

Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut

Der Arbeitskreis Blut hat am 13.02.2020 folgende Stellungnahme (S 22) verabschiedet

Wertende Zusammenfassung

Erythrozytenkonzentrate (EK) haben ihre Indikation in der Behandlung akuter und chronischer Anämien und Blutungen. Diese Therapie ist seit Jahrzehnten im klinischen Alltag etabliert.

Die Sicherheit der Anwendung von EK ist in den letzten Jahren erneut zum Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion geworden. Hierbei standen zuletzt klinische Komplikationen wie das vermehrte Auftreten von Infektionen bzw. die Begünstigung einer Krebsentstehung oder das Wiederauftreten einer Krebserkrankung im Vordergrund. In Beobachtungsstudien waren diese Komplikationen mit der Transfusion von EK assoziiert. Als mögliche Ursachen wurde unter anderem eine durch Bluttransfusionen vermittelte Veränderung der Immunreaktion, eine sog. transfusionsassoziierte Immunmodulation (*transfusion-related immunomodulation*, TRIM), diskutiert. Die Mechanismen, wie eine TRIM eine Infektion oder eine Krebserkrankung begünstigen könnte, sind bis dato nicht bekannt.

Die Diskussion um mögliche klinisch relevante, negative Auswirkungen von Transfusionen auf das Immunsystem wurde auch in der Laienpresse aufgegriffen und verunsichert seither sowohl Patientinnen und Patienten als auch Ärztinnen und Ärzte.

Der Arbeitskreis Blut hat die vorhandenen Daten zu immunmodulatorischen Effekten von EK hinsichtlich der Risiken

für Infektionen und Krebserkrankungen bewertet. Die Bewertung der vorhandenen Studiendaten ist aufgrund der Komplexität der Fragestellung und aus methodischen Gründen (u. a. aufgrund des Studiendesigns) nicht einfach.

Methodische Aspekte

Bei medizinisch-wissenschaftlichen Studien unterscheidet man zwischen so genannten randomisierten kontrollierten Studien (*randomised controlled trials*, RCTs) und Beobachtungsstudien. Bei RCTs liegt eine spezifische Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien oder Arzneimitteln vor. Die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden zufällig einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In den Behandlungsgruppen werden verschiedene Therapien miteinander verglichen. Ein Beispiel ist die Untersuchung, ob die Gabe von EK bei einem niedrigeren Hämoglobin-Schwellenwert nach einem operativen Eingriff weniger häufig mit Infektionen assoziiert ist als eine Transfusion bei höheren Schwellenwerten. Dieser Studientyp führt bei gutem Design zu vergleichbaren Gruppen von Behandelten und gut bewertbaren Ergebnissen. Daher werden RCTs als „Goldstandard“ für die Gewinnung von Evidenz bewertet. Jedoch können nicht alle Fragestellungen ausschließlich mit Hilfe von RCTs beantwortet werden.

Eine weitere Möglichkeit sind so genannte Beobachtungsstudien. In diesen

wird entweder rückblickend oder fortlaufend eine Gruppe von Patienten und Patientinnen, die eine Behandlung erhalten haben, hinsichtlich der Wirkung und der Nebenwirkungen untersucht. Ein Beispiel wäre eine Untersuchung, ob 1 Jahr nach einem operativen Eingriff transfundierte häufiger an Krebs erkrankt sind als Behandelte ohne Transfusion. Allerdings sind solche Studien grundsätzlich für systematische Fehler (Bias) und den Einfluss von Störgrößen (*Confounder*) anfälliger als RCTs. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die ungleiche Ausgangslage: Personen, die eine Transfusion erhalten, hatten möglicherweise eine vorbestehende Grunderkrankung oder einen schlechteren Operationsverlauf als die Personen ohne Transfusion. Somit kann ein schlechterer Verlauf auch mit völlig anderen Faktoren als der Transfusion zusammenhängen. Die Transfusion wird aber in der statistischen Analyse mit dem schlechteren Verlauf assoziiert. Es ist unter anderem bekannt, dass eine Anämie als unabhängiger Risikofaktor mit einem höheren Krankheits- und Sterberisiko assoziiert ist. Außerdem wurde gezeigt, dass eine Anämie um bis zu 2 Jahre einer Krebserkrankung vorausgehen kann. Das heißt, dass die Anämie ein Symptom einer bis zum Transfusionszeitpunkt unbekanntem Krebserkrankung sein kann. Man spricht dann von einem so genannten „confounding by indication“. Diese und andere Störgrößen und Verzerrungen werden in vielen Beobachtungsstudien, die für die Bewer-

tion von immunmodulatorischen Effekten von Transfusionen angeführt werden, nicht berücksichtigt.

