

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 2 (Hämatologie / Medizinische Onkologie)
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Restriktive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in
Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter intensiver
Induktionschemotherapie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Philine Isabel Fleckenstein

aus Göttingen

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Christian Brandts
Korreferentin: Prof. Andrea Steinbicker
Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2024

Inhalt

1	Einleitung	8
1.1	Akute myeloische Leukämie	8
1.1.1	Definition	8
1.1.2	Epidemiologie	8
1.1.3	Ätiologie	8
1.1.4	Klassifikationen	9
1.1.5	Pathophysiologie und genetische Variabilität	13
1.1.6	Symptome und Verlauf	13
1.1.7	Therapie	14
1.2	Transfusion von Blutprodukten	15
1.2.1	Einleitung	15
1.2.2	Physiologische Transfusionstrigger	16
1.2.3	Komplikationen nach allogener Bluttransfusion	16
1.2.4	Anämie	17
1.2.5	Restriktive Transfusionspraktiken	18
2	Problemstellung und Zielsetzung	21
3	Material und Methoden	24
3.1	Studiendesign	24
3.2	Klinische Methoden	25
3.3	Statistische Methoden	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Basischarakteristika	27
4.2	Transfusionsbezogene Analyse	30
4.3	Klinische Ergebnisse	31
4.4	Uni- und multivariate Analyse des Überlebens	32
5	Diskussion	34
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	34

5.2	Diskussion der Methoden	34
5.3	Diskussion der Ergebnisse	36
5.3.1	Die Einsparung von Erythrozytenkonzentraten durch Anwendung eines restriktiven Transfusionstriggers	36
5.3.2	Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Mortalität in AML-Patienten unter Induktionschemotherapie.....	37
5.3.3	Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Hämostase.....	40
5.3.4	Die Adhärenz an restriktive und weniger restriktive Transfusionsregeln	42
5.3.5	Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf infektassoziierte Komplikationen.....	43
5.3.6	Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die hämatopoetische Regeneration	46
5.3.7	Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Lebensqualität	49
5.3.8	Der Einfluss verschiedener Transfusionsregeln auf gesundheitsökonomische Aspekte	50
6	Ausblick und Schlussfolgerung	52
6.1	Ausgangslage	52
6.2	Ansätze des Patient Blood Managements	53
6.3	Schlussfolgerung	54
7	Zusammenfassungen	56
7.1	Deutsche Zusammenfassung	56
7.2	Englische Zusammenfassung	57
8	Literaturverzeichnis..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
9	Anhang	72
	Lebenslauf	72
	Schriftliche Erklärung	74
	Danksagung.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation von 2016	10
Tabelle 2: ELN-Klassifikation von 2010	12
Tabelle 3: Basischarakteristika	29
Tabelle 4: Transfusionsbezogene Analyse	31
Tabelle 5: Klinische Ergebnisse	32
Tabelle 6: Uni- und multivariate Analyse des Überlebens von AML-Patienten	33

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
ANAE	unspezifische Esterase
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BT	Blutungszeit
bzw.	beziehungsweise
CBF	<i>core binding factor</i>
CI	Konfidenzintervall
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
ELN	<i>European Leukemia Network</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FAB	<i>French-American-British</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
FNHTR	Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
g	Gramm
HAM	hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HTR	hämolytische Transfusionsreaktion
HZV	Herzzeitvolumen
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPO	Myeloperoxidase
ml	Mikroliter

nl	Nanoliter
NOS	<i>not otherwise specified</i>
NPM1	Nucleophosmin 1
pO2	Sauerstoffpartialdruck
RBC	<i>Red blood cell</i>
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
SZT	Stammzelltransplantation
TACO	transfusionsassoziierte Volumenüberlastung/ <i>associated circulatory overload</i> <i>transfusion</i>
TA-GVHD	<i>transfusionsassoziierte Graft vs. Host Disease</i>
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
TRIM	Transfusionsassoziierte Immunomodulation
U	Unit
WHO	<i>World Health Organisation</i>

1 Einleitung

1.1 Akute myeloische Leukämie

1.1.1 Definition

Die akute myeloische Leukämie (AML) stellt eine von den blutbildenden Zellen des Knochenmarks ausgehende maligne Erkrankung dar, die zu Beeinträchtigungen der physiologischen Hämatopoese führt. Durch Proliferation unreifer Vorläuferzellen der Myelopoese wird die Ausreifung von Granulozyten und Monozyten gehemmt. Zusätzlich erfolgt die Ausschwemmung von hämatopoetischen Vorstufen (Blasten) ins periphere Blut.^{1,2} Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie bzw. Lymphozytopenie, und damit auch eine Infekt- und Blutungsneigung, sind Resultat der durch die unreifen Vorläuferzellen beeinträchtigten physiologischen Hämatopoese.^{3,4} Die akuten Leukämien sind durch ihre rasche Progredienz gekennzeichnet und nehmen ohne Behandlung letale Verläufe an.^{3,5}

1.1.2 Epidemiologie

Obwohl die AML mit einer Inzidenz von 4,3/100 000/Jahr eine seltene Erkrankung darstellt, repräsentiert sie mit 80% doch die häufigste akute Leukämieform im Erwachsenenalter. Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 62 und 64 Jahren mit einem Altersmedian von 68 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Insgesamt ist das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen (5,2 vs. 3,6/100.000/Jahr). Die AML stellt die zehnthäufigste krebsbedingte Todesursache in den USA dar.⁶

1.1.3 Ätiologie

Neben genetischen Faktoren wie etwa der Trisomie 21 stellen primär knochenmarkstoxische Substanzen Risikofaktoren dar. So ist etwa von Benzolen, Tabakrauch und Pestiziden bekannt, dass sie nach Exposition das Auftreten einer AML begünstigen.⁷ Dies gilt auch für Zytostatika, insbesondere für Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmstoffe, die verschiedene chromosomale Aberrationen, beispielsweise auf den Chromosomen 5,7 und 11 verursachen können, die in einer AML einige Jahre nach Einsatz der Zytostatika

resultieren. Auch ionisierende Strahlung schädigt das Knochenmark und begünstigt somit das Auftreten einer AML. Hämatopoetische Grunderkrankungen, wie etwa myelodysplastische Syndrom oder myeloproliferative Syndrome, gehen ebenfalls mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für die AML einher.^{3,8,9}

1.1.4 Klassifikationen

Grundsätzlich lässt sich eine primäre AML als De-Novo-Form von einer sekundären unterscheiden. Letztere entsteht durch Bestrahlung und Einsatz von Zytostatika oder geht aus einer bereits bestehenden Erkrankung des Knochenmarks hervor.

Nach morphologischen Gesichtspunkten erfolgte die Einteilung der AML lange Zeit gemäß der im Jahre 1976 etablierten FAB-Klassifikation. Zytochemische Reaktionen wie Myeloperoxidase (MPO/POX) und die unspezifische Esterase (alpha naphthyl-acetate esterase - ANAE) sind dabei für die AML kennzeichnend.^{10,11} Die FAB-Klassifikation rückte jedoch klinisch zugunsten der WHO-Klassifikation in den Hintergrund. Diese seit 2001 bestehende und in den Jahren 2008 und 2016 um weitere molekulargenetische Kategorien ergänzte Klassifikation differenziert auf zytogenetischer und molekulargenetischer anstelle von morphologischer Ebene zwischen acht Subgruppen, was die Reproduzierbarkeit im Vergleich zur FAB-Klassifikation erleichtert.^{2,12}

Tabelle 1: WHO-Klassifikation von 2016

Akute Myeloische Leukämie mit wiederkehrenden genetischen Aberrationen	<p>AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</p> <p>AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</p> <p>APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA</p> <p>AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A</p> <p>AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</p> <p>AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM</p> <p>AML (megakaryoblastic) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1</p> <p>Provisorische Entität: AML mit BCR-ABL1</p> <p>AML mit mutiertem NPM1</p> <p>AML mit biallelischen Mutationen von CEBPA</p> <p>Provisorische Entität: AML mit mutiertem RUNX1</p>
Akute Myeloische Leukämie mit Myelodysplasie bezogenen Veränderungen	
Akute Myeloische Leukämie ohne weitere Spezifizierung	<p>Akute Myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung</p> <p>Akute Myeloische Leukämie ohne Reifung</p> <p>Akute Myeloische Leukämie mit Reifung</p> <p>Akute myelomonozytische Leukämie</p> <p>Akute monoblastische/monozytische Leukämie</p> <p>Rein erythroide Leukämie</p> <p>Erythroleukämie, erythroid/myeloid</p> <p>Akute megakaryoblastische Leukämie</p> <p>Akute basophilische Leukämie</p> <p>Akute Panmyelose mit Myelofibrose (syn.: akute Myelofibrose; akute Myelosklerose)</p>
Myeloide Sarkome	
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasmen	

<p>Myeloide Proliferationen verbunden mit Down-Syndrom</p>	<p>Myeloide Leukämie verbunden mit Down-Syndrom</p> <p>Transiente abnormale Myelopoese (syn.: transiente myeloproliferative Störung)</p>
<p>Akute Leukämien mehrdeutiger Abstammung</p>	<p>Akute undifferenzierte Leukämie</p> <p>Akute Leukämie gemischten Phänotyps mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1</p> <p>Akute Leukämie gemischten Phänotyps mit t(v;11q23); MLL rearranged/KMT2A</p> <p>Akute Leukämie gemischten Phänotyps, B/myeloid, nicht anders spezifiziert</p> <p>Akute Leukämie gemischten Phänotyps, T/myeloid, nicht anders spezifiziert</p>

2

Genetischen Faktoren kommt neben patientenbezogenen Faktoren wie Alter und Komorbiditäten ein hoher prognostischer Stellenwert zu. Die ELN (*European Leukemia Network*)-Klassifikation korreliert dabei häufige zytogenetische Marker hinsichtlich ihrer klinischen Prognose, wodurch eine Unterteilung in günstige, ungünstige, sowie zwei intermediäre Risikogruppen erfolgt. Eine Ergänzung um weitere Marker und die Reduktion auf die Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ fand im Jahre 2017 statt.^{13,1}

Tabelle 2: ELN-Klassifikation von 2010

Risikogruppe	Zytogenetische Veränderung
Günstig	<p>t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</p> <p>inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</p> <p>Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp)</p> <p>Mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)</p>
Intermediär I	<p>Mutiertes NPM1 mit FLT3-ITD (normaler Karyotyp)</p> <p>Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) oder mit FLT3-ITD (normaler Karyotyp)</p> <p>t(9;11) (p22;q23); MLLT3-KMT2A§</p>
Intermediär II	<p>t (9;11) (p22; q23); MLLT3-MLL</p> <p>Zytogenetische Veränderungen, die weder günstig noch ungünstig sind</p>
Ungünstig	<p>t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</p> <p>t(v;11)(v;q23); KMT2A-Genumlagerung</p> <p>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</p> <p>inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)</p> <p>-5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p)</p> <p>komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen†)</p> <p>monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML))</p> <p>Wildtyp-NPM1 mit FLT3-ITDhoch</p> <p>Mutiertes RUNX1</p> <p>Mutiertes ASXL1</p> <p>Mutiertes TP53</p>

1,13

1.1.5 Pathophysiologie und genetische Variabilität

Die AML tritt meist als De-novo-Mutation im zuvor gesunden Menschen auf. Kennzeichnend sind eine abnorme Differenzierung sowie die klonale Proliferation myeloischer Stammzellen. Patel et. al. konnten mindestens eine somatische Veränderung bei 97.3% der von ihnen untersuchten AML-Patienten feststellen. Chromosomale Translokationen, etwa t(8:21) im Core-Binding-Faktor(CBF) bei CBF-AML oder die häufigen FLT3-Mutationen resultieren in der Produktion veränderter Proteine, die Einfluss auf den normalen Reifungsprozess myeloischer Vorläuferzellen haben.^{14,15}

Grundsätzlich sind Unterscheidungen zwischen Klasse I und Klasse II Mutationen möglich, die häufig gemeinsam auftreten und zur Entwicklung einer Leukämie führen. Während erstere einen proproliferativen Signalweg aktivieren, beeinträchtigen letztere die normale Hämatopoese und Differenzierung und treten insgesamt häufiger auf. Klassische Klasse I- Mutationen sind dabei FLT3, K/NRAS, TP53, C-Kit oder STAT 3. Beispiele für Klasse II-Mutationen stellen hingegen NMP1- oder CEPBA-Mutationen dar. Auch Veränderungen der DNA-Methylierung (etwa DNMT3, IDH-1, IDH-2) und damit des epigenetischen Status spielen eine Rolle in der Genese der AML und stellen eine weitere Subgruppe dar.^{14,16,17}

1.1.6 Symptome und Verlauf

Die AML präsentiert sich zunächst mit unspezifischen Allgemeinsymptomen als Folge der blastären Infiltration des Knochenmarks und der dadurch bedingten Verdrängung von Erythropoese, Thrombopoese und Leukopoese. Ausdruck der Anämie sind Leistungsminderung, Blässe und Dyspnoe. Bedingt durch die Neutropenie, dabei insbesondere durch die Granulozytopenie, sind Infektionen häufig. Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien und Epistaxis sind mögliche Folgen einer Thrombozytopenie. Bei mehr als 60% aller Patienten entsteht im Verlauf eine Leukozytose. Bei einer Leukozytenzahl von mehr als 100 000 Leukozyten/ μ l, besteht die Gefahr einer Leukostase, die Mikrozirkulationsstörungen, pulmonale Verschattungen, Hypoxien und neurologischen Symptome verursachen kann.^{3,9} Unbehandelt kann die AML

binnen weniger Wochen oder Monate zum Tode führen.³ Grund für das Versterben der Patienten sind meist Infektionen oder Hämorrhagien.⁵

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts vergingen zwischen Symptombeginn und Tod lediglich 20,2 Wochen. Demgegenüber konnte zwischen 1971-2006 eine drastische Verbesserung erzielt werden, wobei dies vor allem für junge Patienten zwischen 15 und 40 Jahren zutrifft, deren 5-Jahres-Überleben von 7 auf 53% gesteigert werden konnte.¹⁸ Diese Steigerung der Überlebenszeit konnte durch verbesserte Therapieoptionen und supportive Maßnahmen erzielt werden.

