

Ein pragmatischer Ansatz zu Diagnostik und Therapie

# Präoperative Anämie im Zeitalter von Patient Blood Management

Die Prävalenz der Anämie in der Durchschnittsbevölkerung liegt weltweit zwischen 10 und 30%, in Afrika und Indien gar bei bis zu 60%. Im präoperativen Kollektiv sind durchschnittlich 39% der Patienten anämisch (1). Es ist Evidence Based Medicine und mittlerweile allgemein akzeptiert, dass eine Anämie bei Patienten mit vielschichtigen Risiken einhergeht (2): Präoperative Anämie ist ein unabhängiger Prädiktor für erhöhtes Infekt- und TE-Risiko (3), erhöhte Mortalität und verlängerte Hospitalisation (4). Anämie ist somit ein ernstzunehmender und relevanter Risikofaktor für das Heilungsergebnis bzw. den Outcome (5) von Patienten im Rahmen von elektiver Chirurgie und muss therapiert werden.



Dr. med. Anja Merhof Felix  
Zürich



PD Dr. med. Lars Asmis  
Zürich

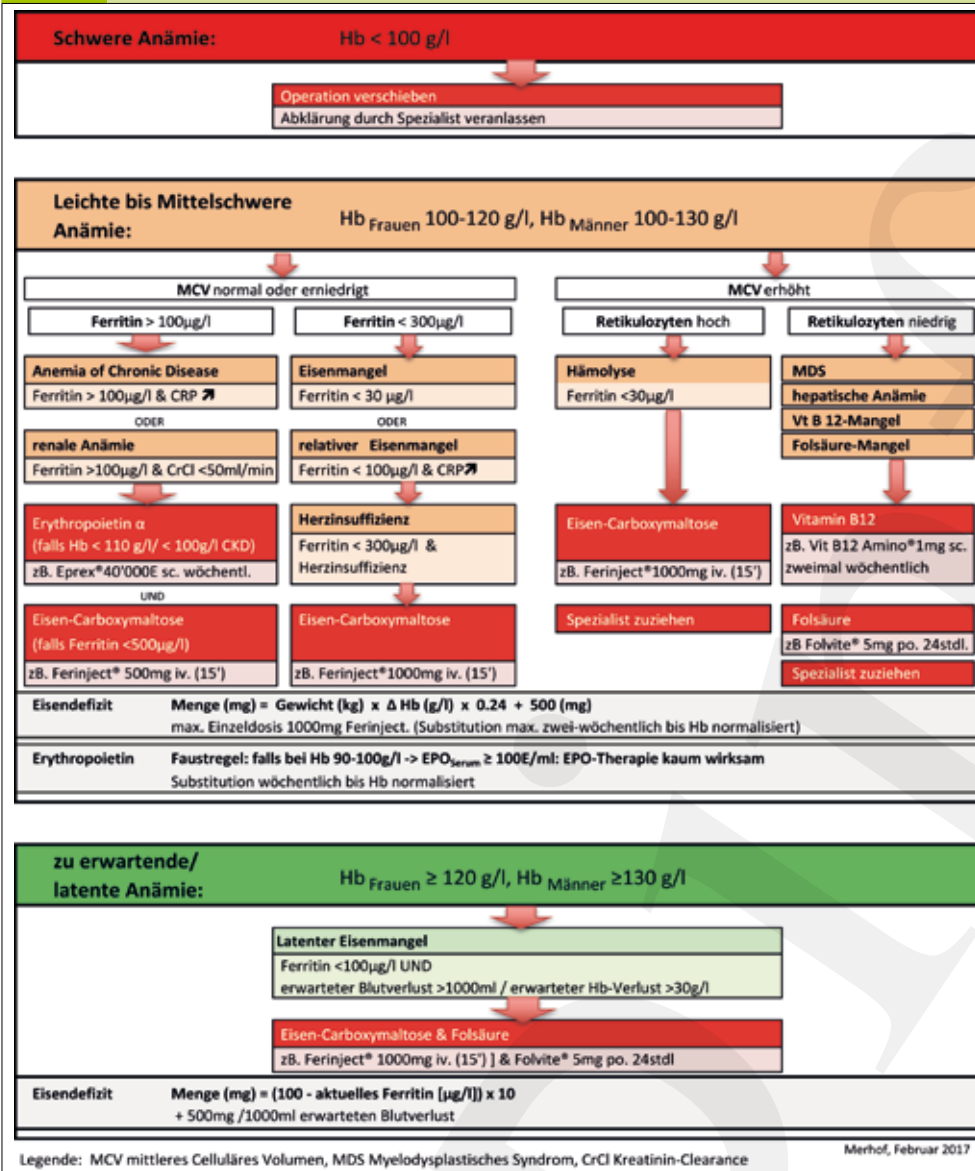
Trotz der eindeutigen Literatur wird das Problem der prä- bzw. perioperativen Anämie heutzutage immer noch sehr oft durch die Verabreichung allogener Bluttransfusionen mit all den damit verbundenen, zusätzlichen, spezifischen und unspezifischen Risiken «erledigt» (6).

