



Leena Vikatmaa

LT, erikoislääkäri
Hyks, ATEK, Meilahden sairaalan
leikkausosasto
leena.vikatmaa[a]hus.fi

Preoperatiivisen anemian vaikutus leikkauksesta selviytymiseen

Leikkausta edeltävä anemia heikentää itsenäisenä riskitekijänä selviytymistä kaikissa potilasryhmissä. Varhainen anemian syyn tunnistaminen ja hoito on keskeistä.

Anemia on yleisintä ikääntyneessä väestössä: WHO:n määritelmän mukaisen (naisilla hemoglobiinipitoisuus (Hb) <120 g/l ja miehillä <130 g/l) anemian esiintyvyys on yli 65-vuotiailla miehillä 11 % ja naisilla 10,2 % (1). Väestötasolla anemia heikentää selviytymistä, ikä- ja sukupuolivakioidussa aineistossa aneemisten henkilöiden elinikäennuste on muita lyhyempi (2). Kroonisen anemian tavallisin syy on raudanpuute. Muita anemiaa aiheuttavia sairauksia ovat krooniset inflammatoriset sairaudet sekä munuaisten vajaatoiminta. Väestön vanhenemisen myötä myös leikkauspotilaiden keski-ikä on entistä korkeampi ja vaikuttaa lisääntyvän sairastavuuden myötä potilaiden ennusteeseen. Suuressa kanadalaisessa lähes 8000 potilaan tutkimuksessa ei-sydänkirurgiseen leikkaukseen tulleista potilaista noin 39 % oli em. määritelmän mukaan aneemisia (3). Suomessa kansallisessa Verivalmisteiden Optimaalinen Käyttö (VOK) -aineistossa 3271 lonkan elektiiviseen tekonivelleikkaukseen tulleen potilaan keski-ikä oli 66 vuotta ja tulovaiheen Hb keskimäärin 116 g/l (vaihteluväli 61–170 g/l) (4). Tutkimuksessa potilaan ikä, ASA-luokka, naissukupuoli ja luonnollisesti myös leikkausta edeltävä anemia lisäsivät merkittävästi perioperatiivisen verensiirron tarvetta.

Verensiirroista kieltäytyvillä leikkauspotilaila kuolleisuuden on todettu olevan käänteisesti riippuvainen leikkausta edeltävästä hemoglobiinipitoisuudesta: preoperatiivisen Hb:n ollessa

>100 g/l oli kuolleisuus 7,1 % ja nousi 61,5 %:iin Hb:n laskiessa alle 60 g/l. Kaikki potilaat, joilla preoperatiivinen Hb oli >80 g/l ja leikkausvuoto alle 500 ml selviytyivät leikkauksesta (5). Muiden muassa tähän retrospektiiviseen tutkimukseen ja kliiniseen kokemukseen perustui pitkään punasolusiirtojen käyttöaiheena ollut 100/30-sääntö; punasolusiirtoa pidettiin myös preoperatiivisesti aiheellisena, mikäli Hb oli alle 100 g/dl tai hematokriitti 30 %. Preoperatiivisen anemian ennustetta heikentävä vaikutus on sittemmin vahvistunut useissa tutkimuksissa kaikilla potilasryhmillä. Hoidossa on keskeistä anemian aikainen havaitseminen ja syyn selvittely, raudanpuuteanemian hoito ja tarvittaessa myös erytropoietiini. Leikkausta edeltävän anemian hoitoa käsitellään myös tuoreessa eurooppalaisessa perioperatiivisen verensiirtohoidon konsensusdokumentissa (6).