1.1.7 Therapie

Die Säulen der kurativ intendierten Therapie der AML umfassen eine intensive Induktionschemotherapie, die das Erreichen der kompletten Remission (CR) zum Ziel hat und eine Postremissionstherapie, die den Erhalt der CR anstrebt. Eine CR ist dabei wie folgt definiert: Der Anteil der Blasten im Knochenmark beträgt bei der morphologischen CR weniger als 5%, wobei keine Blasten im peripheren Blut auftreten dürfen. Neutrophile und Thrombozyten betragen hierbei jeweils mehr als 1000 bzw. 100.000/ μl . Es finden sich weiterhin keine Auerstäbchen oder extramedulläre Manifestationen der AML.¹⁹

Die Verabreichung der Standardinduktionstherapie erfolgt nach dem sogenannten 7+3-Schema, wobei ein Anthrazyklin für drei Tage kombiniert mit Cytarabin für sieben Tage verabreicht wird. Bei 60-80% des jüngeren Patientenkollektivs wird hierdurch bereits eine CR erzielt, während dies bei Patienten über 60 Jahren lediglich 40-60% des Kollektivs erreichen. Dies ist dem häufigeren Auftreten ungünstiger zytogenetischer Konstellationen bei älteren Patienten sowie der Tatsache, dass Patienten jünger als 60 Jahre eine zweite Induktionschemotherapie erhalten, geschuldet.^{9,1,20} Nach Erreichen einer CR dient eine Konsolidierungstherapie dem Erhalt der CR sowie der Vermeidung von Rezidiven. Bei günstiger Risikokonstellation ist eine konventionelle Konsolidierung mit Hochdosis-Cytarabin zunächst ausreichend. Im Falle einer Hochrisiko-AML kann in der Regel nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation ein Langzeitüberleben erreicht werden. Das jeweilige AML-Risikoprofil und patientenbezogene Kriterien wie Alter oder etwaige

Komorbiditäten spielen bei der Auswahl des jeweiligen Therapie-Regimes insbesondere bei AML mit intermediärem Risikoprofil eine wichtige Rolle.^{21,22}

1.2 Transfusion von Blutprodukten

1.2.1 Einleitung

Im Rahmen der AML-Therapie sind Supportivmaßnahmen von maßgeblicher Bedeutung. Die Transfusion von Erythrozyten- (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK) spielt eine essentielle Rolle in der Behandlung der durch die Knochenmarksinsuffizienz sowie der durch die Therapie bedingten Anämie und Thrombozytopenie.²³

Bei der Transfusion von EK erfolgt dabei im elektiven Regelfall eine Berücksichtigung des AB0-Blutgruppensystems, was als major-kompatible Transfusion bezeichnet wird, um eine Agglutination zwischen erythrozytären Antigenen und den regulär vorkommenden plasmatischen Antikörpern bei inkompatibler Transfusion zu verhindern. Erwähnenswert ist dabei die notfällige Transfusion, bei der Erythrozyten der Blutgruppe 0, ob ihrer mangelnden erythrozytären Antigene hinsichtlich des AB0-Systems, ungeachtet der Empfängerblutgruppe, Einsatz finden können. Weiterhin erfolgt eine Transfusion unter Einbeziehung des Rhesus-Systems, um einer Anti-D-Bildung vorzubeugen.²⁴ Bei Polytransfundenen und jenen, bei denen antierythrozytäre Antikörper vorliegen, spielen auch weitere Blutgruppensysteme (etwa Duffy, Kidd etc.), von denen insgesamt über 300 beschrieben sind, eine Rolle, weshalb die vor jeder Transfusion durchgeführte Kreuzprobe dem Vermeiden von Transfusionszwischenfällen dient.²⁵

Ein EK weist ein Volumen von 200-350ml mit einem Hämatokrit zwischen 50-70% mit durchschnittlich 65g Hämoglobin auf, was 8-10% des Erythrozytenvolumens eines 70kg schweren Menschen entspricht. Die Transfusion eines EK bewirkt einen Anstieg des Hb-Wertes um ca. 1g/dl.²⁴ Aktuell soll laut Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer die Transfusion bei akuten Anämien ab einem Hb <6g/dl erfolgen. Liegt der Hb-Wert darüber wird von einer Transfusion abgeraten, sofern keine Risikofaktoren, etwa das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz oder

zerebrovaskulären Insuffizienz bzw. physiologische Transfusionstrigger, bestehen, die eine frühere Transfusion bedingen. Ab einem Hb >10g/dl soll von einer Transfusion abgesehen werden. Die durch eine Tumorthherapie induzierte Anämie weist jedoch eher chronischen Charakter auf. Bei Adaption an chronische Anämie, etwa bei chronischer Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz, kann eine Transfusion unter Umständen sogar bei einem niedrigeren Hb-Wert als den oben angeführten 6g/dl erfolgen.^{26,27}

1.2.2 Physiologische Transfusionstrigger

In die Berechnung des Sauerstoffangebotes fließt neben Herzzeitvolumen und arterieller Sättigung auch der Hb-Wert ein. Ein verringerter Hb-Wert ist demnach gleichbedeutend mit einem verringerten Sauerstoffangebot.²⁸ Physiologische Transfusionstrigger dienen hier bei laborchemisch gesicherter Anämie der Detektion einer anämischen Hypoxie. Klinische Symptome, die Transfusionstrigger darstellen, sind etwa Tachykardie, Dyspnoe, neu aufgetretene kardiale, (zerebro-) vaskuläre oder neurologische Symptome, Hypotension/Schwindel, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen oder Fatigue. Dazu kommen mögliche neu aufgetretene EKG-Veränderungen (etwa ST-Hebungen oder -Senkungen) und regionale myokardiale Kontraktionsstörungen in der Echokardiographie.²⁶ All diese Symptome können Ausdruck einer Organischämie sein. Weiterhin lassen eine gesteigerte globale Sauerstoffextraktion (>50%), Abfall von jeweils gemischtvenösem Sauerstoffpartialdruck pO₂ (<32%) und zentraler Sättigung (<60%), Laktatanstieg und Azidose auf eine manifeste Gewebshypoxie schließen.^{29,30} Die Klinik der Anämie ist demnach breit und unspezifisch. Neben der jeweiligen Symptomatik ist deshalb auf Parameter wie Hämatokrit und Hb-Wert zurückzugreifen.²⁹

1.2.3 Komplikationen nach allogener Bluttransfusion

Die nach Transfusion am häufigsten auftretenden Komplikationen sind febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen und Schüttelfrost-Rigor-Reaktionen. Das Auftreten allergischer Reaktionen stellt keine Seltenheit dar, mündet jedoch nur äußerst selten im Vollbild des anaphylaktischen Schocks.³¹ Die gefürchtete Transmission von Viren ist demgegenüber eher selten. So liegt das Risiko für

eine Transmission von beispielsweise HIV durch Transfusion lediglich bei 1:1 Million.^{31,32}

Die häufigste Todesursache nach allogener Bluttransfusion in den USA zwischen 2013-2017 war durch transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (TACO, 32%) und transfusionsassoziierte-Lungeninsuffizienz (TRALI, 30%) bedingt, worauf die hämolytischen Transfusionsreaktionen (HTRs, 18%) und transfusionsassoziierte Sepsis folgen.^{33,34} Eine gerade bei immunsupprimierten Patienten auftretende Komplikation ist die transfusionsassoziierte Graft-Versus-Host-Disease (TA-GVHD), deren Auftreten zwar selten ist, die über Knochenmarksdeprivation und Sepsis allerdings letale Verläufe annehmen kann.²⁹

1.2.4 Anämie

Die Anämie stellt ein häufiges Krankheitsbild dar und ist dabei als Symptom zu verstehen. Ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter. Die häufigsten Ursachen einer Anämie sind Blutverluste und Eisenmangel.³⁵ Krebspatienten sind besonders häufig von einer Anämie der chronischen Entzündung als Folge ihrer Tumorerkrankung betroffen.³⁶ Die WHO gibt den unteren Referenzwert für Hb bei Männern mit 13g/dl an, bei Frauen liegt er bei 12g/dl.³⁷ Das Bestehen einer Anämie kann, in Abhängigkeit ihrer Ausprägung, zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen.^{38,39} Verschiedene Studien belegen die prognostische Relevanz einer Anämie und ihren Einfluss auf den Krankheitsverlauf. So stellt für verschiedene Patientenkollektive, etwa für orthopädische, kardiochirurgische und für solche, die mit großen chirurgischen Eingriffen versorgt werden, die präoperative Anämie einen unabhängigen Risikofaktor für das postoperative Outcome dar.^{40,41,42,43}

Während also die präoperative Anämie als Risikofaktor zu werten ist und die Wahrscheinlichkeit einer Transfusion erhöht, zeigte sich, dass ebenfalls die perioperative Transfusion einen eigenständigen Risikofaktor darstellt und mit Morbidität und Mortalität assoziiert ist.^{44,45}

Wendet man sich nun Patientenkollektiven mit maligner Grunderkrankung zu, so zeigt sich, dass auch hier die Anämie einen prognostischen Faktor darstellt. So ist die mit einer Malignität assoziierte Mortalität bei Vorliegen einer Anämie

erhöht.³⁵ Auch das relative Risiko zu versterben ist bei anämien Patienten mit Lungenkarzinom und mit Hals- und Kopftumoren, aber auch bei Lymphompatienten, deutlich höher.⁴⁶ Auch für Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom hat eine Anämie (Hb <12g/dl) zudem eine negative prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Überleben.⁴⁷ Patienten mit Multiplem Myelom sind in 85,3% der Fälle und damit fast doppelt so häufig wie Patienten mit soliden Tumoren von einer Anämie betroffen. Weiterhin leiden Patienten unter chemotherapeutischer Behandlung besonders häufig an Anämie, wenn sie ein Alter von 60 Jahren überschreiten.⁴⁸ Zusammenfassend ist die Anämie ein häufiges Symptom bei Tumorerkrankungen und stellt erwiesenermaßen einen Prognosefaktor dar.

1.2.5 Restriktive Transfusionspraktiken

Für verschiedene Fachrichtungen wurde in den letzten Dekaden eine restriktive Transfusionspraxis etabliert, da diverse Studien außerhalb der klinischen Hämatologie und Onkologie Vorteile eines restriktiven Transfusionsregimes belegen konnten. Hébert et al. untersuchten bereits im Jahre 1999 in einer multizentrischen randomisierten Studie in Kanada 832 kritisch kranke Patienten, die intensivmedizinisch betreut wurden. Diese wiesen drei Tage nach ihrer Hospitalisation einen Hb <9g/dl bei Euvolämie auf und wurden entweder gemäß einer restriktiven (Hb 7-9g/dl) oder gemäß einer liberalen (Hb 10-12g/dl) Transfusionsstrategie behandelt. Hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Kohorten auf, sodass zumindest von einer Nicht-Unterlegenheit, wenn nicht sogar Überlegenheit, die sich bei weniger kritisch Erkrankten manifestierte, ausgegangen wurde. Zusätzlich zeigte sich die Mortalität während der Hospitalisation sowie die 60-Tage-Mortalität in der restriktiven Transfusionskohorte signifikant niedriger als in der liberalen. Die Autoren vermuten, dass dies durch die gesteigerte Vulnerabilität kritisch kranker Patienten gegenüber mikroembolischen oder immunmodulatorischen Eigenschaften von Blutprodukten bedingt sein könnte.⁴⁹

Im Jahr 2010 untersuchte die TRACS-Studie („*Transfusion requirements after cardiac surgery*“) den Einfluss zweier verschiedener perioperativer Transfusionsregimes auf kardiochirurgische Patienten. 502 Patienten wurden in

einer randomisierten Single-Center-Studie in São Paulo, Brasilien, untersucht und einer restriktiven (Transfusion ab einem Hämatokrit <24%) oder liberalen (Transfusion ab einem Hämatokrit <30%) Transfusionsgruppe zugeordnet. Hier zeigte sich ebenfalls die Nicht-Unterlegenheit einer restriktiven Transfusionspraxis in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität sowie auf schwere Morbidität, etwa kardiogener Schock, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), akute Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit zur Dialyse oder Hämofiltration. Es zeigten sich zudem keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich transfundierter FFP (*Fresh Frozen Plasma*) oder TK. Unabhängig von der Transfusionsstrategie wurde die Transfusion von EK als eigenständiger Risikofaktor für klinische Komplikationen und eine erhöhte 30-Tages-Mortalität gesehen. Patienten, die eine Transfusion erhielten, waren zudem älter, hatten einen höheren EuroSCORE (Risiko perioperativer Mortalität herzchirurgischer Patienten), längere intraoperative extrakorporale Zirkulationszeit, postoperativ höhere Laktatwerte sowie ein niedrigeres Ausgangs-Hb verglichen mit jenen Patienten, die nicht transfundiert wurden.⁵⁰

Villanueva et al. untersuchten von 2003 bis 2009 921 Patienten mit akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes in einer randomisierten Single-Center Studie in Barcelona. Die Patienten wurden einer restriktiv transfundierten (<7g/dl) oder einer liberal transfundierten (<9g/dl) Kohorte zugeordnet. Für die restriktiv Transfundierten zeigte sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit sechs Wochen nach dem Ereignis überlebt zu haben. Diese Beobachtung gilt vor allem für Patienten mit einer Leberzirrhose, die den Child-Pugh-Klassifikationen A und B entsprach. Für Patienten mit einer Leberzirrhose, entsprechend der Child-Pugh-Klassifikation C, zeigten sich hingegen ähnliche Ergebnisse zwischen den Kohorten. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Blutungen fiel signifikant zugunsten der restriktiv transfundierten Kohorte aus. In der liberal transfundierten Kohorte zeigte sich ein nach Blutungsereignis häufiger erhöhter portalvenöser Druck. Dies kann die Wahrscheinlichkeit von durch portalen Hypertonus ausgelösten Blutungen erhöhen und somit das seltenere Auftreten von erneuten Blutungskomplikationen in der restriktiven Kohorte mitbegründen.⁵¹ Angesichts der oben exemplarisch beschriebenen Ergebnisse und der zunehmenden Etablierung einer restriktiveren Transfusionspraxis scheint es

wenig überraschend, dass Hébert und Carson im Jahre 2014 eine Transfusionsschwelle $<7\text{g/dl}$ gar als „*the new normal*“ bezeichneten und eine flächendeckende Etablierung restriktiver Transfusionsrichtlinien forderten.⁵²

2 Problemstellung und Zielsetzung

Seit Entdeckung der Blutgruppen durch Karl Landsteiner zu Beginn des 20. Jahrhunderts gilt die Transfusion von EK als die Ultima Ratio in der Behandlung der Anämie.⁵³ Durch die Pathophysiologie der AML, der daraus bedingten Depletion der Hämatopoese sowie der intensiven Induktionstherapie mit selbigem Resultat, stellt die Transfusion von EK und TK einen elementaren Baustein in der Supportivtherapie von AML-Patienten dar. So kommt kaum ein AML-Patient ohne Bluttransfusionen aus.²³

Während Vorteile und Risiken restriktiverer Transfusionstrigger in verschiedenen klinischen Bereichen in den letzten Jahrzehnten diskutiert worden sind, gilt es jedoch weiterhin denjenigen Grenzwert zu bestimmen, an dem die mit der Transfusion assoziierten Vorteile in einem günstigen Verhältnis zu den damit einhergehenden Risiken für hämatologische Patienten stehen. In dieser Arbeit gingen wir aus diesem Kollektiv auf die an AML erkrankten Patienten ein.

