

Patient Blood Management: Ergebnisse der ersten internationalen Konsensus-Konferenz in Frankfurt 2018

Bericht zur JAMA 2019-Special Communication-Veröffentlichung: "Markus M. Mueller, MD, et al.: *Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference.*" (JAMA.2019;321(10):983-997)

Dass die Transfusion von Blut in vielen Fällen die einzige und eine unersetzbare lebensrettende Maßnahme darstellt, steht außer Diskussion, ebenso aber auch die Erkenntnis, dass es in manch anderen Fällen auch Alternativen zu einer Bluttransfusion gibt. Zwischen diesen beiden Polen die richtige Entscheidung zu treffen, die für den jeweiligen Patienten das bestmögliche Ergebnis bewirkt, das ist die ärztliche Kunst. Lange Zeit war jedoch die Studienlage, die hier für die ärztliche Entscheidung die Grundlage bieten kann, ausgesprochen dürftig. Transfusionsregeln wie die berühmte 10/30er Regel (beim blutenden Patienten wird bei Unterschreiten des Hb von 10 g/dl oder bei einem Hkt unter 30 l/l transfundiert) oder „eine Konserve ist keine Konserve“ waren, wie man so schön sagt, eher „eminenzbasiert“ als evidenzbasiert.

Das änderte sich vor zwei Dekaden mit der bahnbrechenden Arbeit von Paul Hébert (Hébert et al. NEJM, 1999), der erstmals in einer prospektiven, randomisierten Studie unterschiedlichen Hb-Werte als Transfusionstrigger zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten auf einer Intensivstation zur Anwendung brachte. Seine Feststellung, dass seine Patienten auch bei Anwendung restriktiverer Transfusionstrigger keinen Schaden nahmen, war Auslöser einer Vielzahl weiterer Studien und Publikationen, aber auch kontroverser Diskussionen.

Seither findet in den hochentwickelten Ländern eine Diskussion um die korrekten Indikationsstellungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) statt. Seit Mitte des letzten Jahrzehnts werden unter dem Begriff PBM (= Patient Blood Management; deutsch: Patienten-individualisierte Hämotherapie) vor allem die Themen präoperative Anämie, Vermeidung unnötiger Blutverluste und perioperative Transfusionstrigger für EK diskutiert.

Eine schier unüberschaubare Flut an Publikationen, ins-

besondere über die Auswirkungen einer Bluttransfusion auf die Gesundheit der Patienten, ist seither erschienen und hat relativ undifferenziert bereits Eingang in die Laienpresse gefunden. Leider werden hierbei häufig neben guten prospektiv randomisierten Studien auch Ergebnisse retrospektiver Beobachtungen zitiert, deren Bewertung und Beurteilung immer wieder einmal nicht die Mindestkriterien für eine Evidenz-basierte Entscheidungsfindung erfüllen. Insbesondere die Unterschiede zwischen Korrelation und Kausalität werden in retrospektiven Analysen gerne mal übersehen. So werden in retrospektiven Analysen gerne Schlüsse gezogen, die sich in prospektiven Studien mit adäquater Randomisierung oft nicht bestätigen lassen.

Die knappe Ressource Blut, die nur durch die freiwillige Spende gesunder Menschen bereitgestellt werden kann, scheint also nach wie vor eine erhöhte Wahrscheinlichkeit nicht-Evidenz-basierter Entscheidungen zu provozieren. Es war deshalb die Idee einer internationalen Expertengruppe aus Klinikern, Anwendern von EK und Herstellern, erstmals die Summe der veröffentlichten Studienergebnisse zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie, zu perioperativen Transfusionstriggern für EK und zur Implementierung von PBM in Krankenhäusern zu sichten, in Metanalysen auszuwerten und daraus Evidenz-basierte klinische Empfehlungen zu formulieren. Dazu wurde das komplexe NIH (National Institute of Health der USA)-Verfahren für internationale Konsensus-Konferenzen (ICC) in der Medizin auf ein Zwei-Tage-„face-to-face“-Meeting mit einer Vielzahl von Telefonkonferenzen und Webinare adaptiert.

