

Patienten-Blut-Management

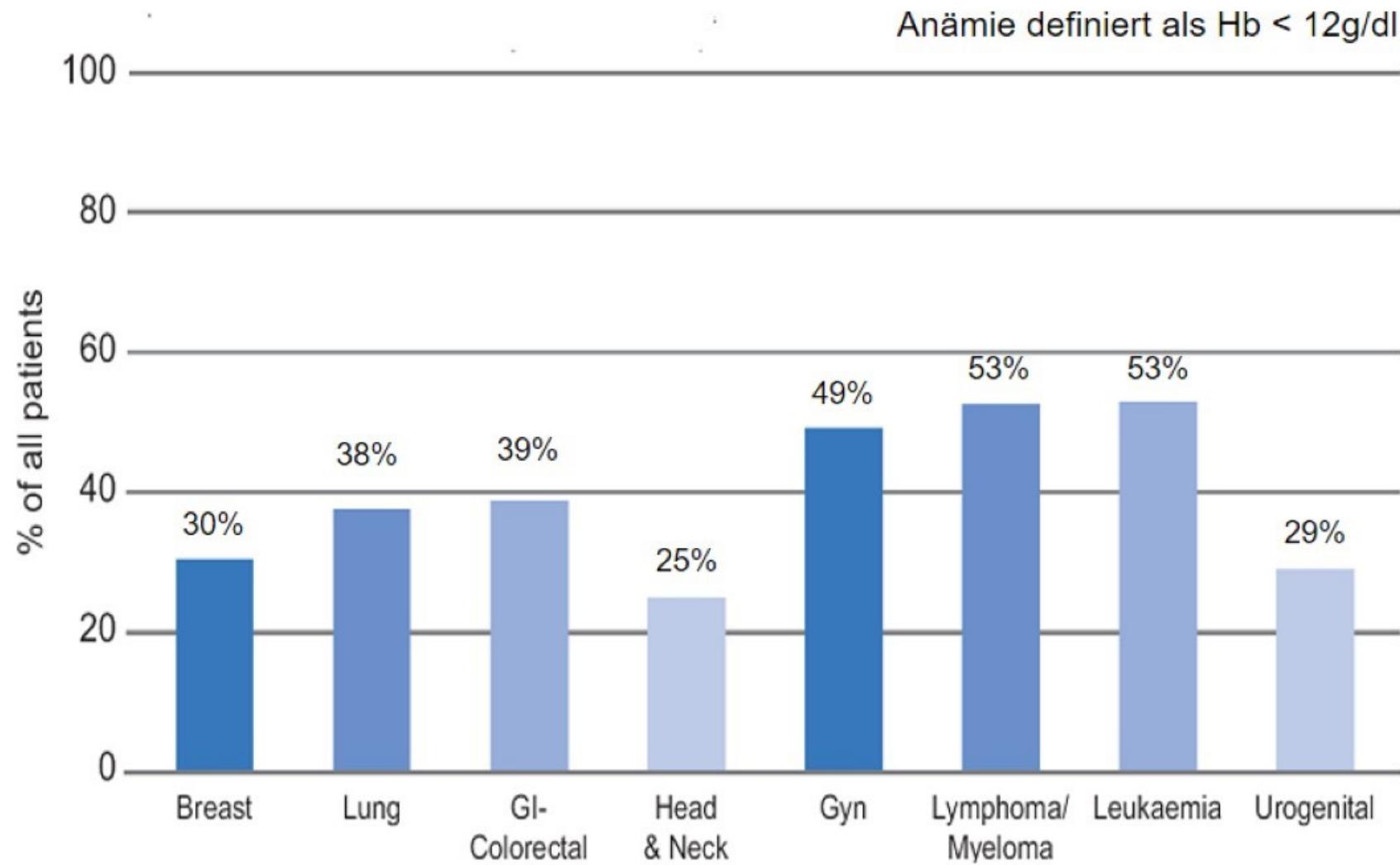
Patient Blood Management

Prof. Dr. Hartmut Link

Praxis Innere Medizin, Hämatologie Internistische Onkologie
Pfaffplatz 10 A Kaiserslautern

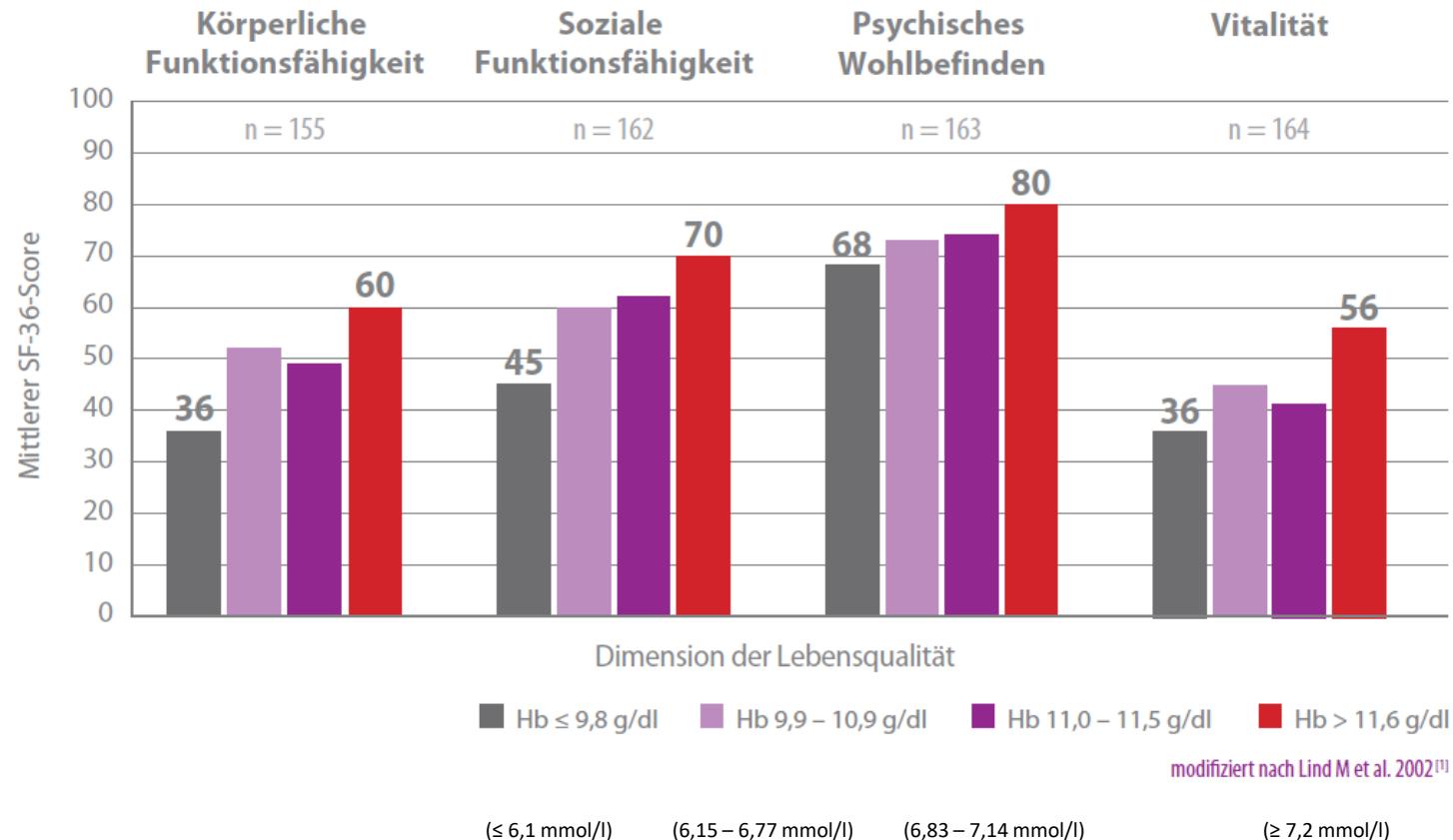
Ehem. Chefarzt
Klinik für Innere Medizin I
Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universitäten Mainz und Heidelberg

