

# Der Hämoglobinwert als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate

Review und Nutzenbewertung randomisierter klinischer Studien

## Zusammenfassung

Für die transfusionsmedizinische Gemeinschaft bricht derzeit ein goldenes Zeitalter an, in dem sich Empfehlungen für Transfusionen mehr und mehr auf ein hohes Maß an Evidenz zurückführen lassen. Erstmals gibt es für eine Vielzahl von Patientengruppen, von intensivmedizinisch behandelten Patienten über Patienten mit Gastrointestinalblutungen bis hin zu Patienten nach chirurgischen Eingriffen, gute Belege aus qualitativ hochwertigen randomisierten klinischen Studien (RCTs) für angemessene Grenzwerte bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Auch wenn die Indikation für eine Transfusion nicht automatisch von einer Patientengruppe auf eine andere übertragbar ist, liefern die verfügbaren RCTs dennoch eine exzellente Grundlage für die Entscheidung, ob eine Transfusion notwendig ist oder nicht. Diese RCTs zeigen eindeutig, dass das Auftreten von Nebenwirkungen in transfundierten Patienten nichts mit der Anzahl an Erythrozytentransfusionen zu tun hat. Daher wird eine Transfusion von roten Zellen, insofern sie indiziert ist, eher einen positiven Effekt auf den Genesungsprozess haben, als dass sie für den Patienten schädlich ist.

## Summary

The transfusion medicine community is experiencing a true golden age of high quality evidence on which to base our recommendations for transfusion thresholds. For the first time, we have evidence from well performed randomized controlled trials that elucidates the appropriate red blood cell transfusion thresholds in a variety of patient populations ranging from those in the intensive care unit, to patient with gastrointestinal bleeds, to those who are post-surgery. While care should be taken not to over generalize transfusion thresholds from one patient population to another, these RCTs provide an excellent starting point when deciding whether an RBC transfusion is necessary or not. These RCTs also indicate that the rates of adverse events after receiving an RBC transfusion really are independent of receiving a transfusion, that is, the rates of various adverse events following receipt of an RBC transfusion are not higher amongst those who received more transfusions compared to those who received fewer units. Thus if a transfusion is clinically indicated, it will likely be more beneficial than harmful.

## EINLEITUNG

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben das Ziel systematische Fehler (engl. „bias“) und Störfaktoren (engl. „confounding factors“) zu verringern, die oftmals die Ergebnisse und Interpretation retrospektiver medizinischer Studien beeinflussen. Eine in der medizinischen Fachwelt häufig gestellte Frage lautet: Welchen Einfluss haben Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen auf die Morbidität und Mortalität von Patienten? Bislang lieferten retrospektive Studien hier widersprüchliche Antworten – angesichts studieninhärenter systematischer Fehler ist dies nicht überraschend. Die Mehrzahl der RCT, die bislang zur Beantwortung dieser Fragestellung durchgeführt wurden, untersuchte die vermeintlichen negativen Folgen von EK-Transfusionen mittels eines Vergleichs zwischen einer liberalen und einer restriktiven Transfusionsstrategie. Die Konzeption dieser Vergleichsstudien beruhte dabei auf der Annahme, dass ein schlechteres klinisches Ergebnis in der liberalen Gruppe (d.h. bei Patienten mit einer höheren Anzahl von EK-Transfusionen) auf einen Zusammenhang zwischen einem liberalen Transfusionsregime und unerwünschten Ergebnissen hindeutet. Die Resultate

der bislang durchgeführten RCT haben dazu beigetragen, niedrigere Hämoglobin-Schwellenwerte als Transfusionstrigger zu etablieren und die Anzahl der weltweit transfundierten EK-Einheiten zu verringern. Im vorliegenden Beitrag werden wir die Resultate derzeit verfügbarer größerer RCT prüfen und auf die Rolle hinweisen, die RCT in der Transfusionsmedizin dabei spielen, die Verzerrung durch die Indikation (engl.: „confounding by indication“, CBI) als einen spezifischen systematischen Fehler zu verringern – ein Fehler, der die Mehrzahl der retrospektiven Studien zu unerwünschten Ereignissen nach EK-Transfusion beeinflusst.

