



Gegründet 1419

Transfusionsindikation bei hämatologischen/onkologischen Erkrankungen

Prof. Dr. Mathias Freund, Rostock



Transfusionsindikationen

- Erythrozyten
- Granulozyten
- Thrombozyten



Anämie

Klinik der Anämie

Symptome:

- Abgeschlagenheit, Müdigkeit
- Dyspnoe bei Belastungen (Treppensteigen),
- Tachycardie
- Manifestation von pectanginösen Beschwerden im Alter

Beginn der Symptomatik variabel in bezug auf Hb

Befunde:

- Blasse Schleimhäute, Skleren
- Tachycardie, systolisches Geräusch über der Ausstrombahn

Erythrozytentransfusion: Grunderkrankungen in Hämatologie und Onkologie

- Akute myeloische/lymphatische Leukämie - AML/ALL
- Myelodysplastische Syndrome - MDS
- Aplastische Anämie
- Ausgebrannte chronisch myeloproliferative Erkrankungen
- Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und Multiples Myelom mit massiver KM-Infiltration und Vortherapie
- Vorausgehende allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) und chronische GvHD oder SCT und Virusinfektionen CMV, HHV-6...
- GI-Tumore mit Blutungsproblematik
- Jegliche solide Tumore mit intensiver Chemotherapie oder ausgedehnter Bestrahlung

Indikation Erythrozytentransfusionen nach RL BAK 2008

zur Indikationsstellung einer Erythrozytentransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen:

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
< 6 g/dl (≤ 0,7 mmol/l)	-	ja*	1 C+
6-8 g/dl (3,7-5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz)	JA	1 C+
> 8-10 g/dl (5,0-6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ¹ : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	ja	1 C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ¹ : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	ja	2 C
≥ 10 g/dl (≥ 0,2 mmol/l)	-	nein**	1 A

Merke!

Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots.

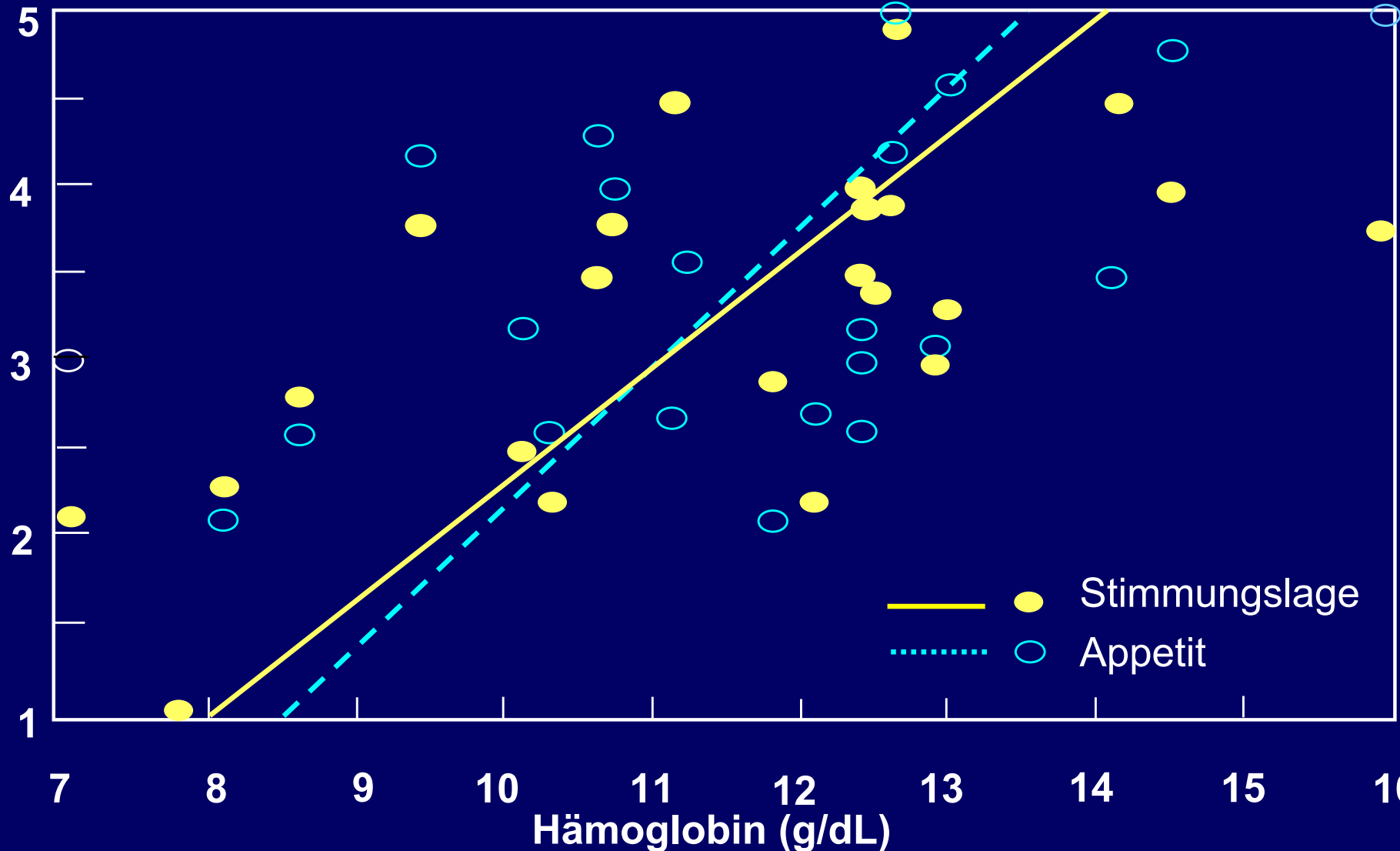
Bei Hypovolämie gibt der Hämatokrit den Erythrozytenmangel nicht korrekt wieder.

Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.