Preoperatiivinen anemia ja sydänkirurgia

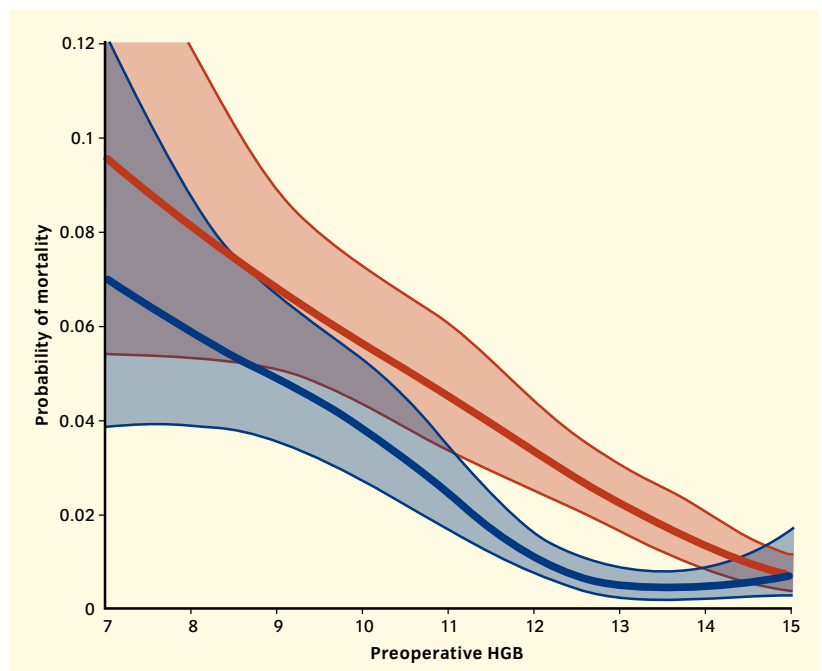
Hemoglobiinipitoisuuden ja sen myötä veren hapenkuljetuskapasiteetin pienentyessä sydän pyrkii turvaamaan riittävän hapenkuljetuksen elimistölle lisäämällä syketaajuutta ja iskuvoimaa. Sydämen työmäärän lisääntyessä se lisää omaa hapensaantiaan tehostamalla sepelvaltimoiden verenvirtausta niiden laajenemisen avulla. Sydänlihas sietää akuuttia normovolemista anemiaa pitkään, mutta verenvirtauksen siirtyessä endokardiumista epikardiumiin Hb-tasolla 30–50 g/l subendokardiaalinen sydänlihas kärsii hapenpuutteesta (7).

Hemoglobiinipitoisuuden edelleen laskiessa sydänlihaksen tuottaa laktaattia ja sen toimintakyky heikkenee. Sepelvaltimotautia sairastava potilas on erityisen haavoittuvainen anemialle; virtausta rajoittava vaikea sepelvaltimoiden stenoosi heikentää merkittävästi anemian kompensatiomahdollisuuksia, ja leikkaukseen liittyvä kuolleisuus lisääntyy jo preoperatiivisen hemoglobiinipitoisuuden laskiessa alle 100 g/l:n (8). Iäkkäillä sydäninfarktipotilailla anemia heikentää selviytymistä. Punasolusiirtojen on todettu parantavan näiden potilaiden ennustetta vielä kun siirron triggerinä on ollut hematokriittiarvo 33 % (9).

Sydänkirurgisilla potilailla preoperatiivisen anemian ennustetta heikentävästä vaikutuksesta on vahva näyttö. Sydänkirurgisilla potilailla tehdyssä kansainvälisessä prospektiivisessä Multicenter Study of Perioperative Ischemia -tutkimuksessa suuremman leikkausriskin (EuroSCORE 4 tai enemmän) omaavilla potilailla jo preoperatiivinen Hb 110 g/l ennusti itsenäisenä riskitekijänä munuais- ja keskushermostokomplikaatioita, mutta sydänkomplikaatiot lisääntyivät perussairauksien ja anemian yhteisvaikutuksesta (10). Sydänleikkaukseen liittyvän akuutin anemian toleranssi ja preoperatiivinen Hb ovat 10 179 potilaan retrospektiivisen tutkimuksen perusteella käänteisesti verrannollisia; kokonais selviytyminen (sairaakuolema, aivohalvaus tai akuutti munuaisten vajaatoiminta) heikkeni merkittävästi Hb:n laskiessa toimenpiteen yhteydessä 50 % preoperatiivisesta pitoisuudesta (OR 1,53, 95 % CI 1,12-2,08) (11).

