

Klinische Studien zur Untersuchung von Nebenwirkungen länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate



Dr. Leo van de Watering

Sanquin Blood Bank Southwest region, Leiden

Zusammenfassung

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Frage möglicher negativer klinischer Effekte durch die Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate. Die aktuelle Datenlage ist widersprüchlich und aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Studien einer Metaanalyse nicht zugänglich. Der vorliegende Artikel analysiert die Studiendesigns der vorhandenen Studien und weist auf die methodischen Probleme hin, welche die Heterogenität der Studienergebnisse erklären können. Eine klare Aussage, ob die Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate negative klinische Auswirkungen hat, ist anhand der derzeitigen Datenlage nicht zu treffen.

Summary

Numerous publications have reported on possible adverse clinical effects of transfusing prolonged stored blood. Due to publication bias (small studies were initially only reported if an adverse effect was found) and the heterogeneity of the patient populations and type of analyses used in the studies, it is impossible to perform any type of meta-analysis on these studies. Looking more closely at the design and analyses of different published studies, it is however possible to explain a large part of the differences in the reported conclusions. Sub-optimal study design, or the lack of adjustment for known confounders, especially for the total number of transfused RBC, can explain a large portion of the observed heterogeneity in conclusions in observational studies on RBC storage time.

Zahlreiche Veröffentlichungen berichten über mögliche nachteilige klinische Auswirkungen durch die Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate. Die Diskussion begann im Jahre 1994 mit dem Abstract von Martin et al. (1), die über eine signifikant längere Lagerungszeit der transfundierten Erythrozytenkonzentrate bei Patienten mit verlängertem Aufenthalt auf Intensivstationen berichteten. Im Laufe der folgenden Jahre wurden weitere Beobachtungsstudien publiziert, die eine große Menge scheinbar widersprüchlicher Daten produzierten. Allein im Jahre 2008 erschienen mindestens sieben weitere klinische Beobachtungsstudien (2-8), die zwar weiterhin widersprüchliche Ergebnisse präsentierten, jedoch große Aufmerksamkeit sowohl in der medizinischen Fachpresse als auch in der Laienpresse erregten. Randomisierte klinische Studien an Patienten wurden jedoch bislang lediglich in Form von Machbarkeitsstudien und Pilotstudien publiziert. Da es noch Jahre dauern wird, bis die Ergebnisse der derzeit laufenden kontrollierten klinischen Studien zur Verfügung stehen werden, muss sich die Einschätzung bis dahin auf die verfügbaren Daten aus Beobachtungsstudien stützen. Aufgrund des Publikationsbias (kleine Studien wurden anfänglich nur dann publiziert, wenn nachteilige Effekte gefunden wurden), der Heterogenität der untersuchten Patientenpopulati-

onen als auch der in den Studien durchgeführten Analysen, ist es unmöglich, anhand der vorliegenden Studien eine Metaanalyse durchzuführen. Eine nähere Betrachtung sowohl der unterschiedlichen Studiendesigns als auch der Auswertungen, die in den verschiedenen publizierten Studien angewendet wurden, ermöglicht es jedoch, einen großen Teil der widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären.

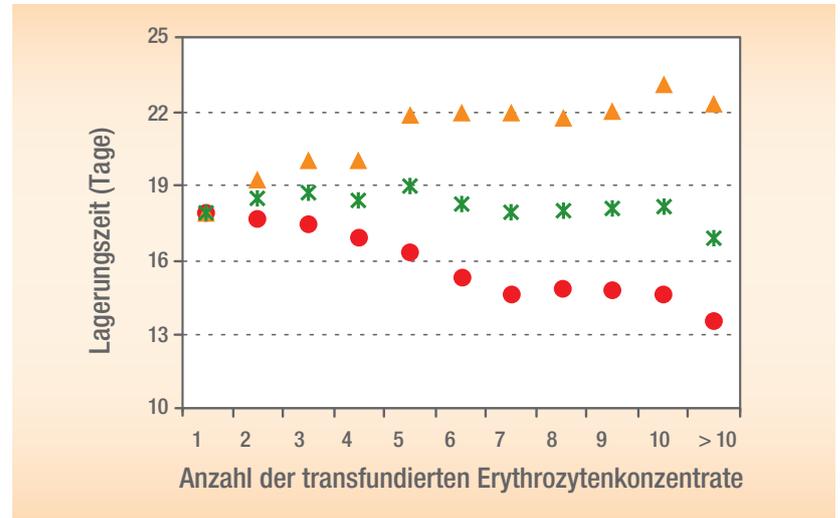
Betrachtet man die verschiedenen Studiendesigns und durchgeführten Analysen genauer, dann stellt sich als wesentliches Problem dar, dass jeweils Patientengruppen verglichen werden, die sich in weit mehr Aspekten als nur dem Lagerungsalter der transfundierten Erythrozyten unterscheiden. Es gibt eine Reihe von Mechanismen, die dazu führen, dass die betrachteten Studiengruppen





eigentlich nicht vergleichbar sind. Der am häufigsten vorkommende Unterschied liegt dabei in der unterschiedlichen Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in den untersuchten Gruppen. Die extremsten Unterschiede in der Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten zwischen Studiengruppen finden sich in den Studien, die nicht transfundierte Patienten als Kontrollgruppe zusammengefasst haben (9, 10). Wie van de Watering et al. (11) gezeigt haben, besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl der einem Patienten transfundierten Erythrozytenkonzentrate und verschiedenen Variablen, die mit der Lagerungszeit dieser Erythrozytenkonzentrate zusammenhängen. Die untenstehende Abbildung zeigt die durchschnittliche Aufbewahrungszeit des ältesten (▲), des jüngsten (●), sowie aller Erythrozytenkonzentrate (✱), die 2.732 Patienten nach einem koronarchirurgischen Eingriff transfundiert wurden.