1 siehe Tabelle 1.5.1.2.1

* Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden

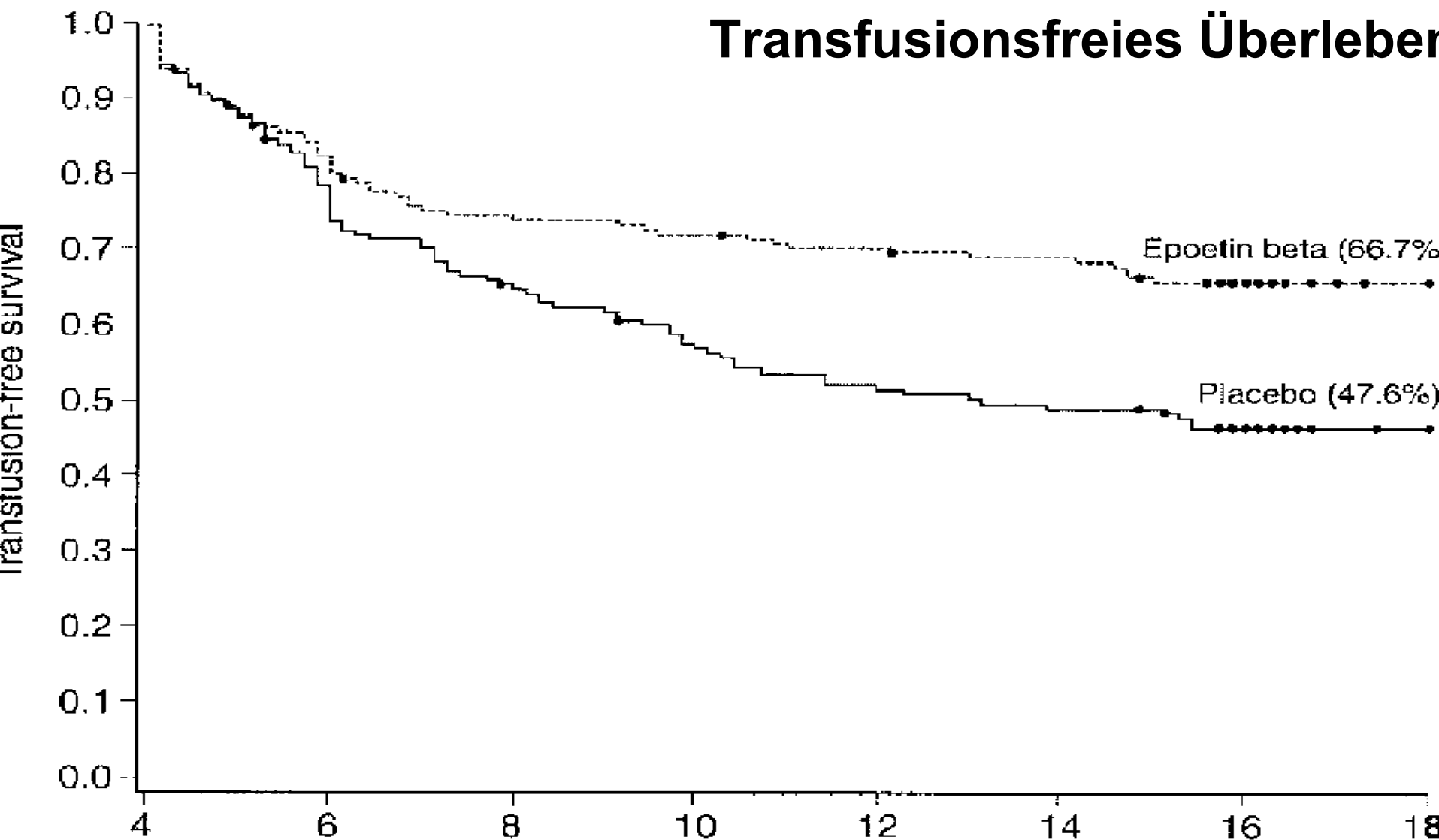
Anämie, Stimmungslage und Appetit (Leitgeb 1994)



Epoetin beta 3 x 150 E /kg /Woche versus Placebo für 16 Wochen (Osterborg 2002)

	Epoetin beta (n=170)	Placebo (n=173)
Frauen	79	91
Männer	91	82
Alter (Median; Spanne)	63; 32-86	64; 28-83
Grunderkrankung		
Chronisch lymphatische Leukämie	59	66
Multiples Myelom	58	58
Non-Hodgkin-Lymphome	53	49

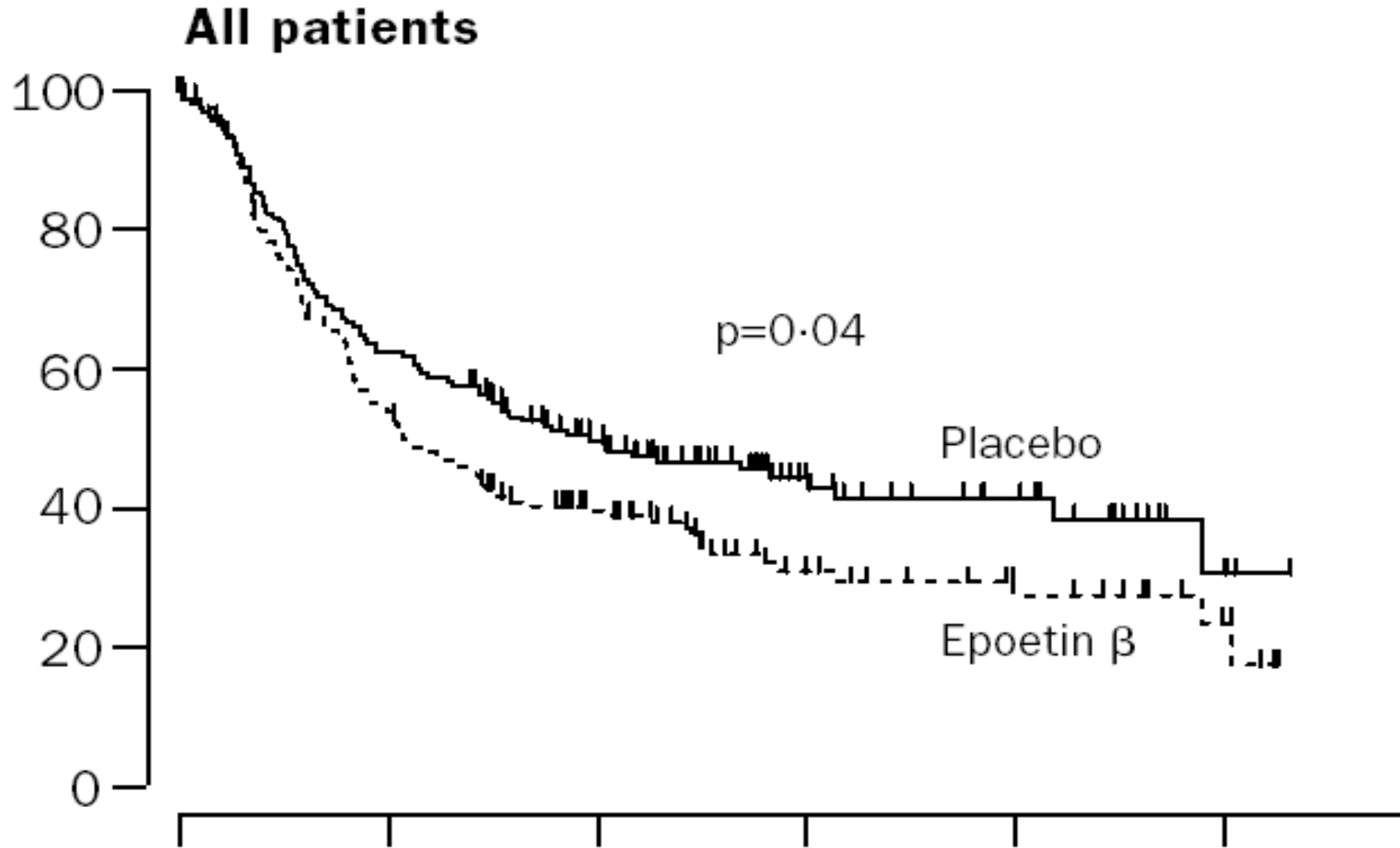
Epoetin beta 3 x 150 E /kg /Woche versus Placebo für 16 Wochen (Osterborg 2002)