Häufigkeit der Anämie bei Krebs



Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306

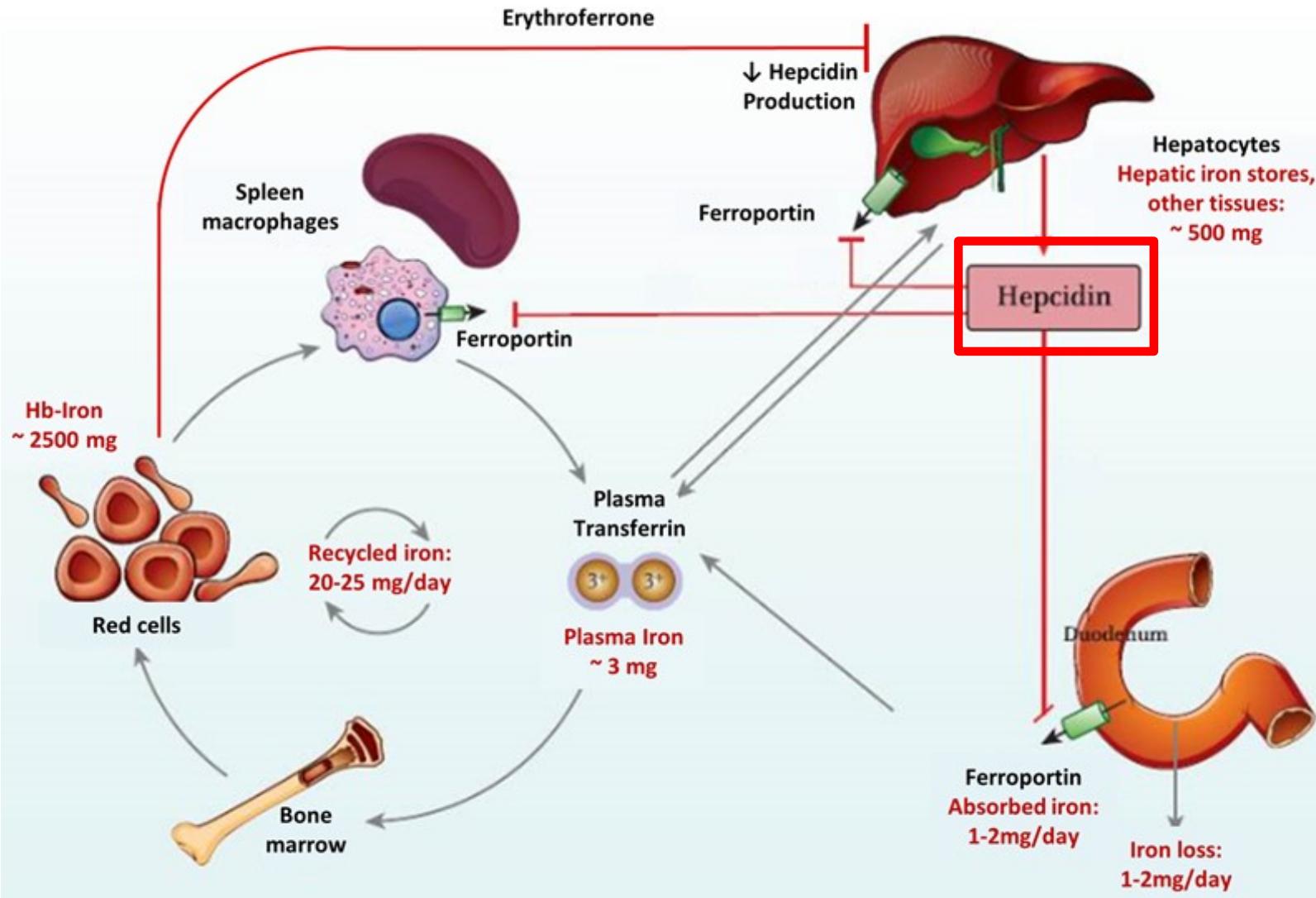
Anämische Patienten sind in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt



Häufige Ursachen der Anämie chronischer Erkrankung

- Autoimmunerkrankungen
 - Arteriitis temporalis
 - rheumatoide Arthritis
 - systemischer Lupus erythematoses
- chronische Nierenerkrankungen
- chronische Infektionen
 - Tuberkulose
 - Osteomyelitis
 - Endokarditis
- Tumorerkranungen
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

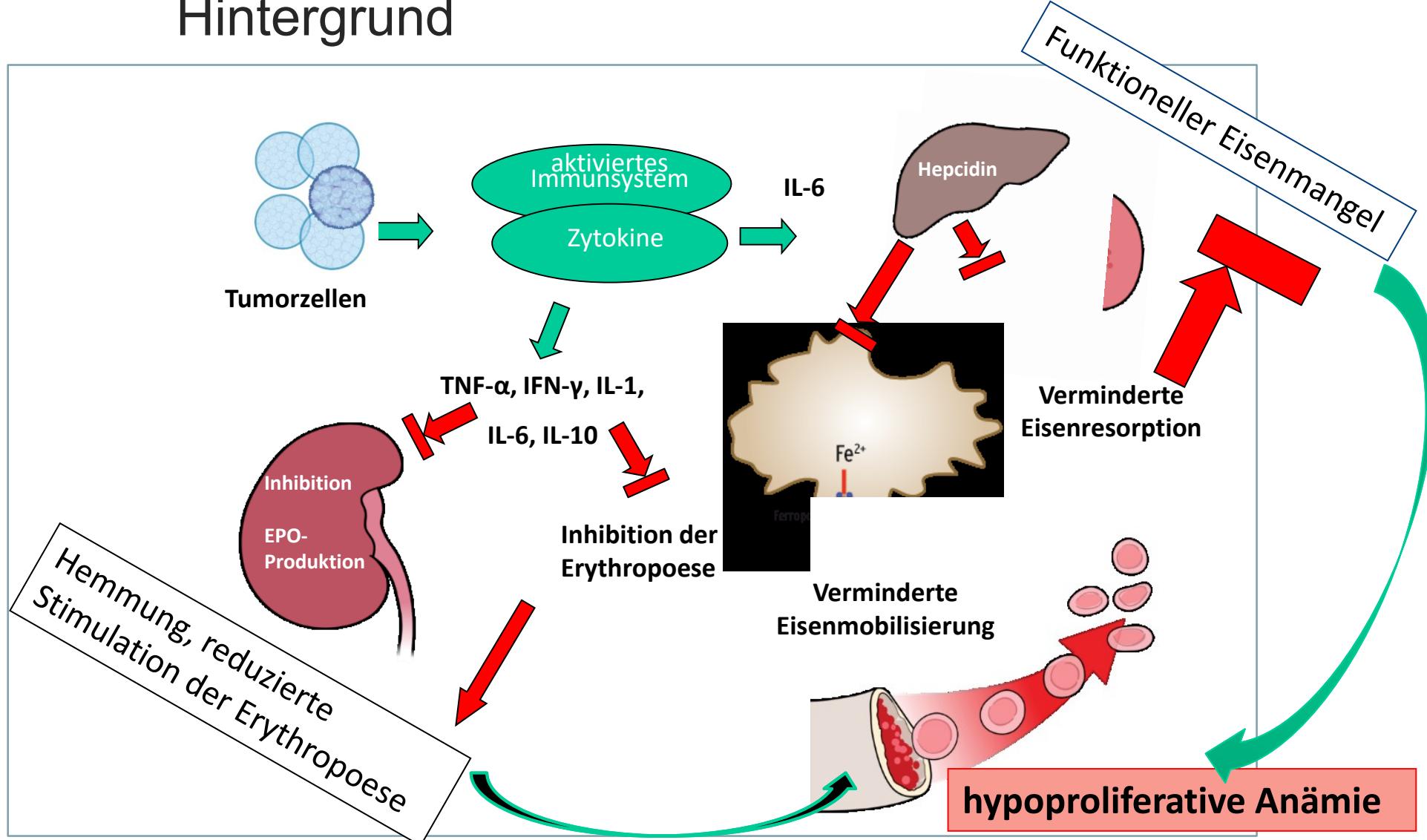
Eisenmetabolismus und -versorgung von Patienten mit Krebs