Bislang wurde der Einfluss der jeweiligen Transfusionsstrategie für AML-Patienten nicht hinreichend untersucht. Bekannt ist jedoch, dass Anämie bei Patienten mit malignen Erkrankungen mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist.^{35,46} Gleichzeitig ist die Prävalenz der Anämie bei Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung zweimal so hoch wie bei Patienten mit soliden Tumoren.⁴⁸

Die mit einer malignen Erkrankung und ihrer Behandlung durch Chemotherapie einhergehende Anämie ist von anderem Charakter als jene, der ein Trauma, chirurgischer Blutverlust oder Hämorrhagie zugrunde liegt. Bei der AML spiegelt die Anämie den langsamen und linearen Rückgang der Erythrozyten durch ihren natürlichen Tod bei gleichzeitigem Ausfall der Erythropoese durch die chemotherapiebedingte Myelosuppression wider. Die Anämie entwickelt sich demnach schleichend und ein Abfall des Hb-Wertes ist bis zum Wiedereinsetzen der Hämatopoese zu erwarten. Dies unterscheidet sich grundlegend von Anämie-Patienten, die einen akuten Blutverlust bei ansonsten intakter Hämatopoese erleiden: Die transfundierten EK können den Erhalt eines bestimmten Hb-Niveaus erzielen, was die Annahme nahelegt, dass bei Akzeptanz eines niedrigeren Hb-Wertes konsequenterweise weniger Blut zur

Aufrechterhaltung dessen vonnöten ist. Rechnerisch sollte dies bei Erniedrigung der Schwelle zur Transfusion von 8g/dl auf 7g/dl in der Einsparung von einem bis 1,5 EK resultieren.²³

Das Patientenkollektiv der AML-Patienten ist zudem in Bezug auf die Transfusion ein besonderes: Aufgrund der hochdosierten Chemotherapie im Rahmen der Induktionschemotherapie erhält es im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt besonders viele Blutkonserven. Es handelt sich dabei gleichzeitig, aufgrund des vermehrten Auftretens der AML in der siebten Lebensdekade, um ein älteres und somit möglicherweise multimorbides Patientenkollektiv. Zu guter Letzt ist es ein immunsupprimiertes bzw. knochenmarksdepletiertes Patientenkollektiv, das dadurch für unerwünschte Transfusionsreaktionen möglicherweise vulnerabler ist. Auch Infektionen und TA-GVHD stellen eine im Vergleich potentiell größere Gefahr dar. Gerade für AML-Patienten ist also die Frage nach einer sinnvollen Schwelle zur Transfusion relevant.

Am Universitätsklinikum Frankfurt wurde bis zum August 2015 eine Transfusionsstrategie angewandt, bei der bei einem Hämoglobin-Wert <8g/dl die Transfusion eines EK erfolgte und darauffolgend, nach Etablierung einer restriktiveren Transfusionspraxis, bei einem Hb <7g/dl oder jeweils bei Präsentation klinischer Anämiesymptomatik.²³

Darauf basierend stellten sich uns vier konkrete Fragen. Zum einen ob die Reduktion der Transfusionsschwelle mit einer tatsächlichen Einsparung von Blutprodukten einhergeht. Zum anderen, ob durch die erzielte Einsparung von Blutprodukten Endpunkte wie Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Gesamtüberleben oder interkurrente Erkrankungen beeinflusst wurden. Damit einhergehend stellt sich uns die Frage, ob sich die Änderung der Transfusionsschwelle in einer Änderung des Blutbilds bzw. des Hb-Wertes ausdrückt. Weitergehend, ob es durch die Änderung der Transfusionsschwelle zu einer Abweichung infektrelevanter Parameter wie CRP-Werten oder Anzahl an Tagen mit Fieber zwischen den von uns untersuchten Kohorten kam.²³

Zusammenfassend gilt es mittels der oben genannten Fragen herauszufinden, ob die Reduktion der Transfusionsschwelle auf einen Hb <7g/dl für AML-

2 Problemstellung und Zielsetzung

Patienten eine sichere Alternative zur Transfusion ab einem Hb $<8\text{g/dl}$ darstellt und damit die Annäherung an diejenige Transfusionsschwelle glückt, bei der die Vorteile der Transfusion in einem ausgewogenem Verhältnis zu der mit ihr assoziierten Risiken auftreten.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In diese retrospektive monozentrische Studie wurden alle AML-Patienten, die zwischen 2007 und 2018 eine intensive Induktionschemotherapie am Uniklinikum Frankfurt am Main erhalten haben, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Promyelozytenleukämie. Im September 2015 erfolgte ein Wechsel der Transfusionsstrategie zur Anwendung von Erythrozytenkonzentraten für AML-Patienten unter intensiver Induktionschemotherapie. Bis August 2015 erfolgte die Transfusion eines EK bei einem Hämoglobinwert $<8\text{g/dl}$. Auf dieses Patientenkollektiv wird im Folgenden als weniger restriktive Transfusionskohorte Bezug genommen. Seit dieser Änderung im September 2015 erfolgt die Gabe eines EK bei einem Hämoglobinwert $<7\text{g/dl}$. Diese Gruppe wird im Folgenden als restriktive Transfusionskohorte bezeichnet. Bei symptomatischer Anämie konnte in beiden Gruppen die Entscheidung zur früheren Transfusion durch den behandelnden Arzt getroffen werden.²³

Vordefinierte primäre Endpunkte dieser Arbeit waren die Anzahl an transfundierten Blutprodukten, die Dauer bis zur ersten Transfusion, mediane Blutbildwerte (Hb und Thrombozyten), die Einhaltung des numerischen Transfusionstriggers, mediane infektrelevante Parameter (CRP-Werte, Anzahl an Tagen mit Fieber), die Anzahl an Tagen auf Intensivstation, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, das mediane Erreichen der CR nach Induktion, das Erhalten einer Stammzelltransplantation sowie das Gesamtüberleben. Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten, wurden in Hinblick auf das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht verstarben oder eins der oben genannten Ereignisse aufwiesen, wurden hinsichtlich der Auswertung des ereignisfreien Überlebens zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.²³

Diese Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2013.⁵⁴ Zusätzlich erfolgte die Zustimmung seitens des Ethikkomitees (Antragsnummer: SHN-04-2018). Das Ethikkomitee erachtete in diesem Zusammenhang die Zustimmung bereits verstorbener Patienten für nicht

notwendig. Ein Großteil der Patienten wurde außerdem in das AML-Register der *Study Alliance Leukemia* aufgenommen (Zustimmungsnummer: EK 98032010). Nach der Zustimmung durch das Ethikkomitee, konnten die Patientendaten dem Krebsregister des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) Frankfurt entnommen werden. Diese wurden um Daten aus der elektronischen Patientenakte ergänzt und anonymisiert. Die Analyse der Daten erfolgte ausschließlich in anonymisierter Form.²³

3.2 Klinische Methoden

Die transfundierten EK verfügten über einen Hb-Gehalt von mehr als 4g/dl, waren dabei sowohl leukozyten- als auch plasmadepletiert, und wurden in PAGGS-M gelagert.^{30(p21)}

Patienten beider Gruppen wurden TK transfundiert, sofern die Thrombozytenzahl weniger als 10 000/ μ l betrug oder aber beim Auftreten klinischer Blutungszeichen.⁵⁵ Die TK setzten sich aus gepoolten Buffy-Coat-Thrombozyten aus vier Buffy-Coats zusammen und enthielten durchschnittlich $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Konserve.²³

Die Standard-Induktionstherapie wurde in dieser Studie nach dem 7+3-Schema verabreicht. Dabei wurde Cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ kontinuierlich für 7 Tage intravenös verabreicht, zusätzlich Daunorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$ über 30 Minuten an den Tagen 3,4 und 5.⁵⁶ Bei unter 60-jährigen Patienten erfolgte die weitere Therapie in Abhängigkeit einer zytologischen Knochenmarksuntersuchung an Tag 15 der Induktionstherapie. Im Falle einer blastenfreien Aplasie im Knochenmark an Tag 15 erfolgte eine zweite Induktionstherapie gemäß des 7+3-Schemas. Bei Blastenpersistenz erfolgte eine zweite Induktionstherapie gemäß des *HAM*-Protokolls (Cytarabin $3000\text{mg}/\text{m}^2$ zwölfstündlich an Tag 1 bis 3 und Mitoxantron $10\text{mg}/\text{m}^2$ an den Tagen 3, 4 und 5).⁵⁷ Bei AML-Patienten >60 Jahren erfolgte bei blastenfreier Aplasie im Knochenmark an Tag 15 lediglich ein Zyklus Induktionstherapie. Bei fehlendem Ansprechen an Tag 15 wurde ein zweiter Chemotherapiezyklus gemäß *HAM*-Protokoll verabreicht. Die Cytarabin-Dosis wurde bei diesen älteren Patienten jedoch auf $1000\text{mg}/\text{m}^2$ angepasst.^{57,58} Im Falle einer CR nach Induktionstherapie mittels 7+3-

Schema oder 7+3+HAM erhielten die Patienten zur Konsolidierungstherapie entweder Hochdosis-Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation.

Es erfolgten übermäßige Kontrollen von Blutbild, Nieren-, Leber-, Entzündungs- und Gerinnungsparametern. Die antiinfektive Prophylaxe beinhaltete gemäß nationalen und internationalen Leitlinien Levofloxacin und Posaconazol.^{59,60}

Fieber wurde definiert als eine Körpertemperatur von ≥ 38.3 °C oder von ≥ 38.0 C an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.⁶¹ Traten Fieber oder eine CRP-Erhöhung auf (Verdoppelung des Wertes bzw. absolut $>5\text{mg/dl}$), so erfolgte die Umstellung der oralen antibiotischen Prophylaxe auf ein intravenöses Breitbandantibiotikum.²³

3.3 Statistische Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte entweder bis zu ihrem Tod oder aber bis zum letzten stattgehabten Patientenkontakt. Die Zeitpunkte von Behandlungsbeginn und -stopp mit der Induktionschemotherapie wurden dabei separat erhoben.

Die erfassten Patientendaten samt auszuwertenden Parametern wurden in eine Microsoft Excel-Datenbank (Version 2016) eingetragen. Die statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS (Version 22.0, IBM, Armonk, NY).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und kategoriale Variablen als Häufigkeiten und in Prozenten ausgedrückt. Alle kontinuierlichen Variablen wurden auf Normalität getestet und mit dem Student's *t*-test oder dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test geprüft. Für dichotome Variablen wurde der Chi-Quadrat Test eingesetzt. Todeszahlen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und mittels Log-rank-Test verglichen.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde mit einem univariaten Cox-Regressions-Hazard-Modell gearbeitet. Der Tod wurde als Ereignis definiert.

Die Nullhypothese wurde jeweils bis zu einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen ($p \leq 0.05$).²³

4 Ergebnisse

384 Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine intensive Induktionstherapie zwischen 2007 und 2018 erhielten, wurden in diese retrospektive Analyse eingeschlossen.

32 AML-Patienten, diagnostiziert im Jahr 2015, dem Zeitraum der Umstellung der Transfusionsregel, wurden ausgeschlossen, um zwei klar abgrenzbare Kohorten zu erhalten. Letztlich fielen 84 AML-Patienten in die restriktive und 268 in die weniger restriktive Transfusionskohorte.²³

4.1 Basischarakteristika

Das mediane Alter betrug 59 Jahre (18-82) in der weniger restriktiven Transfusionskohorte und 58 Jahre (20-79) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,891$). 137 (51,1%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte waren männlich, vergleichbar mit 44 (52,4%) Patienten aus der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,901$).

113 (42,2%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte hatten eine AML mit wiederkehrenden genetischen Abnormalitäten, verglichen mit 32 (38,1%) aus der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,495$). 55 (20,5%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte wiesen eine AML mit MDS-assoziierten Veränderungen, während es aus der restriktiven Transfusionskohorte 24 (28,6%) Patienten waren ($p=0,495$). 4 (1,5%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte wiesen eine therapieassoziierte myeloide Neoplasie auf, verglichen mit 1 (1,2%) Patienten in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,495$). 96 (35,8%) Patienten gehörten der Kohorte der nicht anders spezifizierten AML an, während ihr 27 (32,1%) Patienten aus der restriktiven Transfusionskohorte angehörten ($p=0,495$). Es zeigten sich somit zusammenfassend keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der WHO-Klassifikation zwischen den untersuchten Kohorten ($p=0,495$).

In der weniger restriktiven Transfusionskohorte betrug die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose im Median 52/nl (5-590), verglichen mit 67/nl (6-780) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,083$). In der weniger restriktiven Transfusionskohorte betrug der Hämoglobinwert bei Erstdiagnose im Median 9.2

g/dl (4,5-16,5), während er 9.05 g/dl (4,5-14,5) in der restriktiven Transfusionskohorte betrug ($p=0.196$). In der weniger restriktiven Transfusionskohorte war die Höhe des Lactatdehydrogenase (LDH)-Werts bei Erstdiagnose im Median 403 U/l (110-6223), verglichen mit 438 U/l (136-2893) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0.790$). Somit zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung von Blutbild und Höhe der LDH auf beide Kohorten.

Aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte fielen 53 (19,8%) in die Kategorie der günstigen ELN-Risikoklassifikation, verglichen mit 19 (22,6%) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,451$). 101 (37,7%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte gehörten der Kategorie Intermediär-I an, aus der restriktiven Transfusionskohorte waren es 36 (42,9%) Patienten ($p=0,451$). 67 (25%) Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte fielen in die Kategorie Intermediär-II, verglichen mit 14 (16,7%) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,451$). In der ungünstigen Risikokategorie waren in der weniger restriktiven Transfusionskohorte 46 (17,2%) Patienten und 14 (16,7%) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,451$). Die AML-Risikogruppen, klassifiziert gemäß ELN-Empfehlungen von 2010, waren demnach gleichmäßig auf beide Kohorten verteilt ($p=0,451$).²³

4 Ergebnisse

Tabelle 3: Basischarakteristika

Merkmale	Alle AML-Patienten	Weniger restriktive Transfusionskohorte	Restriktive Transfusionskohorte	p-Wert
Anzahl Patienten (n, %)	352 (100)	268 (76,1)	84 (23,9)	
Alter (Median, Spannweite)	59 (18-82)	59 (18-82)	58 (20-79)	0,891
Männliches Geschlecht (n, %)	181 (51,4)	137 (51,1)	44 (52,4)	0,901
AML mit wiederkehrenden genetischen Abnormalitäten (n, %)	145 (41,2)	113 (42,2)	32 (38,1)	0,495
AML mit MDS-assoziierten Veränderungen (n, %)	79 (22,4)	55 (20,5)	24 (28,6)	0,495
Therapieassoziierte myeloide Neoplasmen (n, %)	5 (1,4)	4 (1,5)	1 (1,2)	0,495
Nicht anders spezifizierte AML (n, %)	123 (34,9)	96 (35,8)	27 (32,1)	0,495
Thrombozyten/nl* (Median, Spannweite)	54 (5-780)	52 (5-590)	67 (6-780)	0,083
Hämoglobin g/dl* (Median, Spannweite)	9.1 (4,5-16,5)	9.2 (4,5-16,5)	9.05 (4,5-14,5)	0,196
Lactatdehydrogenase U/l* (Median, Spannweite)	406 (110-6223)	403 (110-6223)	438 (136-2893)	0,790
Günstige ELN-Risikogruppe (n, %)	72 (20,5)	53 (19,8)	19 (22,6)	0,451
Intermediär-I ELN-Risikogruppe (n, %)	137 (38,9)	101 (37,7)	36 (42,9)	0,451
Intermediär-II ELN-Risikogruppe (n, %)	81 (23)	67 (25)	14 (16,7)	0,451
Ungünstige ELN-Risikogruppe (n, %)	60 (17,1)	46 (17,2)	14 (16,7)	0,451

*Zum Diagnosezeitpunkt. Alle p-Werte wurden zweiseitig getestet. Statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ definiert.²³

4.2 Transfusionsbezogene Analyse

AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte erhielten im Median 12 (0-55) EK und damit signifikant mehr als diejenigen Patienten in der restriktiven Transfusionskohorte mit 10,5 (0-41) EK ($p=0,046$). Außerdem erhielten AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte im Median 10 (0-108) TK, verglichen mit 8 (2-73) TK in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,259$). Für AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte war die Adhärenz an die geltende Transfusionsrichtlinie (d.h. Transfusion erst ab dem innerklinisch geltenden numerischen Schwellenwert) mit 50,8% signifikant niedriger als in der restriktiven Transfusionskohorte mit einer Adhärenz von 65% ($p=0,001$).²³

AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte wiesen einen signifikant höheren medianen Hb-Wert von 9,3g/dl (7,6-11,3) auf, während der mediane Hb-Wert in der restriktiven Transfusionskohorte 8,25g/dl (6,8-11,8) betrug ($p=<0,001$). AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte wiesen zudem eine mediane Thrombozytenzahl von 28/nl (7-200,5) auf, vergleichbar mit einer medianen Thrombozytenzahl von 31/nl (7-794) in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,223$). Die AML-Patienten in der weniger restriktiven Transfusionskohorte erhielten die Transfusion des ersten EK im Median 2 (0-77) Tage nach Aufnahme ins Krankenhaus, verglichen mit im Median 5 (0-24) Tagen nach Aufnahme, also drei Tage später, in der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,020$).²³

Tabelle 4: Transfusionsbezogene Analyse

Merkmale	Weniger restriktive Transfusionskohorte	Restriktive Transfusionskohorte	p-Wert
Anzahl Patienten, (Gesamtzahl)	268	84	
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate (Median, Spannweite)	12 (0-55)	10,5 (0-41)	0,047
Transfundierte Thrombozytenkonzentrate (Median, Spannweite)	10 (0-108)	8 (2-73)	0,259
Adhärenz an Transfusionsrichtlinie in % (Durchschnitt, Standardabweichung)	50,8 (32,3)	65,0 (34,4)	0,001
Hämoglobin g/dl (Median, Spannweite)	9,3 (7,6-11,3)	8,25 (6,8-11,8)	<0,001
Thrombozyten/nl (Median, Spannweite)	28 (7-200,5)	31 (7-794)	0,223
Tage bis zur Transfusion des 1. Erythrozytenkonzentrats* (Median, Spannweite)	2 (0-77)	5 (0-24)	0,002

Alle P-Werte wurden zweiseitig getestet. Statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ definiert. *Gezählt ab dem Tag der stationären Aufnahme.²³

4.3 Klinische Ergebnisse

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen beiden Transfusionskohorten unterschied sich nicht signifikant (48 Tage (7-128) vs. 47,5 Tage (15-127), $p=0,843$). AML-Patienten der weniger restriktiven Transfusionskohorte und der restriktiven Transfusionskohorte unterschieden sich hinsichtlich der medianen Anzahl an Fiebertagen nicht (5 Tage (0-31) vs. 5,5 Tage (0-30), $p=0,908$). Die CRP-Werte der AML-Patienten in der weniger restriktiven und restriktiven Transfusionskohorte waren ähnlich (4,33 mg/dl (0,2-34,32) vs. 3,87 mg/dl (0,27-22,16), $p=0,628$). 49 (18,3%) AML-Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte wurden auf der Intensivstation behandelt, verglichen mit 16 (19,1%) AML-Patienten aus der restriktiven Transfusionskohorte ($p=0,875$).

4 Ergebnisse

166 AML-Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte und 52 AML-Patienten aus der restriktiven Transfusionskohorte erreichten eine CR nach Induktionstherapie (p=0,854). 138 AML-Patienten aus der weniger restriktiven Transfusionskohorte erhielten eine allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie, verglichen mit 53 Patienten aus der restriktiven Transfusionskohorte (p=0,079).²³

Tabelle 5: Klinische Ergebnisse

Merkmale	Weniger restriktive Transfusionskohorte	Restriktive Transfusionskohorte	p-Wert
Anzahl Patienten (n, %)	268 (76,1)	84 (23,9)	
Patienten, mit Intensivaufenthalt (n, %)	49 (18,3)	16 (19,1)	0,875
Komplette Remission nach Induktionstherapie (n, %)	166 (61,9)	52 (61,9)	0,854
Allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie (n, %)	138 (51,5)	53 (63,1)	0,079
Krankenhausaufenthalt in Tagen (Median, Spannweite)	48 (7-128)	47,5 (15-127)	0,843
Tage mit Fieber (Median, Spannweite)	5 (0-31)	5,5 (0-30)	0,908
C-reaktives Protein in mg/dl (Median, Spannweite)	4,33 (0,2-34,32)	3,87 (0,27-22,16)	0,628

Alle p-Werte wurden zweiseitig getestet. Statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ definiert.²³

4.4 Uni- und multivariate Analyse des Überlebens

Um den restriktiven Transfusionstrigger als prognostischen Parameter bei AML-Patienten unter Induktionstherapie zu untersuchen, wurde ein multivariates Cox Regressionsmodell mittels Vorwärtsselektion und Likelihood-Quotienten-Test durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die nominalen, dichotomen Variablen männliches Geschlecht, Alter >60 Jahre, AML mit ungünstiger ELN-Risikogruppe, CR nach Induktionschemotherapie, allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie und restriktive Transfusion von EK wurden in dieses Model eingeschlossen.

Alter >60 Jahre, AML mit ungünstiger ELN-Risikogruppe, CR nach Induktionschemotherapie und allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie waren unabhängig voneinander mit dem Gesamtüberleben assoziiert, wohingegen dies nicht für die restriktive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten galt ($p=0,076$).

Tabelle 6: Uni- und multivariate Analyse des Überlebens von AML-Patienten

Parameter	HR	95% CI*	p-Wert	HR*	95 % CI	p-Wert
	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
Männliches Geschlecht	1,293	0,954-1,752	0,098			
Alter > 60 Jahre	2,655	1,930-3,651	<0,001	1,793	1,270-2,530	0,001
AML mit ungünstigem Risikoprofil	1,721	1,197-2,475	0,003	1,813	1,255-2,620	0,002
Komplette Remission nach Induktion	0,379	0,279-0,515	<0,001	0,347	0,253-0,477	<0,001
SZT* als Konsolidierung	0,353	0,258-0,482	<0,001	0,351	0,249-0,496	<0,001
Restriktive Transfusion von EK	1,468	0,961-2,243	0,076			

SZT = Stammzelltransplantation, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio. Alle p-Werte wurden zweiseitig getestet. Statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ definiert.²³

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Wir untersuchten in dieser retrospektiven Studie den Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln bei AML-Patienten unter intensiver Induktionschemotherapie. Es zeigte sich, dass die Anwendung einer restriktiven Transfusionsregel verglichen mit einer weniger restriktiven Transfusionsregel zur Einsparung von 1,5 EK während des stationären Verlaufs der Induktionschemotherapie führte. Die restriktivere Transfusionskohorte wies unter Induktionschemotherapie einen durchschnittlich um 1g/dl niedrigeren Hb-Wert auf. Die Anzahl an Tagen mit Fieber, die medianen CRP-Werte, die Häufigkeit von Aufhalten auf Intensivstation, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und das Überleben unterschieden sich hingegen nicht zwischen den untersuchten Kohorten.

5.2 Diskussion der Methoden

Dieser Arbeit liegt eine retrospektive Kohortenstudie zugrunde. Der Vorteil der gewählten Methode liegt in der großen Anzahl an Patienten, die sich durch den retrospektiven Ansatz erfassen ließen. So gelang es insgesamt 352 AML-Patienten einzuschließen, wovon 268 bei einem Hb <8g/dl transfundiert wurden und 84 bei einem Hb <7g/dl. Andere Studien, die den Effekt restriktiverer Transfusion auf hämatonkologische Patienten untersuchten, waren zwar zum Teil prospektiv und randomisiert, konnten jedoch nur eine geringere Anzahl an Patienten einschließen: Dezern et. al. untersuchten in einer randomisierten Studie insgesamt 89 Patienten mit akuter Leukämie (davon 30 Patienten in einer weniger restriktiv und 59 in einer restriktiv transfundierten Kohorte) und Webert et. al. untersuchten insgesamt 60 Patienten mit akuten Leukämien in Bezug auf Blutungsereignisse unter restriktiver Transfusion (davon 29 Patienten in der Kontrollgruppe und 31 Patienten in der Interventionsgruppe), sodass die von uns untersuchten Kohorten demgegenüber groß ausfallen.^{62,63} Lediglich die randomisierte TRIST-Studie (*Transfusion of red cells in hematopoietic stem cell transplantation*) umfasst mit 300 Patienten eine vergleichbar große Anzahl, die bei zugrundeliegender hämatologischer Grunderkrankung, etwa akuten und

chronischen Leukämien, Myelomen und Lymphomen, eine Stammzelltransplantation erhielten.⁶⁴

Limitierend auf die Aussagekraft unserer Studie kann sich demgegenüber die zeitlich versetzte Behandlung der Transfusionskohorten auswirken. Dies ist auf der einen Seite der Tatsache geschuldet, dass sowohl diagnostische als auch supportive Maßnahmen in einem stetigen Prozess der Verbesserung begriffen sind. Demgegenüber stehen jedoch auch wachsende Herausforderungen, die mit dem Progress der Zeit assoziiert sind - etwa die zunehmende Inzidenz multiresistenter Erreger, die einer Behandlung erschwerend gegenüber stehen.⁶⁵ Da sich jedoch das Behandlungsregime der von uns untersuchten Kohorten allenfalls sehr geringfügig geändert hat und hinsichtlich der Induktionschemotherapie sowie antiinfektiver Therapie während des untersuchten Zeitraums keine relevanten Neuerungen vorgenommen wurden, resultiert dennoch eine gute Vergleichbarkeit von restriktiv und weniger restriktiv transfundierter Kohorte.

Grundsätzlich ist die Vergleichbarkeit zwischen unserer und anderen Studienergebnissen zudem erschwert, da die Schwellen zur Transfusion schwankend und jeweils studienspezifischer Natur sind. Die in unserer Kohorte ausgeübten Transfusionsregeln, mit einer Transfusion ab einem Hb <8g/dl sowie <7g/dl, entsprechen dabei beide einem grundsätzlich restriktiven Umgang mit Blutprodukten. Die in verschiedenen vorangegangenen Studien untersuchten Trigger weichen jedoch teils von den durch uns untersuchten Schwellen zur Transfusion ab: Hébert et al. legten bei den von ihnen untersuchten kritisch kranken Patienten den restriktiven Transfusionstrigger zwischen einem Hb-Wert von 7-9g/dl und den liberalen zwischen 10-12g/dl fest. Carson et. al. visierten für die von ihnen untersuchten kardiologischen Patienten auf der einen Seite eine Transfusion ab einem Hb <8g/dl und auf der anderen <10g/dl als Transfusionstrigger an. Villanueva et. al. wählten einen Hb <7g/dl als Trigger zur restriktiven und einen Hb <9g/dl als Trigger zur liberalen Transfusion. Die Grenzen zwischen den festgesetzten Triggern sind demnach fließend.^{49,51,66}

Zukünftige Untersuchungen zu selbiger Thematik sollten dementsprechend zum einen den Vorteil größerer Kohorten mit der Gleichzeitigkeit einer randomisierten

kontrollierten Studie miteinander verknüpfen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Die Einsparung von Erythrozytenkonzentraten durch Anwendung eines restriktiven Transfusionstriggers

Unter der Änderung des Transfusionstriggers von einem Hb <8g/dl auf einen Hb <7g/dl zeigt sich für die von uns untersuchten AML-Patienten, dass die restriktive Transfusionskohorte durchschnittlich einen proportional um etwa 1g/dl niedrigeren Hb-Wert aufwies als die weniger restriktive Transfusionskohorte (9,3g/dl vs. 8,25g/dl). Die erste Transfusion der weniger restriktiven Kohorte erfolgte zudem zwei Tage nach Aufnahme, die der restriktiven fünf Tage nach Aufnahme. Die daraus resultierende Differenz entspricht dem Zeitraum, den ein aplastischer, nicht-hämorrhagischer Patient benötigt, um einen Hb-Punkt zu verlieren. Damit einhergehend kam es zur Einsparung von 1,5 EK während des stationären Aufenthalts der Induktionschemotherapie (12 EK vs. 10,5 EK), was insgesamt einem Anteil von 12,5% der Transfusionen entspricht.²³

Diese Resultate waren im Angesicht vorheriger Publikationen zu erwarten. So beobachteten DeZern et. al. eine Einsparung von etwa 20% der Transfusionen durch eine Reduktion des Transfusionstriggers von 8 g/dl auf 7g/dl und ebenfalls eine Hb-Differenz von durchschnittlich 1g/dl zwischen beiden Kohorten, was, sowohl den Aspekt der Transfusionstrigger als auch die Einsparung der EK betrachtend, mit den von uns getätigten Beobachtungen vergleichbar ist.⁶² Ein Patienten unterschiedlicher Fachdisziplinen betrachtendes Review aus dem Jahre 2016, das 31 Studien und insgesamt mehr als 12 000 Patienten einschloss, zeigte gar eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Transfusion bei restriktivem Transfusionsregime von 45% gegenüber eines liberalen Transfusionsregimes, wobei hier aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Studien liberale und restriktive Transfusionsregimes weniger klar definiert sind.⁶⁷

Ein Vergleich der durch restriktivere Transfusion erreichten Einsparungen von EK mit weiteren Studien gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Schwellen zur liberalen bzw. zur restriktiven Transfusion dennoch insgesamt erschwert.

5.3.2 Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Mortalität in AML-Patienten unter Induktionschemotherapie

In den von uns untersuchten Kohorten zeigten sich verschiedene Parameter mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert, etwa exemplarisch Alter >60 Jahre, AML mit ungünstiger ELN-Risikogruppe, CR nach Induktionschemotherapie und allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie. Der restriktive Einsatz von EK hatte gegenüber eines weniger restriktiven Einsatzes hingegen für die von uns untersuchten Patienten keinen Einfluss auf die Mortalität.²³

Studien verschiedenster Fachdisziplinen untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen verschiedenen Transfusionstriggern, der Mortalität und des Gesamtüberlebens. Während bis in die 1980er Jahre hinein eine Bluttransfusion bei einem Hb <10g/dl erfolgte, ist die Etablierung restriktiverer Transfusionsregeln vielerorts bereits Praxis.