Teilt man nun beispielsweise die Patientengruppen anhand des Parameters auf, dass das älteste transfundierte Erythrozytenkonzentrat länger als 21 Tage gelagert war, führt das dazu, dass sich in der Studiengruppe, die alte Erythrozytenkonzentrate erhielt, hauptsächlich polytransfundierte Patienten wieder-



finden, wohingegen sich in der Studiengruppe, die frische Erythrozytenkonzentrate erhielt, die Patienten finden, denen nur wenige Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden. Verwendet man also die Lagerungszeit als Parameter, um die Patientengruppen zu definieren, kann das zu einer signifikanten Verzerrung bezüglich der Gesamtzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate führen. Einige Autoren haben dies in ihren Publikationen durch Matching, Stratifikationen oder multivariate Analysen berücksichtigt. Sobald jedoch die Gesamtzahl der transfundierten Erythrozyten in diesen Studien in die Auswertung einbezogen wurde, war die Mehrzahl der ursprünglich signifikant nachweisbar negativen Auswirkungen der längeren Lagerungszeit der transfundierten Erythrozytenkonzentrate nicht mehr nachweisbar (2, 7, 8, 11, 12). Bezeichnenderweise

stützen Studien, die negative Effekte der langen Lagerungszeit von transfundierten Erythrozytenkonzentraten berichten, ihre Schlussfolgerungen oft auf Beobachtungsdaten, ohne dabei eine (korrekte) Berücksichtigung der Gesamtzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate durchzuführen (3, 5, 9, 10, 13-15).

Studien, welche die Korrelation zwischen der Anzahl transfundierter und länger als „X“ Tage gelagerter Erythrozytenkonzentrate und der Prognose der Patienten untersuchen, weisen ebenfalls nicht immer eine korrekte Berichtigung bezüglich der Gesamtzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate auf (13, 14). Die in diesen Studien gefundenen Korrelationen basieren daher nicht auf der längeren Lagerungszeit der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, sondern auf einem erhöhten Transfusionsbedarf.

Manche Studien haben den Einfluss des Lagerungsalters von Erythrozyten anhand des ältesten während eines Krankenhausaufenthaltes transfundierten Erythrozytenkonzentrates untersucht. Dieser Untersuchungsansatz ist adäquat, wenn die Mortalität oder die Länge des Krankenhausaufenthaltes als Endpunkt gewählt wird. Er ist jedoch anfällig für Verfälschungen, sobald Endpunkte wie Infektion, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation oder tiefe Venenthrombose gewählt werden (6, 10, 11, 16). Bei Auswahl dieser zuletzt genannten Endpunkte kann es gut möglich sein, dass das älteste Erythrozytenkonzentrat nach Erreichen des Endpunktes transfundiert wurde und damit Patient und Komplikationen unberechtigtweise in die Studiengruppe gelangen, die die älteren Erythrozytenkonzentrate erhalten hat. Die Ergebnisse dieser Studien können daher mögliche Nebenwirkungen einer verlängerten Lagerungszeit überbewerten. Beschriebene Nebenwirkungen mögen in diesem Licht zweifelhaft erscheinen, andererseits könnten aber auch Studien, die selbst auf Grundlage dieser überbewerteten Risiken keine Nebenwirkungen beobachteten, in Ihrer Aussagekraft gestärkt werden.

Ein suboptimales Studiendesign, bzw. das Versäumnis bekannte



Störvariablen anzupassen, besonders im Hinblick auf die Gesamtzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten, kann weitgehend als Erklärung für die vorliegende Heterogenität der Ergebnisse von Beobachtungsstudien zur Lagerungszeit von Erythrozytenkonzentraten dienen. Als weitere Erklärung könnte gelten, dass Nebenwirkungen zum größten Teil aus Nordamerika berichtet werden und nur höchst selten aus Europa. Die Frage bleibt, ob dies auf Unterschiede in der Präparation von Blutkonserven (Zentrifugationsbedingungen wie Hart- oder Soft-Spin, Buffy-coat-Entfernung), unterschiedliche Additiv- und Lagerungslösungen (AS-3, SAGM), Weichmacher oder sogar auf unterschiedliche Publikationsgewohnheiten zurückzuführen ist. Da die derzeit laufenden randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema sämtlich in Kanada oder

USA durchgeführt werden, können wir nicht einmal sicher davon ausgehen, dass die Ergebnisse auch für Europa Gültigkeit haben werden.



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