Ludwig, H., Evstatiev, R., Kornek, G., Aapro, M., Bauernhofer, T., Buxhofer-Ausch, V., Fridrik, M., Geissler, D., Geissler, K., Gisslinger, H., Koller, E., Kopetzky, G., Lang, A., Rumpold, H., Steurer, M., Kamali, H., Link, H. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. Wiener klinische Wochenschrift 2015, DOI 10.1007/s00508-015-0842-3

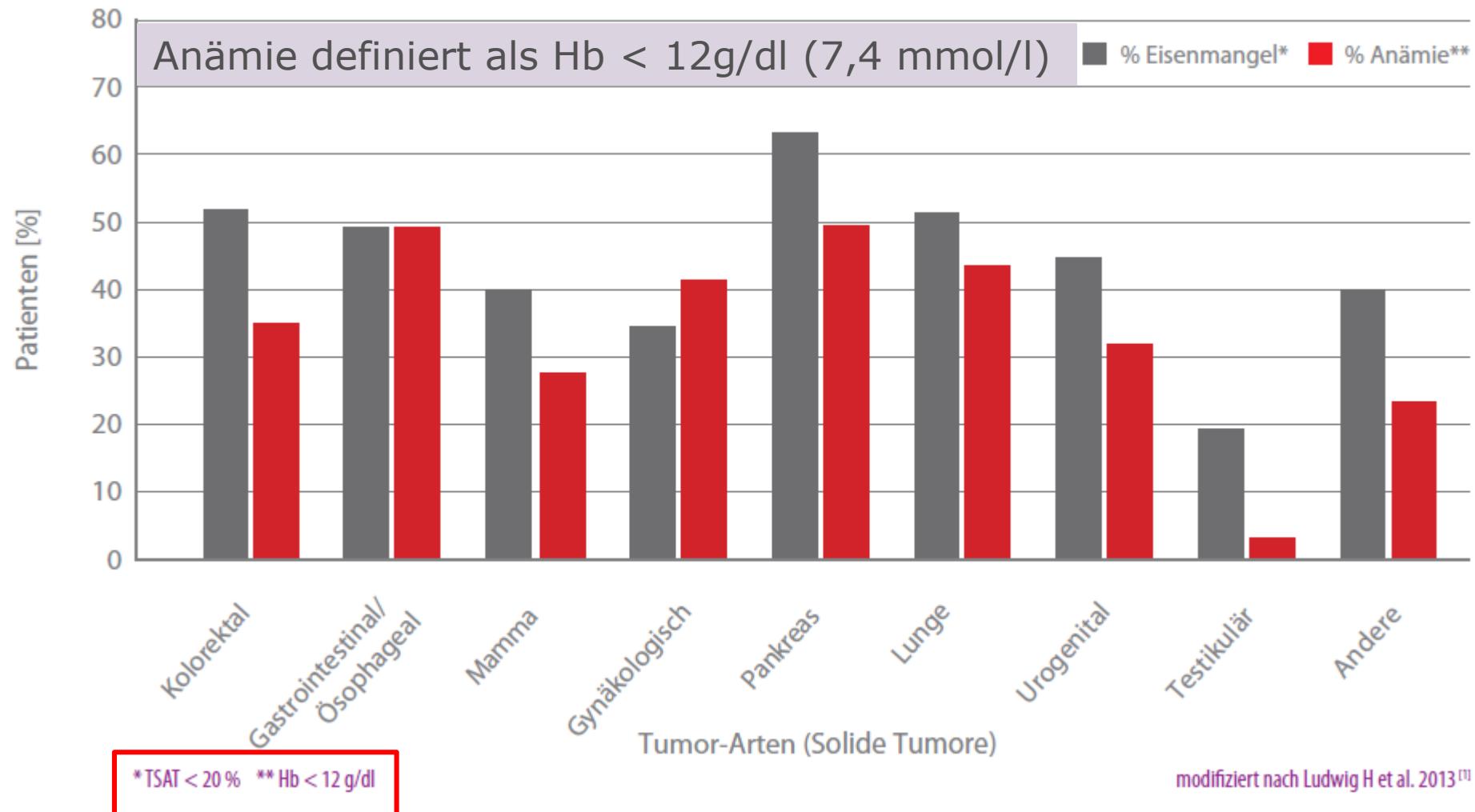
Tumorinduzierte Anämie

Hintergrund

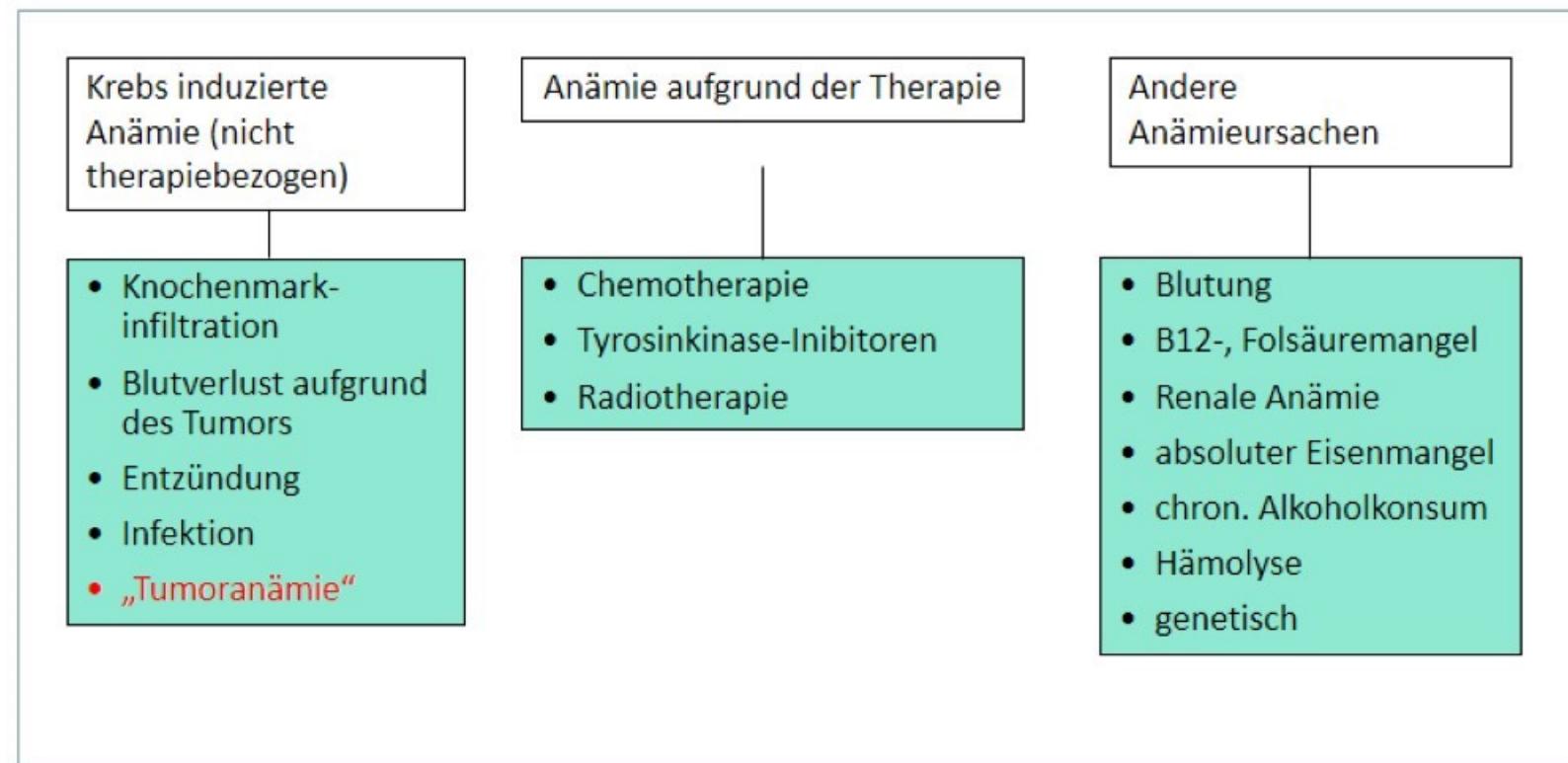


Modifiziert nach Weiss and Godnough, N Engl J Med 2001; 352:1011-23

Häufigkeit des Eisenmangels und der Anämie bei Tumorpatienten



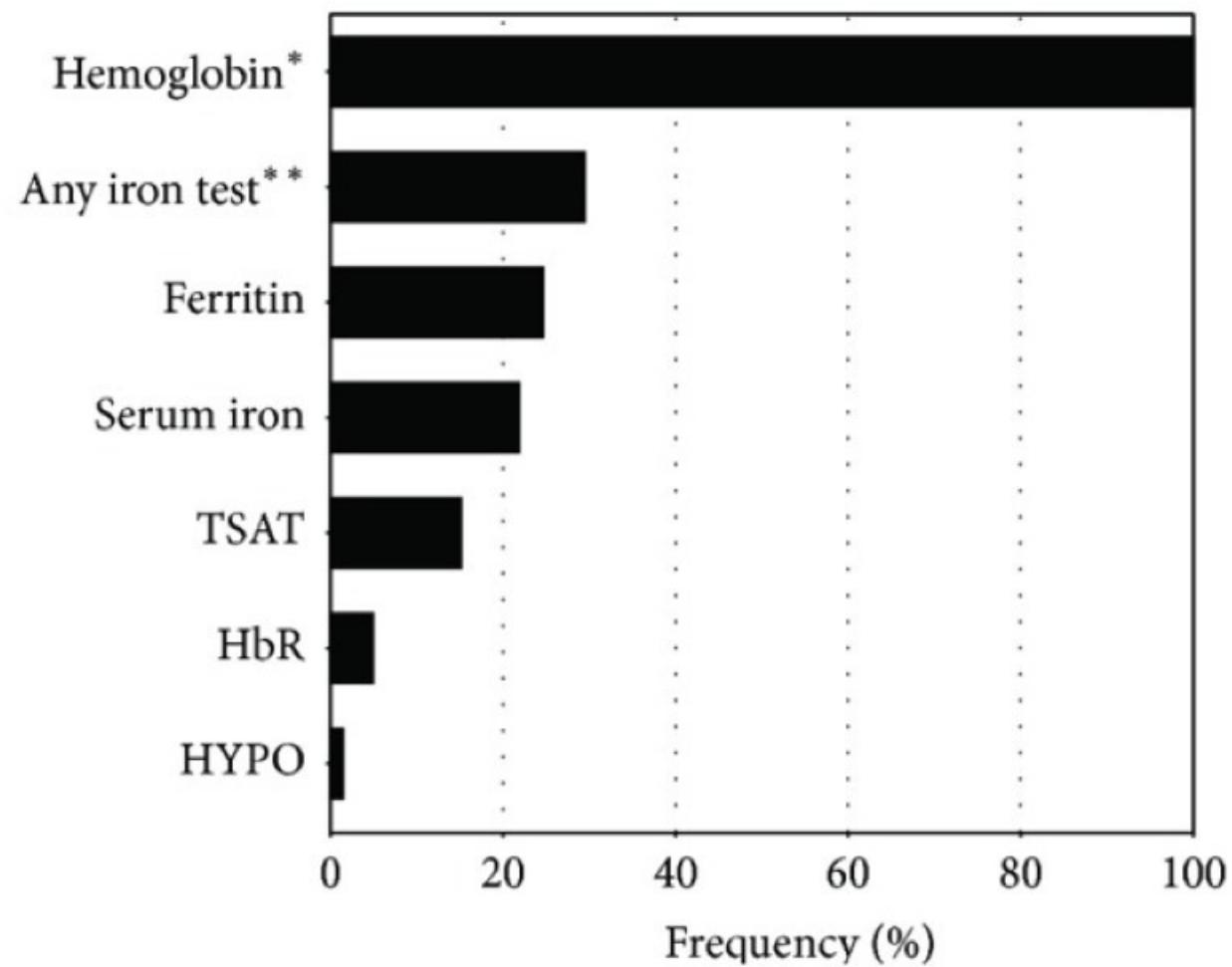
Ursachen der Anämie bei Krebspatienten



Auch mehrere Ursachen können gleichzeitig vorkommen.

1. Schwartz RN. Am J Health Syst Pharm 2007;64: 5-13, quiz 28-30
2. Steensma DP. J Clin Oncol 2008; 26:1022-1024
3. Wilson J, Yao GL, Raffery J et al. Health Technol Assess 2007;11:1-202, iii-iv.
4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-and chemotherapy-induced anemia. V3 2009
5. Ludwig, H., Evstatiev, R., Kornek, G. et al. Wien Klin Wochenschr, 2015, DOI 10.1007/s00508-015-0842-3

Antianemic Treatment of Cancer Patients in German Routine Practice: Data from a Prospective Cohort Study—The Tumor Anemia Registry



Frequency of patients tested for iron parameters at the start of antianemic treatment

