

# Patient Blood Management

PD Dr. med. Thomas Zeiler

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH  
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid  
Linnepfer Weg 1  
40885 Ratingen

## Zusammenfassung

Die Transfusion von Blutkomponenten und Blutprodukten birgt trotz ihrer - in vielen Fällen - unbestreitbar lebensrettenden Funktion nach wie vor auch Risiken. Daher sind die kritische und bestmögliche Indikationsstellung, sowie verschiedene Techniken und Ansätze zur Vermeidung von Bluttransfusionen Gegenstand aktueller Forschung. Noch ist die Datenlage dazu jedoch dünn. In der von Markus Müller et al. vorgestellten multizentrischen Studie sollen daher umfassende Daten zur Sicherheit und Effizienz eines Patient Blood Management (PBM) Programms erhoben werden.

## Summary

Aside from its life saving potential, blood transfusion still bears risks. Therefore, optimal use of blood and various techniques and approaches to avoid blood transfusion are hot topics. However, data still are scant. The multi-center study, initiated by Markus Müller et al., is intended to collect comprehensive data on the safety and efficacy of a Patient Blood Management (PBM) programme.

Die Transfusion von Blut, das von freiwilligen Spendern stammt, ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der ärztlichen Therapiemöglichkeiten. Es ist davon auszugehen, dass unzählige Leben durch die Transfusion von Blut gerettet wurden; beweisen lässt sich dies allerdings kaum, weil es nicht im Rahmen von Studien geschehen ist – wie man dies heute bei der Einführung neuer Medikamente fordern müsste. Ging es dabei in den Anfängen zunächst lediglich um die Transfusion von Vollblut, so steht mittlerweile ein differenziertes, aber auch reichhaltiges Angebot verschiedener Blutkomponenten und Plasmaderivate zur Verfügung. Diese lassen eine gezielte Therapie verschiedener Mangelzustände zu.

Doch nicht nur differenziert, sondern auch reichhaltig – zumindest in einigen westlichen Ländern – ist das Angebot. In Deutschland und Österreich sind das Angebot und insbesondere auch der Verbrauch an Blutprodukten im internationalen Vergleich sogar sehr reichhaltig. So stellt sich die Frage, ob Transfusionen auch immer mit der erforderlichen Stringenz indiziert werden, immer wieder. Auslöser dieser Frage sind nicht nur das Wissen um Risiken, Nebenwirkungen und Kosten von Blutprodukten, sondern auch der Wunsch nach einem optimalen

therapeutischen Einsatz dieser hochwirksamen Medikamente zugunsten der Patienten.

Insbesondere dann, wenn neue Risiken der Therapie mit Blut erkannt werden, stellt sich die Frage nach Alternativen. So war in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts im Rahmen des sogenannten „Blut-AIDS-Skandals“ eine massive Ausweitung der präoperativen Eigenblutspende zu verzeichnen. Große Mengen an Energie, Arbeitskraft, aber auch an finanziellen Mitteln flossen in den Aufbau flächendeckender Eigenblut-Programme. Noch im Jahr 2000 lag der Anteil der autologen präoperativen Eigenblutspende in Deutschland bei ca. 4 % des Gesamtspendenaufkommens, im Jahr 2012 waren es noch magere 0,36 % und selbst davon ist noch mehr als die Hälfte nicht angewendet worden und verfallen. Diese Entwicklung zeigt sehr eindrucksvoll, wie stark sich Trends auf das Transfusionsverhalten auswirken. Der starke Rückgang der Eigenblutspende ist auf eine neue Risikobewertung zurückzuführen, die derzeit in Bezug auf die Übertragung von viralen Erkrankungen durch Bluttransfusionen äußerst geringe Restrisiken sieht.

Gleichwohl mehren sich in den letzten Jahren die Stimmen, die in der

Transfusion von Blut auch andere als infektiöse Risiken sehen. Vergleichende retrospektive Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Transfusion von Fremdblut einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres „Outcome“ darstelle. Vor diesem Hintergrund ist es nur allzu logisch, dass zunehmend hinterfragt wird, ob wirklich jede Transfusion indiziert ist. Alte Regeln wie „eine Konserve ist keine Konserve“ verlieren ihre Gültigkeit, werden aber leider noch allzu oft von Ärzten weiterhin befolgt. Dies liegt sicherlich auch an der noch vergleichsweise dünnen Studienlage, die sich nur langsam bessert.