Randomisierter Einsatz von EPO in der Radiotherapie von HNO-Tumoren: mittlerer Hb (Henke, Lancet 2003)

Zeitpunkt	Placebo	EPO
Einschluß	11,8 g/dl	11,7 g/dl
4 Wochen	12,4 g/dl	14,8 g/dl
9 Wochen	12,9 g/dl	15,4 g/dl

Randomisierter Einsatz von EPO in der Radiotherapie von HNO-Tumoren: Überleben (Henke, Lancet 2003)



Numbers at risk

Placebo	171	104	69	32	18	4
Epoetin β	180	94	54	24	15	6

EPO in der Onkologie: Gesamt-Überleben

<u>Studie</u>	<u>Indikation</u>	<u>Therapie</u>	<u>n</u>	<u>OS (HR)</u>	<u>p</u>
ENHANCE	Kopf / Hals	R	351	1,39	0,02
BEST	Mamma, IV	C	939	1,36	0,01
001-0103	Non-AML	supportiv	989	1,30	0,00
000-0161	Lymphom	C	344	1,37	0,03
DAHANCA	Kopf / Hals	R	522	1,44	0,02
EPO-CAN-20	NSCLC	supportiv	70	1,84	0,04
GOG-191	Cervix	R / Chemo	114	1,28	
PREPARE	Mamma	Chemo	733	1,42	

FDA Warnungen zu ESA

- ESA verkürzten das Überleben und die progressionsfreie Zeit in verschiedenen Studien bei Tumorpatienten
- Auch wenn <12 g/dl angestrebt wird
- Die Therapie mit ESA so einsetzen und steuern, daß Transfusionen vermieden werden
- Keine ESA bei Tumorpatienten, die keine Chemotherapie erhalten
- Bei diesen Patienten konnte keine Verbesserung der Anämiesymptome, der Lebensqualität, Fatigue und des Wohlbefindens gezeigt werden

Indikation Erythrozytentransfusionen nach RL BAK 200

Patienten mit einer chronischen Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden, insbesondere wenn eine spätere Knochenmark-/Stammzelltransplantation infrage kommt (s. 1.5.2 und 1.5.5). Bei schweren chronischen Erkrankungen und bei Patienten mit malignen Erkrankungen und Chemotherapie vermindert die Gabe von Erythropoetin den Transfusionsbedarf [13, 53, 69]. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann Erythropoetin bei Patienten mit malignen Erkrankungen negative Wirkungen zeigen, daher sollte die Anwendung auf Patienten unter Chemotherapie beschränkt bleiben [1, 52, 57]. Die Häufigkeit der Gaben und Dosierung richten sich nach der Ursache und der Schwere der Anämie.

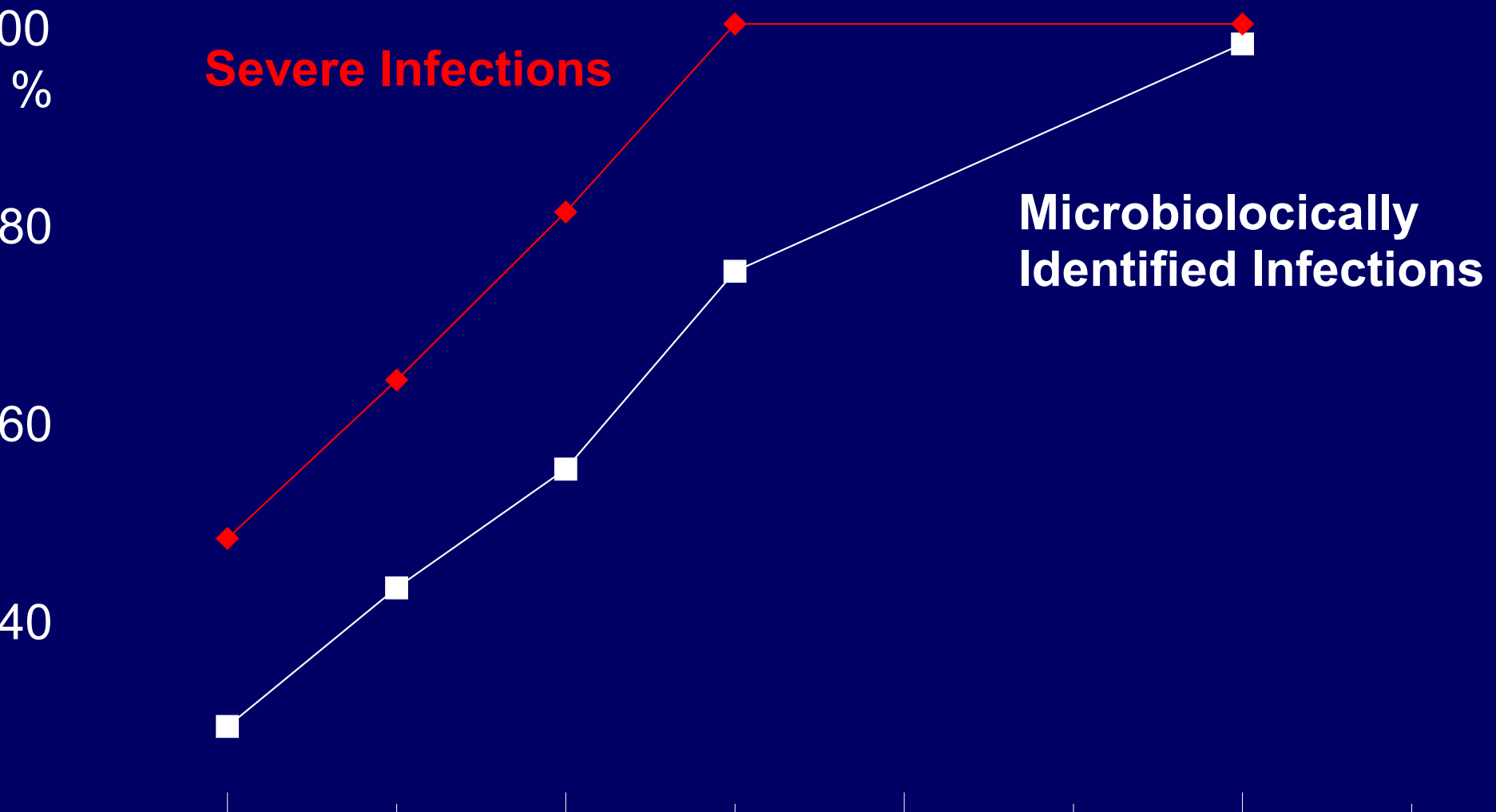
Bei Patienten mit chronischer Anämie (Hk < 24-21% bzw. Hämoglobinkonzentration < 8-7g/dl (< 5,0-4,3 mmol/l) sollten EK transfundiert werden.