## ERGEBNISSE RANDOMISierter KONTROLLierter STUDIEN

Eine Vielzahl der derzeit verfügbaren großen RCT zeigt, dass liberale Transfusionsstrategien im Vergleich zu restriktiven Protokollen generell nicht zu besseren Patientenergebnissen führen. Zunächst wollen wir nun die primären Endpunkte dieser Studien betrachten.

Den Startpunkt der Untersuchungen bildete die im Jahr 1999 veröffentlichte Studie „Transfusion Requirements in Critical Care“ (TRICC).<sup>1</sup> In dieser kanadischen RCT wurden 838 Patienten mit kritischem Gesundheitszustand eingeschlossen, die nach Erstbehandlung euvolämisch waren. Die Patienten wurden auf zwei Gruppen randomisiert. Die restriktive Gruppe erhielt EK-Transfusionen ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl, die liberale Gruppe wurde hingegen schon ab einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl transfundiert. Die Studie zielte darauf ab, die Äquivalenz der beiden Transfusionsstrategien bezüglich des Sterberisikos nach 30 Tagen nachzuweisen. Tatsächlich ergab die Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der 30-Tage-Mortalität (alle Ursachen) zwischen der restriktiven und der liberalen Transfusionsgruppe (18,7 % bzw. 23,3 %;  $p = 0,11$ ). Darüber hinaus zeigte sich zwischen der restriktiven und der liberalen Gruppe kein Unterschied in Bezug auf die 60-Tage-Mortalitätsrate oder die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Jedoch war die Krankenhausmortalitätsrate bei Patienten, die mit einer restriktiven Transfusionsstrategie behandelt wurden, niedriger als im liberalen Behandlungsarm – mit einem starken Trend zu statistischer Signifikanz (22,2 % versus 28,1 %;  $p = 0,05$ ). Zusätzlich ergab eine Subgruppen-Analyse eine signifikant niedrigere 30-Tage-Mortalität bei weniger schwer kranken Patienten oder Patienten unter 55 Jahren zugunsten des restriktiven Protokolls. Bei Patienten mit septischem Schock, Trauma oder Herzerkrankung, die einen Hämoglobinwert von 7–9 g/dl aufwiesen, kam es im Vergleich zu Patienten mit einem Hämoglobinwert von 10–12 g/dl hingegen zu keiner signifikant unterschiedlichen 30-Tage-Mortalität. In ihrer Studie warnten die Autoren jedoch vor dem Einsatz einer restriktiven Transfusionsstrategie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina. Hintergrund dieser Warnung sind zuvor veröffentlichte Studien, die zeigten, dass ein höherer Grad von Anämie bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit mit erhöhten Sterblichkeitsraten assoziiert war.<sup>2,3</sup> Interessanterweise zeigte eine kleine, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie (die MINT-Pilotstudie) Jahre später, dass bei Patienten, bei denen ein Hämoglobinwert von  $> 10$  g/dl aufrechterhalten wurde, ein Trend zu einem geringeren Auftreten gravierender kardialer Ereignisse und Tod beobachtet wurden, als bei Patienten, die erst ab einem Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl transfundiert wurden.<sup>4</sup> Die Ergebnisse dieser MINT-Pilotstudie zur Untersuchung von TransfusionsSchwellenwerten bei Patienten mit akuten kardioischämischen Ereignissen werden im Folgenden diskutiert.

### Die TRICC-Studie

Die TRICC-Studie untersuchte Transfusionsstrategien bei schwerkranken erwachsenen Patienten. Für die Fachwelt ergab sich daraus die Frage, ob die Resultate einer so ausgerichteten Studie auf alle Patienten übertragbar sind. Von dieser Fragestellung ausgehend, wurden zusätzliche RCT konzipiert, um die Wirkung restriktiver und liberaler Transfusionsstrategien in unterschiedlichen Patientenpopulationen zu vergleichen.