Die erste bahnbrechende, weil qualitativ sehr gute Untersuchung zur kritischen Beurteilung eines restriktiven (Hb 7 g/dl) versus liberalen (Hb 9 g/dl) Transfusionstriggers stammt erst aus dem Jahr 1999 (1). Hebert et al. konnten zeigen, dass selbst bei Intensivpatienten eine restriktive Handhabung der Transfusionsindikation die Prognose zumindest nicht verschlechterte. Mehrere Studien mit vergleichbaren Ergebnissen folgten in den letzten Jahren. Dennoch ist auch heute noch die Studienlage zum optimalen Einsatz von Blutprodukten angesichts der millionenfachen Anwendung vergleichsweise dürftig. Dies zeigen sehr eindrücklich

die Querschnitts-Leitlinien aus dem Jahr 2008, in denen die Studienlage, die den einzelnen Empfehlungen zum Einsatz von Blutkomponenten zugrunde gelegt wird, in Ihrer Qualität beurteilt wird. Nur wenige der verwendeten Studien weisen ein qualitativ ausreichend hohes Niveau auf. Gleichwohl ist mittlerweile seit zwei Jahren flächendeckend ein Trend zum geringeren Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (EK) zu verzeichnen. Die Bemühungen zeigen also langsam Erfolg.

Eine Verringerung des Verbrauchs an EK und therapeutischen Plasmen kann jedoch nicht nur durch restriktivere Indikationsstellung erreicht werden. Ein ganzes Bündel an Maßnahmen wird hierfür mittlerweile eingesetzt. Das reicht von der bewussten Reduzierung der Blutentnahmen für diagnostische Zwecke auf das wirklich erforderliche Minimum über die präoperative Optimie-

rung des Hb-Wertes durch Eisensubstitution und intraoperativ blutsparende Operationsmethoden bis zum perioperativen Gerinnungsmanagement. Unter den Begriff Patient Blood Management (PBM) wird das Ge-



samt-konzept zusammengefasst und findet mittlerweile breite Anerkennung. Was jedoch auch hier noch fehlt, das sind gute Studiendaten. So finden sich zwar immer wieder Berichte über das POCT-gesteuerte



intraoperative Gerinnungsmanagement mit der Substitution von Fibrinogen und PPSB. Der Verbrauch an Fibrinogen ist in Deutschland von 112 Kg im Jahr 2010 auf 170 Kg im Jahr 2012 angestiegen (Quelle: PEI § 21 Meldungen). Allein ausreichend konkludente Daten zur POCT gesteuerten intraoperativen Therapie mit PPSB und Fibrinogen fehlen. (2)



Für das PBM-Konzept sind weitere Fragen bislang unbeantwortet geblieben. Generell müssen Sicherheit und Effizienz eines PBM-Konzeptes im Vergleich zum bisherigen Standardvorgehen in Studien gezeigt werden. Wichtig ist auch, dass die zum Teil als Alternativen zu Bluttransfusionen eingesetzten Medikamente wie enteral und parenteral verabreichte Eisenpräparate sowohl hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bezüglich Hämoglobingewinn, als auch hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils genau beobachtet und dokumentiert werden. Gleiches gilt für die blutsparenden perioperativen Verfahren sowie das Gerinnungsmanagement, das bei gefährdeten Patienten auch bezüglich einer etwaigen Verschiebung der Gerinnungshomöostase in Richtung Thromboembolie unter die Lupe zu nehmen ist.

Wenn auch im unten vorgestellten klinischen Projekt keine Erythropoiese-

stimulierenden Agentien (ESA) eingesetzt werden, so gibt es im Bereich des PBM doch auch Ansätze, ESA zur Optimierung nicht nur einer renalen Anämie einzusetzen. Der Einsatz von ESA ist jedoch ebenfalls nicht nebenwirkungsfrei. Viele Tumorzellen besitzen auf ihren Oberflächen Erythropoietin-Rezeptoren. Eine Aktivierung auch ruhender Tumorzellen oder von Metastasen kann bei Tumorpatienten unter ESA-Gabe nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus führte eine Korrektur des Hämoglobinwertes in den Bereich hochnormaler Werte in der Vergangenheit zu erhöhter Morbidität und Mortalität bei den so behandelten Patienten und zwang die Zulassungsbehörden, sowohl Dosierungs-, als auch Indikationsbeschränkungen für ESA zu verfügen.