Das klinische Konzept Patient Blood Management (PBM) ist die patientenbezogene, interdisziplinäre und evidenzbasierte Antwort als moderner Ansatz einer Anämie-therapie, bei welchem der Fokus weg von der Bluttransfusion hin zur Nutzung von patienteneigenen Ressourcen verschoben wird. PBM baut auf 3 Säulen (Tab. 1)

TAB. 1 Das Konzept «Patient Blood Management». Darstellung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hans Gombotz, Wien

	1. Säule Erythrozytenvolumen	2. Säule Blutverlust	3. Säule Anämie-Toleranz
präoperativ	<p>Optimierung des Erythrozytenvolumens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämieerkennung</li> <li>Identifizieren der Grunderkrankung</li> <li>evtl. Zuziehen von Konsiliarärzten</li> <li>Behandlung der Grunderkrankung</li> <li>Behandlung suboptimaler Eisenspeicher/Anämie bei chron. Erkrankungen</li> <li>Behandlung weiterer Mangelerscheinungen (Folsäure, B12)</li> </ul> <p>Merke: Eine unbehandelte Anämie ist eine Kontraindikation für einen elektiven Eingriff.</p>	<p>Minimierung von Blutung und Blutverlust</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschätzen und Reduzieren des Blutungsrisikos</li> <li>Minimierung des diagnostischen und interventionellen Blutverlusts</li> <li>interdisziplinäre Planung des Eingriffs</li> </ul>	<p>Erhöhung und Ausschöpfung der Anämietoleranz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich des erwarteten Blutverlusts mit dem tolerablen patientenspezifischen Blutverlust</li> <li>Abschätzen der patientenspezifischen Anämietoleranz und Risikofaktoren</li> <li>Optimierung der Anämiereserve</li> <li>Festlegung des restriktiven patientenspezifischen Transfusions triggers</li> </ul>
intraoperativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>zeitliche Planung des Eingriffs entsprechend der präoperativen Optimierung des Erythrozytenvolumens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Blutstillung und exakte chirurgische Technik</li> <li>Einsatz blutsparender chirurgischer Technik (inkl. minimalinvasiv)</li> <li>Einsatz fremdblutsparender Methoden</li> <li>Hämostase und Gerinnungsmanagement</li> <li>Einsatz von Hämostyptika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimierung des Herzzeitvolumens</li> <li>Optimierung der Beatmung</li> <li>strenge Indikationsstellung zur Bluttransfusion (restriktives Transfusionsregime)</li> </ul>
postoperativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimulation der Erythropoese durch Eisengabe und/oder EPO</li> <li>Berücksichtigung von Anämiebegünstigenden Medikamenteninteraktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>genaue Überwachung von Blutungen und Vermeidung von Nachblutungen</li> <li>Hämostase/Gerinnungsmanagement</li> <li>rasche Wiedererwärmung und Aufrechterhaltung der Normothermie (außer bei indizierter Hypothermie)</li> <li>Minimierung des diagnostischen und interventionellen Blutverlusts</li> <li>autologe Blutrückgewinnung</li> <li>Prophylaxe der oberen gastrointestinalen Blutung</li> <li>Vermeidung und zeitnahe Behandlung von Infektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimierung der Anämiereserve</li> <li>Maximierung der O<sub>2</sub>-Versorgung</li> <li>Reduktion des O<sub>2</sub>-Bedarfs</li> <li>Vermeidung und zeitnahe Behandlung von Infektionen</li> <li>strenge Indikationsstellung zur Bluttransfusion (restriktives Transfusionsregime)</li> </ul>
	Re-Evaluierung		