Preoperatiivinen anemia ja selviytyminen ei-sydänkirurgisella potilaalla

Leikkausta edeltävän anemian vaikutuksesta potilaan selviytymiseen on tehty useita tutkimuksia, joista uusimpien perusteella voidaan todeta sen lisäävän kuolleisuutta ja sairastavuutta kaikissa potilasryhmissä ja toimenpiteissä. Kuvassa 1 >>



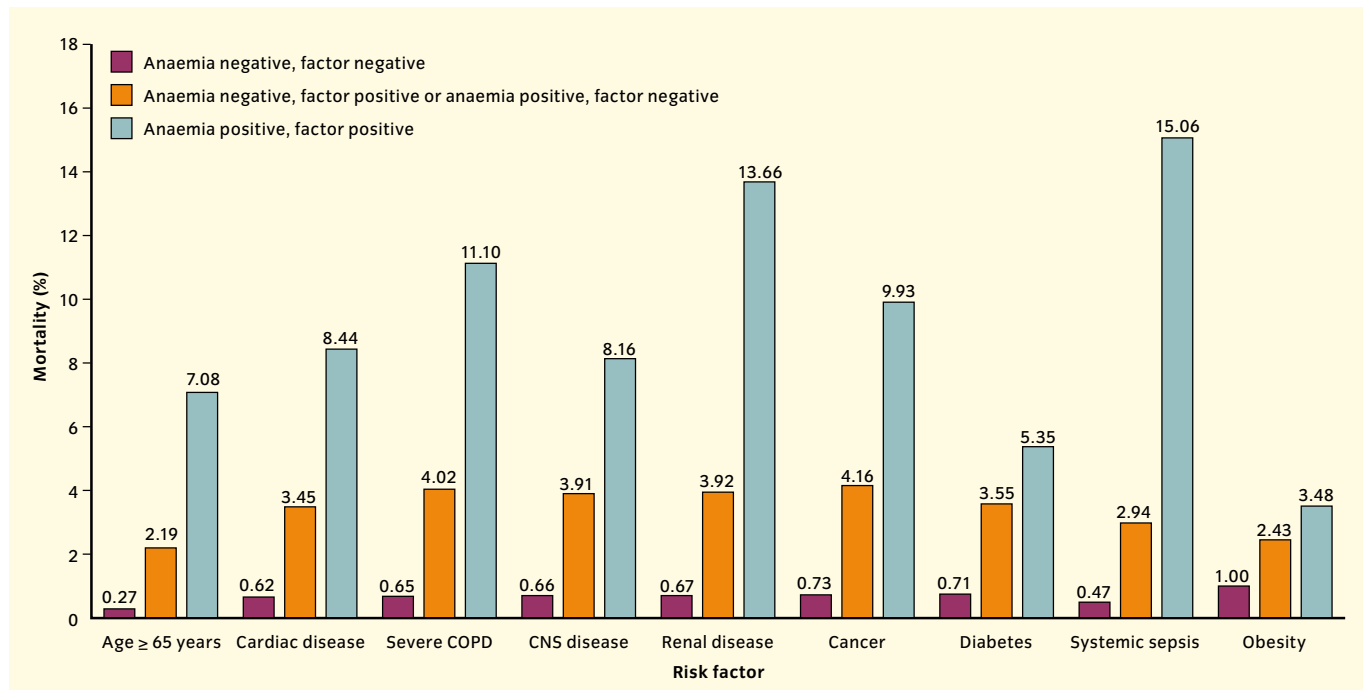
Kuva 1. Preoperatiivisen hemoglobiinipitoisuuden ja 90 vuorokauden kuolleisuuden suhde miehillä ja naisilla (95 % luottamusväli näkyy varjostettuina alueina). X-akselilla preoperatiivinen Hb (g/dl) ja y-akselilla kuolleisuus (3).