### Die TRIPICU-Studie

Kurz nach Veröffentlichung der TRICC-Studie wurde eine klinische Studie mit der Bezeichnung „Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit“ (TRIPICU) an kritisch kranken Kindern durchgeführt. Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes (EK-Gabe ab einem Hämoglobinwert von 7 g/dl) gegenüber einer liberalen Transfusionsstrategie ab einem Hämoglobingehalt von 9,5 g/dl.<sup>5</sup> Ein primärer Endpunkt der Studie war die Entstehung oder Progression eines Multiorganversagens (engl. „Multiple-Organ Dysfunction Syndrome“, MODS), definiert als das gleichzeitige Versagen von zwei oder mehr Organsystemen 28 Tage nach Randomisierung. Patienten, die der restriktiven Transfusionsgruppe zugeordnet waren, erhielten 44 % weniger Transfusionen. Bei je 12 % der Patienten in beiden Transfusionsgruppen kam es zu einer Entstehung oder der Progression von MODS (absolute Risikoreduktion unter restriktiver Strategie: 0,4 %; 95%-Konfidenzintervall;  $-4,6$  bis  $5,5$ ). Eine Sekundäranalyse ergab für beide Behandlungsgruppen die gleiche Anzahl von Todesfällen innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung. Auch in Bezug auf andere Ergebnisse – einschließlich unerwünschter Ereignisse – wurden zwischen den beiden Transfusionsregimen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Somit war in dieser Studie eine restriktive Transfusionsstrategie ab einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl bei stabilen pädiatrischen Intensivpatienten ebenso sicher wie ein liberales Protokoll.

### Die TRISS-Studie

Im Gegensatz zu TRICC und TRIPICU erfolgte in der klinischen Studie „Transfusion Requirements in Septic Shock“ (TRISS) ein Vergleich restriktiver und liberaler Transfusionsstrategien in einer sehr spezifischen Patientenpopulation mit schwerkranken Patienten im septischen Schock.<sup>6</sup> In der TRISS-Studie wurden insgesamt 998 Patienten eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert und erhielten eine einzelne Transfusion entweder bei einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl (restriktive Gruppe) oder bei einem Wert von unter 9 g/dl (liberale Gruppe). Den primären Stu-

dienendpunkt, die 90-Tage-Mortalität, erreichten in der restriktiven Gruppe 43 % der Patienten und in der liberalen Behandlungsgruppe 45 % der Patienten (relatives Risiko 0,94; 95%-Konfidenzintervall; 0,78 bis 1,09;  $p = 0,44$ ). Darüber hinaus ergab die Studie keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsregimen in Bezug auf die Anzahl ischämischer Ereignisse sowie auf die Anzahl von Tagen ohne Einsatz von Vasopressoren oder Inotropika, mechanische Beatmung, Nierenersatztherapie und stationäre Behandlung. Mit TRISS zeigt somit eine weitere klinische Studie an schwerkranken Patienten (Patienten mit Sepsis), dass eine restriktive Transfusionsstrategie im Vergleich zu einem liberalen Ansatz kein erhöhtes Risiko birgt.

**In den Studien TRICC, TRIPICU und TRISS wurden Intensivpatienten erst nach Erreichen eines stabilen Zustands (keine aktive Blutung) in die unterschiedlichen Transfusionsregime randomisiert. Die drei Studien liefern daher keine Daten zu einem sicheren Hämoglobin-Schwellenwert bei Patienten mit aktiver Blutung.**

In einer weiteren RCT wurden Patienten mit schweren, akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes untersucht.<sup>7</sup> Die Studienteilnehmer wurden in zwei verschiedene Transfusionsstrategien randomisiert und entweder ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl (restriktive Strategie) oder einem Wert unter 9 g/dl (liberale Strategie) transfundiert. Benötigte ein Patient eine Bluttransfusion aufgrund massiver Blutungen, eines chirurgischen Eingriffs oder weil er Symptome einer Anämie zeigte, dann erlaubte das Studienprotokoll in beiden Behandlungsarmen eine einmalige Transfusion. Primärer Studienendpunkt war die 45-Tage-Mortalität (alle Ursachen); bezüglich dieses Endpunktes kam es zu einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion um 45 % zugunsten der restriktiven Gruppe. Zu berücksichtigen sind dabei jedoch zahlreiche Verletzungen des Studienprotokolls in der restriktiven Gruppe (d. h., die Gabe von EK bei einem Hämoglobinwert  $> 7$  g/dl); zudem waren die Todesursachen in beiden Gruppen vage und ein Zusammenhang mit den Transfusionen völlig unklar. Eine Subgruppen-Analyse ergab ein verringertes Sterberisiko bei allen Studienteilnehmern mit Ausnahme von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C; bei diesen Patienten war die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 45 Tage bei beiden Transfusionsgruppen vergleichbar. Eine Analyse der sekundären Endpunkte ergab für die restriktive Transfusionsstrategie ein niedrigeres Risiko fortdauernder Blutungen. Als einen möglichen Grund hierfür nahmen die Autoren einen Zusammenhang mit einem

