



Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Patient Blood Management (PBM)

Korrespondierender Autor:

Dr. Peter Perger
agpg@oegari.at

Co-Autoren:

Mag. Dr. Claus Rädler, Dr. Nina Pauker

Erstellt:

19.11.2018

Gültig bis:

31.12.2021

Versionierung:

V.1.0

Nachfolgend eine kurze Hilfestellung bei der präoperativen Betreuung von anämischen PatientInnen, die entweder in einer Anästhesie- oder interdisziplinären Ambulanz oder auch durch niedergelassene, in der Diagnostik und Anämiebehandlung erfahrene KollegInnen erfolgen kann:

A) ZIELGRUPPE:

Für folgende PatientInnen ist eine präoperative Anämiediagnostik besonders wichtig:

- wenn ein (laut hausinterner Blutverbrauchsliste) eventuell transfusionsbedürftiger elektiver Eingriff geplant ist:
 - bei einem erwarteten Blutverlust von > 500 ml bzw. > 10% des individuellen Blutvolumens
 - bei einer erwarteten Transfusionswahrscheinlichkeit von > 5 – 10 %
- bei zusätzlichen Risikofaktoren wie:
 - PatientInnen unterhalb der WHO-Hämoglobingrenzwerte von 12 g/dl bei Frauen und 13 g/dl bei Männern
 - Alter > 65 Jahre und besonders > 85 Jahre
 - Körpergewicht < 60 kg
 - positive [Gerinnungsanamnese](#)
 - Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und/oder sonstige Antikoagulantien
 - chronisch entzündliche Prozesse
 - eingeschränkte Nierenfunktion
 - Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, Onkologie, Knochenmarksdepression, Autoimmunerkrankungen)
 - Vegetarier oder Veganer

Begründung: Eine Anämie potenziert das Risiko für postoperative Komplikationen (Outcome ↓, Mortalität ↑). Zu beachten sind in diesem Zusammenhang sowohl eine gesteigerte Thromboseneigung infolge einer reaktiven Thrombozytose als auch die mannigfaltigen und z.T. bedeutenden nicht-blutbildrelevanten Funktionen des Eisens (wie Zentralatom im Porphyringerüst von Hb und im Myoglobin, Zytochrombestandteil der Atmungskette, Kofaktor verschiedener Enzyme, Synthese von Neurotransmittern uam.). Überlegt werden kann daher auch die Behandlung eines Eisenmangels OHNE Anämie (speziell bei Anzeichen einer Herzinsuffizienz).

Anm.: Auch wenn PBM primär für operative Eingriffe gedacht ist, sollte prinzipiell **jede** Anämie abgeklärt und behandelt werden.

B) ZEITRAHMEN:

Die Diagnostik sollte 3 – 8 Wochen vor dem Eingriff erfolgen, um etwaige Operationsverschiebungen hintanzuhalten. 2 Wochen sind zumindest nötig, um durch Eisengabe Effekte auf das Blutbild erzielen zu können (die Erythropoese vom Proerythroblasten bis zum reifen Erythrozyten dauert 5 – 9 Tage). Es gibt aber Hinweise, dass auch eine späte Eisengabe präoperativ positive Effekte aufweisen kann (infolge frühzeitigerer Stimulierung der Erythropoese).

Zulassung zur Operation erst wenn ein Hb-Wert ~ 12,0 g/dl bei Frauen und ~ 13,0 g/dl bei Männern erreicht wurde. (Alternative: wenn der Ferritinwert > 50 – 100 µg/l beträgt; Anm.: bei Herz- oder Niereninsuffizienz Grenzwert höher ansetzen).

C) ABKLÄRUNG:

Es gibt etliche, sehr gute und in ihrer Wirksamkeit schon bewiesene Algorithmen zur Anämieabklärung (siehe Anhang), ein passender sollte zusammen mit den zuständigen LaborfachärztInnen ausgesucht werden.

(1) Anamneseerhebung in Richtung:

- a) akuter und chronischer Blutverluste (gastrointestinal, urogenital, Menstruation, tumorbedingt uäm.)
- b) Blutbildungsstörungen (Mangelanämien, renale Anämie, Stammzelldefekte, Sichelzellanämie, Thalassämie, medikamentenbedingt, im Rahmen chronischer Erkrankungen, autoimmunbedingt)
- c) gesteigerter Hämolyse (Malaria, Hypersplenismus, autoimmunhämolytisch etc.)