Im Jahre 1999 untersuchten Hébert et al. in einer multizentrischen randomisierten Studie ein Kollektiv kritisch kranker Patienten, die entweder bei einem Hb <7g/dl oder bei einem Hb <9g/dl eine Transfusion erhielten. Hinsichtlich der untersuchten 30-Tage-Mortalität ergab sich für die mehr als 800 untersuchten Patienten ein Vorteil bei Zuordnung zur restriktiven Transfusionskohorte.⁴⁹ Holst et al. untersuchten im Jahre 2014 998 Patienten im Geschehen eines septischen Schocks in einer randomisierten Studie. Für dieses Patientenkollektiv taten sich keine Unterschiede hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität zwischen liberal und restriktiv transfundierter Kohorte auf.⁶⁸ Für im Jahre 2016 im Rahmen von operativ versorgten Hüftfrakturen mittels Randomisierung untersuchten Patienten kamen Carson et al zu dem Schluss, dass die liberale Transfusion ab einem Hb <10g/dl gegenüber einer restriktiven Transfusionspraxis keine Vorteile hinsichtlich dem Endpunkt „Tod“ bot.⁶⁹ Hajjar et al., die in einer randomisierten, kontrollierten Studie ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv von mehr als 1700 Patienten untersuchten, bot sich, primäre Endpunkte wie schwere Morbidität und die 30-Tage-Mortalität betrachtend, ebenfalls das Bild der Nicht-Unterlegenheit einer restriktiven Transfusionsstrategie.⁵⁰ Villanueva et al. untersuchten in einer randomisierten Studie 921 Patienten mit akuter Blutung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung des

Outcomes unter restriktiver Transfusion (<7g/dl), auch hinsichtlich des Überlebens und der Mortalität gegenüber liberaler Transfusion (<9g/dl).⁵¹

Demgegenüber kamen Carson et al. in einer 110 Patienten umfassenden randomisierten Pilotstudie zu dem Schluss, dass für Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die die Klinik eines akuten Koronarsyndroms boten oder sich einer Intervention unterziehen mussten, eine liberale Transfusionsstrategie (Transfusion ab Hb <10g/dl) weniger häufig mit Endpunkten wie dem Auftreten eines Myokardinfarktes, Mortalität oder ungeplanter koronarer Revaskularisation assoziiert war.⁶⁶ Auch Murphy et al. beobachteten 2015 in einer großen, 2700 Patienten umfassenden, randomisierten multizentrischen Studie, dass die restriktive Transfusion für herzchirurgische Patienten einer liberalen Transfusionsstrategie, unter anderem postoperative Infektionen, myokardiale Ischämie, Infarkte und akutes Nierenversagen als Endpunkte betrachtend, nicht überlegen sei. Hier zeigte sich beispielsweise eine häufigere Frequenz von aufgetretenen Todesfällen in der restriktiv transfundierten Kohorte.⁷⁰

Es existieren demnach zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien, die sich mit den Vor- und Nachteilen restriktiver und liberaler bzw. weniger restriktiver Transfusionsschwellen auseinandersetzen. Die untersuchten Patientenkollektive bilden dabei ein breites Spektrum ab. Dürftiger fällt die aktuelle Studienlage jedoch aus, wenn man sich der optimalen Transfusionsschwelle für hämatoonkologische Patienten, insbesondere für jene, die an einer AML erkrankt sind, widmet. Zwar existieren Studien, die die Durchführbarkeit größerer randomisierter Studien für dieses Patientenkollektiv bestätigen, deren Ergebnisse bzw. Durchführung allerdings größtenteils noch ausstehen.^{23,62,63,71}

So untersuchten Webert et al. im Rahmen einer randomisierten Pilotstudie aus dem Jahre 2008 ein Kollektiv von 60 AML-Patienten unter Induktionschemotherapie in einer randomisierten Durchführbarkeitsstudie mit der Frage, ob die Änderung der Transfusionsschwelle für EK eine Auswirkung auf das Auftreten von Blutungsereignissen hat, wobei Mortalität und Überleben nicht gesondert als Endpunkte erfasst wurden (s.u.).⁶³ Auch DeZern et al. untersuchten den optimalen Transfusionstrigger für von akuten Leukämien betroffenen Patienten in einer randomisierten Durchführbarkeitsstudie. Hier

stellte das Überleben an Tag 60 der Behandlung einen sekundären Endpunkt dar. Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede bei jedoch kleinen Kohortengrößen.⁶² Tay et. al. untersuchten im Jahr 2016 ein Kollektiv von 300 Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Studie. Diese zeigt die Nicht-Unterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes (Hb <7g/dl vs. 9g/dl) für die festgelegten sekundären Endpunkte wie transplantationsbezogene Mortalität, Intensivaufenthalte, Tage mit Fieber und GVHD für dieses Patientenkollektiv nach allogener Stammzelltransplantation.⁶⁴

Bei den von uns untersuchten Kohorten bestand, im Gegensatz zu den meisten oben angeführten Publikationen, lediglich eine Differenz des Hb-Werts von 1g/dl zwischen weniger restriktivem (Hb <8g/dl) und restriktivem (Hb <7g/dl) Transfusionsregime. Zwischen beiden von uns untersuchten Transfusionskohorten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Krankenhausaufenthalt, Überleben oder Infektkomplikationen. Die von uns untersuchten Transfusionstrigger decken sich jedoch beispielsweise mit den von DeZern et. al. gewählten Transfusionstriggern in ihrer randomisierten Pilotstudie bei akute Leukämie-Patienten. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten in Bezug auf die sekundären Endpunkte, die etwa den Vitalstatus an Tag 60, Fatigue oder Dauer des Krankenhausaufenthaltes umfassten. Dies ließe die Vermutung zu, dass zum einen bei den von uns untersuchten Transfusionskohorten die Annäherung an denjenigen Schwellenwert erfolgte, an dem nachteilige Auswirkungen der Transfusion im Gleichgewicht zu den positiven Auswirkungen, wie etwa der Behebung einer Anämie, stehen. Zum anderen aber auch, dass die Trigger möglicherweise zu nah beieinander lagen, um signifikante Unterschiede zu erwirken. Gegen letztere Annahme spräche, dass etwa die von Tay et. al. durchgeführte Studie, die Transfusionstrigger für Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, untersuchte, ebenfalls die Nicht-Unterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes hinsichtlich der oben genannten sekundären Endpunkte bei

einer Transfusion von einem Hb <7g/dl vs. 9g/dl feststellt und damit eine größere Diskrepanz zwischen den Transfusionstriggern aufweist.⁶⁴

Es lässt sich zusammenfassen, dass für verschiedenste Patientenkollektive die Nicht-Unterlegenheit einer restriktiven Transfusionspraxis hinsichtlich der Mortalität bereits belegt werden konnte. Erste Ergebnisse für hämatologische und onkologische Patientenkollektive legen nahe, dass dies auch für diese Patienten gilt, wobei sich die bislang veröffentlichten Ergebnisse nicht ausschließlich auf AML-Patienten, sondern auf Patienten mit akuten Leukämien im Allgemeinen beziehen. Diese Ergebnisse decken sich grundsätzlich mit den von uns getätigten Beobachtungen. Es gilt demnach diesbezüglich die Ergebnisse weiterer randomisierter Studien, spezifisch für AML-Patienten, abzuwarten, um die Frage, ob die restriktivere Transfusion tatsächlich keinen Einfluss auf die Mortalität hat, abschließend beantworten zu können.

5.3.3 Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Hämostase

Einige Publikationen beschäftigten sich mit dem Einfluss von EK-Transfusionen auf die Hämostase und auf die Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Eine mit einer Anämie einhergehende verminderte Thrombozytenaggregation ist mit einem vermehrten Auftreten von Blutungskomplikationen assoziiert, was sich erwartungsgemäß in einem erhöhten Bedarf von TK ausdrücken würde.

Grundlage ist die bei niedrigem Hämatokrit (ca. 20%), ungeachtet der tatsächlichen Thrombozytenzahl, beeinträchtigte Thrombozytenaggregation. Gerade für geringe Thrombozytenwerte (<50 000/ μ l) bei niedrigem Hämatokrit scheinen diesbezüglich negativsynergistische Effekte zu greifen, die zu einer weiteren Verschlechterung der Thrombozytenaggregation führen.⁷² Die Ursache dafür wird in den rheologischen Eigenschaften der Erythrozyten vermutet, die durch ihre Tendenz in der Gefäßmitte zu fließen eine laminare Strömung aufrechterhalten und somit die Thrombozyten an den Gefäßrand drängen. Dies begünstigt eine Adhäsion und damit Interaktion der Gefäßwand mit dem Endothel. Prokoagulatorische Effekte über Interaktionen mit Thrombozyten und Endothel sind daher gerade bei hohen Hämatokritwerten zu beobachten.⁷³ So beobachteten Ho et al. in chronischen Anämiepatienten nach Transfusion von

Erythrozytenkonzentraten eine signifikante Verminderung der aktivierten Thromboplastinzeit (APTT) und Blutungszeit (BT) um 1,3 Sekunden ($p=0,01$) bzw. 2,6 Minuten ($p<0,01$).⁷⁴

Aus diesem Grund erschien es relevant nicht nur die Anzahl der transfundierten EK zu untersuchen, sondern ebenfalls die der transfundierten TK. In unserer Arbeit zeigte sich, dass die Patienten der restriktiven Transfusionskohorte während der Induktionschemotherapie 8 TK transfundiert bekamen. Patienten in der weniger restriktiven Kohorte erhielten hingegen 10 TK. Der festgestellte Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,259$).²³

Die Erwartungshaltung in unserer Studie eine relevante Einflussnahme auf die Hämostase zu detektieren war von Beginn an gering. Da der Unterschied des medianen Hb-Wertes in beiden von uns untersuchten Kohorten zwar signifikant war, aber dabei lediglich 1,05 g/dl betrug, war nicht von einer Abweichung hinsichtlich der Thrombozytenfunktion auszugehen, was sich in der ausbleibenden statistischen Signifikanz zwischen der Anzahl der transfundierten TK widerspiegelt. Insbesondere ist anzumerken, dass die Anzahl der transfundierten TK nur ein indirekter Marker für stattgehabte Blutungsereignisse ist. Die zuverlässige Erfassung von Blutungsereignissen war im retrospektiven Rahmen dieser Studie bedauernswerterweise nicht möglich. Letztlich ergeben sich auf die nicht signifikant unterschiedlichen Transfusionsraten von TK keine Hinweise auf eine eingeschränkte Hämostase der restriktiv transfundierten AML-Patienten. Es zeigt sich sogar eher die Tendenz, dass die der restriktiv transfundierten Kohorte angehörigen Patienten weniger TK erhielten.²³

In der von Webert et al. im Jahre 2007 publizierten, randomisierten Pilotstudie, die verschiedene Hb-Werte und den jeweiligen Einfluss auf Blutungen bei Thrombozytopenie bei Patienten mit akuten Leukämien untersuchte, wurden Blutungsereignisse als primäre Endpunkte definiert. Tatsächlich wurde hier zwischen großzügig (Transfusion bei einem Hb $<12\text{g/dl}$) und standardmäßig (Transfusion bei einem Hb $<8\text{g/dl}$) transfundierter Patientengruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich auftretender Blutungsereignisse augenfällig, sodass sich die Beobachtungen mit den von uns getätigten decken.²³ Allerdings handelt es sich bei dem von Webert et al. untersuchten

Patientenkollektiv um eine mit 60 Patienten recht kleine Kohorte und das angewendete Transfusionsregime ließ insgesamt höhere Hb-Werte zu als es bei den von uns untersuchten Patienten der Fall war, sodass auch hier keine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist.⁶³

Aufgrund des nicht-signifikanten Unterschieds von im Median zwei transfundierten TK zwischen beiden Kohorten kann die Überlegung einer indirekten Einflussnahme der zunehmend restriktiven Transfusionspraxis von EK auch auf die Transfusion anderer Blutprodukte angestellt werden. Bei uns erhielten die Patienten der restriktiv transfundierten Kohorte ebenfalls weniger TK. In diesem Falle könnte dies also eine restriktivere Transfusion auch von TK durch eine zunehmend restriktive Transfusionspraxis im Allgemeinen bedeuten.

5.3.4 Die Adhärenz an restriktive und weniger restriktive Transfusionsregeln

In den letzten Jahrzehnten konnte sich eine zunehmende Akzeptanz restriktiver Transfusionstrigger etablieren. Damit einhergehend wurden Hb-Werte <8g/dl oder <9g/dl im Behandlungsalltag zunehmend toleriert. Natürlich variiert diese Toleranzgrenze interindividuell zwischen den behandelnden Ärzten sowie in Abhängigkeit der jeweils klinikintern geltenden Schwellen zur Transfusion. Mit der zugrundeliegenden Erwartungshaltung, dass den behandelnden Ärzten die strikte Einhaltung einer weniger restriktiven Transfusionsregel leichter fällt als die Einhaltung einer restriktiveren, untersuchten wir, wie häufig sich die behandelnden Ärzte über die verschiedenen numerischen Transfusionstrigger der beiden AML-Kohorten hinwegsetzten. Überraschenderweise zeigte sich hier eine deutlich höhere Adhärenz zur restriktiven Transfusionsregel als zur weniger restriktiven Transfusionsregel (65% vs. 50%, $p=0.001$).²³

So stieg in unserer Analyse die Adhärenz unter Berücksichtigung der jeweils geltenden Transfusionsrichtlinien in den untersuchten Jahren von 33% in den Jahren 2008 und 2009 auf 83% im Jahr 2014 an – trotz über diesen Zeitraum hinweg gleichbleibender Transfusionsregel. Während die durchschnittliche Adhärenz an die liberale Transfusionsrichtlinie zwischen 2008 und 2014 noch 50% betrug, so steigerte sie sich nach Einführung der restriktiven Transfusionsrichtlinie ab 2015 deutlich auf 65%.²³

Dies könnte hypothetisch in den unterschiedlichen Behandlungszeiträumen beider Transfusionskohorten begründet sein, womit ein Bias vorläge. Während die restriktive Handhabung von Transfusionen lange nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung war, hat sie jedoch gerade in der letzten Dekade einen Aufschwung erfahren und wurde, wie eingangs erörtert, vielerorts zusehends Teil klinischer Praxis – zunächst in der Behandlung kritisch kranker und gastroenterologischer Patienten. Die flächigere Etablierung in der Praxis könnte somit begründen, dass behandelnde Ärzte die restriktive Transfusionspraxis zusehends als Norm wahrnehmen und die Betreuung von Patienten mit niedrigen Hb-Werten $<8\text{g/dl}$ eher tolerieren. Die Steigerung der Adhärenz an die Transfusionsrichtlinie von 33% in den Jahren 2008 und 2009 auf 83% im Jahr 2014, trotz für diesen Zeitraum gleichbleibender innerklinischer Transfusionsrichtlinien ab einem Hb $<8\text{g/dl}$, stützt die These, dass sich eine restriktivere Transfusionspraxis unabhängig von der jeweils geltenden Richtlinie im klinischen Alltag etablieren konnte.

5.3.5 Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf infektassoziierte Komplikationen

Die häufigste Ursache der behandlungsbezogenen Mortalität bei Patienten mit chemotherapieinduzierter Neutropenie im Allgemeinen, sowie auch bei AML-Patienten im Speziellen, stellen bakterielle Infektionen dar: Sepsis und septischer Schock sind der häufigste Grund für die Behandlung von Patienten unter zytotoxischer Chemotherapie auf Intensivstation. So beträgt die infektionsbezogene Mortalität trotz früher empirischer Antibiotikatherapie in neutropenen Patienten 4-7%, was in der sowohl krankheits- als auch therapiebedingten Immunsuppression begründet liegt, die gerade auch für Infekte durch atypische Erreger prädisponiert.⁵⁹ Wegen des hohen Risikos für letale Infekte erhalten deshalb grundsätzlich alle AML-Patienten unter intensiver Induktionschemotherapie eine antiinfektive Primärprophylaxe mittels Levofloxacin und Posaconazol. Diese konnte seit ihrer Etablierung bereits eine Reduktion von Fieber sowie Infektionen und damit auch eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität erwirken.^{59,75} Für uns war es relevant auch infektionsbezogene Parameter wie Fiebertage und CRP-Werte sowie die Anzahl an Intensivtagen für die verschiedenen Transfusionskohorten zu erfassen.