Der Arbeitskreis Blut hat die vorhandene Literatur zu zwei Themenkomplexen gesichtet und bewertet. Zunächst ging es um die Frage, ob es Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Infektionen oder infektionsbedingten Komplikationen durch Transfusionen gibt. Außerdem wurde der Frage nachgegangen, ob vermehrt neue Krebserkrankungen oder Rezidive als Folge einer transfusionsassoziierten Immunmodulation auftreten.

TRIM und Infektionen

Für die Bewertung des Auftretens von Infektionen nach Transfusion wurden in erster Linie RCTs herangezogen. Es wurden nur zwei Studien identifiziert, in denen ein Vergleich von Patientengruppen mit und ohne Transfusion durchgeführt wurde.

Daher wurden zusätzlich für die Bewertung Studien herangezogen, die zwei unterschiedliche Transfusionstrigger (Studienarm mit einem höheren – „liberalen“ – vs. Studienarm mit einem niedrigeren – „restriktiven“ – Hb-Trigger) untersuchten. Dieser Ansatz ist insofern plausibel, als dass sie den klinischen Alltag widerspiegelt („Bei welchem Hb-Wert transfundiere ich den Patienten?“). In fast allen Studien mit diesem Design wurden Patientinnen und Patienten im liberalen Transfusionsarm signifikant häufiger bzw. mehr transfundiert, so dass zumindest ein Dosisunterschied in der Transfusion untersucht wurde.

Die Ergebnisse von 22 prospektiv-randomisierten Studien mit 12.974 Patienten in 10 unterschiedlichen Patientengruppen/Indikationen bei Erwachsenen zeigen keine konsistenten und signifikant erhöhten Raten an infektiösen Komplikationen bei liberal transfundierten Patientinnen und Patienten als mögliche Folge einer TRIM.

Anhand der Studienergebnisse ergibt sich derzeit keinen Hinweis darauf, dass ein restriktives oder liberales Transfusionskonzept hinsichtlich Auftretens infektiöser Komplikationen über- oder unterlegen ist. Dies wird auch durch eine Metaanalyse in einem Cochrane-Review bestätigt.

Die Frage nach dem Auftreten und der Relevanz von Infektionen als TRIM bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen kann derzeit nicht sicher beantwortet werden. Aus den wenigen RCTs lässt sich eine klinisch relevante TRIM derzeit in allen drei Altersgruppen nicht ableiten. In Beobachtungsstudien weist die klinisch relevante Anämie vermutlich primär auf den Schweregrad der Grunderkrankung hin. Jedoch zeigen diese Studien v. a. bei Frühgeborenen Hinweise auf immunmodulatorische Auswirkungen der Transfusion von EK. Hierbei könnten die zwangsläufigen entwicklungsabhängigen Besonderheiten der Transfusion von EK eines Erwachsenen in den Körper eines Neugeborenen, insbesondere eines Frühgeborenen, eine übergeordnete oder besondere Rolle spielen. Es besteht daher Forschungsbedarf hinsichtlich der immunologischen Auswirkungen von Transfusionen von EK bei Früh- und Reifgeborenen sowie Kindern.

TRIM und Krebsneuerkrankung

Es gibt eine Vielzahl an Publikationen, die sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und dem Auftreten von Krebserkrankungen und vor allem mit dem Auftreten von Rezidiven bei den Transfusionsempfängern auseinandersetzen.

Für die Analyse einer möglichen Assoziation von Bluttransfusionen und Karzinogenese (Neogenese) kann aufgrund des erforderlichen langen Beobachtungszeitraumes und der hohen erforderlichen Fallzahlen nur auf Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden. RCTs sind für diese Fragestellung nicht verfügbar.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in zahlreichen Studien durch das Studiendesign mit großer Wahrscheinlichkeit ein „confounding by indication/indication bias“ vorliegt, was zu systematisch verzerrten Ergebnissen führen kann.

Eine Anämie – sofern sie nicht ausschließlich durch einen akuten, nicht krankheitsbedingten Blutverlust verursacht wird – kann ein Prädiktor für eine Krebserkrankung sein. Aus einem statistischen Zusammenhang zwischen EK-Transfusion, die zur Behandlung einer An-

ämie verabreicht wurde, und einer später neu auftretenden Krebserkrankung kann daher keine Kausalität abgeleitet werden. Vielmehr deuten die Untersuchungsergebnisse darauf, dass Patienten mit nicht diagnostizierten subklinischen Tumorerkrankungen aufgrund einer krebsassoziierten Anämie häufiger transfundiert werden (reverse causation).

