



Anæmi og jernbehandling ved nydiagnosticeret kolorektal cancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. april 2017 (DCCG)

Administrativ godkendelse

5. november 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2021

INDEKSERING

Anæmi, kræftsygdom, jernbehandling

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
4. Referencer	7
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	9

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Alle patienter med nydiagnosticeret kolorektal cancer bør undersøges for anæmi og evt. forbundet jernmangel (B).
2. Patienter med jernmangelanæmi bør behandles med jern (B).
3. Patienter med svær anæmi (Hb < 6,5 mmol/l) og jernmangel (S-ferritin < 30 ng/ml eller S-ferritin 30-100 ng/ml og TSAT (transferrinmætning, <20%) bør behandles præoperativt (D).
4. Øvrige patienter med anæmi og jernmangel kan behandles postoperativt (D).

2. Introduktion

Anæmi er en af de mest almindelige ekstraintestinale manifestationer af kolorektal cancer og er til stede hos 21-75 pct. afhængig af køn, alder, tumorlokalisering og størrelse (1-3) [III]. Anæmien kan skyldes kronisk blødning, neoadjuvant kemoterapi, dårlig ernæring samt immunmedieret aktivering af inflammatoriske cytokiner herunder TNF-alfa, IFN-gamma og IL-1,6,8,10 og hepcidin (4,5) [III]. Resultatet er anæmi på grund af jernmangel og/eller funktionel jernmangel med nedsat jerntilgængelighed på trods af normale jerndepoter. Præoperativ anæmi er den vigtigste prædiktive faktor for perioperativ blodtransfusion (3,6,7) [III], og anæmi er associeret til øget morbiditet, forlænget indlæggelsestid og nedsat sygdomsfri overlevelse i nogle studier (8,9) [III], men ikke med mortalitet i et andet (10) [III].

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med kolorektal kræft og anæmi.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. **Alle patienter med nydiagnosticeret kolorektal cancer bør undersøges for anæmi og evt. forbundet jernmangel (B).**
2. **Patienter med jernmangelanæmi bør behandles med jern (B).**
3. **Patienter med svær anæmi (Hb < 6,5 mmol/l) og jernmangel (S-ferritin < 30 ng/ml eller S-ferritin 30-100 ng/ml og TSAT (transferrinmætning, <20%) bør behandles præoperativt (D).**
4. **Øvrige patienter med anæmi og jernmangel kan behandles postoperativt (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Præoperativ anæmi er den vigtigste prædiktive faktor for perioperativ blodtransfusion (3,6,7) [III], og anæmi er associeret til øget morbiditet, forlænget indlæggelsestid og nedsat sygdomsfri overlevelse i nogle studier (8,9) [III], men ikke med mortalitet i et andet (10) [III]. Perioperativ blodtransfusion er associeret med øget forekomst af tromboemboliske episoder, infektioner og recidiv (11,12) [IA]. Præoperativ jernbehandling ved jernmangelanæmi kan have en positiv effekt på hæmoglobinniveau og nedsætter risikoen for perioperativ blodtransfusion (13-21) [IIB], men større randomiserede kontrollerede studier mangler for at styrke evidensen (22) [IA]. Intravenøs jernbehandling ser ud til at have en hurtigere og mere markant virkning, og effekten er bedre jo tidligere den iværksættes præoperativt (23) [IV]. Et enkelt komparativt studie finder intravenøs behandling mere omkostningseffektiv end peroral behandling, især på grund af en kortere indlæggelsestid (24) [III].

Der mangler evidens for, at jernbehandling bedrer livskvalitet og overlevelse, men der synes at være belæg for at udrede og behandle anæmi ved nydiagnosticeret kolorektal cancer på baggrund af reduceret komplikationsrisiko fra et eventuelt nedsat transfusionsbehov.

Udredningen bør som minimum indeholde Hæmoglobin (Hb), Ferritin (Fer) og Transferrinmætning (TSAT). Prøverne kan tages umiddelbart efter, at der er rejst mistanke om kolorektal cancer ud fra den endoskopiske undersøgelse. Behandlingsindikationen og eventuel præoperativ behandling kan foretages ved den efterfølgende ambulante kontakt.