Tutkimuksia anemisen potilaan Hb:n korjauksen vaikutuksesta selviytymiseen ei kirjallisuudesta löydy.

nähdään preoperatiivisen anemian 90 vuorokauden kuolleisuutta lisäävä vaikutus elektiivisillä ei-sydänkirurgisilla potilailla. Kuolleisuus lähtee nousuun molemmilla sukupuolilla jo WHO:n määritelmän mukaisessa anemiassa (3). Sydänlihasiskemian lisäksi perioperatiivisen anemian on todettu lisäävän keskushermostokomplikaatioiden, hengitysvajauksen, akuutin munuaisten vajaatoiminnan, tromboosin, postoperatiivisen deliriumin ja haavainfektioiden riskiä. Aneemiset potilaat päätyvät myös useammin uusintaleikkauksiin (10, 12). Tutkimusten ongelmat ovat kuitenkin moninaisia: anemian määritelmä vaihtelee, potilasmateriaalit ovat kirjavia, toimenpiteitä ei määritelty ja niiden suorituksessa on suurta sairaaloiden välistä variaatiota, liitännäissairauksien, verensiirtojen ja muiden sekoittavien tekijöiden vaikutusta ei ole otettu huomioon, ja lisäksi akuuttia ja kroonista anemiaa potevia potilaita ei ole käsitelty erikseen. Erityisesti preoperatiivinen krooninen anemia ei yleensä ole yksittäinen poikkeava laboratorioarvo, vaan kuvastaa aikaisessa vaiheessa potilaan sairastavuutta ja yleistilaa. Perussairaudet heikentävät

potilaan toleranssia anemialle, jolloin selviytyminen kirurgisesta toimenpiteestä heikkenee. Siten preoperatiivinen anemia *per se* näyttää kuitenkin olevan melko heikko itsenäinen selviytymisen ennustaja.

Uusimmassa, noin puolen miljoonan elektiivisen leikkauspotilaan kanadalaisessa rekisteritutkimuksessa 145 218 anemisen potilaan 30 vuorokauden kuolleisuuden OR ei-aneemisiin verrattuna oli 4,69 (95 % CI 4,01-5,49). Tutkimuksessa pyrittiin tilastollisen mallintamisen avulla hallitsemaan sekoittavia tekijöitä ja kausaliitteja; aneemisten potilaiden propensity matched-pareihin verrattaessa sekoittavien tekijöiden kontrolloinnin jälkeen preoperatiivinen anemia vaikuttikin vain vähän 30 vuorokauden kuolleisuuteen (OR 1,24, 95 % CI 1,10-1,40) (12). Aiemmin samasta rekisterimateriaalista raskailla kirurgisilla potilailla tehdyssä työssä taas jo lieväkin leikkausta edeltävä anemia lisäsi 30 vuorokauden mortaliteetin ja morbiditeetin riskiä 40 % ja 35 %:lla. Tutkijat laskivat, että tässä suuressa materiaalissa preoperatiivinen anemia aiheutti noin 500 lisäkuolemaa raskaan elektiivisen kirurgian jälkeen (13). Leikkauspotilaan iän, perussairauksien ja anemian yhteisvaikutus näkyy tässä tutkimuksessa hyvin kuvassa 2.



Kuva 2. 30 vuorokauden kuolleisuuden suhde ikään ja riskitekijöihin 227 425 potilaan raskaissa kirurgisissa toimenpiteissä (13).