TAB. 2.1 Perioperativer Anämie-Algorithmus



auf, wobei sich vor allem die erste Säule mit der Optimierung des Erythrozytenvolumens im prä- und perioperativen Setting beschäftigt. Dabei geht es um die Feststellung der Anämie als Symptom, die Diagnose der Grunderkrankung und soweit möglich um deren Therapie. Eine unbehandelte Anämie gilt heutzutage als Kontraindikation für einen elektiven operativen Eingriff.

**Algorithmus**

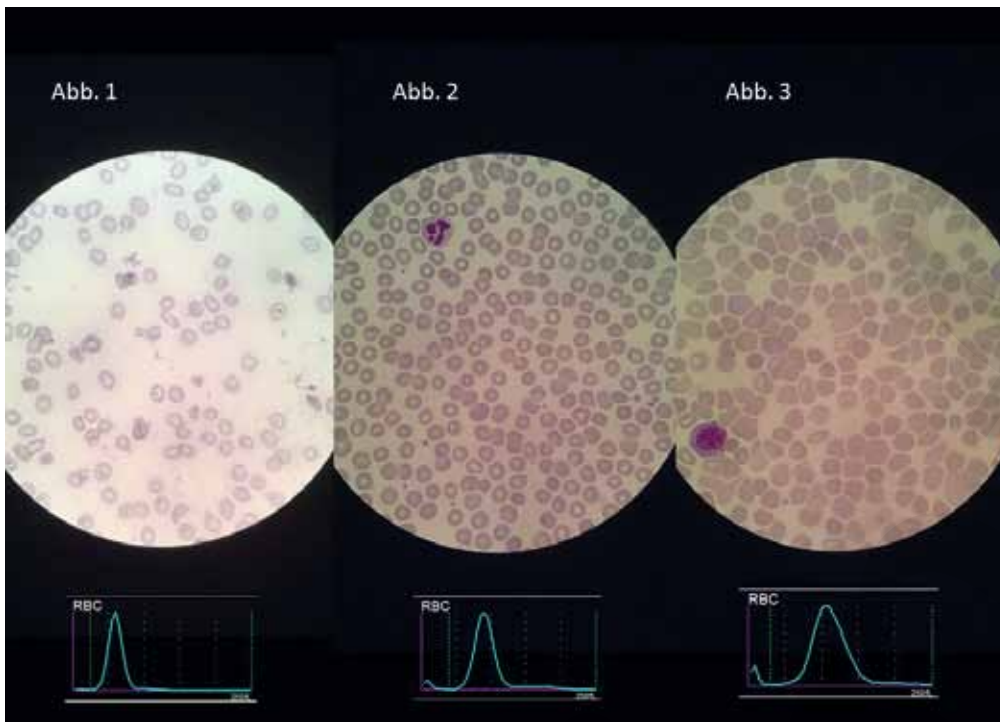
Ein Algorithmus ist in dieser Situation enorm hilfreich, denn er kann die standortspezifischen Merkmale des behandelnden Arztes berücksichtigen wie bspw. Erreichbarkeit von Spezialisten und Verfügbarkeit von ergänzenden Laboruntersuchungen. Mit einem Abklärungs- und Therapiealgorithmus (Tab. 2) können in einem Standardkollektiv die Mehrheit der präoperativen Anämien diagnostiziert, eingeordnet und therapiert werden. Als Konsequenz davon erscheinen die Patienten pünktlich und optimal vorbereitet zur geplanten OP. Die grösste Herausforderung ist und bleibt der Spagat zwischen medizinischer Korrektheit einerseits und Prägnanz oder Einfachheit andererseits.