Die Hauptsponsoren AABB (American Association of Blood Banks), DGTI (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie), EBA (European Blood Alliance), ISBT (International Society of Blood Transfusion), SFTS (Société Française de Transfusion Sanguine) und SIMTI (Società Italiana di Medicina Transfusionale e Immunoematologia) etablierten ein 23-köpfiges Scientific Committee (SC) aus 22 Experten für klinische Hämotherapie und einem Methodologen/Statistikexperten des

Centre for Evidence-Based Practice (CEBaP) des Belgischen Roten Kreuzes, der eine große Expertise in der Entwicklung von Evidenz-basierten Empfehlungen und Richtlinien sowie in der GRADE-Methode (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), der Auswertebasis der ICC PBM 2018, mitbrachte.

Die differenzierte methodische Herangehensweise verdient eine etwas nähere Beschreibung: Das SC formulierte 17 sogenannte PICO (Patients/Intervention/Comparison/Outcome)-Fragen, die als „Filter“ für die Datenanalyse zu den drei PBM-Fragestellungen präoperative Anämie, Transfusionstrigger für EK und PBM-Implementierung fungierten. PICO-Fragen dienen dazu, die Frage eindeutig zu definieren, um die Aussage zu schärfen. Mit eigenen Worten: Bei welchem **P**atientenkollektiv wurde welche **I**ntervention durchgeführt und gegen welche **K**ontrollgruppe (**C**) wurde welches Ergebnis (**O**) verglichen?

Aus 17.600 Literaturstellen aus den vier Online-Datenbanken PubMed, embase, Cochrane Library und Transfusion Evidence Library, die sich dort zum Themenbereich des PBM fanden, blieben am Ende nur noch 145 Publikationen übrig, die den Anforderungen an eine gute wissenschaftliche Studie genügten. Es ist schon bemerkenswert, dass über 99 % der Literatur zum Thema schon aus metho-

dischen Gründen ausschied! Die geringe Anzahl qualitativ und wissenschaftlich hochwertiger Studien und deren Publikationen zu einem Thema, das seit mehr als einem Jahrzehnt viele internationale Kongresse beherrscht, ist erschreckend, noch erschreckender jedoch die Anzahl publizierter Arbeiten, die aktuellen wissenschaftlichen Ansprüchen nicht genügen.

Die verbleibenden Arbeiten berichteten über 63 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 23.143 eingeschlossenen Patienten sowie 82 Beobachtungen (niedriges Evidenzlevel) mit mehr als vier Millionen beobachteten Patienten.

Die durchgeführten Meta-Analysen und deren Darstellung in diversen Forest-Plots wurden mittels der GRADE-Methode sowie des EtD (Evidence to Decision)-Frameworks in klinische und Forschungs-Empfehlungen übersetzt. Damit ist eine Evidenz-basierte Auswertung der Metanalysen durch die Expert Panels gewährleistet. Diese drei Expert Panels (je ein Panel für jede der drei PBM-Fragestellungen) setzten sich aus internationalen Klinikern der jeweils betroffenen Fachgebiete (Gynäkologie, Chirurgie, Orthopädie, Anästhesiologie, Intensivmedizin, Neurologie, Neurochirurgie, Hämatologie/Onkologie, Immunologie, Transfusionsmedizin), Pflegepersonal

-  Starke Empfehlung; Evidenz niedriger Qualität
-  Schwache Empfehlung; Evidenz mittlerer Qualität
-  Schwache Empfehlung; Evidenz niedriger Qualität
-  Forschungsempfehlung; Evidenz niedriger Qualität
-  Forschungsempfehlung; keine Evidenz vorhanden

Abkürzungen und Hinweise

- EK Erythrozytenkonzentrat
- ESA Erythropoietin-stimulierende Agentien/Medikamente
- Hb Hämoglobin
- * Individuelle Wahl des Eisenpräparates und Applikationsweg abhängig vom Ausmaß der Anämie, dem zeitlichen Abstand zum chirurgischen Eingriff sowie der individuellen Absorptionsfähigkeit und Verträglichkeit für orale Eisenpräparate
- ** Individuelle Transfusionswahrscheinlichkeit, Ursache der Anämie und Thromboembolie-Risiko müssen in Betracht gezogen werden
- *** Fokus auf Langzeit(neben)wirkungen, optimale Dosierung, geplanter chirurgischer Eingriff (insbesondere Tumor-Chirurgie), gleichzeitiges Vorliegen eines Eisenmangels sowie Kosteneffizienz