* Inclusion criterion

** Patients tested for any of the listed iron parameters:

ferritin

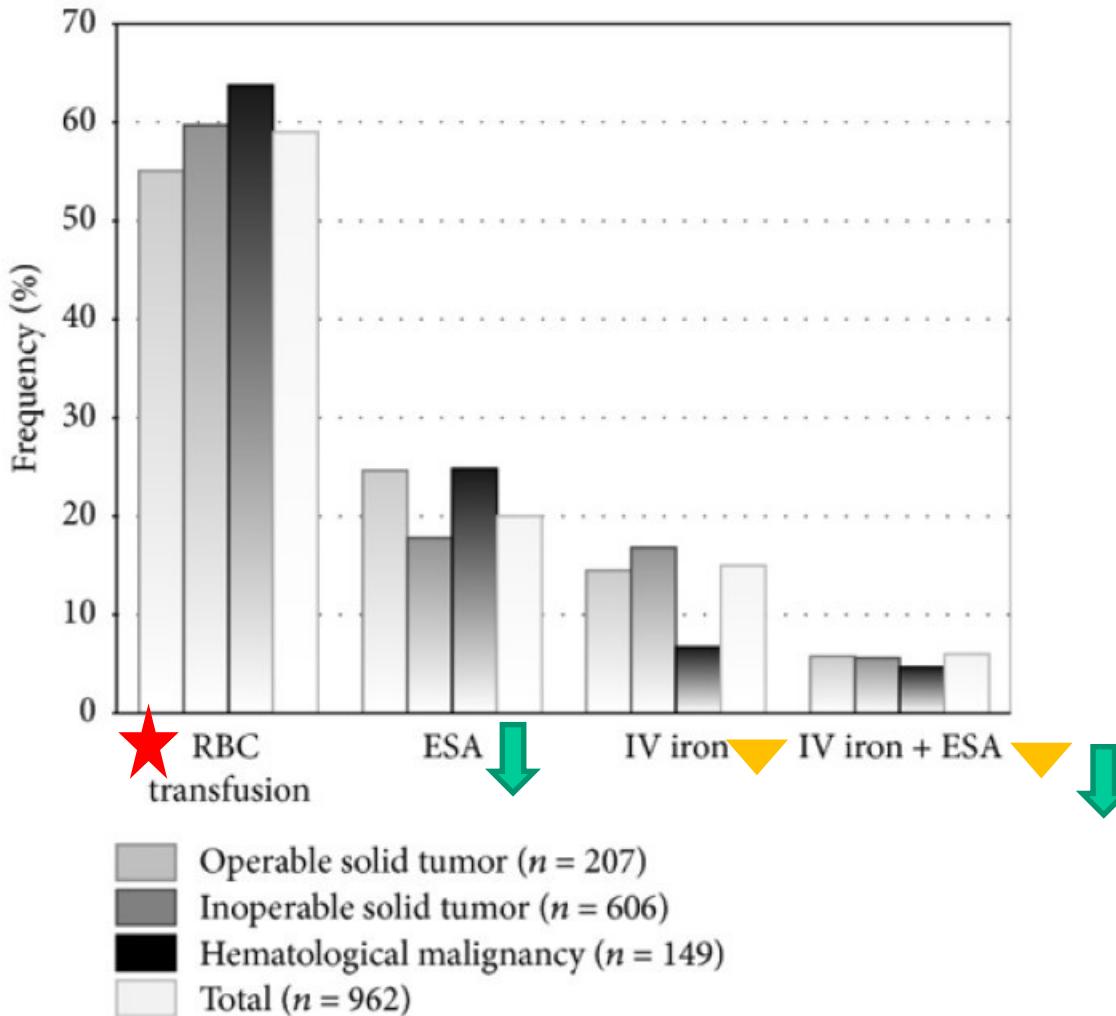
serum iron

TSAT (transferrin saturation)

HbR (hemoglobin content of reticulocytes) or HYPO (hypochromic erythrocytes).

Steinmetz T, Schroder J, Plath M, Link H, Vogt M, Frank M, et al. Antianemic Treatment of Cancer Patients in German Routine Practice: Data from a Prospective Cohort Study—The Tumor Anemia Registry. *Anemia*. 2016;2016:8057650.

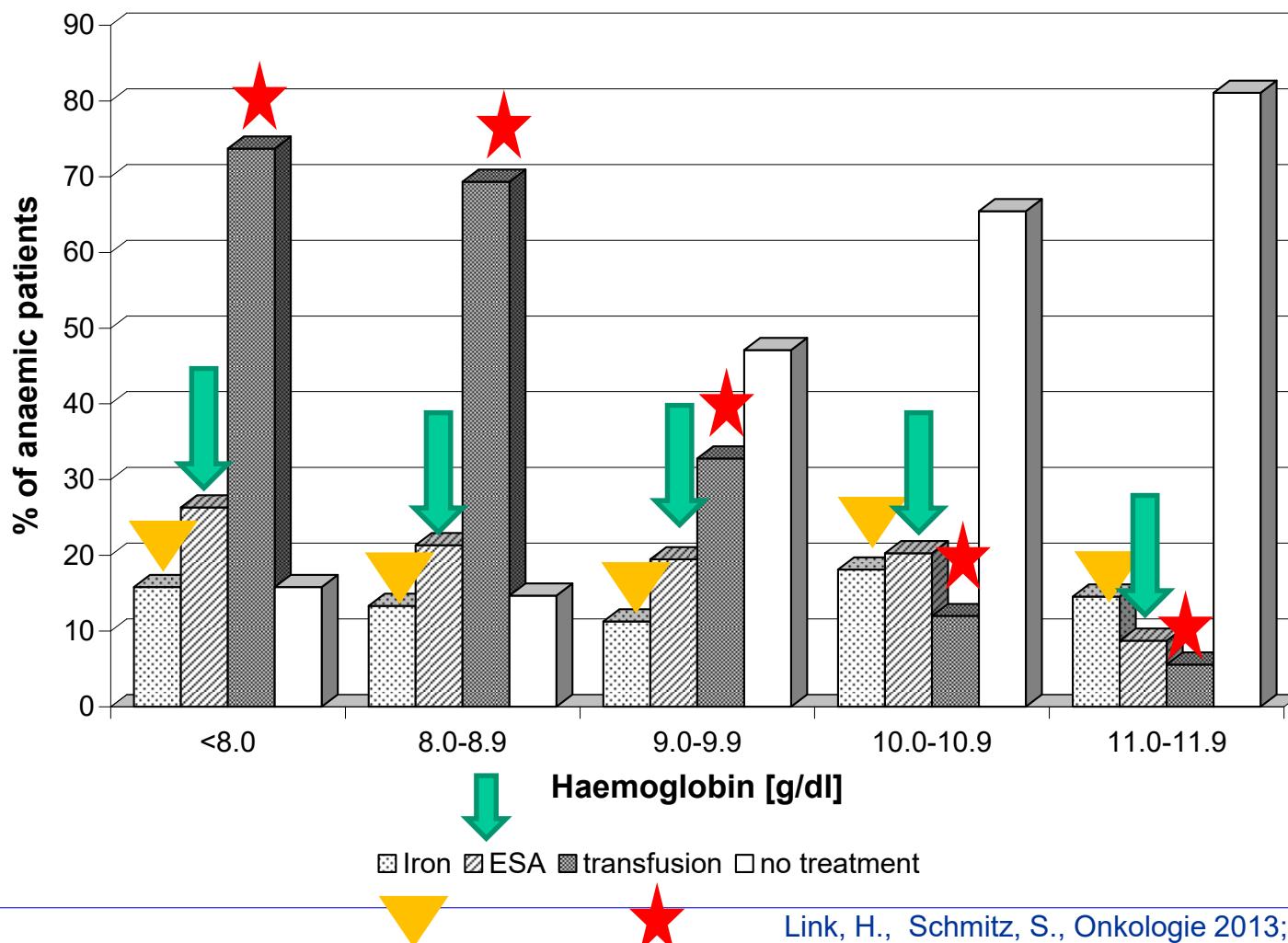
Antianemic Treatment of Cancer Patients in German Routine Practice: Data from a Prospective Cohort Study—The Tumor Anemia Registry



Steinmetz T, Schroder J, Plath M, Link H, Vogt M, Frank M, et al. Antianemic Treatment of Cancer Patients in German Routine Practice: Data from a Prospective Cohort Study-The Tumor Anemia Registry. *Anemia*. 2016;2016:8057650.