Raskaampaa ortopedistä ja vatsaelin- ja verisuonikirurgiaa sisältävässä >65-vuotiaiden veteraanipotilaiden materiaalissa 30 vuorokauden kuolleisuus lisääntyi 1,6 %:lla jokaista hematokriitin normaaliarvon (39-54 %) prosenttiyksikköpoikkeamaa kohti (14). Paitsi kuolleisuus, myös sydänkomplikaatiot lisääntyivät merkittävästi. Alaryhmäanalyyseissä >75-vuotiailla prosenttiyksikön poikkeamat normaalihematokriitistä johtivat 1,9 % kuolleisuuden kasvuun. Tutkijat perustelivat tulosta ikääntyneiden potilaiden pienentyneellä sydämen kompensoitumisella ja vähäisen fyysisen aktiviteetin vuoksi havaitsematta jääneellä oireettomalla sepelvaltimotaudilla. Verisuonikirurgisilla potilailla korkeamman iän, lisääntyneen sairastavuuden ja yleistyneeseen valtimokovettumatautiin liittyvän sepelvaltimotaudin vaikutus selviytymiseen näkyi selvästi noin 30 000 potilaan materiaalissa: iäkkäistä valtimokirurgisista potilaista 47 % oli leikkauksen tullessa aneemisia, näillä potilailla mortaliteetti oli 2,4 % ja sydänkomplikaatioiden esiintyvyys 2,3 % vs. ei-aneemisilla potilailla molempien päätapahtumien osalta 1,2%. Yhden prosenttiyksikön lasku hematokriitin normaalialueelta lisäsi monimuuttuja-analyyseissä 30 vuorokauden kuolleisuuden riskiä 4,2 % (95 % CI 1,9-6,5) (15).

Preoperatiivisen anemian toteaminen ja hoito

Anemia on leikkauksen tulevilla potilailla tavallista. Se lisää paitsi itsenäisenä riskitekijänä, myös lisääntyneiden verensiirtojen ja niistä aiheutuvien riskien myötä leikkaukseen liittyvää kuolleisuutta ja sairastavuutta. Selvä kausaaliteetti toiminee myös käänteisesti, vaikkakin erityisesti vanhusväestössä krooninen anemia kuvaa myös potilaan runsaiden perussairauksien takia heikentynyttä yleistilaa, jonka parantamiseen anemian korjaus ei oikein riitä. Preoperatiivisen anemian havaitseminen ja hoito on yleensä yksinkertainen, edullinen ja ilmeisesti myös vaikuttava keino parantaa potilaan ennustetta osana muuta perioperatiivista verensiirtohoitoa. Preoperatiivisen anemian hoidon vaikuttavuudesta ei kuitenkaan ole näyttöä. Interventiotutkimuksia anemian potilaan Hb:n korjauksen vaikutuksesta potilaan selviytymiseen ei kirjallisuudesta löydy.

Hemoglobiinipitoisuus on suositeltavaa määrittää vähintään kuukautta ennen suunniteltua elektiiivistä leikkausta, erityisesti jos on odotettavissa merkittävää verenvuotoa. Anestesia- ja analgeesia lääkäriin yhteydessä

tämä hoituu ongelmitta. Usein kuitenkin anesteologi tapaa potilaan vasta leikkausta edeltävinä päivinä, ja anemian aikaisen havaitsemisen pitäisi tapahtua hoitavan lääkärin vastaanotolla. Alhainen hemoglobiiniarvo vaatii selvittelyä: mikäli potilaalla on mikrosyyttinen anemia ja sekundaari-anemia on epätodennäköistä, on syynä yleisimmin raudanpuuteanemia. Rautastatuksen selvittämisen jälkeen edetään herkästi, erityisesti iäkkäämmillä potilailla, kolonoskopiaan ja nuoremmilla ylävatsaoireisilla gastroskopiaan. Mikro- tai normosyyttinen sekundaari-anemia taas saattaa liittyä kroonisiin sairauksiin, maligniteetteihin tai elinspesifisiin syihin (krooninen munuaisten vajaatoiminta, maksasairaudet). Megaloblastisen anemian etiologia selviää B₁₂-vitamiinin ja foolihappostatuksen selvittelyn myötä ja hemolyytiset anemiat ovat Suomen oloissa AIHAA lukuun ottamatta harvinaisia (6, 16-18).

Toimenpiteen kiireellisyys asettaa rajat anemian selvittelyyn ja korjaukseen käytettävissä olevalle ajalle. Selittämätön anemia tulisi yleensä tutkia ennen toimenpidettä. Toisaalta myös pitkäksi venyvä elektiiivisen leikkauksen viive heikentää selviytymistä, ja riskien suuruutta joudutaan punnitsemaan. Korjauksen tarvetta arvioitaessa huomioidaan paitsi toimenpide ja siihen liittyvä vuotoriski, myös potilaan yleiskunto. Päivystystilanteessa, erityisesti vuotavalla potilaalla, anemian leikkausta edeltävä korjaus punasolusirroilla osana muuta verensiirtohoitoa on toki usein aiheellista.