Infektiöse, gastrointestinale und renale Ursachen spielen weltweit eine untergeordnete Rolle, während der Eisenmangel bei rund 65% des untersuchten Kollektivs Verursacher der Anämie ist. Frauen und Männer sind gleichermassen betroffen (7).

Mit zunehmendem Alter nehmen gastrointestinale und renale Anämieformen (8) zu und der betreuende Arzt ist oftmals mit Mischformen konfrontiert, deren Diagnosestellung höhere Anforderungen stellt. Aber auch diese Anämien sind zu einem substantiellen Teil mit einem Eisenmangel vergesellschaftet, der im hohen Alter die häufigste Ursache bleibt (7). Im präoperativen Kontext tritt Eisenmangel auch durch eine eingeschränkte Eisenverwertung im Rahmen von entzündlichen Syndromen oder malignen Erkrankungen auf.

TAB. 2.2 Übersicht über die Anämie-Therapeutika

Medikament	Indikationen	Evidenz	Risiken	Kosten
<b>Erythropoietin</b> z.B. Eprex® sc.	nach Dx und Bewertung der Mangelanämie bei Hb < 120 g/l Onkochirurgie/ Onkologie ≤ 110g/l CKD (FDA Box-Warning 2011) ≤ 100g/l * Anwendung nur in Komb. mit perioperativer TE-Prophylaxe * bei onkologischen Pat: individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzung	Evidenz 2A	* KI: Thromboembolie in letzten 6 Mo * Epilepsie in PA * Hämophilien (pos Lupusantikoag.) * Thrombo-Embolische Komplikationen * Tumorprogression * unkontrollierte Hypertonie	480 CHF/ 40'000E Codierung: sympt. Anämie
<b>Eisen-Carboxymaltose</b> iv-Th: z.B. Ferinject® (13)	nachgewiesener Eisenmangel * wenn die enterale Th kontraindiziert, nicht durchführbar oder wirkungslos * perioperativ kurzfristig (Orthopädie) * Herzchirurgie (Colorectale Chirurgie kein Nutzen)	Evidenz 1A Evidenz 2B noch unklar	* Eisenüberladung * Infektsituation * Anaphylaxie (0.11%; Überwachung) * erstes SS-Trimenon * Bradykardie, BD-Anstieg, Nausea/Erbrechen * Arthralgie-Myalgie-Syndrom (2-4d nach Inj.) * Brust-/Abdominal-/ Kopfschmerz	338 CHF/g
<b>Vit B12</b> z.B. Benexol B12® po. z.B. VITAMIN B12 Amino® im.	nachgewiesener Vit B12-Mangel * erhöhter Bedarf, verminderte Zufuhr (Alkoholismus, Beriberi) * perniziöse Anämie, Vit B 12-Mangel nach Magen- oder Dünndarmresektion (IF-Mangel)		* Überempfindlichkeit * Leber'sche Opticus-Atrophie * Demaskierung eines Folsäure-Mangels	ca. 2 CHF/mg
<b>Folsäure</b> z.B. Acidum Follicum® po.	Folsäure-Mangel * Fehlernährung, intestinale Erkrankung, * Arzneimittel-Interaktion, Schwangerschaft * hämolytische Anämie		* Überempfindlichkeit * Erregung, Schlafstörung * Epileptische Erkrankungen	ca. 2 CHF/5mg