- (2) Einteilung anhand des Differentialblutbildes:
- a) mikrozytäre Anämie = MCV < 70 – 80 fl: Hinweis auf Eisenmangel, Eisenverwertungsstörung und Vitamin-B6-Mangel
 - b) makrozytäre Anämie = MCV > 100 fl: Hinweis auf Vitamin-B12- u./o. Folsäuremangel
 - c) MCH (28 – 33 pg):
 - mikrozytär hypochrom: Eisenmangel, Thalassämie, Vitamin-B6-Mangel, tumor- oder infektionsbedingt
 - hyperchrom: eher Vitamin-B12- oder Folsäuremangel
 - d) normochrom, normozytär: nach renaler Ursache fahnden, aplastische Anämie, hämolytische oder Blutungsanämie
- (3) weitere relevante Laborwerte:
- a) Retikulozyten:
 - erniedrigt bei Erythropoietinmangel, bei Eisenmangel, perniziöser oder aplastischer Anämie, Knochenmarksversagen
 - erhöht bei hämolytischer Anämie als Kompensationszeichen (hier differentialdiagnostisch Coombstest, LDH, indirektes Bilirubin und Haptoglobin bestimmen)
 - b) Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate
 - c) CRP und Leukozytenzahl als Entzündungsmarker
- (4) Eisenparameter:
- a) Serumferritin: Ausdruck des verfügbaren Speichereisens, aber cave auch Akutphasenprotein; < 30 µg/l unbedingt behandlungswürdig
Anm.: 1 µg/l entspricht etwa 8 mg für die Blutbildung verfügbares Eisen; 500 ml Vollblut = 1 Erythrozytenkonzentrat enthält etwa 200 – 250 mg Eisen, d.h. soviel Zufuhr ist notwendig, um das Hb um 1 g/dl anzuheben
 - b) Transferrin: verhält sich invers zum Eisenpool, bei Eisenmangel steigt die Konzentration an
 - c) Transferrinsättigung: bei Hämochromatosen erhöht (> 55 %), bei Eisenmangel und auch bei funktionellem Eisenmangel (Verteilungsstörung z.B. bei Infektionen oder Tumoren) regelhaft erniedrigt (< 20 %)
 - d) löslicher Transferrinrezeptor: Marker für den Eisenbedarf (bei Eisenmangel bzw. gesteigertem Bedarf erhöht, wird nicht durch akute Entzündung oder Tumore beeinflusst, auch bei der Anämie der chronischen Erkrankung im Normbereich)
 - e) Hepcidin: bei chronischer Entzündung und bei renaler Anämie erhöht
 - f) Vitamin-B12- und Folsäurespiegelbestimmung (cave: eine einsetzende Blutneubildung kann die Vitamin- und Folsäurespeicher rasch entleeren)
- (5) Je nach Anamnesehinweis, Verdachtsdiagnose oder o.a. Laborbefunden an Zuziehung von HämatonkologInnen, GastroenterologInnen, LabormedizinerInnen zwecks weiterer Differentialdiagnosen denken.

DJ THERAPIEMÖGLICHKEITEN:

Eindeutige Eisenmangelanämien können oral oder intravenös behandelt werden. Oral sind Ergebnisse aber erst nach längerer Zeit (bis zu 2 Monate und mehr zu erwarten).

1. Hinweise zur oralen Eisengabe

1. Entweder auf nüchternen Magen (beste Resorption, aber auch die meisten Nebenwirkungen), oder - besser verträglich - ca. 2 Stunden nach oder 1 Stunde vor dem nächsten Essen und getrennt von anderen Medikamenten. Keinesfalls soll Eisen gleichzeitig mit Tee, Kaffee, Kakao oder milchhaltigen Getränken eingenommen werden, da es dann nicht mehr resorbiert wird.
2. 2-3 x tägliche Gabe für **mindestens zwei** (besser drei) **Monate** (Anm.: zwar ist die einmalige Gabe pro Tag pro Einnahme effektiver und nebenwirkungsärmer; insgesamt bietet die zwei- bis dreimalige Gabe aber mehr und etwas schnellere Wirkung.) Die Gabe kann jährlich ein- bis zweimal wiederholt werden.
3. Mit mind. 250ml Flüssigkeit, am besten mit einem Vitamin-C-haltigen Getränk einnehmen.