1 C

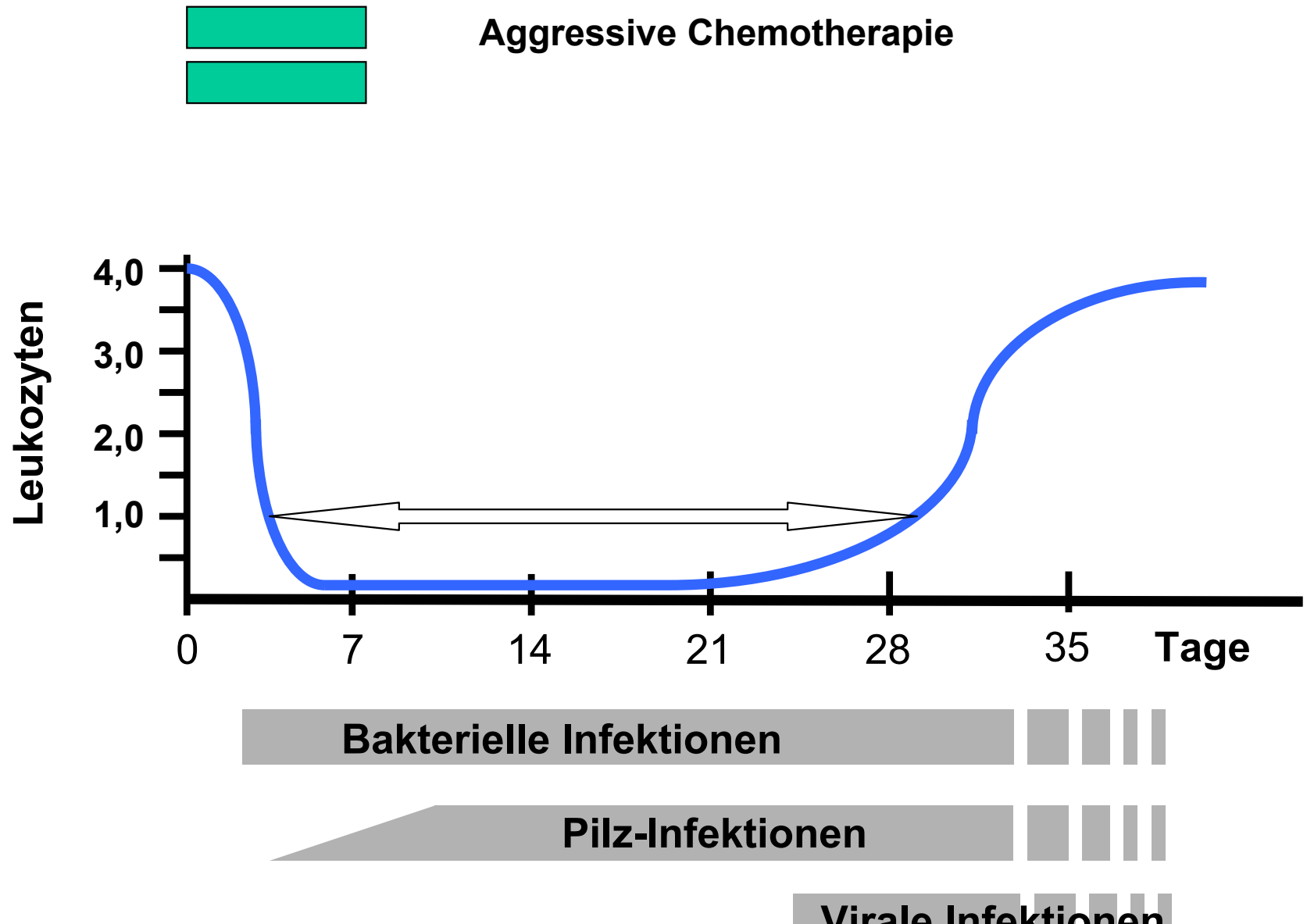
Transfusionsindikationen

- Erythrozyten
- Granulozyten
- Thrombozyten

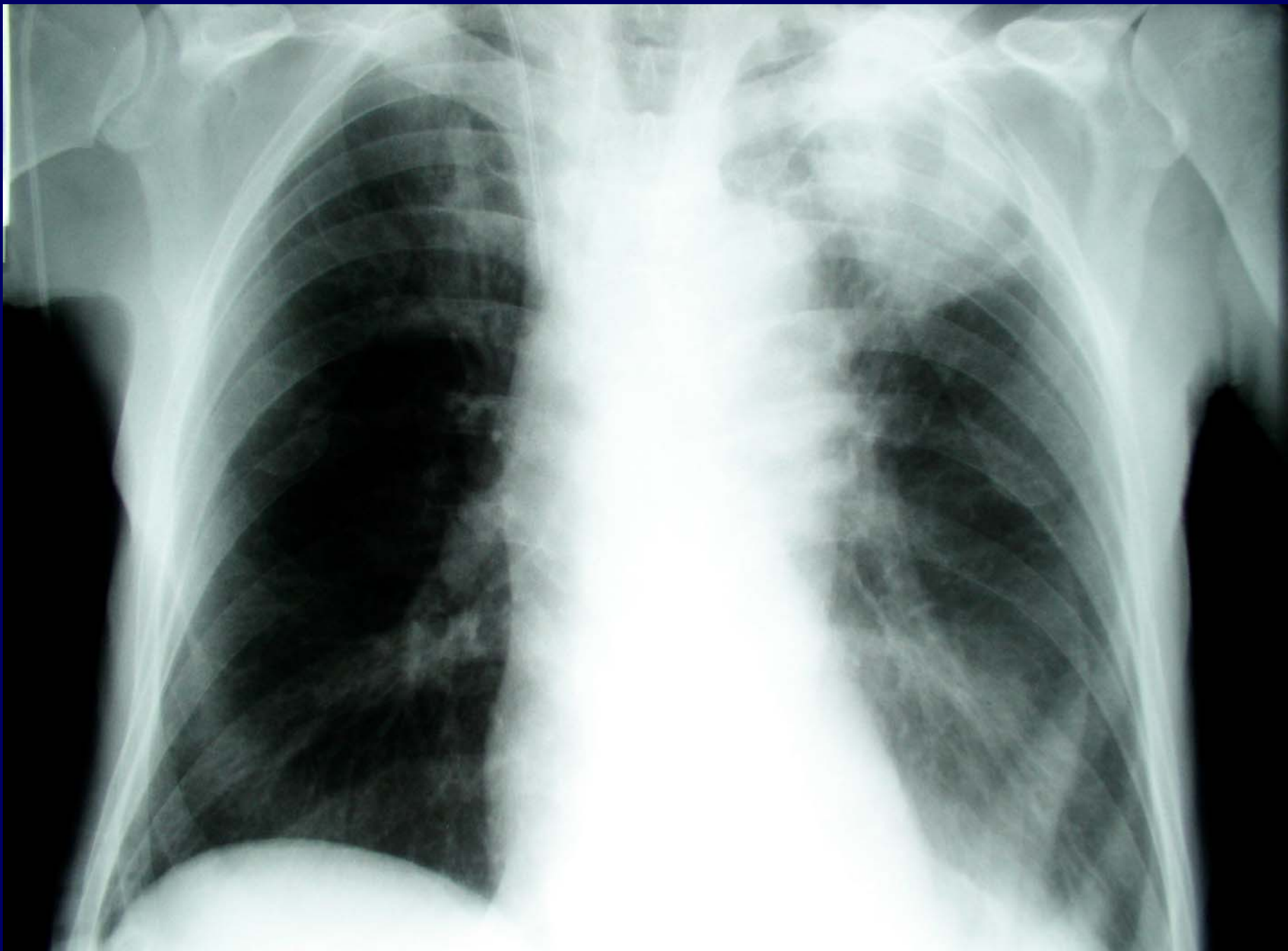
Incidence of Infections in Patients with <100 Granulocytes (Bodey 1966)