geringeren Pfortaderblutdruck bei Patienten an, die weniger Blut erhielten. Insgesamt führte in dieser Studie eine restriktive Transfusionsstrategie, im Vergleich zu einem liberalen Protokoll, bei Patienten mit schweren und akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes nicht zu schlechteren klinischen Ergebnissen. Trotz der methodischen Unsicherheiten ist es daher sinnvoll, diese Resultate in der klinischen Routine zu berücksichtigen.

Eine restriktive Transfusionsstrategie scheint bei kritisch kranken Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter, ebenso wie bei Patienten mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes, die beste Option zu sein. Wie verhält es sich jedoch bei Patienten mit Herzerkrankungen? Wie zuvor beschrieben, ergab die TRICC-Studie bei schwerkranken Herzpatienten, die mit einer liberalen Transfusionsstrategie (Aufrechterhaltung eines Hämoglobinwertes von 10–12 g/dl) behandelt wurden, gegenüber restriktiv transfundierten Patienten (Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration von 7–9 g/dl) keine signifikant unterschiedliche 30-Tage-Mortalität.<sup>1</sup>

#### Die MINT-Pilotstudie

In der MINT-Pilotstudie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder stabiler Angina, die sich einer Herzkatheter-Untersuchung unterziehen mussten, in eine restriktive oder liberale Transfusionsstrategie randomisiert. Studienziel war es, den Einfluss des Transfusionsregimes auf die Mortalitätsrate, das Myokardinfarkt-Risiko oder eine ungeplante Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung zu untersuchen.<sup>4</sup> Eine restriktive Strategie war dabei definiert als ein Behandlungsregime, bei dem eine Transfusion erst bei Hämoglobinwerten unter 8 g/dl verabreicht wurde. Unter der liberalen Strategie erfolgte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten hingegen bei Hämoglobinwerten unter 10 g/dl. Der prädefinierte zusammengesetzte Endpunkt trat bei 25,5 % der restriktiv transfundierten Patienten und nur bei 10,9 % der Patienten in der liberalen Transfusionsgruppe auf ( $p = 0,054$ ). Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit einer restriktiven Transfusionsstrategie behandelt wurden, war dabei im Vergleich zu den Studienteilnehmern in der liberalen Gruppe signifikant höher; eine Alterskorrektur der Risikodifferenz des zusammengesetzten Endpunktes ergab eine geringere statistische Signifikanz ( $p = 0,076$ ). Allerdings erkannten die Autoren der Studien unter einer liberalen Behandlung einen generellen Trend zugunsten einer geringeren Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse und Mortalität nach 30 Tagen. Dennoch warnen die Autoren vor einer Überinterpretation der Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie. Ohne Vorliegen aussagekräftiger klinischer Studien führten die Ergeb-

nisse von MINT in Kombination mit früheren Studienergebnissen zu dem allgemeinen Konsensus, dass bei Patienten mit akuten kardialen Ereignissen bis zum Abschluss größerer Studien weiterhin ein höherer Hämoglobinwert als Transfusionstrigger zu verwenden ist.

### Die TRACS-Studie

Ein Vergleich zwischen einer restriktiven und einer liberalen Transfusionsstrategie bei herzchirurgischen Patienten erfolgte in der RCT „Transfusion Requirements After Cardiac Surgery“ (TRACS).<sup>8</sup> In dieser Studie wurden Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypass-Operation unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert. Patienten der restriktiven Gruppe erhielten EK-Transfusionen bei einem Hämatokritwert unter 24 %; in der liberalen Gruppe wurde schon ab einem Wert von 30 % transfundiert. Zusammengesetzter Endpunkt der Studie waren die 30-Tage-Mortalität (alle Ursachen), schwerwiegende Morbidität, definiert als kardiogener Schock, akutes Lungenschädigungssyndrom oder akute Nierenschädigung (Hämofiltrations-/Dialysebedürftigkeit). Die Auswertung beider Gruppen ergab keinen Unterschied hinsichtlich der Zahl von Patienten, die den zusammengesetzten Studienendpunkt erreichten (11 % restriktiv versus 10 % liberal;  $p = 0,85$ ). Die Autoren berichteten überdies, dass, unabhängig vom Transfusionsregime, die Anzahl der durchgeführten Transfusionen ein unabhängiger Risikofaktor für das Sterberisiko nach 30 Tagen oder für klinische Komplikationen war (Hazard-Ratio für jede zusätzliche Transfusionseinheit: 1,2; 95%-Konfidenzintervall, 1,1–1,4;  $p = 0,002$ ).