4. Therapieempfehlungen:
 - a. primär sind Aktiferrin®-Kapseln zu empfehlen (Eisen(II)-Sulfat; beste Resorption, aber magenreizend)
 - b. bei Unverträglichkeiten auf Aktiferrin®-Saft oder –Tropfen umsteigen
 - c. second line: Ferrogradumet® (Eisen (II) – Sulfat), Ferretab® (Eisen(II)-Fumarat; Vitamin-C inkludiert) und Tardyferon® (Eisen(II)-sulfat) sind Retardpräparate, die magenschonender sind, aber etwas schlechter wirken, da Eisen im oberen Dünndarm resorbiert wird und diese Präparate es zu spät freisetzen.
 - d. auch auf Vitamin-B12- und Folsäuremangel achten (insbesondere wenn das Hb trotz Eiseneinnahme nicht adäquat ansteigt); es bewährt sich daher die Gabe als Kombinationspräparat mit Folsäure (insbes. bei Frauen) oder Gabe von Folsan®-5mg (3 Tabletten füllen Folsäurespeicher auf)
 - i. Hinweis: ein erniedrigtes MCV bei der Eisenmangelanämie kann durch ein erhöhtes MCV bei einer gleichzeitig bestehenden Folsäureanämie ausgeglichen sein!
 - e. Lösferron®-Brausetabletten ((Eisen(II)-Gluconat; Vitamin-C inkludiert) sind ebenfalls gut verträglich, haben aber einen sehr geringen Eisengehalt (cave: metallischer Nachgeschmack)
 - f. noch schwächer wirksam sind Floradix® Kräuterblut, Hipp®- und Alete®-Säfte für Schwangere und Stillende (auch in Drogeriemärkten erhältlich) und ähnliches
 - g. besser verträglich aber teurer (20 – 30 € Monat) sind Nahrungsergänzungsmittel wie Pure Encapsulations (Eisen-C) oder OleoVital® Eisen forte
5. Nebenwirkungen:
 - a. schwarzer Stuhl, ist harmlos und kein Grund die Einnahme abzubrechen
 - b. Durchfall oder Verstopfung
 - c. Magenreizung, Sodbrennen
6. Bei fehlender Compliance aufgrund gastrointestinaler Verträglichkeit ggf. zur Mahlzeit einnehmen (Resorptionsverlust bedenken).
7. Auf Diätempfehlungen und einschlägige Kochrezepte hinweisen.
8. PatientInnen immer wieder an die Wichtigkeit der **langfristigen Einnahme** erinnern!

2. Hinweise zur intravenösen Eisengabe

a) i.v.-Eisen: Begründet ist diese Maßnahme, wenn das zeitliche Intervall für eine orale Therapie zu kurz ist (< 2 Monate) oder wenn Intoleranz bzw. Resorptionsstörungen vorliegen. Primär wird bei nachgewiesenem Eisenmangel mit der Eisentherapie begonnen. Es stehen Fermed® und Venofer® (Eisen(III)-Hydroxy-Saccharose, max. 200 mg pro Kurzinfusion), Ferinject® (Eisen(III)-Carboxymaltose) und Monofer® (Eisen(III)-Carboxymaltose, beide bis 1.000 mg pro Einzelgabe möglich) zur Verfügung.

Procedere:

- eine Testdosis ist nicht mehr üblich
- als Kurzinfusion unter anschließender Observanz (>30 Minuten) bezüglich Überempfindlichkeit
- schwere anaphylaktische NW sind extrem selten geworden (Vorgehen siehe „Roter-Hand-Brief“ aus 2013)
- infusionsassoziierte Nebenwirkungen: Flush-Symptomatik, Hyperventilation, Kribbeln, Unwohlsein (va. bei zu rascher Infusionsgeschwindigkeit und bei PatientInnen, die an anderen Allergien und Arzneimittelunverträglichkeiten leiden)
- Kontraindikation:
 - Schwangere im 1. Trimenon
 - akute Infektion
 - bei Tumorthherapie erst nach Rücksprache mit der Onkologie

b) Erythropoietin: Bei einer renalen Anämie bzw. bei einer Anämie der chronischen Erkrankung (Hepcidin erhöht) bzw. bei Nichtansprechen der Therapie muss sekundär auch an den Einsatz von Erythropoietin gedacht werden (cave: bei ausgeprägter Entzündung ist kein Effekt zu erwarten!).