**Abb. 1–3: Immersionsmikroskopie, Vergrößerung 100x, Bilder: H. Wohlhoff, Unilabs Schweiz. Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), Hämoglobin (Hb) und mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH)**

- 1.: Schwere Eisenmangelanämie mit einem mikrozytären, hypochromen Bild (Hb 47 g/l [120–154], MCV 61 fl [80–99], MCH 21 pg [27–34])
- 2.: Normales Blutbild (Hb 151 g/l, MCV 89 fl, MCH 30pg)
- 3.: Polyglobulie mit Makrozytose (Hb 189 g/l, MCV 113.7 fl)

In Anlehnung an die Definition der Anämie durch die WHO definieren wir in unserem Algorithmus 3 Schweregrade:

- die schwere Anämie (Hb < 100g/l)
- die leichte bis mittelschwere Anämie (Hb 100–120 bzw. 130 g/l)
- die latente oder zu erwartende Anämie (Hb > 120 bzw. 130 g/l)

### Schwere Anämie

Bei einer schweren Anämie < 100g/l sollte die geplante Operation verschoben und der Patient von einem Spezialisten abgeklärt werden.

### Leichte bis mittelschwere Anämie

Die leichte bis mittelschwere Anämie definiert sich gemäss WHO bei Frauen durch den Hb-Wert von 100 bis 120 g/l und bei Männern von 100 bis 130 g/l.

Bei dieser Anämie orientieren wir uns primär am mittleren zellulären Volumen (MCV). Bei normalem oder erniedrigtem MCV liegt in den meisten Fällen ein manifester oder versteckter Eisenmangel vor (Abb. 1). Bei Ferritin über 100 µg/l mit erhöhtem CRP im Sinne einer «Anemia of chronic disease» oder mit eingeschränkter Nierenfunktion im Sinne einer «renalen Anämie» empfehlen wir eine Kombinationstherapie von Erythropoietin (Epo) und Eisen in der im Algorithmus angegebenen Dosierung. Die ideale Frequenz und Dosierung einer Epo-Therapie ist nicht etabliert. Drei Tage nach einer ersten Dosis steigen die Retikulozyten an, nach 7 Tagen wird die Blutmenge eines, resp. nach 28 Tagen von 5 EC-Konzentraten generiert.

Bei einem Ferritinwert unter 30 µg/l bzw. einem Wert unter 100 µg/l in Kombination mit Entzündungszeichen empfehlen wir im Sinne eines absoluten bzw. relativen Eisenmangels die isolierte Substitution von Eisen.

Bei den makrozytären Anämien (Abb. 3) geben die Retikulozyten Aufschluss darüber, ob es sich um eine hyper- oder hyporegenerative Anämieform handelt. Hyporegenerative Anämien sind meist mangelbedingt (Eisen, Folsäure, Vitamin B 12). Seltener weisen sie

auf eine Knochenmarkinsuffizienz hin. Hyperregenerative Anämien treten bei gesteigerter (Hämolyse) und/oder gestörter Produktion (myeloproliferative Neoplasien, Thalassämien) auf.

Wir empfehlen, dass die Abklärung und Substitution eines «einfachen» Eisenmangels durch die Haus- und zuweisenden ÄrztInnen erfolgt. Bei komplexeren Anämieformen und Behandlungskonzepten kann der Beizug einer/s HämatologIn zielführend sein.

Die Eisentherapie kann grundsätzlich bei gegebener gastrointestinaler Verträglichkeit und genügend Vorlaufzeit enteral erfolgen. Dennoch zeigen Daten in der Literatur, dass die parenterale Eisen-substitution mit höherer Compliance einhergeht und zu einem früheren und ausgeprägteren Hämoglobinanstieg führt (9–14).