### TITRe2-Studie

Eine weitere RCT an herzchirurgischen Patienten wurde im Vereinten Königreich (UK) durchgeführt. Die Studie „Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery“, auch bekannt unter dem Namen „Transfusion Indication Threshold Reduction“ (TITRe2), randomisierte herzchirurgische Nicht-Notfallpatienten bei einem postoperativen Hämoglobinabfall auf unter 9 g/dl in zwei Behandlungsgruppen. Die restriktive Gruppe erhielt eine EK-Transfusion bei einem Hämoglobinwert von unter 7,5 g/dl; in der liberalen Gruppe wurden die Patienten ab einem Wert von unter 9 g/dl transfundiert.<sup>9</sup> Primärer Studienendpunkt war das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder eines ischämischen Ereignisses innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung. In der restriktiven Behandlungsgruppe erreichten 35,1 % der Patienten den definierten primären Studienendpunkt, verglichen mit 33 % in der liberalen Gruppe (Odds-Ratio 1,11; 95%-Konfidenzintervall; 0,91–1,34;  $p = 0,3$ ). Die Sterberate in der restriktiven Gruppe lag bei 4,2 % versus 2,6 % unter liberaler Transfusionsstrategie (Hazard-Ratio 1,64;

95%-Konfidenzintervall; 1–2,67;  $p = 0,045$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass ein restriktiver Behandlungsansatz einer liberalen Strategie nicht überlegen ist. Die Interpretation der TITRe2-Studienergebnisse sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. Zu den zahlreichen Kritikpunkten zählt eine beträchtliche Nichteinhaltung der Behandlungsprotokolle in beiden Gruppen. Zusätzlich wurde in beiden Gruppen vor der Randomisierung eine hohe Anzahl von EK-Transfusionen durchgeführt; dies wirft die Frage auf, ob in TITRe2 tatsächlich eine restriktive Transfusionsstrategie untersucht wurde.

### Die FOCUS-Studie

Eine weitere Population chirurgischer Patienten wurde schließlich im Rahmen der Studie „Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery“ (FOCUS) untersucht.<sup>10</sup> In dieser Studie wurden ältere Patienten mit hohem kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko nach einer Hüftoperation eingeschlossen und in zwei Behandlungsarme randomisiert. In der einen Gruppe wurde ein Hämoglobinwert von 10 g/dl oder höher aufrechterhalten (liberale Transfusionsstrategie), in der anderen Gruppe wurden die Patienten bei Werten unter 8 g/dl oder bei Symptomen einer Anämie transfundiert (restriktive Transfusionsstrategie). Primärer Studienendpunkt war der Tod bis Tag 60 postoperativ oder die Unfähigkeit, nach 60 Tagen ohne Hilfe zu laufen. Die FOCUS-Studie ergab, dass ein liberales Transfusionsregime die Häufigkeit der Todesfälle bis Tag 60 bzw. die Unfähigkeit,