Infektionen und Neutropenie



Aspergilloma



„Luftsichel“



Granulozytentransfusionen bei bakterieller Sepsis bei Erwachsenen

(Vamvakas 1996)

Meta-Analyse von 5 randomisierten Studien:

- Higby, N. Engl. J. Med., 1975**
- Volger, Am. J. Med. 1977**
- Herzig, N. Engl. J. Med., 1977**
- Alavi, N. Engl. J. Med., 1977**
- Winston, Ann. Intern. Med. 1982**

Granulozytentransfusionen bei bakterieller Sepsis bei Erwachsenen

(Vamvakas 1996)

- **Signifikanter Überlebensvorteil:**
 - bei geringer Überlebenswahrscheinlichkeit der Kontrollgruppe
 - bei adäquater Granulozytendosis ($>1 \times 10^{10}$ Zellen)
 - bei zeitgerechter Regeneration des Knochenmarks
 - bei sichergestellter Kompatibilität der Granulozyten
- **Methode der Granulozytengewinnung spielte keine Rolle**
- **Kein Überlebensvorteil bei kulturell nachgewiesener gram-negativer Sepsis**

Granulozytentransfusionen bei bakteriellen und Pilz-Infektionen (Peters 199)

- **30 Patienten**
- **Chemotherapie-induzierte Neutropenie**
- **medianes Alter 10 Jahre (2-23 Jahre)**
- **Leukämien: 20**
- **solide Tumore: 6**
- **sonstige: 4**
- **Neutropenie vor erster Transfusion:
12 Tag median (0-52 Tage)**
- **Transfusionen: 7 im median (3-65)**

Granulozytentransfusionen bei bakteriellen und Pilz-Infektionen (Peters 199

	Bacterial (n = 17)	Fungal (n = 13)	Total (n = 30)
Infection control	14 (82%)	5 (38%)	19
Recovery/graft-take	2 (12%)	3 (24%)	5
Survival benefit	1 (6%)	5 (38%)	6
Survival with clearance of infection (by 100 pSU)	14 survivors 0.82 ± 0.09	7 survivors 0.54 ± 0.14	21
	$P = 0.082$		0.70 ± 0.08

pSU: probability of survival

Granulozytentransfusionen

- In der Praxis der Erwachsenen-Hämatologie extrem selten indiziert
- Grund: Verbesserung der antibiotischen und antimykotischen Therapie; Wachstumsfaktoren

Zielgruppe:

- Patienten mit profunder ($<200/\mu\text{l}$) Neutropenie
- ohne Aussicht auf Regeneration
- Beispiele: vSAA, AML mit Regenerationsversagen
- und kurativer Perspektive (\Rightarrow allogene SCT)

Transfusionsindikationen

- Erythrozyten
- Granulozyten
- Thrombozyten



Petechien

Chemotherapiebedingte Thrombopenie und Grund- oder Begleiterkrankung: Hohes Risiko langanhaltender und profunder Thrombopenie

- Akute myeloische Leukämie - AML
- Myelodysplastische Syndrome - MDS
- Aplastische Anämie
- Ausgebrannte chronisch myeloproliferative Erkrankungen - CMPD (Versuch der Reduktion der Milzgröße)
- Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL) mit massiver KM-Infiltration und Vortherapie
- Ausgedehnte Vorbestrahlung, gleichzeitige Strahlentherapie
- Vorausgehende allogene oder autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Langdauernde Thrombopenie durch Virusinfektionen
CMV, HHV-6...
- M. Werlhof - ITP

Thrombopenie-bedingte Blutungen bei soliden Tumoren (Schiffer 2001)

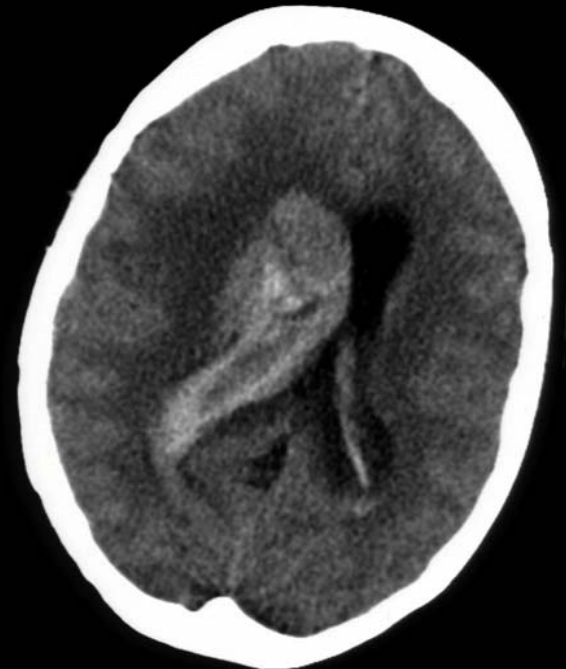
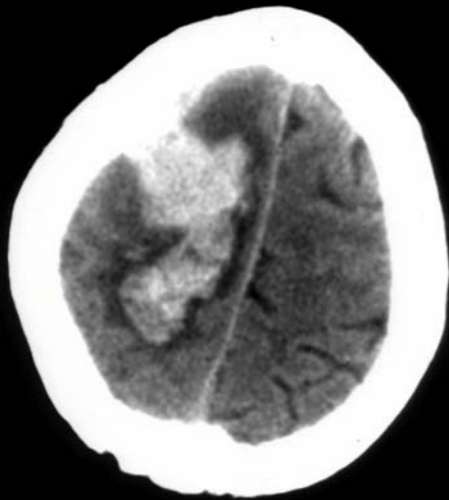
Table 2. Thrombocytopenia and Bleeding in Patients With Solid Tumors

Reference	20,000-50,000/ μ L		10,000-20,000/ μ L		< 10,000/ μ L	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
1						
total cycles of therapy		197		52		21
all bleeding	9.6	6-15	11.5	4-23	38.1	18-48
major bleeding	2.5	1-6	7.7	2-19	14.3	3-25
Sherr ⁷²						
days at risk		4,393		576*		
all bleeding	8 episodes/ 1,000 days	6-12	10 episodes/ 1,000 days	4-21		
Berg ⁷³						
total cycles of therapy		347		142		49
all bleeding	2.3	1-4	17.6	12-25	40.1	18-48
major bleeding	< 1	< 1-2	2.1	< 1-6	10.2	3-18
Wong ⁷⁴						
total cycles of therapy		79		62		38†
all bleeding	0	0-5	17.7	9-30	18.4	8-28
major bleeding	0	0-5	0	0-6	0	0-4
Y ⁷⁵						
total cycles of therapy		700		365		197
all bleeding	4.7	3-7	10.1	7-14	20.1	15-25
major bleeding	2.3	1-4	3.6	2-6	7.1	4-10

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Data available for 10,000-20,000/ μ L and < 10,000/ μ L combined.