Ebenso wird in der Literatur die Rolle des Hepcidin als Schlüsselstelle der systemischen Eisenregulation bzw. Eisenabsorption diskutiert: Einerseits führt Eisengabe zu einem Anstieg des Hepcidins, was eine Verminderung der Eisenaufnahme im Darm und aus den körpereigenen Eisenreserven bewirkt. Andererseits verläuft der Plasma-Hepcidin Spiegel nach einem zirkadianen Rhythmus mit einem Anstieg im Verlaufe des Tages.

Daraus ergibt sich die effizienteste Resorption und somit grösste mögliche Verringerung der gastrointestinalen Nebenwirkungen durch die morgendliche Gabe des Eisenpräparats in einer Dosis von mindestens 60 mg und einem Intervall von mind. 48 h (15).

Die Verträglichkeit von parenteral appliziertem Eisen entspricht etwa derjenigen einer enteralen Therapie ohne die weitverbreiteten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Gefürchtete Überempfindlichkeitsreaktionen mit darunter auch anaphylaktischen Reaktionen treten unvorhersehbar und bei Ferinject® gemäss Kompendium mit einer Häufigkeit von 0.1 bis 1% auf. Eine adäquate Überwachung der Patienten ist daher zwingend.

Bei der Anämie in der Schwangerschaft gilt es zu bedenken, dass die orale Eisensubstitution in diesem Kontext oft insuffizient ist. Nationale und internationale Publikationen bzw. Guidelines empfehlen die intravenöse Eisentherapie im 2. und 3. Trimenon (16–18).

Die Gabe von Erythropoietin im präoperativen Setting wird von den Fachgesellschaften NATA, ESA, STS und ASA mit der Evidenz 2A empfohlen. Bei der Diskussion um die Risiken und Nebenwirkungen von Erythropoietin stehen aktuell 3 Themenkreise im Fokus:

- ▶ Das erhöhte Risiko thromboembolischer Komplikationen wird in der Literatur immer mehr akzeptiert und von den Fachgesellschaften mit der Empfehlung zur konsequenten TE-Prophylaxe beantwortet (19–23).
- ▶ Die Datenlage zum Einfluss von Epo auf die Tumorprogression ist noch nicht vollends schlüssig. Bohlius hat 2009 in einem Review mit Einschluss von über 14 000 Patienten einen negativen Einfluss von Epo auf die Tumorprogression nachweisen können (24). Die ESA empfiehlt deshalb eine individuelle Risikoeinschätzung jedes einzelnen Patienten und beschränkt die Anwendung auf Anämien mit einem Hb < 110g/l und einem sofortigen Sistieren der Therapie bei Hb-Anstieg auf Werte über 120 bzw. 130 g/l.
- ▶ Die Anwendung von Epo bei chronischer Niereninsuffizienz ist wegen erhöhter Mortalität, schweren kardiovaskulären Komplikationen und erhöhtem Risiko für Stroke auf die schwere Anämie beschränkt (25,26).

Aufgrund dieser noch nicht bis in alle Details geklärten Risiken ist die Kassenpflicht dieses Medikamentes aktuell noch beschränkt auf das orthopädische Setting, wobei nur Patienten mit

- ▶ präoperativer symptomatischer Anämie oder
- ▶ mittelschwerer Anämie (Hb 100–130 g/l) und erwarteten Blutverlust von 900–1800 ml, bei denen blutgewinnende Massnahmen nicht verfügbar, unzureichend oder kontraindiziert sind von einer Vergütung profitieren.

### Zu erwartende/latente Anämie

Die dritte Gruppe von Patienten mit normalem Hämoglobin bei grenzwertigem Ferritin von < 100ug/l, bei denen ein Blutverlust von mehr als 1000 ml oder ein Hb-Abfall von mehr als 30 g/l zu erwarten ist, sollte praeemptiv mit 1000 mg Fe und aus pragmatischen Gründen zusammen mit 5mg Folsäure therapiert werden.