ohne Hilfe zu laufen, bei älteren Patienten mit hohem kardiovaskulären Erkrankungsrisiko nach einer Hüftoperation nicht verringerte (Odds-Ratio in der Gruppe mit liberaler Transfusionsstrategie 1,01; 95%-Konfidenzintervall; 0,84–1,22). In einer Follow-Up-Analyse der FOCUS-Studie unterschied sich die Langzeitsterblichkeit von Patienten, die mit einem liberalen Transfusionsregime behandelt wurden, nicht von der Langzeitsterblichkeit der Patienten in der restriktiven Gruppe.<sup>11</sup> Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,1 Jahre; in diesem Zeitraum waren insgesamt 841 (42 %) der Studienpatienten verstorben. In der Gruppe mit liberaler Transfusionsstrategie waren 432 Patienten verstorben, in der Gruppe mit der restriktiven Strategie waren es 409 Patienten (Hazard-Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall; 0,95–1,25;  $p = 0,21$ ). Da sich zwischen den beiden Gruppen weder in Bezug auf den primären Endpunkt postoperativ noch in Bezug auf die 3-Jahresmortalität (sekundärer Endpunkt) signifikante Unterschiede ergaben, unterstützt die FOCUS-Studie die Anwendung einer restriktiven Transfusionsstrategie bei älteren Patienten mit hohem kardiovaskulären Erkrankungsrisiko nach einer Hüftfraktur.

Die uns zur Verfügung stehenden größeren RCT zeigen, dass ein restriktives Behandlungsregime in den meisten der untersuchten Patientenpopulationen hinsichtlich der primären Studienendpunkte sicher ist. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit akutem ischämischen Ereignis. Vor der Erörterung der Morbidität sowie verschiedener sekundärer Endpunkte soll nun zunächst das Problem der Verzerrung durch die Indikation (engl. „Confounding by indication“, CBI) betrachtet werden.

## VERZERRUNG DURCH INDIKATION

Zahlreiche, vor allem retrospektive Studien, haben angeblich einen Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und nachteiligen Ergebnissen hergestellt. EK-Transfusionen wurden dabei mit fast jedem unerwünschten Resultat – von Nierenversagen über Infektionen bis hin zum Tod des Empfängers – in Verbindung gebracht. Handelt es sich dabei um Kausalzusammenhänge? Verursachen tatsächlich die EK-Transfusionen diese unerwünschten Ereignisse, oder gibt es eine andere Erklärung?

Eine Verzerrung durch die Indikation ist ein wichtiger Faktor, der bei jeder Studie zu berücksichtigen ist. Dies gilt insbesondere bei retrospektiven Studien, in denen die Randomisierung (eine nützliche Methode zur Verringerung systematischer Fehler) nicht erfolgen kann. Bei Vorliegen einer indikationsbedingten Verzerrung scheint ein direkter Zusammenhang zwischen der Intervention und dem Studienergebnis zu bestehen, obgleich ein anderer Faktor, der in der Regel nicht untersucht wird, die wahrscheinlichere Ursache für das unerwünschte Ereignis ist.<sup>12</sup> So erhalten beispielsweise kränkere Patienten im Vergleich zu weniger kranken Patienten eine höhere Anzahl von EK-Transfusionen; kränkere Patienten neigen jedoch auch zu einer vergleichsweise schlechteren Prognose. Es kann daher so wirken, als sei der Erhalt einer größeren Zahl von Transfusionen ursächlich für ein schlechteres klinisches Ergebnis, da der Gesundheitszustand sowohl Einfluss auf die Zahl der Transfusionen, als auch auf das Studienresultat hat. Es liegt somit eine CBI vor, die den Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und Studienresultaten verzerren kann.



Die Problematik einer CBI zeigt sich auch bei einer großen US-amerikanischen retrospektiven Studie an chirurgischen Patienten. Herzchirurgische Patienten, Patienten mit Trauma und pädiatrische Patienten waren nicht Teil dieser Studie. Die Frage, die durch diese Studie beantwortet werden sollte, lautete: Führt die Transfusion von nur einer EK-Einheit während oder nach einem chirurgischen Eingriff zu einem schlechteren Ergebnis als der vollständige Verzicht auf eine Transfusion?<sup>13</sup> In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt fast eine Million Patienten; eine Teilnehmerzahl, die in einer einzigen RCT unmöglich zu erreichen gewesen wäre. Die Autoren fanden, dass die Gabe von EK mit zahlreichen unerwünschten Ergebnissen (einschließlich Tod, Wundheilungsproblemen, Lungen- bzw. Nierenkomplikationen, Sepsis etc.) verknüpft war. Sie beobachteten darüber hinaus einen Anstieg der Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK. Zusätzlich zeigten die Autoren mittels eines Propensity-Score-Matching (als Kontrolle verwendet wurden dabei nicht-transfundierte Patienten mit vergleichbaren demografischen Variablen), dass eine EK-Transfusion mit vielen unerwünschten Ereignissen assoziiert war. Zentrales Problem der Studie war, dass eine Verzerrung durch die Indikation nicht ausgeschlossen werden konnte, da das Propensity-Score-Matching auf der Grundlage präoperativer Variablen erfolgte. Tatsächlich hätten für das Matching intraoperative Variablen wie beispielsweise Blutverlust, Dauer des Eingriffs, postoperative Hämoglobinkonzentrationen etc. verwendet werden sollen. Somit war es trotz der guten Übereinstimmung transfundierter und nicht transfundierter Patienten in Bezug auf die demografischen Daten nicht möglich festzustellen, was mit den Patienten während des Eingriffs geschah und warum einige der Probanden eine Transfusion benötigten, andere hingegen nicht. Kränkere Patienten erhalten in der Regel mehr Transfusionen und weisen schlechtere klinische Ergebnisse auf als weniger kranke Patienten – ohne intraoperative Informationen bleibt unbekannt, ob die Transfusionen selbst die unerwünschten Ereignisse verursachen oder ob der zugrundeliegende Krankheitszustand und/oder die Art und der Verlauf des Eingriffs Grund für die schlechteren Resultate sind.

