

## Neubewertung der praktizierten Routine von Anämie- und Blutmanagement

Eine Anämie stellt einen Risikofaktor für Komplikationen dar – dies gilt für alle Fachdisziplinen. Daher ist sie rechtzeitig und leitliniengerecht zu behandeln. Neben Eisenpräparaten stehen dafür auch Erythrozytenkonzentrate (EKs) und Erythropoese stimulierende Substanzen (ESAs) zur Verfügung. Während EKs in der Vergangenheit zu häufig eingesetzt wurden (1), standen ESAs in puncto Sicherheit in der Diskussion (2). Aufgrund der aktuellen Datenlage und aktueller Leitlinien hat ein interdisziplinäres Expertenteam das landläufig praktizierte Anämie- und Blutmanagement nun auf den Kopf gestellt und neu bewertet. „Mit der kompakten Zusammenstellung möchten wir die Kollegen bei der Entscheidungsfindung unterstützen“, so das Fazit (3).

Beide Therapievarianten, EKs sowie ESAs, bergen zwar gewisse Risiken, eingesetzt nach rationaler Indikationsstellung überwiegt jedoch ihr jeweiliger Nutzen. So verbessert sich bei anämischen Tumorpatienten durch eine ESA-Gabe nachweislich die Lebensqualität (4). Auch kann die Anzahl an Transfusionen reduziert werden. EKs wiederum stehen in Verbindung mit einer erhöhten Sterblichkeit (5,6) sowie transfusionsassoziierter Lungeninsuffizienz (7). Bei Tumorpatienten wird zusätzlich eine erhöhte Rezidivrate beschrieben (8). Leitliniengerecht eingesetzt, können EKs jedoch Leben retten (2). Im internationalen Vergleich führt Deutschland mit einer Transfusionsrate von 54,6 pro 1.000 Einwohner, verglichen mit den USA mit 34,5 und den Niederlanden mit 27,0,9

### **Anämie bei Tumorpatienten: Keine erhöhte Tumorprogression unter ESAs**

Bei Tumorpatienten tritt eine Anämie häufig auf, vorrangig erkrankungsbedingt bzw. therapieinduziert. Betroffen sind besonders oft Patienten mit Lungenkrebs (72%) und gynäkologischen Tumoren (65%) (10). Generell gilt: Von den unter Chemo- oder Radiotherapie stehende Patienten mit soliden Tumoren ist etwa die Hälfte anämisch. „Eine Anämie sollte niemals unterschätzt werden“, betonte Prof. Dr. Dr. med. Hartmut Link, Kaiserslautern (3). Denn sie mindert nicht nur die Lebensqualität (körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden und Vitalität) der Betroffenen, sondern stellt auch einen negativen prognostischen

Faktor für das Gesamtüberleben dar (11). Deshalb, aber auch aufgrund der sicherheitsgetriebenen Diskussion, kommt der Therapiewahl große Bedeutung zu. Wann sollten ESAs eingesetzt werden und wann sollte eine Transfusion erfolgen? „Sowohl die aktuelle Datenlage als auch die deutschen und internationalen Leitlinien geben eindeutige Hinweise“, so Link.

Diskutiert wurden im Zusammenhang mit ESAs in der Vergangenheit eine erhöhte Sterblichkeit und das Risiko für eine Tumorprogression bei Tumorpatienten mit einem Hb-Wert, der über 12 g/dl angehoben wurde. Indiziert sind ESAs bei einem Hb-Wert von 8-10 g/dl, der Zielwert sollte 12 g/dl nicht übersteigen. In diesem therapeutischen Korridor zeigen ESAs ihr Potenzial: Reduktion von Transfusionen und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie. Bei leitlinienkonformer Therapie sind weder negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben, noch eine Tumorprogression festgestellt worden (12,13). „Der Nutzen übersteigt nach heutiger Datenlage das einst so viel diskutierte Risiko deutlich“ resümierte Link. Im Moment werde die Maßnahme nach Link in der Onkologie noch zu selten genutzt.

EKS sollten hingegen nur bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger Anämie (Hb-Wert <7-8 g/dl) und eingeschränkter Kompensationsfähigkeit transfundiert werden. Erst bei einem Hb-Wert unter 6 g/dl sind Transfusionen eindeutig indiziert (14). Bei indikationsfernem Einsatz liegen die Risiken in einer erhöhten Sterblichkeit und Komplikationsrate sowie einer höheren Tumorrezidivrate (2).

### **Tumorbedingte Anämie ohne Chemotherapie: Eisen intravenös**

Die Anämieursache bei Tumorpatienten liegt häufig in einem funktionellen Eisenmangel begründet. Diese ergibt sich in Folge einer verminderten Eisenresorption sowie einer Hemmung oder reduzierten Stimulation der Erythropoese. Die tumorbedingte inflammatorische Situation aktiviert die Bildung von Akutphaseproteinen, darunter Heparin. Dies beeinträchtigt zum einen die Eisenabsorption durch das Duodenum erheblich und zum anderen die Freisetzung aus den Eisenspeichern. Die Blockade kann therapeutisch nur durch die Gabe von Eisen i.v. durchbrochen werden (2).

### **ESAs bei Chemotherapie kombiniert mit Eisen intravenös**

Um einen funktionellen Eisenmangel bei Anämie zu beheben, kann eine ESA-Therapie bei Chemotherapie mit einer i.v.-Eisengabe kombiniert werden. Dies führt zu einem Ansteigen der Ansprechraten und ist eine mögliche Therapieoption für bis zu 50 % der Patienten, die nur unzureichend auf ESA ansprechen (2).