### Faktor Zeit

Dieser Algorithmus richtet sich an Patienten vor elektiver, grösserer Chirurgie. Selbstverständlich kann er aber nur erfolgreich angewendet werden, wenn die Patienten präoperativ auch rechtzeitig erfasst und einer Abklärung zugeführt werden. Wir empfehlen deshalb eine erste Diagnostik und entsprechende Therapieeinleitung direkt nach Indikationsstellung zur OP, idealerweise mindestens 28 Tage vor Operationstermin.

Bei fehlender Vorbereitungszeit belegen nun erste Daten, dass eine parenterale Eisentherapie sogar kurz vor oder direkt nach der Operation eine pragmatische Lösung ist, bei der die postoperative Infektrate und Fremdblut-Transfusionen vermindert werden und ein früherer und dauerhafterer Hb-Anstieg beobachtet werden kann als beim Spontanverlauf (27, 28).

### Ausblick

Daten zur Verbesserung des Outcomes von Patienten im elektiven chirurgischen Setting hinsichtlich Mortalität, Infektionen und Fremdbluttransfusionen sind mittlerweile auch prospektiv, randomisiert bestätigt (29). Nach anfänglichen Zweifeln (30) belegen nun neuere Daten, dass auch beim Patientenkollektiv mit kolorektalem Karzinom eine präoperative Anämie-Therapie eine

Verbesserung des Outcomes bewirkt (31). Auch die Korrektur der Anämie mit Eisen (und gegebenenfalls Erythropoietin) im Rahmen einer Herzinsuffizienz und Aortenstenose führt zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion, zum Rückgang des BNP und zur Reduktion der Mortalität – mit und ohne chirurgischen Eingriff (32). Fragen zur Bedeutung der Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie und zur postoperativen Eisensubstitution werden weitere Studien hoffentlich bald beantworten.

Die Therapie der Anämie ohne Fremdbluttransfusion im Vorfeld eines elektiven chirurgischen Eingriffs ist fester Bestandteil eines modernen Patient Blood Managements, ist wissenschaftlich «state of the art», verbessert die Patienten-Sicherheit und unterstützt den Heilungsverlauf positiv (33).

#### Dr. med. Anja Merhof Felix

Leiterin Patient Blood Management  
Klinik Hirslanden  
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich  
anja.merhof@hirslanden.ch

#### PD Dr. med. Lars Asmis

Leiter Hämatologie Deutschschweiz  
Unilabs Zürich  
Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase, Zürich  
Hufgasse 17, 8008 Zürich  
lars.asmis@hin.ch

Die Autoren danken Prof. Hans Gombotz für die unbürokratische und freundliche Überlassung seiner Darstellung des Patient Blood Management-Konzeptes und Herrn Hardwin Wohlhoff, Unilabs Horgen für das illustrative, hämatologische Bildmaterial.

✚ **Interessenskonflikt:** Die Autoren erklären, dass sie weder finanzielle Verbindungen mit einer Firma besitzen, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt noch mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt.

#### Take-Home Message

- ◆ Präoperative Anämie ist ein unabhängiger Prädiktor für erhöhtes Infekt- und TE-Risiko und erhöhte Mortalität. Allogene Bluttransfusionen ihrerseits tragen weiter mit unspezifischen und spezifischen Risiken zur Verschlechterung des Outcomes bei
- ◆ Algorithmusbasiertes Vorgehen bei Anämie ist hilfreich:
  - Anhand von MCV und Retikulozyten lassen sich die leichten bis mittelschweren Anämien im perioperativen Setting klassifizieren und therapieren
  - Schwere Anämien sollten durch einen Experten beurteilt und betreut werden
  - Bei erwartet hohem Blutverlust im Rahmen grösserer Chirurgie kann der Eisenbedarf abgeschätzt und präoperativ bereits substituiert werden
- ◆ Eine schwere Anämie gilt nach heutiger Datenlage als Kontraindikation für einen elektiven operativen Eingriff