Treatment of cancer-associated anaemia – results from a two-day cross-sectional survey in Germany

Anaemic patients by anaemia treatment (N = 1898 of 3867 patients)



Transfusionsindikationen

TABELLE 1

Entscheidungshilfe zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten nach anamnestischen und klinischen Befunden und Hb-Wert*

Hb-Werte (g/dL; mmol/L)	Klinische Entscheidung	Transfusionsindikation
≤ 6 g/dL oder ≤ 3,7 mmol/L	unabhängig davon, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen anämischer Hypoxie vorhanden sind	ja
> 6 und ≤ 8 g/dL oder > 3,7 und ≤ 5 mmol/L	weder kardiovaskuläre Risikofaktoren noch Zeichen anämischer Hypoxie vorhanden	nein
> 6 und ≤ 8 g/dL oder > 3,7 und ≤ 5 mmol/L	es liegen entweder kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen anämischer Hypoxie vor	ja
> 8 und ≤ 10 g/dL oder > 5 und ≤ 6,2 mmol/L	es sind Zeichen anämischer Hypoxie vorhanden	ja (schwache Evidenz!)
> 10 g/dL oder > 6,2 mmol/L	unabhängig davon, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen anämischer Hypoxie vorliegen	nein (bis auf Einzelfälle)

*modifiziert nach (4)

(4) Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats; 4. überarbeitete Auflage; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2014.

Müller, Markus M.; Geisen, Christof; Zacharowski, Kai; Tonn, Torsten; Seifried, Erhard

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Indikationen, Trigger und Nebenwirkungen Dtsch Arztebl Int 2015; 112(29-30): 507-18;
DOI: 10.3238/ärztebl.2015.0507

Anzahl der Transfusionen

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hospitalisierten Patienten mit chronischen Anämien, deren klinischer Zustand und Laborparameter engmaschig überwacht werden, sollte bei geringfügiger Unterschreitung des Triggers nur ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.0, 2016. AWMF Registernummer: 032/054OL, Jordan, K., Feyer, P., Höller, U., Link, H., Wörmann, B., & Jahn, F. (2017). Supportive Treatments for Patients with Cancer. Dtsch Arztebl International, 114(27-28), 481-487. doi:10.3238/ärztebl.2017.0481



- 1 Don't transfuse more than the minimum number of red blood cell (RBC) units necessary to relieve symptoms of anemia or to return a patient to a safe hemoglobin range (7 to 8 g/dL in stable, non-cardiac inpatients).**
- A large body of evidence demonstrates that liberal RBC transfusion strategies do not benefit patients
 - Thus, liberal transfusion should be avoided in most clinical settings
 - Transfusion of RBC is expensive at approximately \$200-300 per unit, and is associated with a risk of adverse events



Overall Survival is Not Reduced with Restrictive Transfusion

- Evidence from 14 studies in a 2012 meta-analysis showed that overall survival is not significantly reduced with restrictive versus liberal transfusion (RR 0.84, 95% CI 0.69 to 1.01)



Klug entscheiden

Eine Initiative der
Deutschen Gesellschaft für
Innere Medizin e.V. (DGIM)

Sammelband

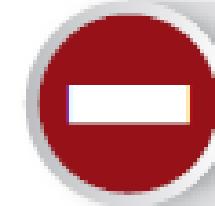
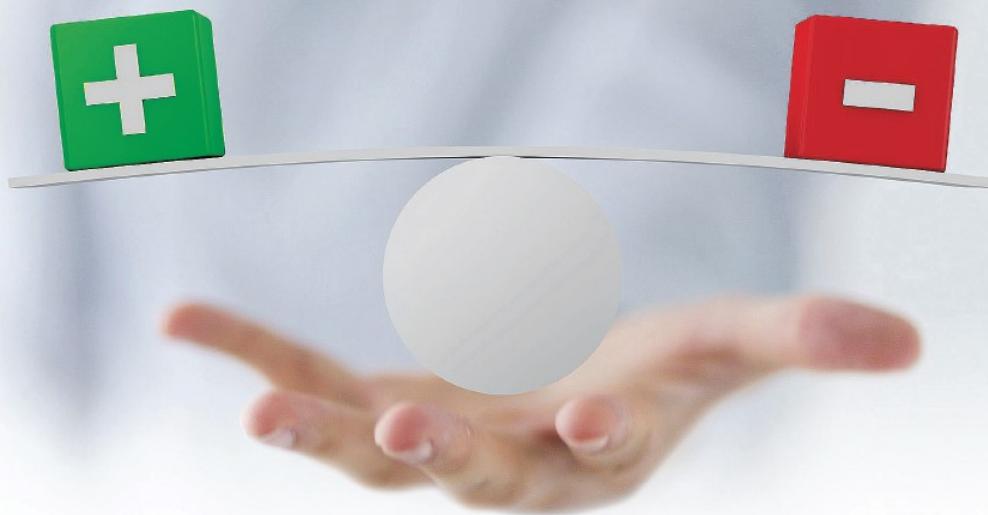
113. Jahrgang

Hefte 13 – 47 (2016)

Januar 2017

Initiative "Klug entscheiden"

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) - verfolgt mit ihrer Initiative „Klug entscheiden“ das Ziel, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu identifizieren, die häufig nicht fachgerecht erbracht werden.