Vähintään kaksi viikkoa ennen elektiiivistä toimenpidettä aloitetun oraalisen rautasubstituution on todettu tehokkaasti korjaavan preoperatiivisen anemian. Oraalinen rautasubstituutio on myös merkittävästi vähentänyt perioperatiivisten verensiirtojen tarvetta ja lyhentänyt hoitoaikaa ortopediassa ja kolorektaalikirurgiassa. Näissä tutkimuksissa rautalääkityksen saivat kuitenkin myös ei-aneemiset potilaat, eikä anemian korjauksen vaikutusta muihin päätemuuttujiin tutkittu (19, 20). Nykyiset iv-rautavalmisteet ovat tehokkaita ja hyvin siedettyjä potilailla, joille oraalinen rautavalmiste ei sovellu. Mikäli raudanpuuteanemia on poissuljettu, preoperatiivista anemiaa suositellaan korjattavaksi erytropoietiinilla, jonka tehokkuudesta anemian hoidossa on vahva näyttö erityisesti ortopediassa ja gastrokirurgiassa. Erytropoietiinihoito saattaa lisätä tromboembolisia komplikaatioita, ja hoidon yhteydessä kannattaa harkita tromboosiprofylaksiaa (6, 21).

Selittämätön anemia tulisi yleensä tutkia ennen toimenpidettä.

>>

Yhteenveto

Leikkausta edeltävä anemia näyttää heikentävän potilaiden ennustetta ja lisäävän verensiirtojen tarvetta. Vahva näyttö aiheesta kuitenkin puuttuu, ja anemia saattaa pikemminkin kuvata potilaan yleistä leikkausriskiä. Hoitointerventioiden tehoa potilaan ennusteen parantajana ei ole osoitettu. Toisaalta anemian korjaus on potilaalle harvoin haitallista ja näytön puuttuessaakin lienee osa potilaan korkealaatuista perioperatiivista hoitoa. ■

Viitteet

1. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, ym. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-8.
2. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, ym. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *Am J Geriatr Soc* 1997; 45: 825-31.
3. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery. A single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110: 574-81.
4. Palo R. Epidemiology of blood component use in Finland. Helsinki, Finnish Red Cross Blood Transfusion Service, Academic Dissertation number 57. Unigrafia 2013.
5. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988; 1: 727-9.
6. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, ym. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society Of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382.
7. Wilkerson DK, Rosen AL, Sehgal LR, ym. Limits of cardiac compensation in anemic baboons. *Surgery* 1988; 103: 665-70.
8. Carson JL, Duff A, Poses RM, ym. Effect of cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055-60.
9. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, ym. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *NEJM* 2001; 345: 1230-6.
10. Kulier A, Levin J, Moser R, ym. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116: 471-9.
11. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, ym. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48: 666-72.
12. Saager L, Turan A, Reynolds LF, ym. The association between preoperative anemia and 30-day mortality and morbidity in noncardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2103, e-julkaisu ennen painatusta.
13. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, ym. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-1407.
14. Wu W-C, Schiffner TL, Henderson WG, ym. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 2481-8.
15. Gupta PK, Sundaram A, MacTaggart JN, ym. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg* 2013, e-julkaisu ennen painatusta.
16. Leikkausta edeltävä arviointi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Anestesiologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. *Duodecim* 2008; 124: 1304-24.
17. Tapani Ruutu, Allan Rajamäki, Riitta Lassila, Kimmo Porkka (toim.) Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2009 (81-118).
18. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw, ym. Detection, evaluation and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106: 13-22.
19. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, ym. Pre-operative iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery – a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 418-21.
20. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, ym. Preoperative haemostatics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *In J Surg* 2007; 5: 89-94.
21. Devon KM, McLeod RS. Pre- and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007148.