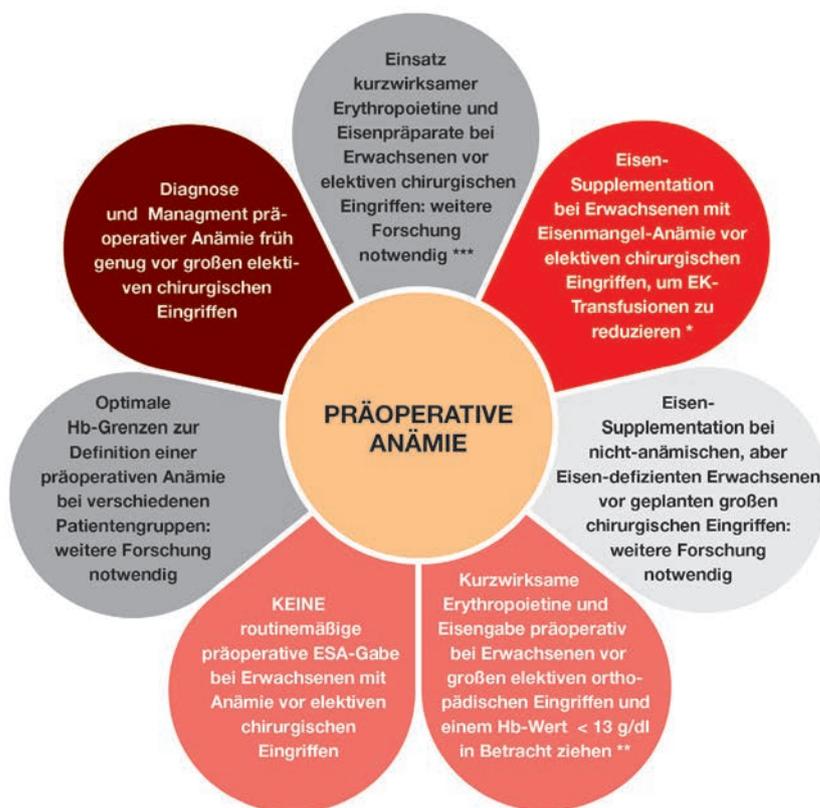


Abbildung 1: Klinische und Forschungsempfehlungen zur präoperativen Anämie

© 2019 American Medical Association: JAMA.2019;321(10):983-997

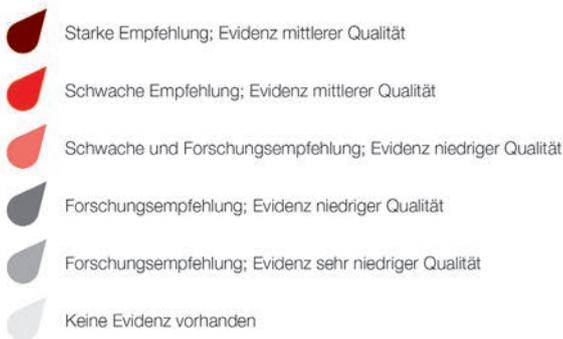
und Patientenvertretern zusammen. Hier kamen also die Anwender von Blut und nicht die Blutspendedienste (Hersteller) zu Wort. Die Gruppe hatte sich im Vorfeld darauf geeinigt, nur Daten erwachsener Patienten zu analysieren, da die pädiatrische Hämotherapie stark von der Erwachsenen-Hämotherapie abweicht. Pädiatrisches PBM sollte in einer eigenen ICC behandelt werden.

Die **Abbildungen 1 bis 3** stellen sog. „Evidence Flowers“ zu den drei Themenkomplexen

- Präoperative Anämie
- EK-Transfusionstrigger
- Einführung von PBM

dar und bereiten die gefundenen zehn klinischen und zwölf Forschungsempfehlungen grafisch auf, um eine schnelle Orientierung über die Ergebnisse der Konsensus-Konferenz zu verschaffen.

