P. Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anämie. *UNI-MED* 2009; 66–69.
- <sup>26</sup> Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3 Leitlinie „Präoperative Anämie“. Version 1.0 vom 11. April 2018. AWMF Registernummer 001-0024.
- <sup>27</sup> Grote Beverborg N, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004519.