Es stehen Erythropoietin alpha und beta Präparate zu Verfügung (Indikation zur Gabe bei Anämie laut Fachinformation beachten). Es gibt verschiedene Schemata, am weitesten verbreitet ist die Gabe von

40.000 IU sc. oder 600 IU/ kg KG 1 x pro Woche für drei Wochen. Die Eisensubstitution sollte unbedingt schon vorher beginnen.

Nebenwirkungen:

- Einfluss auf Fett- und Glukosestoffwechsel
- wegen Neuro- und Angiogenese sind Effekte auf ein Tumorwachstum nicht auszuschließen

Anm.: Bei nicht renalen Anämieformen ist die EPO-Therapie ein Off-Label-Use. Eine EPO-Therapie sollte beim Erreichen von einem Hb von ≥ 12 g/dl wegen eines ev. thromboembolisches Risikos beendet werden.

E] POSTOPERATIVES VORGEHEN:

Das prä- und intraoperative Vorgehen kann noch durch postoperative Maßnahmen ergänzt werden, da eine präoperativ bestehende Anämie noch verstärkt wird durch:

- intra- und postoperative Blutverluste wie Drainagen und Blutabnahmen
- postoperativ eingeschränkte Erythropoese (Inflammation führt zu reduzierter Erythropoietinproduktion und -sekretion, zu erniedrigter Knochenmarkstätigkeit und zu verminderter intestinaler Aufnahme von Eisen durch Erhöhung des Hcpidinspiegels)
- Hämodilution (Flüssigkeitsgaben)
- Nebenwirkung von Medikamenten

Empfehlungen (cave: wenig Studiendaten vorhanden!):

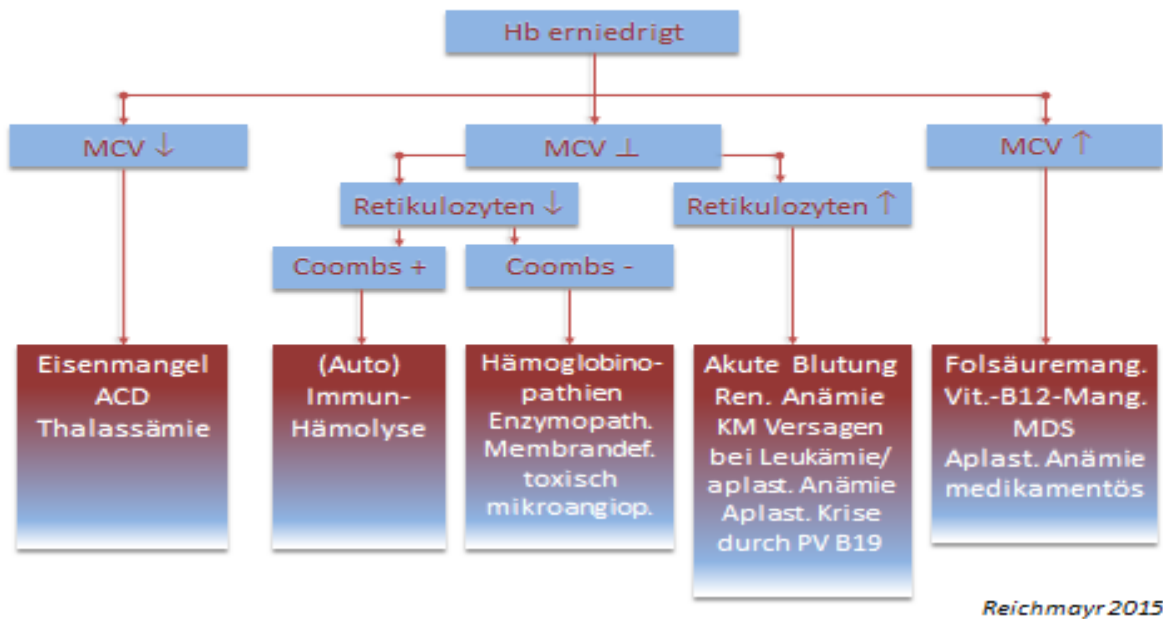
- nach großen Eingriffen (Blutverlust > 500 ml oder Operationsdauer > 2 Stunden) Blutbildkontrollen zumindest bis zum dritten postoperativen Tag
- wenn präoperativ kein Eisenstatus erhoben wurde, kann dies bis 24 Stunden nach dem Eingriff nachgeholt werden (danach steigt Ferritin als Akutphasenprotein an)
- in den ersten 24 Stunden postoperativ wird Eisenmangel definiert durch Ferritin < 100 $\mu\text{g/l}$, MCH < 28 pg, Transferrinsättigung $< 20\%$ oder fehlende Retikulozytenreaktion
- wenn Eisengabe indiziert, dann intravenös in hoher Einzeldosis (oral wirkungslos aufgrund des erhöhten Hcpidinspiegels)