Auch die Bluttransfusion kann als mögliche Infektionsquelle fungieren. Während bereits in den 40er Jahren ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ikterus sowie fulminanten Hepatitiden nach Erhalt einer Transfusion beobachtet wurde, geriet die Thematik in den 80er Jahren nach Übertragung des HI-Virus durch Blutkonserven vermehrt in den Fokus der öffentlichen Wahrnehmung.^{76,77} In Deutschland wurden zwischen 1997 und 2013 verschiedene Maßnahmen zur Verringerung einer Erregertransmission implementiert, wobei deutlich wurde, dass etwa die Testung auf virale Erreger und die durch sie hervorgerufene *transfusion transmitted viral infection* (TTVI) (exemplarisch HIV-NAT, HCV-NAT und anti-HBc, des Donors) die Transmissionsraten durch Blutprodukte jeweils signifikant senken konnte. Dies gilt allerdings nicht für die Testung des Spenderblutes auf bakterielle Pathogene, die die im Verhältnis zur TTVI häufiger auftretende *transfusion transmitted bacterial infection* (TTBI) hervorrufen können und eher, bedingt durch die wärmere Lagerung, durch die Transfusion von TK als durch EK übertragen werden.⁷⁸

Neben der direkten Erregerübertragung spielt auch eine mögliche durch Transfusion bedingte Immunmodulation (*transfusion-related immunomodulation*, TRIM) als komplexe biologische Immunreaktion auf Transfusionsprodukte eine Rolle, deren genauer Pathomechanismus Gegenstand aktueller Forschung ist.^{79,80} Neben diesen Effekten findet sich im Bereich der TRIM vor allem die Beschreibung von mit einer Transfusion assoziiert auftretenden Infektionen, etwa für orthopädische Patientenkollektive.⁸¹ Janssen et al. werteten die allogene Bluttransfusion als unabhängigen Risikofaktor für postoperative Infektionen wie Harnwegsinfekte, Wundinfektionen und andere postoperative Infektionen für Patienten, die eine Laminektomie erhielten.⁸²

Lagerungsdauer und Leukozyten, sowie lösliche Mediatoren (etwa HLA-I, Fas-Liganden) sind Faktoren, die Einfluss auf die immunmodulierende Wirkung einer Transfusion üben. Transfundierte Leukozyten können als MHC-II-tragende antigenpräsentierende Zellen durch Interaktion mit den Lymphozyten des Rezipienten sowohl zur Alloimmunisierung als auch zur so vermittelten Immunsuppression führen. Der positive Einfluss der Leukozytendepletion durch Filtration auf postoperative Infektionsraten wurde durch verschiedene

randomisierte Studien belegt. Dies gilt exemplarisch für Patienten, die sich einer Gastrektomie unterzogen, aber auch für kardiochirurgische Patienten.^{79,83,84,85,86} In Deutschland werden seit 2001 ausschließlich über einen Filter leukozytendepletierte Blutprodukte verwendet.²⁴ Eine große Metaanalyse aus dem Jahre 2015, die Ergebnisse aus 17 randomisierten Studien mit insgesamt über 7400 Patienten einbezog und den Zusammenhang zwischen der Transfusion von EK und dem Auftreten nosokomialer Infektionen untersuchte, kam beispielsweise zu dem Schluss, dass ein restriktives Transfusionsregime zwar nicht mit einem allgemein verminderten Auftreten nosokomialer Infektionen assoziiert ist, allerdings unter einem restriktiven Transfusionsregime ein geringeres Risiko für schwerwiegende Infektionen bestehe.⁸⁷

Um den möglichen negativen Einfluss einer weniger restriktiven Transfusion auf infektionsbezogene Komplikationen zu untersuchen, wurden für sämtliche Patienten Tage mit Fieber, CRP-Werte sowie etwaige Intensivaufenthalte dokumentiert und ausgewertet. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede für AML-Patienten der restriktiven und weniger restriktiven Transfusionskohorte.²³ Dies deckt sich mit den von Tay et. al. getätigten Beobachtungen der TRIST-Studie, die keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten von Infektionen bei restriktiv (Hb <7g/dl) und weniger restriktiv transfundierten Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, feststellten.⁶⁴ Auch DeZern et. al. stellten in ihrer Pilotstudie zur Transfusionspraxis bei Akuten Leukämien kein gehäuftes Auftreten von neutropenem Fieber in einer der von ihnen untersuchten Kohorten fest.⁶²

Die oben beschriebene Seltenheit mit der Infektionserreger über Blutprodukte übertragen werden, mag dies ebenso begründen wie die antibiotische Abschirmung der AML-Patienten unter Induktionschemotherapie. Letztlich legen sowohl unsere als auch die Ergebnisse anderer Studien nahe, dass sich keine Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Infektionskomplikationen bei weniger restriktiv transfundierten AML-Patienten finden.

5.3.6 Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die hämatopoetische Regeneration

Zwischen den von uns untersuchten Kohorten traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CR-Raten und Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Indikatoren für die hämatopoetische Regeneration auf.²³ In den 1980er Jahren wurden jedoch mögliche Vorteile einer Hypertransfusion durch EK auf dem Boden der Annahme einer dadurch beschleunigten hämatopoetischen Regeneration in verschiedenen Studien untersucht. Auf der anderen Seite legen beispielsweise Studien der 1980er Jahre ein im Tierexperiment beschleunigtes Tumorstadium durch Transfusion nahe.⁸⁸ Dies bestätigte Blumberg, ebenfalls in den achtziger Jahren, im Zusammenhang von Transfusionen und Tumorrezidiven bei Patienten mit Kolonkarzinomen.⁸⁹ Für uns stellte sich daher vor diesem Hintergrund die Frage, ob eine Einflussnahme der verschiedenen Transfusionsregeln auf die CR-Raten vorliegt.

Toogood et al. 1978 kamen in einer 26 neutropene pädiatrische ALL-Patienten umfassenden, prospektiven Studie zu dem Schluss, dass in der hypertransfundierte Kohorte (Hb 16-18 g/dl) ein schnellerer Anstieg der Neutrophilen erfolgte, während insgesamt weniger Infektionen auftraten, wobei sich der beobachtete Unterschied zwischen den Kohorten als nicht signifikant herausstellte.⁹⁰ Auch Montpellier et al. beobachteten bei hypertransfundierte Kindern mit akuter Leukämie während Erhalt der Chemotherapie einen schnelleren Anstieg von Vorläuferzellen der granulozytären Hämatopoese.⁹¹ Beide legen einen Zusammenhang zwischen Hypertransfusion und granulozytärer Regeneration nahe, wobei dies auf der Vermutung fußt, dass die Hypertransfusion die Erythropoese supprimiert und gleichzeitig multipotente Stammzellen eher zur Granulozytopoese angehalten werden, was ebenfalls an bestrahlten Mäusen durchgeführte Studien nahelegen.^{92,93} Neben den akuten Leukämien wurde die Praxis der Hypertransfusion auch auf erwachsene Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom angewandt, wo sich ähnliche, allerdings nicht signifikante, Ergebnisse zwischen hyper- und standardtransfundierte Patienten zeigten.⁹⁴

Neben einer möglichen Auswirkung der oben beschriebenen TRIM auf infektbezogene Komplikationen, spielt sie, als komplexe biologische Immunreaktion, auch eine mögliche Rolle im Zusammenhang mit Tumorrezidiven und Transplantatüberlebenszeiten. Eine in diesem Zusammenhang interessante Beobachtung tätigten Opelz et al., die bereits im Jahre 1973 bei 1360 Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten, feststellten, dass sich die Transplantatüberlebenszeit bei denjenigen Patienten, die vor Transplantation EK erhielten, signifikant gegenüber jenen, die keine Transfusionen erhielten, verbesserte. Hierfür findet auch die Begrifflichkeit „positiver Transfusionseffekt“ Verwendung. Dies fand in den darauffolgenden Jahrzehnten mitunter sogar therapeutische Verwendung, um die Abstoßung eines Allografts zu umgehen. Die von Opelz beobachtete Immunsuppression greift dabei ausschließlich bei Transfusion lymphozytenhaltiger Blutkonserven, nicht aber bei Verwendung autologer oder leukozytenfreier Konserven.⁸³

Demgegenüber stehen einige auch als „negativer Transfusionseffekt“ bekannte Erkenntnisse. Während also die Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit positiver Natur waren, zeigte sich bei Francis und Tartter Ender der 1980er Jahre ein im Tierexperiment beschleunigtes Tumorwachstum.⁸⁸, was sich mit dem von Blumberg beobachteten Einfluss von Transfusionen auf Tumorrezidive bei Kolonkarzinomen deckt. Hier zeigte sich bei den 87 untersuchten Patienten nach kurativer Resektion eine bei Patienten, die intraoperativ Transfusionen erhielten, signifikant höhere Rate von Tumorrezidiven (36% vs. 26%), wobei laut Autoren Faktoren, die die Notwendigkeit einer intraoperativen Transfusion bedingen, möglicherweise ebenfalls Einfluss auf ein Rezidiv ausüben.⁸⁹ Der *Arbeitskreis Blut* des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit warnt jedoch in einer Anfang 2020 verfassten Stellungnahme vor dem Vorliegen möglicher Störfaktoren in den bislang publizierten Studien zur TRIM. Insbesondere zwischen Krebsrezidivrisiko und Transfusion von EK könne ein „*confounding by indication*“ bestehen. So gingen beispielsweise fortgeschrittene Krebserkrankungen mit größeren Operationen einher, die in mehr Transfusionen resultierten. Gleichzeitig erhöhten fortgeschrittene Tumorstadien das Auftreten eines Rezidivs. Somit stellt das

Tumorstadium in diesem von den Autoren umrissenen Szenario den Confounder dar, was direkte Rückschlüsse erschwert.⁹⁵

Auf das von uns untersuchte Patientenkollektiv bezogen, stellte sich demnach die Frage, ob der Hb-Wert und die Anzahl von Transfusionen, wie es diese Studien nahelegen, einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen der CR bzw. auf den Zeitpunkt der Entlassung haben, da beide Parameter abhängig vom Ausmaß der hämatopoetischen Regeneration sind. Zusätzlich ist die CR ein im Zusammenhang mit möglichen Tumorrezidiven für unser Patientenkollektiv interessanter Parameter. Es zeigten sich diesbezüglich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten. So betrug die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der weniger restriktiven Transfusionskohorte im Median 48 Tage und die der restriktiven Transfusionskohorte 47 Tage ($p=0,843$). Auch für das Erreichen der CR finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die von uns getätigten Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls keinen Einfluss verschiedener Transfusionstrigger auf CR und Dauer des Krankenhausaufenthaltes feststellten.^{23,62,64,71}

Die oben genannten Studien, die eine beschleunigte hämatopoetische Regeneration nahelegen, untersuchten jedoch stets ein relativ kleines und zumeist pädiatrisches Patientenkollektiv. Zudem betrug der dort angestrebte Hb-Wert der hypertransfundierte Kohorte stets zwischen 16-18g/dl, was für einen AML-Patienten während der Induktionschemotherapie mit einem massiv erhöhtem Transfusionsbedarf einherginge. Da die Patienten in unseren Untersuchungen zum einen nicht pädiatrisch waren, zum anderen aber auch deutlich niedrigere Hb-Werte vor Transfusion toleriert wurden, lassen sich diese Ergebnisse nur sehr begrenzt auf unsere Kohorten anwenden. Darüber hinaus fanden sich zwischen den von uns untersuchten Kohorten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fiebertage ($p=0,908$) sowie der CRP-Werte ($p=0,628$), sodass auch nicht auf eine Einflussnahme der Transfusionspraxis auf die Granulozytopoese ausgegangen werden kann.²³

5.3.7 Der Einfluss verschiedener restriktiver Transfusionsregeln auf die Lebensqualität

Es besteht ein wissenschaftlich klar beschriebener negativer Einfluss von Anämie auf die Lebensqualität. Wouters et al. untersuchten in einer 2019 erschienenen, 138 670 Patienten umfassenden, multizentrischen, multidisziplinären Kohortenstudie u.a. die Lebensqualität mittels Punktesystem („*Health related Quality of Life*“) bei anämischen Patienten. Hier zeigt sich eine signifikant geringere Lebensqualität bei anämischen Patienten, verglichen mit Patienten ohne Anämie.⁹⁶ Patienten mit malignen Erkrankungen ins Auge fassend, bestätigt eine prospektive Studie aus dem Jahr 1998 Krebspatienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität durch Gabe von Epoetin- α , bei gleichzeitiger Einsparung von Transfusionen, unabhängig von zugrunde liegender maligner Erkrankung und Chemotherapie-Regime.³⁸ Auch ein Systematic Review, das 40 randomisierte Studien berücksichtigte, kam zu dem Schluss, dass die Epoetin-Gabe die Lebensqualität von Patienten, die unter chemotherapiebedingter Anämie litten, unabhängig vom Instrument zur Beurteilung dieser, signifikant verbesserte.⁹⁷

Der mögliche Einfluss der Änderung des Transfusionstriggers auf die Lebensqualität der Patienten in unserer Studie ist aufgrund ihres retrospektiven Charakters und der Tatsache, dass die Lebensqualität nicht als eigenständiger Parameter erfasst wurde, bedauerlicherweise nicht mehr zu eruieren. Da es dem behandelnden Arzt jedoch stets möglich war bei inakzeptabler Anämiesymptomatik, etwa bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, eine Transfusion unabhängig vom Hb-Wert durchzuführen, wäre zu erwarten, dass sich ein negativer Einfluss auf die Lebensqualität in einer früheren Transfusion und damit gesunkener Adhärenz an die jeweilige Transfusionsregel manifestiert. Die Adhärenz ließe sich somit als indirekter Parameter für die Lebensqualität werten. Zieht man diese heran zeigt sich in der restriktiver transfundierten Kohorte sogar eine erhöhte Adhärenz in Bezug auf die Einhaltung des zum jeweiligen Zeitpunkt geltenden Transfusionsregimes (Hb <7g/dl). Es lässt sich somit nicht von einer verminderten Lebensqualität in der restriktiveren Transfusionskohorte ausgehen.²³

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen DeZern et al., die in ihrer randomisierten Pilotstudie den Einfluss unterschiedlicher Transfusionstrigger (Hb <7g/dl vs. Hb <8g/dl) bei akuten Leukämien untersuchten: Die dort erhobenen *Fatigue Scores* zwischen beiden Studienarmen unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,32$), wobei es sich jedoch um eine kleine Studienpopulation mit 90 Patienten handelte.⁶² Dies legt die Interpretation nahe, dass für die von uns untersuchten AML-Patienten durch restriktivere Transfusion kein vermehrtes Aufkommen inakzeptabler Anämiesymptomatik mit resultierender Beeinträchtigung der Lebensqualität entstanden ist.²³ Dennoch gilt es diese These in zukünftigen randomisierten Studien zu selbiger Thematik zu prüfen.

5.3.8 Der Einfluss verschiedener Transfusionsregeln auf gesundheitsökonomische Aspekte

In der Diskussion um die flächendeckende Etablierung restriktiverer Transfusionspraxen spielen neben den oben diskutierten Aspekten auch gesundheitsökonomische Perspektiven eine Rolle. So schätzten Shander et al. im Jahr 2010 die in Österreich mit der Transfusion eines EK verbundenen Kosten unter Einbeziehung von Personal- und Prozesskosten auf 522-1183\$. Mit der Behandlung eines AML-Patienten, der bei weniger restriktiver Transfusionsstrategie durchschnittlich 12 EK erhielt, wären somit im günstigsten Fall Kosten von 6264\$ verbunden. In der restriktiv transfundierten Kohorte wären dies, ebenfalls im günstigsten von Shander angenommenen Szenario, bei durchschnittlich 10,5 transfundierten EK 5481\$.