Die publizierten Daten erlaubten dem **Expert Panel präoperative Anämie** nicht, einen Hb-Wert zur Diagnostik und Definition einer präoperativen Anämie festzulegen. Eine präoperative Anämie wurde allerdings als negativer prädiktiver Faktor für das perioperative Überleben definiert und deshalb frühzeitige Diagnostik sowie Management einer präoperativen Anämie als starke klinische Empfehlung gegeben. Welche Therapie einer präoperativen Anämie aber klinisch relevante Endpunkte wie perioperatives Überleben verbessern kann, ist bislang nicht untersucht. Mit anderen Worten: Wir wissen zwar, dass die präoperative Anämie einen negativen prädiktiven Faktor darstellt, aber wir wissen immer noch nicht, ob wir das „Outcome“ überhaupt verbessern, wenn wir die präoperative Anämie korrigieren, geschweige denn welche Methode (Eisengabe, EK-Transfusion oder aber sogar Eigenblutspende) dann die geeignetste wäre. Klar ist nur, dass bei einem Teil der Patienten eine frühzeitige Diagnostik und Therapie die Transfusionsrate allogener EK verringern kann.



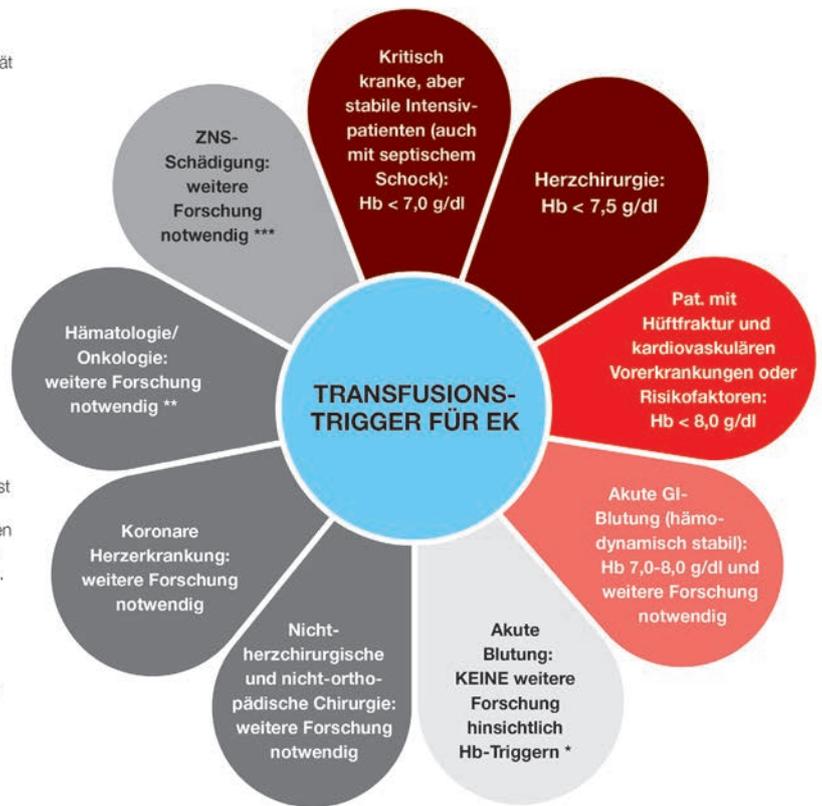
Abkürzungen und Hinweise

- EK Erythrozytenkonzentrat
- GI gastro-intestinal(e)
- Hb Hämoglobin
- Pat. Patient
- ZNS Zentrales Nervensystem

* Bei Patienten mit kritischen Blutungen (= massiver Blutverlust) ist der Hb-Wert nicht der wichtigste oder entscheidungsrelevante Faktor für die Transfusionsentscheidung. Da Studien an Patienten mit massivem akutem Blutverlust schwierig sind, wurden solche Patienten aus den meisten Transfusionsstudien ausgeschlossen. Priorität besitzt bei solchen Patienten die Blutstillung; bitte konsultieren Sie für das Management von Massivblutungen mit Transfusionsbedarf die dazu publizierten nationalen und internationalen Richtlinien.

** Zukünftige Studien sollten sich auf Patienten fokussieren, die an nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen leiden und auf Patienten mit soliden Tumoren, die nicht operiert, sondern chemotherapiert werden.

*** Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen oder mit akutem Schädel-Hirn-Trauma (ausgeschlossen: Patienten mit Sichelzellerkrankung).