### **Patient Blood Management: Von der WHO empfohlen aber noch unzureichend etabliert**

Um ein gutes Patientenoutcome in der Anästhesie und Chirurgie sicher zu stellen, ist für Prof. Dr. Dr. Kai

Zacharowski die präoperative Prävention sowie das Management einer Anämie unverzichtbar. Denn der Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Frankfurt kennt die mit einer Anämie assoziierten Risiken. Dazu gehören eine erhöhte perioperative Sterblichkeit, mehr Transfusionsgaben sowie mehr Fälle mit akutem Nierenversagen und Infektionen (15). Um der Herausforderung effektiv zu begegnen, hat Zacharowski mit seinem Team am Frankfurter Universitätsklinikum das Konzept des Patient-Blood-Managements (PBM) etabliert. „Jeder Patient, der für einen elektiven Eingriff vorgesehen ist, wird zunächst in der PBM-Ambulanz vorstellig und bei vorhandener Anämie vor der Intervention therapiert.“ Das multimodale Konzept geht jedoch über die frühzeitige Diagnose und Therapie der Anämie hinaus. Es zielt zusätzlich darauf ab, vermeidbare Blutverluste sowie EK-Transfusionen zu reduzieren. Denn alle drei Faktoren sind voneinander unabhängige Risiken mit negativen Auswirkungen auf das Interventionsergebnis und somit den Patienten.

Zu den unnötigen Blutverlusten, die eine im Krankenhaus erworbene Anämie fördern, tragen sowohl die Anzahl der Blutentnahmen als auch das entnommene Volumen bei – beide könnten auf ein notwendiges Minimum reduziert werden. Auch ein geschlossenes Blutentnahme-System schont die Ressource. „Ganz besonders behutsam sollte mit EK-Transfusionen umgegangen werden“, mahnte Zacharowski. Grund ist die hohe Anzahl an Komplikationen. Man dürfe nicht vergessen, so der Anästhesist weiter, dass die Transfusion zellulärer Blutpräparate einer Transplantation gleichkomme – in diesem Falle des flüssigen Organs Blut. Dies sei lange Zeit unterschätzt worden. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören hämatolytische und immunologisch vermittelte Transfusionsreaktionen wie etwa die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (7). Insgesamt werde zu viel transfundiert. Deutschland liegt beim Blutprodukteverbrauch weltweit an der Spitze (2). Laut einer Studie könnte im Krankenhaus auf rund 70 % der Transfusionen verzichtet werden (1). Klare Kriterien für den rationalen Einsatz von EKs sind in der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer beschrieben. Neu in der Gesamtnovelle 2017 ist die Aufnahme von PBM in Kapitel 4 (13).

Obwohl die WHO PBM bereits seit 2011 fordert, wird das Konzept jedoch von vielen Krankenhäusern noch gar nicht oder erst unzureichend umgesetzt (7). Dabei sprechen die Ergebnisse für sich. Nach einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie reduzierte sich die Anzahl an EK-Gaben im Mittel um 17% und das bei gleichbleibend niedriger innerklinischer Komplikationsrate (4).

Alle Optionen der Anämietherapie haben ihren Platz im klinischen Alltag. Ihr Einsatz ist leitlinienkonform und streng indikationsbezogen vorzunehmen. Über das Nutzen-Risiko-Profil und die Datenlage zahlreicher aktueller Studien informiert die Neubewertung des Anämie- und Blutmanagements (2). Vorgenommen wurde diese durch eine interdisziplinär zusammengesetzte Gruppe aus 7 Experten unterschiedlicher Fachrichtungen (Onkologie, Kardiologie, Anästhesie und Intensivmedizin sowie Physiologie), die sich im Mai

dieses Jahres getroffen hat.

Quelle: Sandoz/Hexal

#### Literatur:

- (1) Gombotz H et al. *Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. Transfusion (2007);47(8):1468-80.*
- (2) Aapro M. et al. *Anämie- und Blutmanagement: Neubewertung in verschiedenen Indikationen, Perspektiven der Onkologie (2017); 3: 29-32.*
- (3) Pressekonferenz „Neubewertung des Anämie- und Blutmanagements: Publikation gibt Orientierung“, 6. Dezember 2016, 11:30 - 13:00 Uhr, The Squire, Frankfurt.
- (4) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. (2017). Retrieved from Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
- (5) Mortensen et al. *Cause-specific mortality associated with leukoreduced, buffy coat-depleted, or no blood transfusion after elective surgery for colorectal cancer: a posttrial 15-year follow-up study. Transfusion (2011);51:259-63.*
- (6) Khorana et al. *Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med (2008); 168:2377-81.*
- (7) Meybohm P et al. *Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. Ann Surg. (2016); 264(2):203-211.*
- (8) Acheson et al. *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and metaanalysis. Ann Surg (2012);256:235-44.*
- (9) Carson J. L. et al. *Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. New England Journal of Medicine (2017); 377(13), 1261-1272. doi:10.1056/NEJMra1612789*
- (10) Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines WorkingGroup: *Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Ann Oncol (2010);21:v244-7.*
- (11) aro, J. J. et al. *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer - A systematic, quantitative review. Cancer (2001); 91, 2214-2221.*
- (12) Jordan K. et al. *Supportive Treatments for Patients with Cancer. Dtsch Arztebl International (2017); 114(27-28), 481-487. doi:10.3238/arztebl.2017.0481*
- (13) *Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017; <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie/>*
- (14) Fowler A.J. et al *Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery, BJS (2015); 102/Issue 11: 1314-1324.*
- (15) Meybohm P et al. *Patient Blood Management – Wie geht das praktisch? – Die interdisziplinäre Zusammenarbeit, Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (2014); 49(4): 266-272; doi: 10.1055/s-0034-1373806*