Literatur:

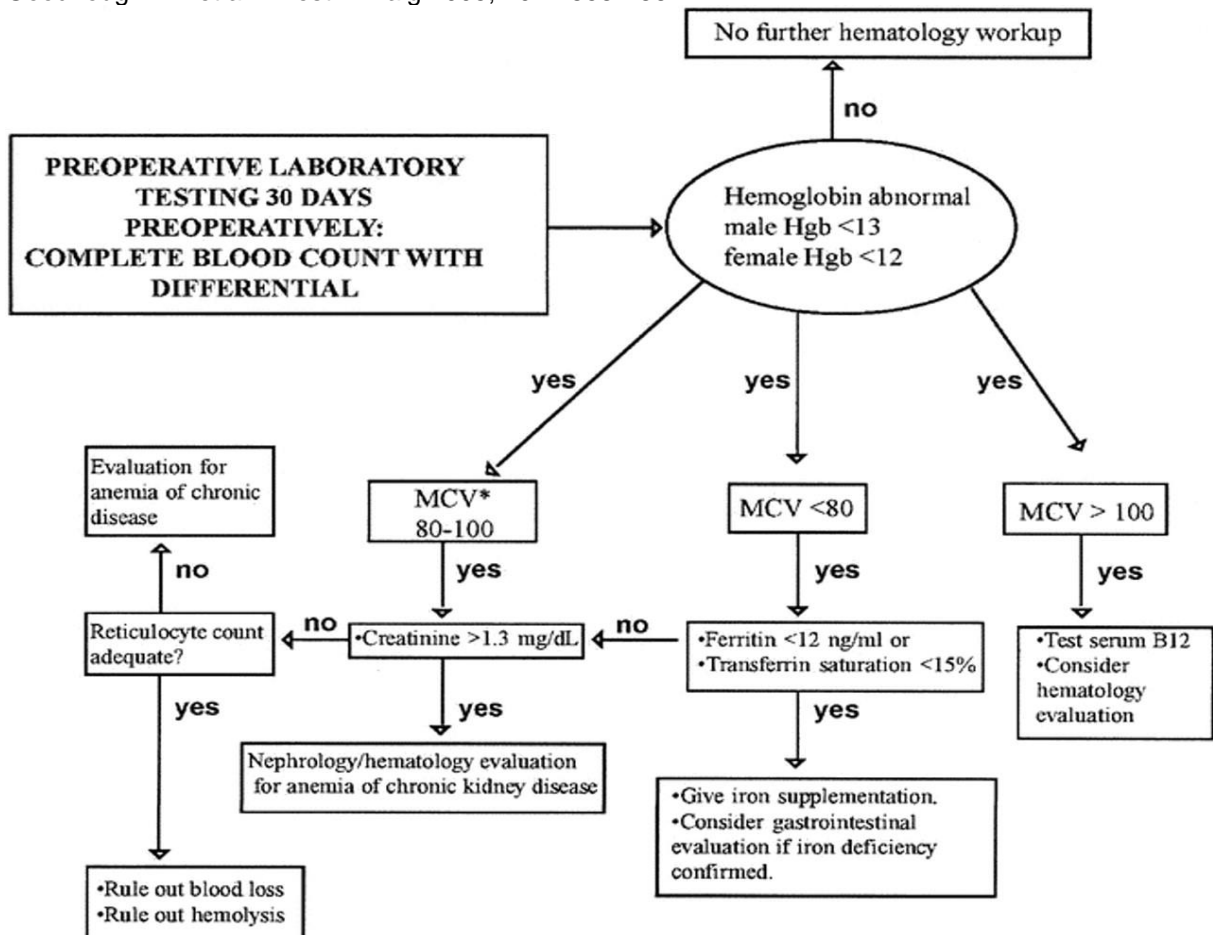
- S3 Leitlinie „Präoperative Anämie“, AWMF Register Nr. 001-0024, Version 1.0 vom 11. 04. 2018
- S1 Leitlinie „Eisenmangelanämie“, AWMF-Register Nr. 025/021, Stand 01/2016
- „International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency“, Munoz et al; Anaesthesia 2017
- „An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures“, M. Munoz et al, Anaesthesia 2018
- „Iron deficiency and iron deficiency anemia“, Huch R., Schaefer R., Pocket Atlas Special, Thieme, Stuttgart 2006
- Pharmainformation Eisensubstitutionstherapie, Jahrgang 33/ Nr. 2
- „Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era“, Busti FL et al; Front Pharmacol (2014) 5:83
- „Algorithmus zur Diagnose von Eisenmangelanämie“, Wiener Medizinische Wochenschrift, Oktober 2016, Vol 166, Issue 13-14, S 402-410
- <http://www.eiseninfo.de/eisenstoffwechsel.htm>
- <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20131021.pdf>