Durch die Reduktion des Transfusionstriggers von einem Hb <8g/dl auf einen Hb <7g/dl und der dadurch bedingten Einsparung von 1,5 EK, würde somit pro AML-Patient unter intensiver Induktionschemotherapie eine Kostensenkung von durchschnittlich 780\$ ohne Berücksichtigung der Inflation erwirkt.^{23,98}

Blut ist ein in der Gewinnung aufwendiges Produkt und seine Verfügbarkeit ist eng an die Blutspendenden als Ressource geknüpft. So ist mit allgemeinen saisonalen Verknappungen im Sommer zu rechnen, was mit Urlaubszeit und schlechterer Toleranz des Blutverlusts nach Spende begründbar ist.⁹⁸ Ein weiterer Aspekt schwankenden Angebots liegt in der begrenzten Haltbarkeit der

Blutprodukte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, wodurch sich ein Rückgang der Spendebereitschaft rasch niederschlägt.⁹⁹ Zuletzt zeigte sich der Einfluss einer verminderten Spendebereitschaft in einer deutlichen Knappheit von Blutprodukten im Frühjahr und August 2020 und 2021 als, bedingt durch die Corona-Pandemie, einige Bundesländer Blutprodukte für lediglich zwei Tage vorrätig halten konnten und teilweise elektive Operationen verschoben wurden.¹⁰⁰

Der hohe Kostenfaktor unterstreicht den Aufwand in der Herstellung und Lagerung der Blutprodukte. Der restriktive Umgang mit Blutprodukten sollte jedoch über den Aspekt einer bloßen Kosteneinsparung hinausgehen und der Tatsache Tribut zollen, dass bereits zum jetzigen Zeitpunkt die Verfügbarkeit von Blutprodukten verschiedenen Variablen unterworfen ist. Ein umsichtiger Umgang mit diesen Produkten, und dazu kann eine restriktivere Transfusion womöglich beitragen, mag in einer Situation der Knappheit an anderer Stelle eine dringend benötigte Transfusion ermöglichen.

6 Ausblick und Schlussfolgerung

6.1 Ausgangslage

Während auf der einen Seite die Einsparung von Blutprodukten durch Senkung des individuellen Verbrauchs und medizinischen Fortschritt gelingt, steht demgegenüber der Wandel der demographischen Bevölkerungsverteilung und die Verschiebung hin zu einem älteren Patientenkollektiv in den industrialisierten Ländern, was einen vermehrten Bedarf an Blutprodukten bedingt.

Die Hämotherapie als solche bleibt dadurch als integraler Bestandteil der Behandlung maligner Erkrankungen sowie damit einhergehender zytostatischer Therapie, großen Operationen und im Trauma-Management gerade für ein älteres Patientenkollektiv relevant.¹⁰¹ Diesem Kollektiv, obgleich es sich um eine kleine Subgruppe handelt, kommt gleichsam ein Großteil der Blutprodukte zu. Aus einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2007, die 124 belgische Krankenhäuser einschloss, geht dies sehr deutlich hervor: Während in den chirurgischen Fachdisziplinen 3% der Patienten einen Anteil von 55,7% aller Transfusionen erhielten, erhielten auf der anderen Seite 3% aller Patienten in den medizinisch-internistischen Bereichen einen Anteil von 80% aller Transfusionen.¹⁰² Auch mit steigendem Alter geht ein erhöhter Bedarf an Blutprodukten einher, wie Ali et al. in einer Simulation aus Finnland demonstrierten. So benötigten dort die 70-80jährigen achtmal so viele EK wie die Kohorte der 20-40jährigen.¹⁰³ Andere Studien aus verschiedenen europäischen Ländern zogen ähnliche Schlüsse.^{104,105,106} Den Großteil transfundierter TK erhielten Patienten, die einem hämatoonkologischen Patientenkollektiv angehören. Einen möglichen Zusammenhang sahen Seifried et al. in einem gesteigerten Bedarf durch eine Zunahme allogener Stammzelltransplantationen, die zunehmend auch einem älteren Kollektiv zugänglich werden. Dem beschriebenen Trend entgegen, mitunter durch sinkende Geburtsraten bedingt, stehen weniger potentielle Blutspender zur Verfügung, was ein dementsprechendes Ungleichgewicht nach sich zieht.¹⁰¹ Eichler et al. betrachteten in einer Analyse den Einfluss der Demografik auf das Angebot von Blutprodukten im Saarland. Dieses schien für eine solche Analyse aufgrund des besonders rapiden demographischen Wandels, mit dem höchsten Anteil von

Menschen >65 Jahren in Westdeutschland, besonders geeignet. Hier zeigt sich, dass die in Saarland getätigten Blutspenden den dort herrschenden Bedarf bereits nicht mehr decken können und Blutprodukte aus dem Nachbarbundesland Rheinland-Pfalz benötigt werden. Im Jahr 2017 herrschte im Saarland bereits ein Defizit von 8700 EK vor. Die Projektion der Autoren anhand eines Modells auf das Jahr 2030 beschreibt ein noch drastischeres regionales Defizit von mehr als 18300 EK.¹⁰⁷

Der umsichtige Umgang mit Blutprodukten bleibt vor dem Hintergrund einer möglichen, wenn nicht gar in einigen Regionen bereits bestehenden, Verknappung der Ressource Blut aktuell.

6.2 Ansätze des Patient Blood Managements

Zahlreiche Autoren haben mittlerweile dazu beigetragen die restriktive Transfusion und die Toleranz niedrigerer Hb-Werte gemeinhin Bestandteil klinischer Praxis werden zu lassen. Dies stellt demnach eine Möglichkeit dar, nicht nur mit der Transfusion einhergehende negative Auswirkungen, etwa die Übertragung von Erregern oder Transfusionsreaktionen, zu umgehen, sondern auch schonend mit Blut als potentiell verknappender Ressource umzugehen.

Bei elektiv-chirurgischen Eingriffen spielt auch die Minimierung von Blutverlust und Adressierung häufiger präoperativer Anämieformen, etwa durch Substitution von Eisen oder Vitamin B12, eine Rolle. Diese Möglichkeiten zur Vermeidung oder Linderung einer Anämie bestehen bei AML-Patienten unter Intensiver Induktionschemotherapie nicht. Auch die beispielsweise intraoperativ (z.B. mittels *cell saver*) praktizierte autologe Transfusion stellt in der Diskussion um mögliche Alternativen zur Transfusion bei AML-Patienten während der Induktionschemotherapie keine reelle Option dar.²⁴

Die oben beschriebenen Möglichkeiten lassen sich mit dem Begriff des *Patient Blood Managements* in Verbindung bringen. Dies fand primär in präoperativen Kontexten Anwendung. Zum einen fußt es auf der Anerkennung der Tatsache, dass es sich bei der Transfusion um eine lebensrettende Maßnahme handelt, die mit entsprechenden Vor- und Nachteilen vergesellschaftet ist. Zum anderen sieht es die Steigerung der Patientensicherheit durch Stärkung körpereigener

Blutreserven als Basis der Anämiebehandlung in einem interdisziplinären Kontext. Während sich einige Aspekte wie beispielsweise die Minimierung des intraoperativen Blutverlustes nicht exakt auf AML-Patienten unter Induktionschemotherapie übertragen lassen, so ist die maximale Reduktion des (iatrogenen) Blutverlustes dennoch eine übertragbare Komponente in der Therapie von AML-Patienten. Hier greifen Maßnahmen wie die individuelle Entnahmefrequenz und -routine sowie die Reduktion der Füllhöhe von Blutröhrchen bei diagnostischen Blutentnahmen, aber auch die frühzeitige Detektion möglicher Gerinnungsstörungen.¹⁰⁸ Daneben spielen die Behebung präoperativer Anämie bei elektiv-chirurgischen Eingriffen (beispielsweise durch Substitution von Eisen oder Epoetin) und der rationale Einsatz von EK unter Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz eine Rolle.^{109,110}

Zwar existieren Ansätze von Alternativen zur allogenen Bluttransfusion, hier ist beispielsweise an artifizielle molekulare Sauerstoffträger (beispielsweise Perfluorkohlenstoffe) oder *Blood Pharming* zu denken, jedoch stellen sie bislang keine etablierte Option zur Therapie der Anämie dar und sind teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet.^{111,112,113,114,115,116,117,118} Sie bleiben allerdings weiterhin Gegenstand von Forschung und öffentlichem Interesse, sodass es ihre zukünftige Rolle in der Anämiebehandlung abzuwarten gilt.

6.3 Schlussfolgerung

Wendet man sich abschließend den initial aufgeworfenen Fragestellungen zu, so lässt sich Folgendes festhalten: Durch eine restriktive Transfusionspraxis wurden Endpunkte wie Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Überleben und interkurrente Erkrankungen in dem von uns untersuchten Zeitraum nicht beeinflusst. Ebenso unterschieden sich die erhobenen Entzündungsparameter beider Kohorten nicht signifikant. Unterschiede bestanden jedoch in Hinblick auf die Hb-Werte (9,3 vs. 8,25 g/dl) und die Anzahl der transfundierten EK (12 vs. 10,5).²³

Greift man nun auf die initial aufgeworfenen Fragen zurück, so kann insgesamt angenommen werden, dass die Transfusion ab einem Hb <7g/dl bei AML-Patienten unter Induktionschemotherapie zur Einsparung von EK führt, ohne

dabei mit nachteiligen Effekten einherzugehen. Dies stellt eine Erkenntnis dar, die sich in zahlreichen anderen klinischen Kontexten beweisen konnte und sich in der bereits flächig etablierten restriktiven Transfusionspraxis widerspiegelt. Ein achtsamer Umgang mit Blutprodukten ergibt sich dabei aus ihrem Nebenwirkungsprofil sowie potentieller Knappheit und nicht zuletzt auch aus ökonomischen Aspekten. Demgegenüber steht die Anämie, die ebenfalls einen eigenständigen Risikofaktor darstellt.

Ganz besonders sollte der Blick der Behandelnden jedoch dem Patienten gelten, für den eine ausgeprägte Anämie auch gleichbedeutend mit einer Minderung der Lebensqualität sein kann, was in unserer Studie keine Berücksichtigung fand. Aktuell stellt die Transfusion die einzige Möglichkeit dar die während der Induktionschemotherapie vorherrschende Anämie zu behandeln.

Die Relevanz dieser Arbeit liegt dabei in der aktuellen Fragestellung nach einem optimalen Transfusionstrigger für dieses spezielle Patientenkollektiv begründet, wobei es die Ergebnisse größerer randomisierter Studien abzuwarten gilt - gerade auch angesichts möglicher Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

7 Zusammenfassungen

7.1 Deutsche Zusammenfassung

Dieser Arbeit lag die Fragestellung zugrunde, welchen Einfluss die jeweilige Transfusionsstrategie auf AML-Patienten unter intensiver Induktionschemotherapie hat.

Dafür wurde ein am Universitätsklinikum Frankfurt zwischen 2007 und 2018 behandeltes Kollektiv von 352 Patienten untersucht. So erfolgte hier bis ins Jahr 2015 hinein die Transfusion eines EK ab einem Hb-Wert $<8\text{g/dl}$ und nach Änderung des Transfusionstriggers ab einem Hb $<7\text{g/dl}$. AML-Patienten aus dem Jahr 2015 – dem Jahr der Änderung der Transfusionsregel – wurden von weiterer Untersuchung ausgeschlossen, um zwei klar abgrenzbare Kohorten erhalten zu können.

Es zeigte sich, dass die weniger restriktive Transfusionskohorte unter Induktionschemotherapie einen durchschnittlich um 1g/dl höheren Hb-Wert aufwies und früher als die restriktive Kohorte transfundiert wurde. Die Anzahl an Fiebertagen, CRP-Werte, Aufenthalte auf Intensivstation sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrachtend, zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten.

Basierend auf unserer Arbeit ergeben sich keine Hinweise dafür, dass die restriktive Transfusionspraxis einer weniger restriktiven für AML-Patienten unterlegen ist. Limitierend auf die Aussagekraft der Ergebnisse wirken sich dabei die retrospektive Natur der Arbeit sowie die zeitliche Verschiebung der Behandlungszeiträume beider Kohorten aus.

Ergebnisse der bislang ausstehenden randomisierten Studien, die den Einfluss unterschiedlicher Transfusionsregimes auf Patienten mit hämatologischen Krankheiten untersuchen, sind in Bälde zu erwarten. Die bereits vorliegenden Pilotstudien und Ergebnisse der TRIST-Studie decken sich mit der von uns beobachteten Nicht-Unterlegenheit der restriktiven Transfusionspraxis für ein hämatoonkologisches Patientenkollektiv, sodass es abzuwarten gilt, ob sich dies auch in weiteren größeren randomisierten und kontrollierten Studien beweisen kann.

7.2 Englische Zusammenfassung

The aim of this study was to investigate the impact of different restrictive transfusion strategies on AML patients undergoing intensive induction chemotherapy.

A total of 352 AML patients diagnosed between 2007 and 2018 and undergoing intensive induction chemotherapy were included in this retrospective analysis. In the less restrictive transfusion group, patients received red blood cell (RBC) transfusion for hemoglobin levels below 8g/dl (2007–2014). In the restrictive transfusion group, patients received RBC transfusion for hemoglobin levels below 7g/dl (2016–2018).

A total of 268 (76.1%) and 84 (23.9%) AML patients fell into the less restrictive and restrictive transfusion groups, respectively. The less restrictive transfusion group had 1g/dl higher mean hemoglobin levels, received their first RBC transfusions earlier and needed 1.5 more units of RBC during the hospital stay of induction chemotherapy. febrile episodes, C-reactive protein levels, admission to the intensive care unit, length of hospital stay as well as response and survival rates did not differ between the two cohorts.

Our study showed therefore the non-inferiority of the more restrictive transfusion strategy. This conclusion is limited by the retrospective nature of this study as well as by the varying consecutive periods of time in which patients were treated.

Results of randomized controlled studies regarding the subject of transfusion and AML are rare and yet to be expected. The discussed pilot studies and the results of the randomized TRIST-study for hematological patients correspond to the non-inferiority of a more restrictive transfusion strategy in our study. Thus, results of larger randomized controlled studies for AML patients and the matter of transfusion are needed to confirm the observed results.

8 Literaturverzeichnis

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
3. Herold G, ed. *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverlag; 2016.
4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577. doi:10.1038/bcj.2017.53.
5. SOUTHAM CM, CRAVER LF, DARGEON HW, BURCHENAL JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951;4(1):39-59. doi:10.1002/1097-0142(195101)4:1<39:aid-cnrcr2820040105>3.0.co;2-g.
6. SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed November 24, 2020.
7. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014;89(8):E125-32. doi:10.1002/ajh.23744.
8. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84(10):937-945.
9. Onkopedia. Akute Myeloische Leukämie (AML). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>. Accessed November 24, 2020.