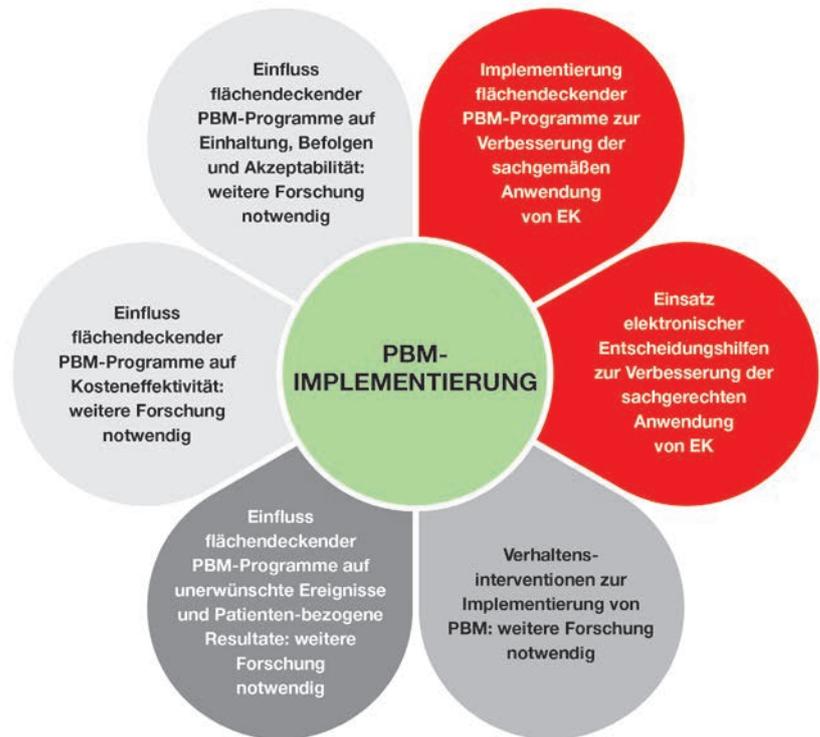
© 2019 American Medical Association: JAMA.2019;321(10):983-997

Abbildung 2: Klinische und Forschungsempfehlungen zu Transfusionstriggern für EK

-  Schwache Empfehlung; Evidenz niedriger Qualität
-  Forschungsempfehlung; Evidenz niedriger Qualität
-  Forschungsempfehlung; Evidenz sehr niedriger Qualität
-  Forschungsempfehlung; keine Evidenz vorhanden

Abkürzungen

EK	Erythrozytenkonzentrat
PBM	Patient Blood Management; Patienten-individualisierte Hämotherapie



© 2019 American Medical Association: JAMA.2019;321(10):983-997

Abbildung 3: Klinische und Forschungsempfehlungen zur Implementierung von PBM

Das **Expert Panel EK-Transfusionstrigger** fand keine Evidenz für einen EK-Transfusionstrigger unterhalb des niedrigsten Triggers < 7g/dL. Damit sollten einige klinische Empfehlungen verschiedener Länder überdacht werden.

In Zukunft müssen die EK-Transfusionstrigger individueller und nach Erkrankung bzw. geplanter oder durchgeführter Operation adaptiert werden. „Einen EK-Transfusions-Trigger für alle Patienten“ kann es aufgrund der publizierten Evidenz nicht mehr geben.

Für die sicherlich sinnvolle Einführung von PBM-Systemen in den Einrichtungen der Krankenversorgung gibt das **Expert Panel PBM** einige Empfehlungen, wie den Einsatz von IT-Lösungen, aber vor allem wurde auch hier noch erheblicher Forschungsbedarf konstatiert.

Dem ICC PBM 2018-Team ist es gelungen, eine wissenschaftliche ‚state of the art‘ Basis für die drei untersuchten PBM-Fragestellungen mit dem Veröffentlichungsstand 2018 zu publizieren. Dieser liegt aus der persönlichen Sicht des Autors deutlich niedriger als angenommen. So resümiert auch in einem begleitenden Editorial zur Veröffentlichung in JAMA der Editorialist Richard M. Kaufman

von der Harvard Medical School: “[...] Ongoing and future studies will undoubtedly fill in many of the gaps. The PBM guideline, however, creates a solid and important clinical foundation for current practice.” Der Autor würde hier noch ergänzen wollen: Und sie zeigt auf, wo noch erheblicher Forschungsbedarf besteht.

Und das ist doch genau das, was die Macher der ICC PBM 2018 in Frankfurt erreichen wollten. Chapeau!

Der Autor



PD Dr. med. Thomas Zeiler
 Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst
 West gemeinnützige GmbH
 Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
 t.zeiler@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de