Schließlich bleibt neben der Sicherheit und Effizienz heute auch die

Frage nach der Kosteneffizienz eines solchen Programmes. Blutprodukte einzusparen ist kein Wert an sich. Und selbst falls Blutprodukte eingespart werden können, bleibt zu zeigen, dass die Alternativen keine Kostensteigerungen für die Gesamtbehandlung der Patienten oder eine erhöhte Gefährdung derselben mit sich bringen.

All dies zeigt, wie wichtig und wie dringend erforderlich die Durchführung guter Studien zur Hämotherapie sind, damit nicht der vielversprechende Ansatz des Patient Blood Management genauso rasch in der relativen Bedeutungslosigkeit verschwindet wie die autologe präoperative Eigenblutspende. Ich wünsche der Studie von Dr. Markus Müller und Kollegen daher aus ganzem Herzen rege Beteiligung und viel Erfolg.

# Sicherheit und Effizienz eines Patient Blood Management (PBM)-Programms:

Ein multizentrisches, prospektives, kontrolliertes, epidemiologisches Begleitforschungsprojekt hinsichtlich Nicht-Unterlegenheit des PBM-Programms unter das bisherige Vorgehen

Unter Federführung der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen hat im Januar 2013 ein multizentrisches Forschungsprojekt zur Sicherheit und Effizienz eines Patient Blood Management (PBM)-Projektes begonnen. An den Univer-

Dr. med. Markus M. Müller (2), PD Dr. med. Patrick Meybohm (1), Dr. med. Christof Geisen (2), Univ.-Professor Dr. Dr. med. Kai Zacharowski (1), Univ.-Professor Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried (2)  
Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Goethe-Universität, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (1)  
sowie Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des Universitätsklinikums und des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH (2)

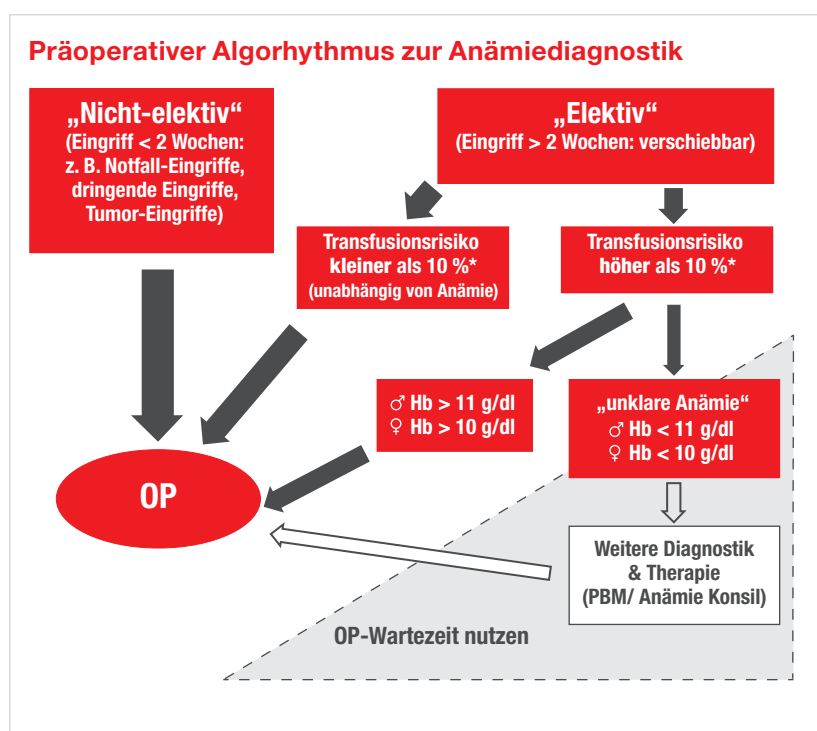
sitätskliniken Frankfurt am Main, Bonn, Kiel und Münster werden bis zum Jahr 2015 insgesamt bis zu 100.000 Patienten beobachtet, welche sich chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen.