Hirnmassenblutung bei Aspergillose im Gebiet der Art. cerebri media rechts (Pat. nach allogener SCT)



Thrombozytensersatz: Historische Dimensionen

- Effektivität von Thrombozytentransfusionen (Duke 1910)
- 60er-70er Jahre:
Thrombozytentransfusionen Standard bei Leukämietherapie
- Schwellenwert 20.000/ μ l basierend auf einer kleinen Studie in der mehr Blutungsneigung <5.000 im Vergleich zur 5.000-100.000/ μ l gezeigt wurde (Gaydos 1962)
- 1974 - 1978 Studien
prophylaktische vs. therapeutische Gabe
- 90er Jahre
Studien zum Schwellenwert für die Substitution und zur Dosis
- In jüngster Zeit neue Studien zur Frage prophylaktische vs. therapeutische Gabe

Argumente für Restriktionen beim Einsatz von Thrombozytentransfusionen

- Kosten
- Verfügbarkeit von Spendern
- Risiko der allogenen Sensibilisierung
- Sonstige Nebenwirkungen der Substitution

Klinisch relevante Fragen zur Thrombozyten-Substitution

- Welches Konzentrat?
- Prophylaktische oder therapeutische Transfusion?
- Welcher Schwellenwert für die Prophylaxe?
- Therapeutische Transfusion?
- Welche Zielwerte bei Eingriffen?
- Wann Bestrahlung?

Wertigkeit von Pool- vs und Einzelspender-TK

British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2003

Empfehlungen Grad A, Evidenzgrad I

- Pool-Thrombozytenkonzentrate und Einzelspender-TK enthalten bei entsprechenden Herstellungsbedingungen die gleiche Anzahl an Plättchen
- Vergleichende Studien zeigen gleiche Effektivität bezüglich
 - Inkrement nach Transfusion
 - Effekt auf die Hämostase
 - die Rate an Nebenwirkungen ist ähnlich(Patel 1978, Turner 1994, Heaton 1997, Schiffer 2001)
- Jedoch potentiell höhere Frequenz der Antigenexposition für den Empfänger bei Pool-TK

Evidenzgrad: I - mehrere randomisierte kontrollierte Studien

Pool-TK oder Apherese-TK?

Selektionskriterien für Apherese-TK

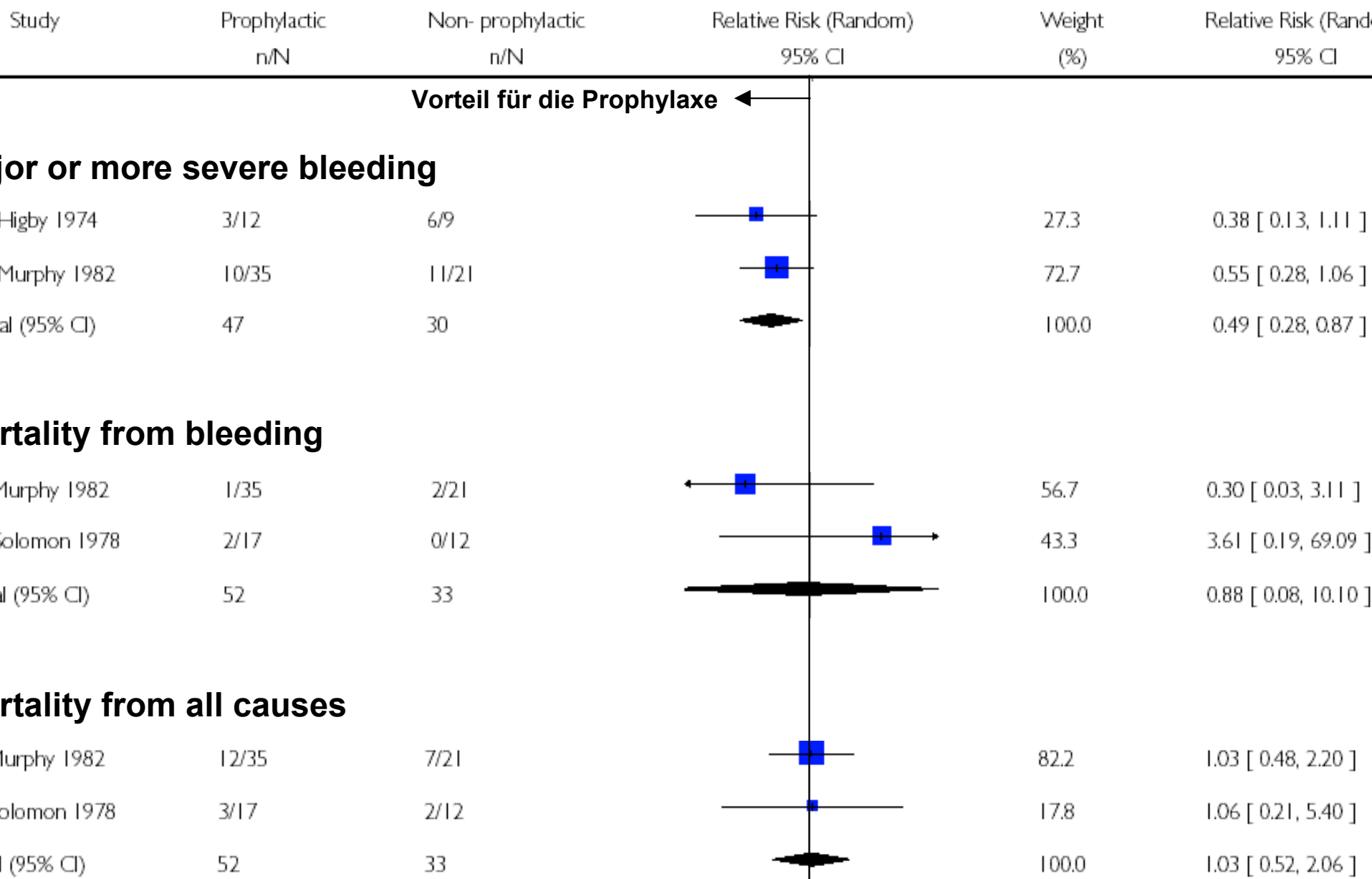
- Verringerung der Antigenexposition
 - Patienten mit Perspektive der allogenen Transplantation
 - aggressive kurativ intentionierte stark myelosuppressive repetetive Therapien (Typ B-NHL-Therapie; mehrfach autologe Stammzelltransplantation)
- CMV-negative Transfusion bei allogener Transplantation und entsprechender CMV-Konstellation
- Notwendigkeit kompatibler Transfusion bei Refraktärität