Der Großteil der Beobachtungsstudien zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Bluttransfusionen und Neoplasien wurde in Patientenpopulationen durchgeführt, in denen ein „indication bias“ wahrscheinlich sehr relevant war. Darauf deuten die ermittelten höheren Risiken für Krebserkrankungen in den ersten zwei Jahren nach Transfusion, die anschließend deutlich abnahmen. Für einige Krebsentitäten wurden erhöhte transfusionsassoziierte Langzeitriskien beschrieben. Es ist unklar, ob Bluttransfusionen zur Karzinogenese beitragen, da relevante Confounder (z. B. lebensstilassoziierte Risikofaktoren, Grunderkrankungen) nur in Einzelfällen berücksichtigt wurden.

In Studien, bei denen ein „indication bias“ nahezu ausgeschlossen werden konnte, wurde allerdings kein erhöhtes Risiko für das Neuaufreten von Krebserkrankungen bei den Transfundierten beobachtet.

TRIM und Krebsrezidiv

Zur Untersuchung des transfusionsassoziierten Risikos eines Tumorrezidivs wurden mehrere RCTs durchgeführt, die allogene mit autologen Transfusionen verglichen. Keine der publizierten prospektiv randomisierten Studien zeigte eine Überlegenheit einer autologen Transfusionsstrategie hinsichtlich der Rezidivrate bzw. dem rezidivfreien Überleben.

Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen dem Krebsrezidivrisiko und der Gabe von Bluttransfusionen im Rahmen der operativen Therapie des Primärtumors wurde auch in einer Reihe von Beobachtungsstudien für verschiedene Krebsarten untersucht, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs, Harnblasenkrebs und Leberzellkarzinom. Zu dieser Fragestellung liegen mehrere Metaanalysen vor.

Ähnlich wie bei den Studien zum Neuauftreten von Krebserkrankungen nach Transfusion ist ein mögliches „confounding by indication“ zu beachten. Eine fortgeschrittene Krebserkrankung geht in der Regel mit einer umfangreicheren Operation, damit auch höheren Blutverlusten und einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Transfusion einher. Gleichzeitig ist aber ein höheres Tumorstadium in aller Regel auch mit einem höheren Rezidivrisiko verknüpft. Das Tumorstadium wäre demnach als klassischer Confounder zu werten, der einen statistischen Zusammenhang zwischen Transfusionsgabe und Rezidivrisiko erzeugen kann, auch wenn kein kausaler Zusammenhang vorliegt.

Aus diesem Grund erscheinen grundsätzlich nur Beobachtungsstudien aussagekräftig, bei denen der Schätzer für das Rezidivrisiko von transfundierten im Vergleich zu nicht-transfundierten Patienten zumindest für das Tumorstadium adjustiert wurde. Grundsätzlich sind auch andere Confounder denkbar. Dies gilt vor allem für Studien, die das Rezidivrisiko nur im Rahmen eines kombinierten Endpunktes (rezidivfreies Überleben) untersucht haben. Hier könnten vor allem Begleiterkrankungen sowohl die Wahrscheinlichkeit für eine Transfusion (über einen erniedrigten präoperativen Hb-Wert) als auch für die Überlebenschancen und damit auch das rezidivfreie Überleben beeinflussen. Begleiterkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, könnten theoretisch das Rezidivrisiko auch direkt beeinflussen. Denkbar wäre außerdem, dass Patienten mit Begleiterkrankungen aufgrund einer weniger intensiven Therapie (aufgrund von Kontraindikationen) ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. Eine valide Adjustierung für Begleiterkrankungen ist aufgrund der meist fehlenden standardisierten Erfassung und adäquaten Bewertung der Krankheitschwere schwierig.

Die vorliegenden Beobachtungsstudien ergeben bisher aufgrund methodischer Limitationen, aber auch aufgrund nicht-konsistenter Ergebnisse keine überzeugenden Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen Transfusion von EK im Zusammenhang mit operativer Therapie bösartiger Tumore und Rezidivrisiko.

Fazit

Der Arbeitskreis Blut stellt fest, dass nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand das Auftreten von Infektionen und die Begünstigung von Krebsneuentstehungen oder Krebsrezidiven durch EK-Transfusionen nicht belegt sind. Überlegungen zu immunmodulatorischen Risiken von Transfusionen sollten weder zu einer Unterlassung von medizinisch indizierten Transfusionen noch zur Verunsicherung von Patienten und Patientinnen, Ärztinnen und Ärzten oder Blutspenderinnen und Blutspendern führen. Insbesondere aufgrund der methodischen Limitationen vieler Studien besteht Forschungsbedarf, vor allem mit Blick auf die Rezidiventstehung bei bestimmten Tumorarten sowie hinsichtlich immunmodulatorischer Effekte bei Transfusionen von Früh- und Reifgeborenen.

Diese Stellungnahme wird ergänzt durch ausführliche wissenschaftliche Erläuterungen, die in einem separaten Manuskript aufgeführt werden.

Für den Arbeitskreis Blut
Dr. Ruth Offergeld
Vorsitzende