Betrachten wir nun die unerwünschten Ereignisse, die in großen, gut durchgeführten RCT nach EK-Transfusionen beobachtet wurden. Zur Erinnerung: In der retrospektiven Studie mit einer Million Teilnehmern fanden die Autoren, dass die Gabe einer einzigen Blutkonserve katastrophale Konsequenzen für den transfundierten Patienten haben kann und das Risiko unerwünschter Ereignisse mit der Anzahl der erhaltenen EK steigt.

Ein Zusammenhang (oder das Fehlen eines Zusammenhangs) zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen wurde in einem aktuellen Editorial eingehend betrachtet.<sup>14</sup> Kurz zusammengefasst: In der FOCUS-Studie<sup>10</sup> wurden anämische Patienten in eine liberale Transfusionsstrategie (Transfusionstrigger: Hämoglobinwert unter 10 g/dl) oder in eine restriktive Transfusionsstrategie (Hämoglobinwert unter 8 g/dl oder Symptome einer Anämie) randomisiert. Primärer Studienendpunkt war der Tod innerhalb von 60 Tagen postoperativ oder das Unvermögen, ohne Unterstützung drei Meter zu gehen. Fast 60 % der Patienten in der restriktiven Gruppe erhielten keine EK-Transfusionen; hingegen wurde bei mehr als 96 % der Patienten in der liberalen Gruppe wenigstens eine Blutkonserve transfundiert. (Tatsächlich erhielten > 50 % der Patienten in der liberalen Gruppe mindestens zwei EK-Einheiten.) Die Richtigkeit der Resultate der retrospektiven Studie an einer Million Patienten vorausgesetzt, wäre in der FOCUS-Studie, zulasten der liberalen Gruppe, ein deutlich schlechterer Outcome zu erwarten gewesen, als unter einem restriktiven Protokoll. Dies war jedoch nicht der Fall; zwischen den beiden untersuchten Gruppen gab es keinen Unterschied hinsichtlich des primären Studienendpunkts. Ebenfalls kein Unterschied ergab sich in Bezug auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse, Infektionen, Gerinnsel oder Embolien, erneuter chirurgischer Eingriffe etc. Somit gilt: Wird der Effekt einer indikationsspezifischen Verzerrung durch Randomisierung abgeschwächt, dann tritt der tatsächliche Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen deutlicher hervor. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen EK-Transfusionen und dem Auftreten der genannten unerwünschten Ereignisse besteht.