Selektionskriterien für Pool-TK

- palliative Situation
- Therapien mit sporadischem Substitutionsbedarf

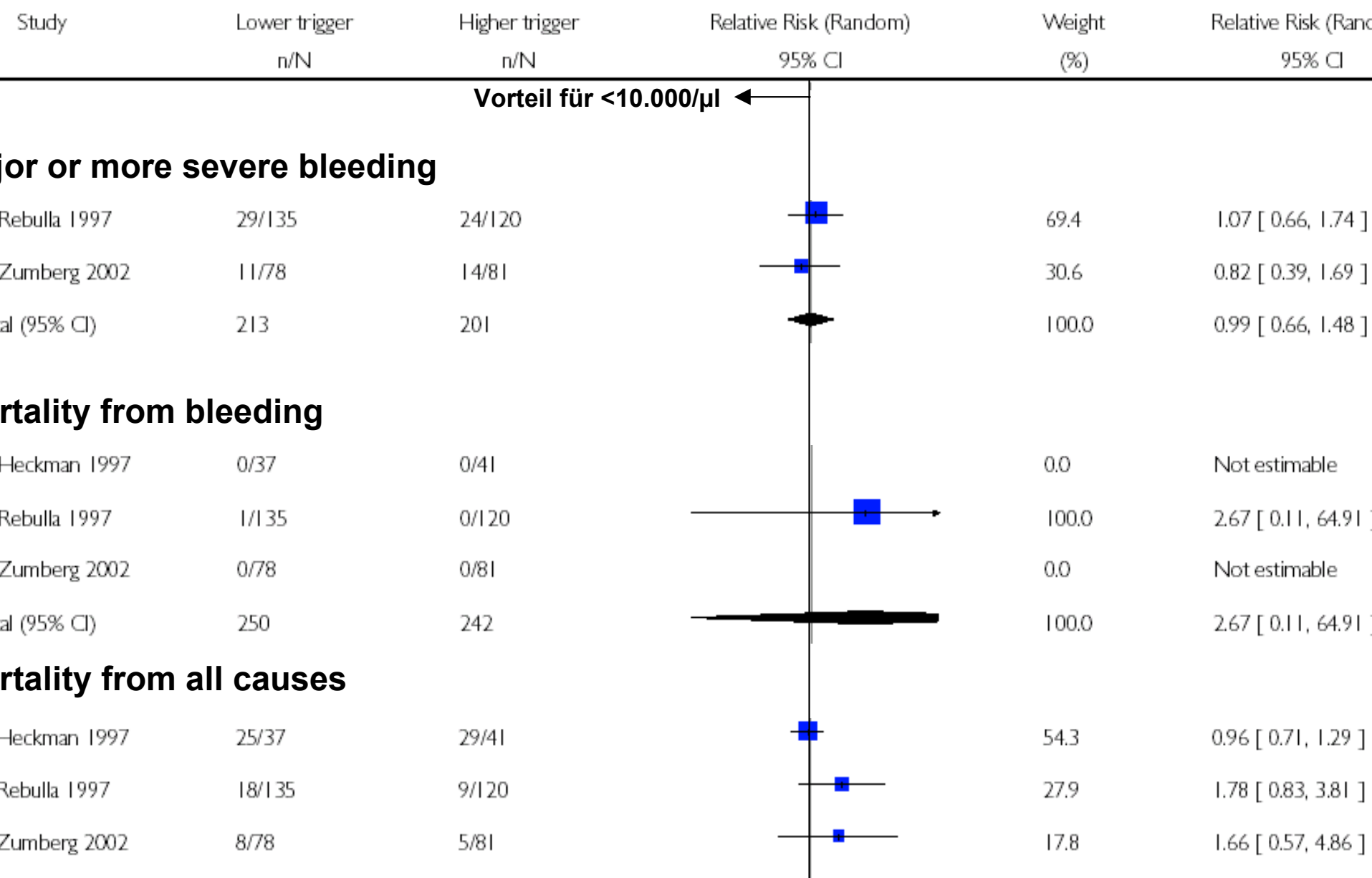
Prophylaktische vs. therapeutische Substitution

Cochrane Review 2004: 3 rd. Studien (Higby 1974, Solomon 1978, Murphy 1982)