Patienter der behandles præoperativt, kan behandles peroralt eller intravenøst. Hvilken behandling der foretrækkes må bero på en individuel vurdering i forhold til anæmigrad, tid til operation og forventet blødnings- transfusions- og komplikationsrisiko.

Til peroral behandling anbefales ferrosulfat eller ferrofumarat kombineret med C-vitamin, svarende til 100 mg jern 2 gange dagligt, indtil hæmoglobin og jerndepoter er normale (S-ferritin > 100 ng/ml). Ofte er et halvt års behandling (efter operation) tilstrækkeligt og kan kontrolleres ved egen læge.

Til intravenøs behandling er der ikke nævneværdig forskel i effekt og bivirkningsprofil imellem de nye lavmolekylære jernpræparater. Dog er der en dosisrespons sammenhæng, hvorfor der i denne sammenhæng må foretrækkes præparater, der tillader 'totaldosis infusion' (Jern(III)-hydroxiddextran eller Jern(III) isomaltosid 1000). Det samlede jernunderskud beregnes ud fra hæmoglobin og vægt og infunderes i én behandling.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og-præferencer mht jernbehandling er ikke underøgt i denne retningslinje.

Rationale

Anbefalingerne er resultatet af gennemgang af tilgængelig litteratur.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

1. Sadahiro S, Suzuki T, Tokunaga N et al. Anaemia in patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1998; 33: 488-494
2. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7:398-402
3. Edna TH, Karlsen V, Jullustrø E et al. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 713-716
4. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-4626
5. Bregman DB, Morris D, Koch TA et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: 97-101
6. Kim J, Konyalian V, Huynh R et al. Identification of predictive factors for perioperative blood transfusion in colorectal resection patients. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1493-1497
7. Benoist S. Perioperative transfusion in colorectal surgery. *Ann Chir* 2005; 130: 365-373
8. Kang CY, Chaudry OO, Halabi WJ et al. Outcomes of laparoscopic colorectal surgery: data from the nationwide inpatient sample 2009. *Am J Surg* 2012; 204: 952-957
9. Zhen L, Zhe S, Zhenning W et al. Iron-deficiency anemia: a predictor of diminished disease-free survival of T3N0M0 stage colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 371-375
10. Fjørtoft I, Furnes B, Hausken T et al. Pre-operative anaemia in colon cancer patients became normal after more than a year post-operatively but did not influence outcome in the final analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 663-671
11. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1
12. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235-244
13. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T et al. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2005; 35: 36-40
14. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E et al. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery – a prospective randomized, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 418-421
15. Quinn M, Drummond RJ, Ross F et al. Short course pre-operative ferrous sulfate supplementation – is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 569-572
16. Ferrari P, Nicolini A, Manca ML et al. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed Pharmacother* 2012; 66: 414-418
17. Calleja JL, Delgado S, del Val A et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 543-551

18. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A et al. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 1122-1128
19. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI et al. A multicenter 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: 477-478
20. Todman E, Mudan S, Rao Baikady R. Total dose iron infusion for iron deficiency anaemia in major cancer surgery – service evaluation. *Transfus Med* 2013; 23; Supl 1: 38
21. Keeler BD, Simpson JA, Ng S et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: 794-800
22. Ng O, Mishra A, Simpson A et al. Iron therapy for pre-operative anaemia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12
23. Munoz M, Campos A, Garcia-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol* 2006; 43 Suppl 6: 36-38
24. Calvet X, Gené E, AngelRuiz M et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technology and Health Care* 2016; 24: 111-120

5. Metode

Litteratursøgning

I denne omgang er der søgt søgt ad hoc efter litteratur i PubMed vedr. jernbehandling til operationspatienter herunder patienter der skal opereres for kolorektalkræft.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne og godkendt af kirurgisk arbejdsgruppe (se nedenstående).

Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCG's kirurgiske arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med reference til DCCG's bestyrelse i henhold til DCCG's vedtægter.

Forfattere

- Tommie Mynster, overlæge, dr.med., Kirurgisk Afdeling K, Bispebjerg Hospital.
- Rasmus Krøijer, læge, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Alle patienter med kolorektal kræft, bliver registreret i DCCGs database og monitorering kan foregå ved udtræk fra databasen.