Das PBM-Programm wird an allen chirurgischen Kliniken durchgeführt und umfasst damit Eingriffe in der Herz-Thorax-Chirurgie, der Allgemein- und Viszeralchirurgie, der Neurochi-



urgie, der Urologie, der Gynäkologie, der HNO-Klinik, der Mund- / Kiefer- / Gesichts-Chirurgie, der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie sowie der Gefäßchirurgie.

Das PBM-Programm besteht aus drei Bereichen. Der erste Bereich betrifft Diagnostik und Behandlung einer gegebenenfalls vorliegenden präoperativen Anämie. Dabei werden nur solche Patienten durch Hämatologen und gegebenenfalls auch Gastroenterologen weiter abgeklärt, bei welchen beim bevorstehenden Eingriff eine Transfusionswahrscheinlichkeit von größer 10 % besteht und die Operation auch tatsächlich elektiv ist, also ohne Risiken für den Patienten um mindestens zwei Wochen verschoben werden kann. Da gerade bei älteren Patienten eine nutritive, und hier vor allem eine Eisenmangel-



## Patient Blood Management

### 1. Optimierung der präoperativen Anämie

Optimierung der Anämie bei elektiven Eingriffen (Transfusionsrisiko >10%) über ein „PBM-/Anämiekonsil“, Nutzen der Wartezeit auf die OP, ggf. OP-Termin verschieben

### 2. Rationaler Einsatz von Erythrozytenkonzentraten

Strenges Einhalten der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer mittels 'Checkliste' der Transfusionstrigger

### 3. Weitere Fremdblutsparende Maßnahmen

Restriktive Blutentnahmen, Reduktion Blutverlust, Cell-Saver Einsatz, Wärmemanagement, Point-of-Care Diagnostik, Gerinnungsmanagement

Anämie nicht selten ist, wird hier ein bedeutender Beitrag zur Patientensicherheit erwartet, zumal in Studien gezeigt werden konnte, dass eine präoperative Anämie mit einer erhöhten perioperativen Mortalität vergesellschaftet ist (siehe beispielsweise: Halm EA, et al. J Orthop Trauma 2004, 18(6):369-374 oder: Musallam KM, et al. Lancet 2011, 378(9800): 1396-1407.).

Der zweite Bereich umfasst den perioperativen rationalen Einsatz von Erythrozyten-Konzentraten (EK). Hier ist das strikte Einhalten der Empfeh-

Klinisches Projekt zur Steigerung der Patientensicherheit in 9 Kliniken (THG, ACH, UCH, URO, GCH, NCH, HNO, MKPG, GYN)

lungen zur Transfusion von EK bei akuter Anämie gemäß den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer das Ziel. Eine elektronische Checkliste vor jeder Transfusion hält den transfundierenden Arzt dazu an, mittels nur eines „Klicks“ die Indikation zur Gabe dieses EK zu bestätigen. Damit wird die Einhaltung der Transfusionstrigger jeweils aktuell überwacht. Ein ausgeklügeltes Schulungsprogramm sowohl für das Pflegepersonal, als auch für alle ärztlichen Mitarbeiter, welches in regelmäßigen Abständen auf allen mitwirkenden Abteilungen wiederholt wird, erklärt den wissenschaftlichen Hintergrund der geltenden Regelungen.

Im dritten Bereich sind die weiteren perioperativen fremdblutsparenden Maßnahmen versammelt, die jetzt in einem gemeinsamen Programm vereinigt werden. Neben restriktiven Blutentnahmen und kleineren Entnah-

meröhrchen für die Labordiagnostik finden hier auch „Point-of-Care“-Diagnostik inklusive thrombelastometrischer und aggregometrischer Verfahren sowohl im OP-Bereich, als auch auf den Intensivstationen ihren Einsatz. Der Routineeinsatz von „Cell Saver“ bei Risiko-Operationen, ein individualisiertes Wärme- und Homöostase-Management sowie ein „Point-of-Care“-gestütztes Gerinnungsmanagement inklusive Fibrinolysehemmung, wo sinnvoll und einsetzbar, runden den dritten Bereich ab.