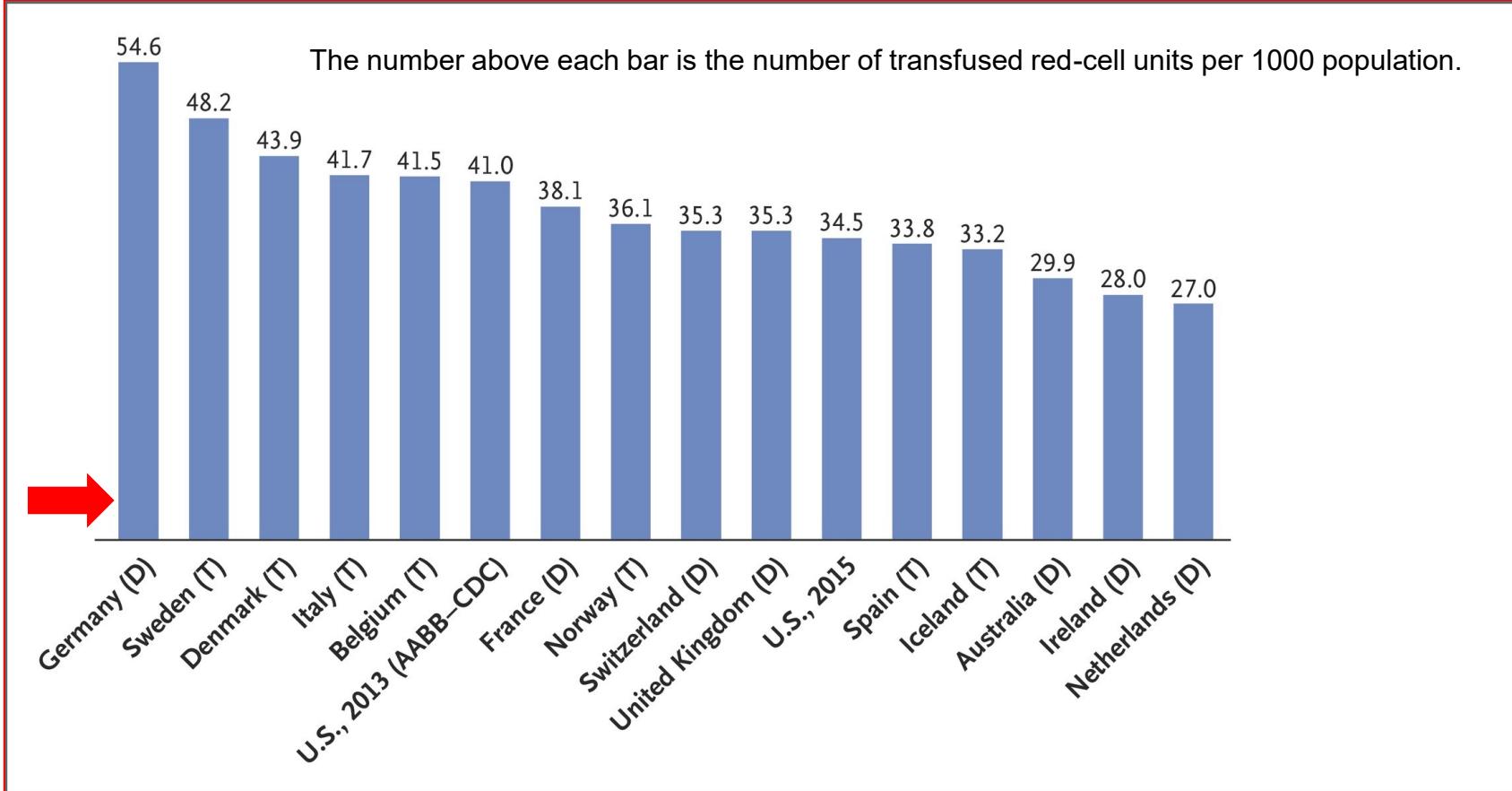
Negativ- Empfehlungen

1. Kardiorespiratorisch stabile, nichtblutende Intensivpatienten mit einer Hämoglobin-Konzentration von > 7 g/dl sollen in der Regel keine Bluttransfusionen erhalten.

Negativempfehlungen unterstützen die Beschränkung einiger Maßnahmen auf das Notwendige.

Hierzu gehört die restriktive Handhabung von Bluttransfusionen, die an klaren Kriterien orientiert werden müssen.

Transfusion Rates in the United States in 2013 and 2015, as Compared with Rates in Other Developed Countries.



Carson JL et al. N Engl J Med 2017;377:1261-1272

Disease free survival and overall survival

	HR	95% C.I.	p
Disease-free survival			
Blood transfusion	1.41	1.20–1.66	<0.001
Pretreatment CEA*	1.84	1.60–2.10	<0.001
Anaesthesia time**	1.28	1.06–1.53	0.010
Stage			<0.001
II vs. I	2.83	2.03–3.95	<0.001
III vs. I	5.82	4.20–8.07	<0.001
Lymphovascular invasion	1.37	1.14–1.64	0.001
Perineural invasion	1.73	1.4–2.15	<0.001
Signet-ring histology	1.6	1.13–2.26	0.009
Preoperative C/T ± R/T	2.19	1.77–2.71	<0.001
Postoperative R/T	2.22	1.50–3.29	<0.001

Overall survival			
Blood transfusion	1.97	1.6–2.43	<0.001
Age	1.03	1.02–1.04	<0.001
Gender (M vs. F)	1.25	1.01–1.54	0.042
ASA class ≥ 3	1.62	1.30–2.04	<0.001
Heart failure	1.42	1.05–1.92	0.023
Chronic kidney disease	1.48	1.17–1.88	0.001
Pretreatment CEA*	1.57	1.29–1.92	<0.001
Stage			<0.001
II vs. I	1.3	0.93–1.8	0.122
III vs. I	2.19	1.58–3.04	<0.001
Lymphovascular invasion	1.41	1.1–1.81	0.007
Perineural invasion	1.51	1.10–2.07	0.010
Preoperative C/T ± R/T	2.18	1.60–2.96	<0.001

Forward model selection for disease-free and overall survival before matching. HR: hazard ratio; CEA: carcinoembryonic antigen; C/T: chemotherapy; R/T: radiotherapy; INR: international normalized ratio; ASA: American Society of Anesthesiologists. *On base-10 logarithmic scale; **On base-2 logarithmic scale.

After the model selection, patients with blood transfusion have higher adjusted risk of cancer recurrence (HR = 1.41, 95% CI = 1.2–1.66; p < 0.001). The association was independent of pre-surgery anemia status (hemoglobin concentration < or ≥ 10.0 g·dL⁻¹).

Wu, Hsiang-Ling, et al. (2018), 'The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients', *Scientific Reports*, 8 (1), 13345.

PATIENTEN BLUT MANAGEMENT - PBM

Transfusiontrigger

Table 2. Evidence for the Association Between Hemoglobin Transfusion Thresholds and Clinical Outcomes in Hospitalized Adult Patients Who Are Hemodynamically Stable and in Need of a Red Blood Cell Transfusion^a

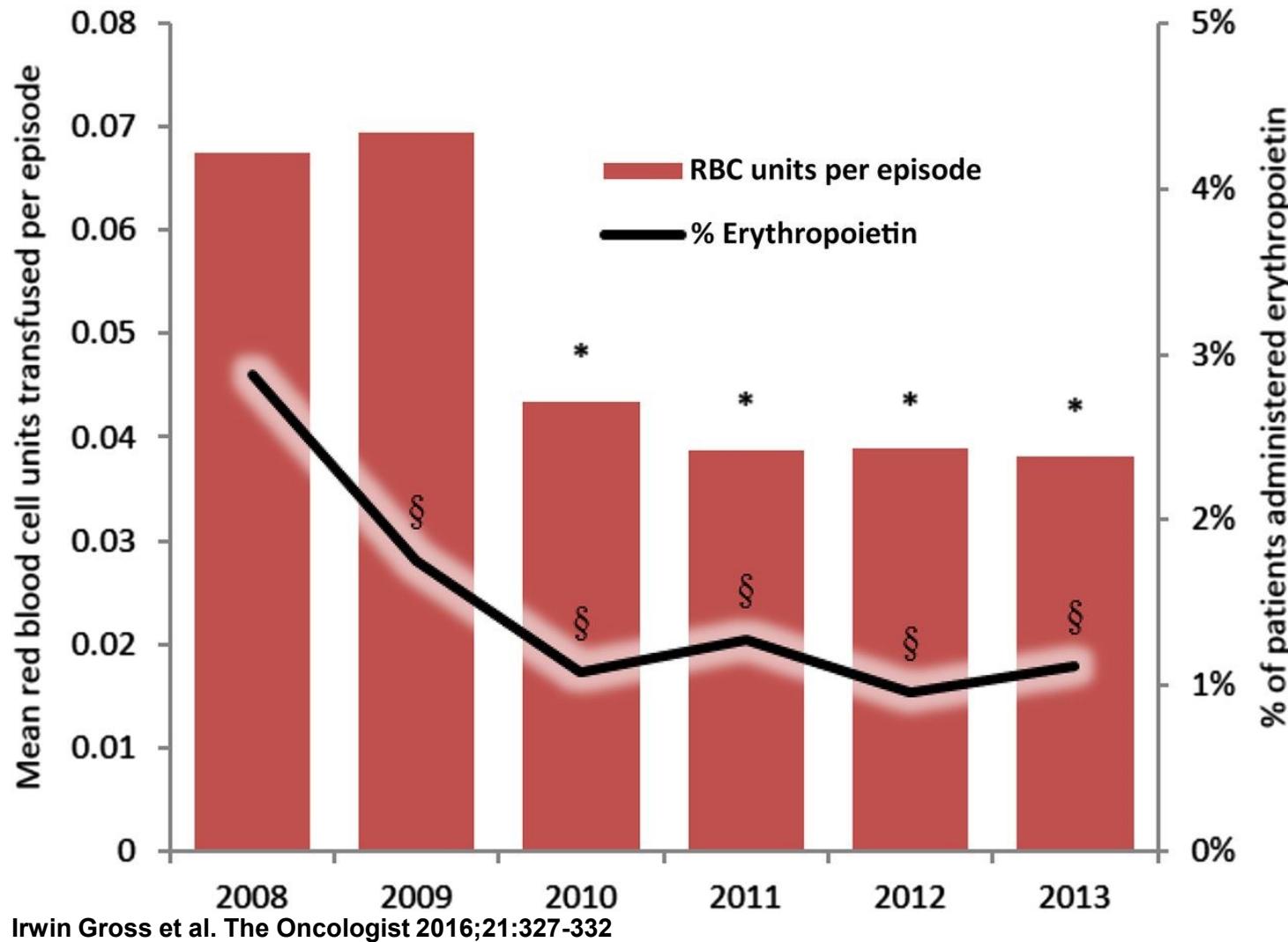
No. of RCTs	Quality Assessment ^b					No./Total (%) of Patients by Hemoglobin Transfusion Threshold		Effect Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk (95% CI)	Quality of RCTs
	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Restrictive (7-8 g/dL)	Liberal (9-10 g/dL)			
Primary Outcome: 30-d Mortality										
23	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^c	None detected	470/5221 (9.0)	497/5316 (9.3)	0.97 (0.81-1.16)	3 fewer deaths per 1000 (15 fewer deaths to 18 more per 1000)	Moderate
Secondary Outcomes										
Myocardial Infarction (MI)										
16	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	78/4156 (1.9)	69/4147 (1.7)	1.08 (0.74-1.60)	1 more MI per 1000 (4 fewer MIs to 10 more per 1000)	High
Pulmonary Edema (PE) or Congestive Heart Failure (CHF)										
12	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None detected	87/3132 (2.8)	114/3125 (3.6)	0.78 (0.45-1.35)	8 fewer PEs or CHFs per 1000 (13 more PEs or CHFs to 20 fewer per 1000)	Low
Stroke or Cerebrovascular Accident (CA)										
13	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	49/3675 (1.3)	62/3668 (1.7)	0.78 (0.53-1.14)	4 fewer strokes or CAs per 1000 (2 more strokes or CAs to 8 fewer per 1000)	High
Rebleeding										
6	Not serious	Serious ^f	Not serious	Serious ^g	None detected	215/1489 (14.4)	264/1619 (16.3)	0.75 (0.51-1.10)	41 fewer events per 1000 (16 more events to 80 fewer per 1000)	Low
Pneumonia										
14	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	239/3140 (7.6)	256/3137 (8.2)	0.94 (0.80-1.11)	5 fewer cases of pneumonia per 1000 (9 more cases to 16 fewer per 1000)	High
Thromboembolism										
10	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	16/2010 (0.8)	21/2009 (1.0)	0.77 (0.41-1.45)	2 fewer thromboembolisms per 1000 (5 more thromboembolisms to 6 fewer per 1000)	High