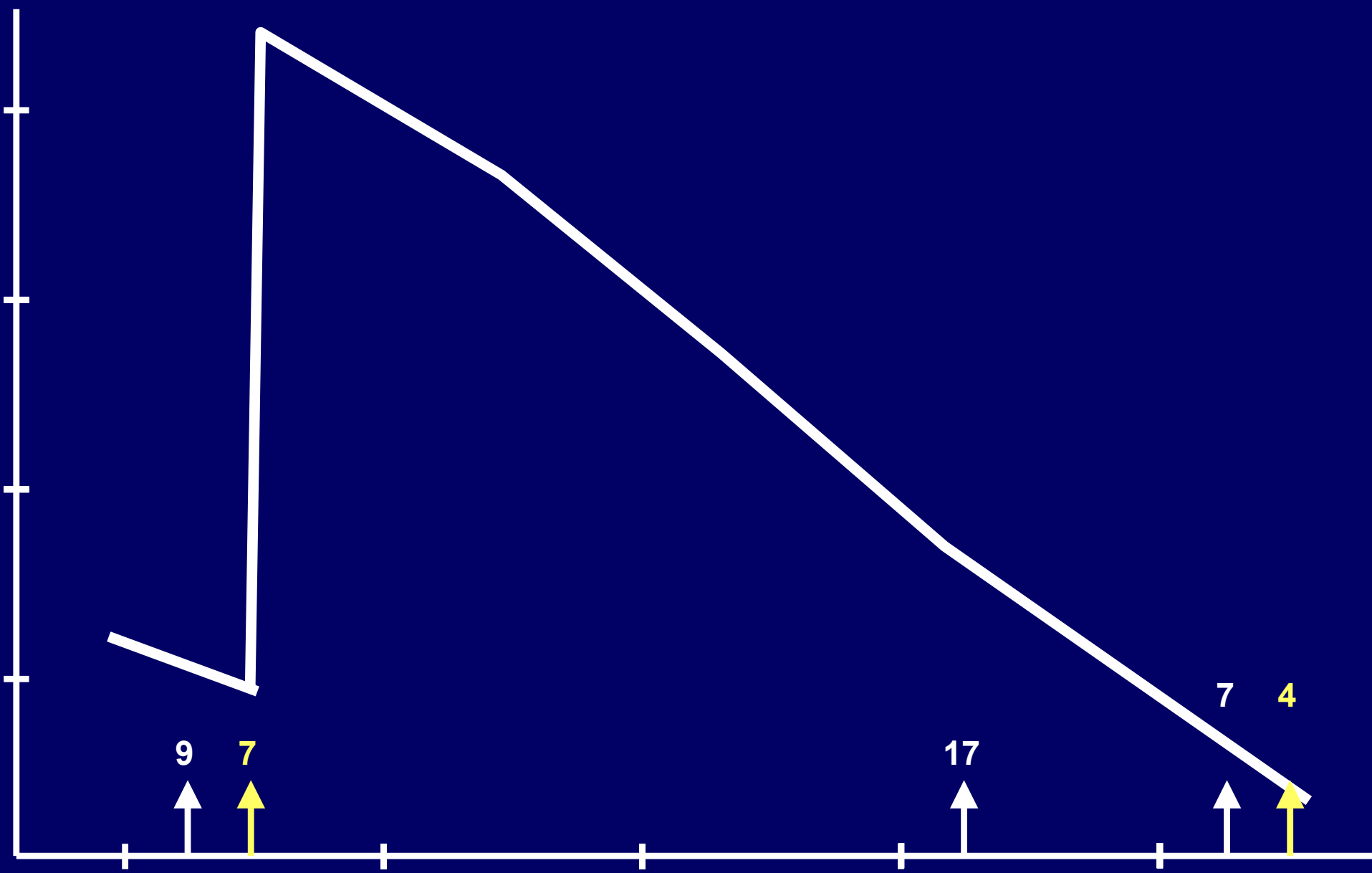


Schwellenwert für Substitution mit Thrombozyte

10.000 Thr/ μ l vs 20.000/ μ l; Cochrane Review 2004: 3 rd. Studien
(Heckman 1997, Zumberg 2002, Rebulla 1997)



Wie relevant ist der Schwellenwert in der Praxis?



Renaissance der therapeutischen Substitution?

Wandt ASH 2008

- Patienten mit Hochdosis-CT und autologer Stammzelltransplantation
- Randomisierter Vergleich prophylaktische Thrombozytensubstitution mit Trigger $<10.000/\mu\text{l}$ vs. Transfusion bei Petechien oder Risiko (Sepsis, Aspergillose, Kopfschmerzen)
- Reduktion der Thrombozytentransfusion um 27%
- 46% der Patienten im Arm mit therapeutischer Transfusion erhielten keine Thrombozyten
- Ein Patient mit Kopfschmerz und kleiner cerebraler Hämorrhagie im therapeutischen Arm

Leitlinie zur Thrombozytentransfusion

British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2003

- Schwellenwert 10.000 Thr/ μ l
für Patienten ohne folgende Risikofaktoren:
Sepsis, Antibiotikatherapie (?), Beeinträchtigung der
Hämostase (Grad A, Evidenz Ib)
- Bei Patienten ohne jegliche Risikofaktoren und Befürchtung
der allo-Immunsisierung:
Schwellenwert 5.000 Thr/ μ l (Grad B, Evidenz IIa)
Problem: Genauigkeit der Zählgeräte
- Bei Patienten mit chronischer stabiler Thrombopenie
Management auf Grundlage der klinischen Blutungsneigung
(Grad C, Evidenz IV)

Evidenzgrade: Ib - mindestens 1 randomisierte kontrollierte Studie,
IIa - mindestens eine kontrollierte nicht randomisierte Studie guter Qualität,

Leitlinie zu Zielwerten bei Eingriffen

British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2003

- KM-Aspiration oder -Biopsie: keine Substitution, lokale Kompression (Grad C, Evidenz IV)
- Lumbalpunktion, Epiduralanästhesie, Gastroskopie mit Biopsie, Anlage von zentralen Kathetern, transbronchiale Punktion, Leberbiopsie, Laparatomie o.ä.:
Schwellenwert 50.000 Thr/ μ l (Grad B, Evidenz III).
- Eingriffe an ZNS oder Auge:
Schwellenwert 100.000 Thr/ μ l (Grad C, Evidenz IV)
- Präoperativ Überprüfung, ob die Schwellenwerte erreicht sind

Evidenzgrade: III - gut durchgeführte deskriptive Studien,
IV - Expertenmeinung

Bestrahlung von Blutprodukten

Risikofaktoren für transfusionsassoziierte GvHD

- Menge der transfundierten viablen Lymphozyten
- Ausmaß der HLA-Kompatibilität, insbesondere hohes Risiko bei haploidenten Blutprodukten
- Immundefizienz bzw Immunsuppression des Empfängers
- hohes Alter (über 80% der Betroffenen sind älter als 65 Jahre)

Reicht die Leukozytendepletion aus?

Williamson et al.; Transfusion 2007 (47) 1455-67:

- seit 1999 werden nur noch leukozytendepletierte Konserven in Großbritannien transfundiert
- von 1996 -2001 wurden 13 Fälle von TA-GVHD gemeldet
=> davon 2 leukozytendepletiert (Myelom, ALL)
- von 2002-2005 wurden keine Fälle von TA-GVHD gemeldet
- aber Risikopatienten haben stets leukozytendepletierte und bestrahlte Konserven erhalten

Indikation für bestrahlte Blutprodukte

- verschiedene nationale Leitlinien
- noch mehr praktische Anwendungen...
- unstrittige Indikationen:
 - bei autologer und allogener Stammzelltransplantation
 - vor Stammzellseparation
 - HLA-kompatible TKs
 - gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten
 - bei schweren zellulären Immundefektsyndromen
 - intrauterine Transfusionen

Indikation für bestrahlte Blutprodukte

• weitere mögliche Indikationen:

- M. Hodgkin (BÄK nicht gesichert, UK Empfehlung)
- Transfusion bei Frühgeborenen (BÄK Empfehlung, UK keine)
- Transfusion bei Hochdosistherapie bei NHL, Leukämien, soliden Tumoren
(BÄK nicht gesicherte Indikation)
- Therapie mit Purinanaloga
(BÄK keine Empfehlung, UK sichere Indikation)
- Granulozytentransfusionen
(BÄK keine Empfehlung, UK sichere Indikation)
- aplastische Anämie
- Austauschtransfusionen (UK, Japan)
- kardiovaskuläre und onkologische Chirurgie (Japan)
- alle Patienten über 65 Jahre (Japan)

CMV

Wann CMV-negative Substitution?

- CMV-negative Patienten:
 - bei potentiell in Frage kommender allogener Transplantation
 - nach allogener Transplantation
 - nach autologer Transplantation mit CD34+ angereichertem Transplantat
 - CLL unter Therapie mit Alemtuzumab (Mabcampath R)
- CMV-positive Patienten:
 - nach allogener Transplantation bei ungünstiger Konstellation: Spender CMV-neg.



Gegründet 1419