Anhang: Beispiele für einen Anämiediagnostik-Algorithmus
1]

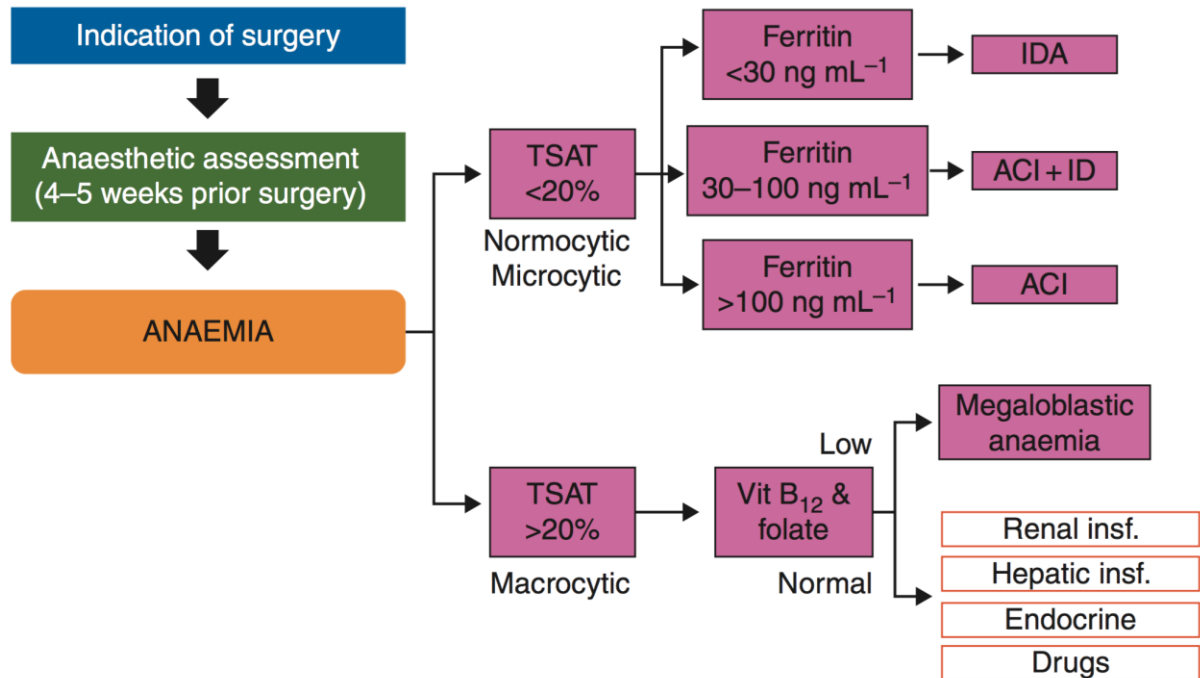
Laborchemische Anämiediagnostik - Algorithmus



2] Clinical care pathway for identification and evaluation of anemia in elective surgical patients
Goodnough L T et al. Anesth Analg 2005; 101:1858-1861



3] Example of an algorithm for anaemia classification in major surgery patients [from „Fit to Fly, overcoming barriers to preoperative hemoglobin optimization in surgical patients“, Munoz et al, BJA, 2015, 115(1): 15–24]



IDA = Iron deficiency Anaemia (Eisenmangelanämie)

ACI = Anaemia of chronic Inflammation (Anämie der chronischen Entzündung)

ID = Iron Deficiency (Eisenmangel)

TSAT = Transferrin Saturation (Transferrinsättigung)