**Literatur:**

1. Fowler AJ, et al: Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery, *Br J Surg* 2015; 102(11): 1314-24
2. Shander A, et al: Iron deficiency anemia – bridging the knowledge and practice gap, *Transfus Med Rev* 2014; 28:156-66
3. Musallam KM, et al: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study, *Lancet* 2011; 378 (9800):1396-407
4. Baron DM, et al: Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients, *Br J Anaesth* 2014;113(3):416-23
5. Karkouti k, et al: Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study, *Circulation* 2008; 117(4):478-84
6. Lasocki S, et al.: PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study, *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32(3):160-7
7. Kassebaum NJ, GBD 2013 Anemia Collaborators: The Global Burden of Anemia, *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(2):247-308
8. Clevenger B, et al: Pre-operative anaemia, *Anesthesia* 2015; 70 (suppl 1): 20-8
9. Ng O, et al: Iron therapy for pre-operative anaemia, *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:CD011588
10. Pattakos G, et al: Outcome of patients who refuse transfusion after cardiac surgery: a natural experiment with severe blood conservation, *Arch Intern Med* 2012; 172(15): 1154-60
11. Murphy MF, et al: Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement, *Vox Sang* 2011.; 100(1): 46-59
12. Nat Kidney Foundation KDOQI: Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults, *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl3): 16-85
13. Gupta A, et al: Pathogenesis of anaphylactoid reactions to intravenous iron, *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2): 360-1
14. Elhenawy AM, et al.: Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: study protocol for systematic review and meta-analysis, *Syst Rev* 2015; 4: 29
15. Moretti D, et al: Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women, *Blood* 2015; 126 (17): 1981-9
16. Khalafallah AA, et al: Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy, *BMJ Open* 2012; 2(5): pii000998
17. Pavord S, et al: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy, *Br J Haematol*. 2012; 215(5): 588-600
18. Christoph P, et al: *J Perinat Med* 2012; 40(5): 469-74
19. Kumar A, et al: Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it, *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (Suppl 4): 112-8
20. Stowell CP, et al: An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis, *Spine* 2009; 34(23): 2479-85
21. LippiG, et al: Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents, *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(5): 537-49
22. Goodnough LT, et al: Detection, evaluation, an management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines, *Br J Anaesth* 2011; 106(1): 13-22
23. Kozek-Langenecker SA, et al: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology, *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30(6): 270-382
24. Bohlius J, et al: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet* 2009; 373(9674): 1532-42
25. Saran R, et al.: Establishing a national chronic kidney disease surveillance system for the United States, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(1): 152-61
2. Cody JD, et al: Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis, *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD 003266
27. Khalafallah AA, et al: Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomized controlled trial, *Lancet Haematol* 2016; 3(9): e415-25
28. Munoz M, et al: Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients, *Transfusion* 2014; 54(2): 289-99
29. Froessler B, et al: The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial, *Ann Surg* 2016; 264(1): 41-6
30. Hallet J, et al: The impact of perioperative iron on the use of red blood cell transfusions in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis, *Transfus Med Rev*. 2014; 28(4): 205-11
31. Calleja JL, et al: Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia, *Int J Colorectal Dis* 2016; 31(3): 543-51
32. Gomez M, et al: Effect of correction of anemia on echocardiographic and clinical parameters in patients with aortic stenosis involving a three-cuspid aortic valve and normal left ventricular ejection fraction, *Am J Cardiol* 2015; 116(2):270-4
33. Choorapikayil S, et al: Patient blood management: is it worth to be employed?, *Curr Opin Anesthesiol*.2016, 29(2):186-91
34. Pratt JJ, et al: Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review, *Eur J\_Haematol* 2016; 96(6): 618-28