Der Vergleich des primären Sicherheitsendpunktes, eines Composite-Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, Sepsis, Pneumonie und/oder Tod während des stationären Aufenthaltes erfolgt zwischen der Kontrollphase vor Einführung des PBM-Programms und nach der Implementierungsperiode. Durch versetzt stattfindende Implementierungsperioden an den derzeit vier beteiligten Universitätskliniken

## Transfusionstrigger-Checkliste

Für jede EK muss ein extra Zettel ausgefüllt werden  
(Ausnahme: Massivtransfusion)

### Hb < 6g/dl

Unabhängig von Kompensationsfähigkeit

### Hb 6-8 g/dl

- Hinweise auf anämische Hypoxie (Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)
- Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (KHK, Herzinsuff, zerebro-vaskuläre Erkrankungen)
- (Sonstige Indikation: .....)

### Hb 8-10 g/dl

- Hinweise auf anämische Hypoxie (Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)
- (Sonstige Indikation:.....)

### Hb > 10 g/dl

- (Sonstige Indikation:.....)

In Anlehnung an die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2008

## Liberaler versus restriktiver Transfusion

**Ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen neuerer Studien** wurde in einem Pilotversuch mit 110 Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder stabiler Angina und einem Hämoglobinwert < 10 g/dl, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, **eine liberale Transfusionsstrategie mit einer geringeren Tendenz zu kardialen Ereignissen** in Verbindung gebracht. Die Patienten in der Gruppe mit einer liberalen Transfusionsstrategie erhielten eine oder mehrere Einheiten Blut, um ihren Hämoglobinwert auf  $\geq 10$  g/dl anzuheben, während in der Gruppe mit einer restriktiveren Strategie nur Blut-

transfusionen erlaubt wurden, wenn die Patienten Symptome von Anämie oder einen Hämoglobinwert von < 8 g/dl aufwiesen. Die vordefinierten Zielkriterien waren Tod, Myokardinfarkt oder außerplanmäßige Revaskularisierung 30 Tage nach der Randomisierung. Die durchschnittliche Anzahl übertragener Einheiten lag bei 1,6 in der liberalen bzw. 0,6 in der restriktiven Gruppe. Die Basischarakteristika in den Gruppen waren ähnlich, mit Ausnahme des Alters (67,3 Jahre in der liberalen bzw. 74,3 Jahre in der restriktiven Gruppe). Das Zielkriterium trat bei sechs Patienten (10,9 %) in der liberalen Transfusi-

onsgruppe und bei 14 (25,5 %) in der restriktiven Transfusionsgruppe ein (Risikodifferenz = 15,0 %; 95 % Konfidenzintervall bei einer Differenz von 0,7 % bis 29,3 %;  $p = 0,054$  bzw. altersangepasst 0,076). Im Vergleich zur restriktiven Gruppe ( $n = 7$ ; 13,0 %;  $p = 0,032$ ) traten in der liberalen Gruppe ( $n = 1,18$  %) weniger Todesfälle auf. „Diese Untersuchungsergebnisse belegen die Machbarkeit und die Notwendigkeit einer maßgeblichen Studie“ sagten die Autoren in ihrem Bericht in der Online-Ausgabe des American Heart Journal vom 10. April 2013.

kann ein eventueller Bias (Jahreszeiten, Influenzasaison, etc.) statistisch erkannt und rechnerisch eliminiert werden.

Eine PBM-Checkliste in den OPs und auf den Intensivstationen erleichtert den Kolleginnen und Kollegen die Umsetzung. Das Leitungsteam des PBM-Programms bestehend aus Kollegen der Anästhesiologie und Transfusionsmedizin ist vor Ort als Ansprechpartner verfügbar. Ein gemeinsames Logo, ein zentraler virtueller Projektraum und der Einsatz von PBM-Beauftragten trägt viel zum Erfolg der Umsetzung bei. Unterstützende Öffentlichkeitsarbeit in Papierform und auf der Homepage erzeugt

ein professionsübergreifendes „Wirkgefühl“, das der Umsetzung dient. „Superuser“ auf den Stationen können als Zwischenebene und Informationsvermittler dienen.

Bereits jetzt wird von vielen Kliniken großes Interesse an diesem PBM-Projekt signalisiert. Neben den bereits genannten vier Universitätskliniken ist in einer zweiten Projektphase eine Ausweitung auf zusätzliche interessierte Kliniken geplant, indem unsere Vorarbeiten in Form von „Packages“ zur Verfügung gestellt werden.

Bei Interesse wenden Sie sich bitte an die Frankfurter Projektgruppe

über die Homepage des PBM-Projektes unter:

[www.patientbloodmanagement.de](http://www.patientbloodmanagement.de).

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