10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
11. Angelescu S, Berbec NM, Colita A, Barbu D, Lupu AR. Value of multifaced approach diagnosis and classification of acute leukemias. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(3):254-260.
12. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*. 2009;113(9):1906-1908. doi:10.1182/blood-2008-10-182782.
13. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474. doi:10.1182/blood-2009-07-235358.
14. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089. doi:10.1056/NEJMoa1112304.
15. Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:178-184. doi:10.1182/asheducation-2006.1.178.
16. Kouchkovsky I de, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441. doi:10.1038/bcj.2016.50.
17. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(8):1586-1595. doi:10.1038/leu.2014.55.
18. Shah A, Andersson TM-L, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013;162(4):509-516. doi:10.1111/bjh.12425.
19. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response

- criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(24):4642-4649.
- 20.Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:324-330. doi:10.1182/asheducation-2013.1.324.
- 21.Wiernik PH, Banks PL, Case DC, JR, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79(2):313-319.
- 22.Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol*. 2020;188(1):129-146. doi:10.1111/bjh.16355.
- 23.Ballo O, Fleckenstein P, Eladly F, et al. Reducing the red blood cell transfusion threshold from 8·0 g/dl to 7·0 g/dl in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy reduces transfusion rates without adversely affecting patient outcome. *Vox Sang*. 2020;115(7):570-578. doi:10.1111/vox.12919.
- 24.Eckstein R, Zimmermann R. *Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin: Theorie und Praxis kompakt*. 6. Aufl. s.l.: Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke; 2012.
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=808262>.
- 25.Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*. 2010;50(2):281-289. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x.
- 26.Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf. Accessed November 26, 2020.
- 27.Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500.

28. Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, Germany: Schattauer; 2017.
29. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29-30):507-17; quiz 518. doi:10.3238/arztebl.2015.0507.
30. Deutsches Rotes Kreuz. Hämotherapie: Beiträge zur Transfusionsmedizin. <https://www.drk-haemotherapie.de/ausgaben/ausgabe-33-2019>. Accessed December 2, 2020.
31. MSD Manual. Transfusionskomplikationen. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/transfusionsmedizin/transfusionskomplkationen>. Updated 2018. Accessed November 24, 2020.
32. Funk MB, Heiden M, Volkens P, Lohmann A, Keller-Stanislawski B. Evaluation of Risk Minimisation Measures for Blood Components - Based on Reporting Rates of Transfusion-Transmitted Reactions (1997-2013). *Transfus Med Hemother*. 2015;42(4):240-246. doi:10.1159/000381996.
33. FDA. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: Annual summary for fiscal year 2017. <https://www.fda.gov/media/124796/download>. Accessed November 24, 2020.
34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113(15):3406-3417. doi:10.1182/blood-2008-10-167643.
35. Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ3. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(7):825-831. doi:10.1111/j.1532-5415.1997.tb01509.x.
36. Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the

- prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-2306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019.
37. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed November 24, 2020.
38. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3412-3425. doi:10.1200/JCO.1998.16.10.3412.
39. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:43-56. doi:10.1634/theoncologist.2009-S1-43.
40. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9800):1396-1407. doi:10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
41. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353.
42. van Straten AHM, Hamad MAS, van Zundert AJ, Martens EJ, Schönberger JPAM, Wolf AM de. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation*. 2009;120(2):118-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854216.
43. Sim YE, Sim S-ED, Seng C, Howe TS, Koh SB, Abdullah HR. Preoperative Anemia, Functional Outcomes, and Quality of Life After Hip Fracture Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(8):1524-1531. doi:10.1111/jgs.15428.
44. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac

- surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):66-74.e2.
doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.109.
45. Elmi M, Mahar A, Kagedan D, et al. The impact of blood transfusion on perioperative outcomes following gastric cancer resection: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Can J Surg.* 2016;59(5):322-329.
doi:10.1503/cjs.004016.
46. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001;91(12):2214-2221.
47. Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1998;9(10):1109-1115.
doi:10.1023/a:1008498705032.
48. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol.* 2006;77(5):378-386.
doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
49. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-417.
doi:10.1056/NEJM199902113400601.
50. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas, Filomena R B G, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(14):1559-1567. doi:10.1001/jama.2010.1446.
51. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.
doi:10.1056/NEJMoa1211801.
52. Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter--the new normal. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1459-1461.
doi:10.1056/NEJMe1408976.

53. Landsteiner K, Levine P. ON INDIVIDUAL DIFFERENCES IN HUMAN BLOOD. *J Exp Med*. 1928;47(5):757-775. doi:10.1084/jem.47.5.757.
54. Weltärztebund. WMA Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. [64. WMA-Generalversammlung im Oktober 2013, Fortaleza (Brasilien)].
file:///C:/Users/phili/AppData/Local/Temp/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf.
55. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205-213. doi:10.7326/M14-1589.
56. Wiernik PH, Case DC, JR, Periman PO, et al. A multicenter trial of cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction therapy for adult nonlymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 1989;16(1 Suppl 2):25-29.
57. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 1987;69(3):744-749.
58. Economides MP, McCue D, Borthakur G, Pemmaraju N. Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(13):1637-1644. doi:10.1080/14656566.2019.1621292.
59. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, Lilienfeld-Toal M von. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2013;92(4):433-442. doi:10.1007/s00277-013-1698-0.
60. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(2):197-207. doi:10.1007/s00277-017-3196-2.

61. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073.
62. DeZern AE, Williams K, Zahurak M, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion*. 2016;56(7):1750-1757. doi:10.1111/trf.13658.
63. Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion*. 2008;48(1):81-91. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01485.x.
64. Tay J, Allan DS, Chatelain E, et al. Liberal Versus Restrictive Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized, Open Label, Phase III, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1463-1473. doi:10.1200/JCO.19.01836.
65. Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:3-33. doi:10.1007/82_2016_492.
66. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165(6):964-971.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.03.001.
67. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD002042. doi:10.1002/14651858.CD002042.pub4.
68. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-1391. doi:10.1056/NEJMoa1406617.
69. Carson JL, Sieber F, Cook DR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the

- FOCUS randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9974):1183-1189. doi:10.1016/S0140-6736(14)62286-8.
70. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008. doi:10.1056/NEJMoa1403612.
71. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Allan D. Transfusion of red cells in hematopoietic stem cell transplantation (TRIST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011;12:207. doi:10.1186/1745-6215-12-207.
72. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion*. 1988;28(5):406-411. doi:10.1046/j.1537-2995.1988.28588337325.x.
73. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271-282. doi:10.1111/jth.14360.
74. Ho CH. The hemostatic effect of packed red cell transfusion in patients with anemia. *Transfusion*. 1998;38(11-12):1011-1014. doi:10.1046/j.1537-2995.1998.3811299056308.x.
75. Kochanek M, Schalk E, Bergwelt-Baildon M von, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019;98(5):1051-1069. doi:10.1007/s00277-019-03622-0.
76. Steiner RE. Jaundice after Transfusion of Whole Blood or Human Plasma. *Br Med J*. 1944;1(4333):110-111. doi:10.1136/bmj.1.4333.110.
77. Shander A, Lobel GP, Javidroozi M. Transfusion practices and infectious risks. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):597-605. doi:10.1586/17474086.2016.1164593.

78. Funk MB, Lohmann A, Guenay S, et al. Transfusion-Transmitted Bacterial Infections - Haemovigilance Data of German Blood Establishments (1997-2010). *Transfus Med Hemother*. 2011;38(4):266-271. doi:10.1159/000330372.
79. Ghio M, Contini P, Mazzei C, et al. Soluble HLA class I and Fas ligand molecules in blood components and their role in the immunomodulatory effects of blood transfusions. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(1-2):29-36. doi:10.3109/10428190009053536.
80. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 1:s105-8. doi:10.2450/2012.0199-12.
81. Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion*. 2005;45(1):103-110. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.04149.x.
82. Janssen SJ, Braun Y, Wood KB, Cha TD, Schwab JH. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after lumbar spine surgery. *Spine J*. 2015;15(5):901-909. doi:10.1016/j.spinee.2015.02.010.
83. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med*. 1978;299(15):799-803. doi:10.1056/NEJM197810122991503.
84. Bilgin YM, van de Watering LMG, Versteegh MIM, van Oers MHJ, Brand A. Effects of allogeneic leukocytes in blood transfusions during cardiac surgery on inflammatory mediators and postoperative complications. *Crit Care Med*. 2010;38(2):546-552. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c0de7b.
85. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*. 1998;97(6):562-568. doi:10.1161/01.cir.97.6.562.

86. Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery*. 1998;176(5):462-466. doi:10.1016/s0002-9610(98)00245-1.
87. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(13):1317-1326. doi:10.1001/jama.2014.2726.
88. Tartter PI, Francis DM. Blood transfusion and tumor growth. *Transplant Proc*. 1988;20(6):1108-1111.
89. Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6474):1037-1039. doi:10.1136/bmj.290.6474.1037.
90. Toogood IR, Ekert H, Smith PJ. Controlled study of hypertransfusion during remission induction in childhood acute lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 1978;2(8095):862-864. doi:10.1016/s0140-6736(78)91570-2.
91. Montpellier C de, Cornu G, Rodhain J, Sokal G, Symann M. Myeloid stem cell kinetics in children hypertransfused during remission induction of acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells*. 1982;8(2):439-444.
92. Smith PJ, Jackson CW, Dow LW, Edwards CC, Whidden MA. Effect of hypertransfusion on bone marrow regeneration in sublethally irradiated mice. I. enhanced granulopoietic recovery. *Blood*. 1980;56(1):52-57.
93. Nomura T, Kato Y, Atsumi S, et al. Experimental and clinical effect of hypertransfusion and OK-432 on granulocyte recovery. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1983;10(8):1850-1857.
94. Lam WK, So SY, Ng RP, Yu DY. Can hypertransfusion attenuate myelosuppression associated with combination chemotherapy in patients with inoperable bronchogenic carcinoma? A report of a randomised, controlled study. *Med Pediatr Oncol*. 1983;11(5):343-346. doi:10.1002/mpo.2950110510.

95. Arbeitskreis Blut. Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM):
Stellungnahme des Arbeitskreises Blut : Der Arbeitskreis Blut hat am
13.02.2020 folgende Stellungnahme (S 22) verabschiedet.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.
2020;63(8):1022-1024. doi:10.1007/s00103-020-03182-z.
96. Wouters HJCM, van der Klauw MM, Witte T de, et al. Association of anemia
with health-related quality of life and survival: a large population-based
cohort study. *Haematologica*. 2019;104(3):468-476.
doi:10.3324/haematol.2018.195552.
97. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT. Clinical
benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with
chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin
Ther*. 2006;28(6):801-831. doi:10.1016/j.clinthera.2006.06.003.
98. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Wie ist die Bereitschaft zum
Blutspenden in Deutschland? [https://www.blutspenden.de/infothek/im-
sommer/](https://www.blutspenden.de/infothek/im-sommer/). Accessed January 16, 2022.
99. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie.
DGTI: SARS-CoV-2: Gefährdet die Corona-Pandemie die Versorgung mit
Blutprodukten? <https://idw-online.de/de/news753655>. Updated January 16,
2022.
100. tagesschau. Kaum noch Blut auf Vorrat.
<https://www.tagesschau.de/inland/blutkonserven-corona-101.html>. Updated
17.01.2021. Accessed January 17, 2022.
101. Seifried E, Klueter H, Weidmann C, et al. How much blood is needed?
Vox Sang. 2011;100(1):10-21. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01446.x.
102. Beguin C, Closon M-C, Vandekerckhove P, Baele P. Concentration of
transfusion resources on a few pathologies and a few patients: analysis of
the comprehensive in-hospital patient database. *Transfusion*.
2007;47(2):217-227. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01092.x.

103. Ali A, Auvinen M-K, Rautonen J. The aging population poses a global challenge for blood services. *Transfusion*. 2010;50(3):584-588. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02490.x.
104. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE, Stainsby D, Wallis JP. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *BMJ*. 2002;325(7368):803. doi:10.1136/bmj.325.7368.803.
105. Barr PJ, Donnelly M, Morris K, Parker M, Cardwell C, Bailie KEM. The epidemiology of red cell transfusion. *Vox Sang*. 2010;99(3):239-250. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01349.x.
106. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel, C L, Schaasberg WP, Bonsel GJ, van Hout BA. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang*. 2010;99(1):54-64. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01312.x.
107. Eichler H, Feyer AK, Weitmann K, et al. Population-Based Analysis of the Impact of Demographics on the Current and Future Blood Supply in the Saarland. *Transfus Med Hemother*. 2021;48(3):175-182. doi:10.1159/000512645.
108. Patient Blood Management. Patient Blood Management: Medizinische Grundlagen. <https://www.patientbloodmanagement.de/pbm-informationen-fuer-aerzte/>. Accessed December 9, 2020.
109. Meybohm P, Müller MM, Zacharowski K. Preoperative Preparation: Patient Blood Management - What is Optimal? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2017;52(5):326-340. doi:10.1055/s-0042-108925.
110. Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983-997. doi:10.1001/jama.2019.0554.
111. Ferenz KB, Steinbicker AU. Artificial Oxygen Carriers-Past, Present, and Future-a Review of the Most Innovative and Clinically Relevant Concepts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369(2):300-310. doi:10.1124/jpet.118.254664.

112. Hosgood SA, Nicholson ML. The role of perfluorocarbon in organ preservation. *Transplantation*. 2010;89(10):1169-1175. doi:10.1097/TP.0b013e3181da6064.
113. Spahn DR, van Brempst R, Theilmeier G, et al. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. European Perflubron Emulsion Study Group. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1195-1208. doi:10.1097/00000542-199911000-00009.
114. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1338-1349. doi:10.1097/00000542-200212000-00004.
115. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(19):2304-2312. doi:10.1001/jama.299.19.jrv80007.
116. Mackenzie CF, Moon-Massat PF, Shander A, Javidroozi M, Greenburg AG. When blood is not an option: factors affecting survival after the use of a hemoglobin-based oxygen carrier in 54 patients with life-threatening anemia. *Anesth Analg*. 2010;110(3):685-693. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cd473b.
117. Ortiz D, Barros M, Yan S, Cabrales P. Resuscitation from hemorrhagic shock using polymerized hemoglobin compared to blood. *Am J Emerg Med*. 2014;32(3):248-255. doi:10.1016/j.ajem.2013.11.045.
118. Olausson A, Bade-Boon J, Fitzgerald MC, Mitra B. Management of injured patients who were Jehovah's Witnesses, where blood transfusion may not be an option: a retrospective review. *Vox Sang*. 2018;113(3):283-289. doi:10.1111/vox.12637.

9 Anhang

Lebenslauf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Restriktive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter intensiver Induktionschemotherapie

am Zentrum der Inneren Medizin, in der Medizinischen Klinik 2 (Hämatologie / Medizinische Onkologie), Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Professor Christian Brandts mit Unterstützung durch Dr. Olivier Ballo ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Olivier Ballo, Philine Fleckenstein, Fagr Eladly, Eva-Maria Kreisel, Jan Stratmann, Erhard Seifried, Markus Müller, Hubert Serve, Gesine Bug,

Halvard Bonig, Christian H. Brandts, Fabian Finkelmeier:

Reducing the red blood cell transfusion threshold from 8·0 g/dl to 7·0 g/dl in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy reduces transfusion rates without adversely affecting patient outcome

Vox Sanguinis, 115: 570-578, 2020

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Danksagung

Denjenigen, die mich während dieser Arbeit unterstützt haben, gilt es meinen Dank und meine Wertschätzung auszusprechen. An erster Stelle gilt dies selbstverständlich Professor Christian Brandts für die Ermöglichung. Besondere Unterstützung habe ich während des gesamten Zeitraums zudem durch Dr. Olivier Ballo erfahren, der das Projekt von Anfang an begleitet und durch seinen Einsatz und Engagement geprägt hat. Denkanstöße erhielt diese Arbeit durch Dr. Halvard Bönig. Hervorzuheben ist meine Familie, die mir stets liebevoll beratend zur Seite stand.