Auch andere RCT zeigten keinen Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen. In einer hier bereits beschriebenen Studie wurden Patienten mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes in ein restriktives Transfusionsregime (Transfusion ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl) oder eine liberale Transfusionsstrategie (Transfusion ab einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl) randomisiert.<sup>7</sup> Primärer Studienendpunkt war die Gesamtmortalität. Ebenso wie in der FOCUS-Studie erhielten nur ca. 50 % aller Patienten in der liberalen Gruppe eine Transfusion; in der restriktiven Gruppe betrug die Zahl von Patienten, die wenigstens eine Blutkonserve erhielten, hingegen > 85 %. Die durchschnittliche Anzahl von Transfusionen betrug 1,5 Einheiten in der restriktiven Gruppe und 3,7 Einheiten in der liberalen Gruppe. Die Richtigkeit der Resultate der großen retrospektiven Studie vorausgesetzt, wären mit einer liberalen Transfusionsstrategie weit mehr unerwünschte Ereignisse

zu erwarten gewesen, da die Patienten dieser Gruppe eine signifikant größere Anzahl von EK-Einheiten erhielten als restriktiv transfundierte Patienten. In Bezug auf die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen, akuter Nierenschädigung, Schlaganfall oder bakterieller Infektionen gab es zwischen den beiden Gruppen jedoch keine Unterschiede! Erneut ergibt sich somit kein Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen, wenn der Einfluss einer Verzerrung durch die Indikation verringert wird.

Eine kleine, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur Untersuchung von Transfusionsschwellenwerten bei Patienten mit akuten kardioischämischen Ereignissen (MINT-Pilotstudie) randomisierte ihre Teilnehmer ebenfalls in ein restriktives (Transfusionstrigger: Symptome einer Anämie oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl) bzw. ein liberales Transfusionsregime (Hämoglobinwert < 10 g/dl).<sup>4</sup> In MINT erhielten 73 % der 55 Patienten in der restriktiven Gruppe gar keine Transfusion; damit wurde erneut eine sehr ähnliche Situation wie in der großen restriktiven Studie geschaffen – jedoch mit einem Studiendesign, das den Einfluss einer Verzerrung durch die Indikation weitestgehend reduzierte. In dieser Studie war die Mortalität in der restriktiven Gruppe sogar höher; dies legt nahe, dass diese Patientenpopulation von einer höheren Transfusionsschwelle als üblich profitieren könnte. Zusätzlich wurde in dieser kleinen RCT kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Embolien oder Gerinnseln, Infektionen (tatsächlich wurden die beiden Patienten, die eine Lungenentzündung entwickelten, restriktiv behandelt!), Schlaganfall, Herzinsuffizienz etc. festgestellt.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Betrachtung von Studien, deren Zielsetzung es ist, einen Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach EK-Transfusion zu belegen, ist es wichtig, das Design und das Verzerrungspotential (z. B. durch die Indikation zur Transfusion) zu berücksichtigen, da diese das Ergebnis beeinflussen können. Retrospektive Studien sind ausgezeichnet geeignet, um Hypothesen zu erstellen, die dann in einer RCT getestet werden können. Da eine Randomisierung bei retrospektiven Studien jedoch nicht möglich ist, sind diese anfällig für eine Reihe von Störfaktoren. Bei der Interpretation der Ergebnisse retrospektiver Studien ist daher Vorsicht geboten, wenn Patientenpopulationen untersucht werden, in denen möglicherweise Störfaktoren vorliegen.

Die derzeit verfügbaren RCT haben festgestellt, dass eine restriktive Transfusionsstrategie in den meisten Patientenpopulationen sicher ist und gegenüber einem liberalen Ansatz sogar zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität beitragen kann. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit akutem kardioischämischen Ereignis. Ausgehend von dieser Grundlage erhalten Patienten heute weniger Blutkonserven als in der Vergangenheit. Dadurch verringert sich bei jedem stationären Aufenthalt das Risiko für durch Transfusionen übertragene Krankheiten ebenso wie das Risiko für Transfusionsreaktionen. Darüber hinaus hat sich bei Transfusionsdiensten und Blutbanken ein verstärktes Bewusstsein für den Einsatz von Blutkonserven entwickelt. Viele dieser Dienste verwenden sogenannte Patient Blood Management-Initiativen, um Anämien vor einem chirurgischen Eingriff zu identifizieren und zu behandeln, nutzen Verfahren zur Blutrückgewinnung im OP und etablieren und überwachen die Einhaltung von festgelegten Transfusionstriggern (Hämoglobinkonzentration).

## Die Autoren



**Prof. Dr. Sarah Harm**  
Vermont Medical Center, USA  
sarah.harm@uvmhealth.org



**Prof. Dr. Mark Yazer**  
Universität Pittsburgh, USA,  
Universitätskrankenhaus Odense, Dänemark  
myazer@itxm.org

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)