Abbreviation: RCT, randomized clinical trial.

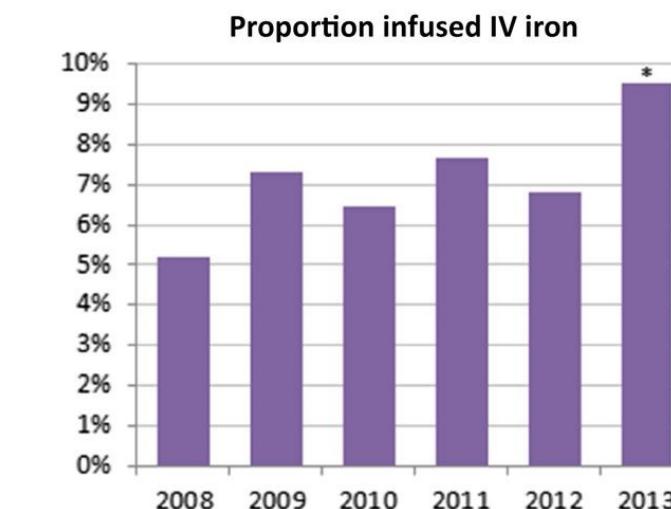
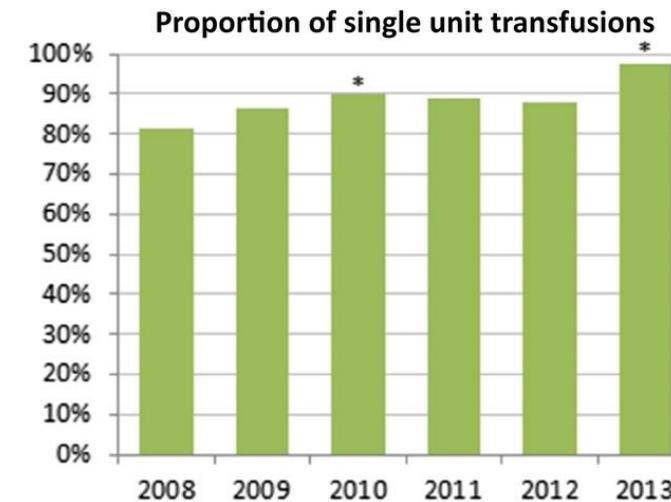
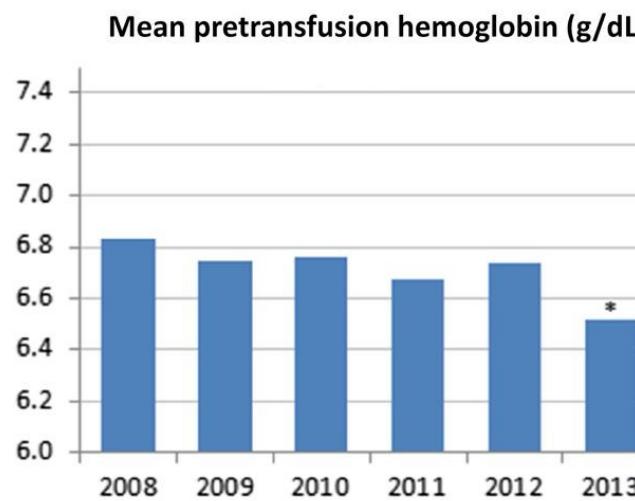
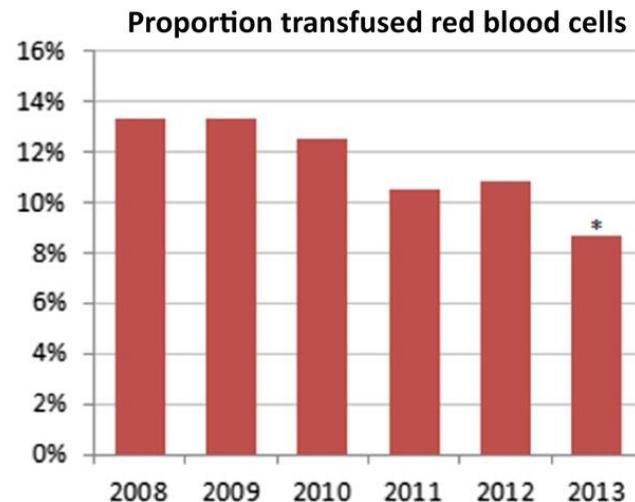
^c Could be 1 more death to up to 18 more deaths per 1000 in the restrictive transfusion group.

Impact of a Patient Blood Management Program and an Outpatient Anemia Management Protocol on Red Cell Transfusions in Oncology Inpatients and Outpatients

Mean RBC units transfused per episode and proportion of patients administered erythropoietin



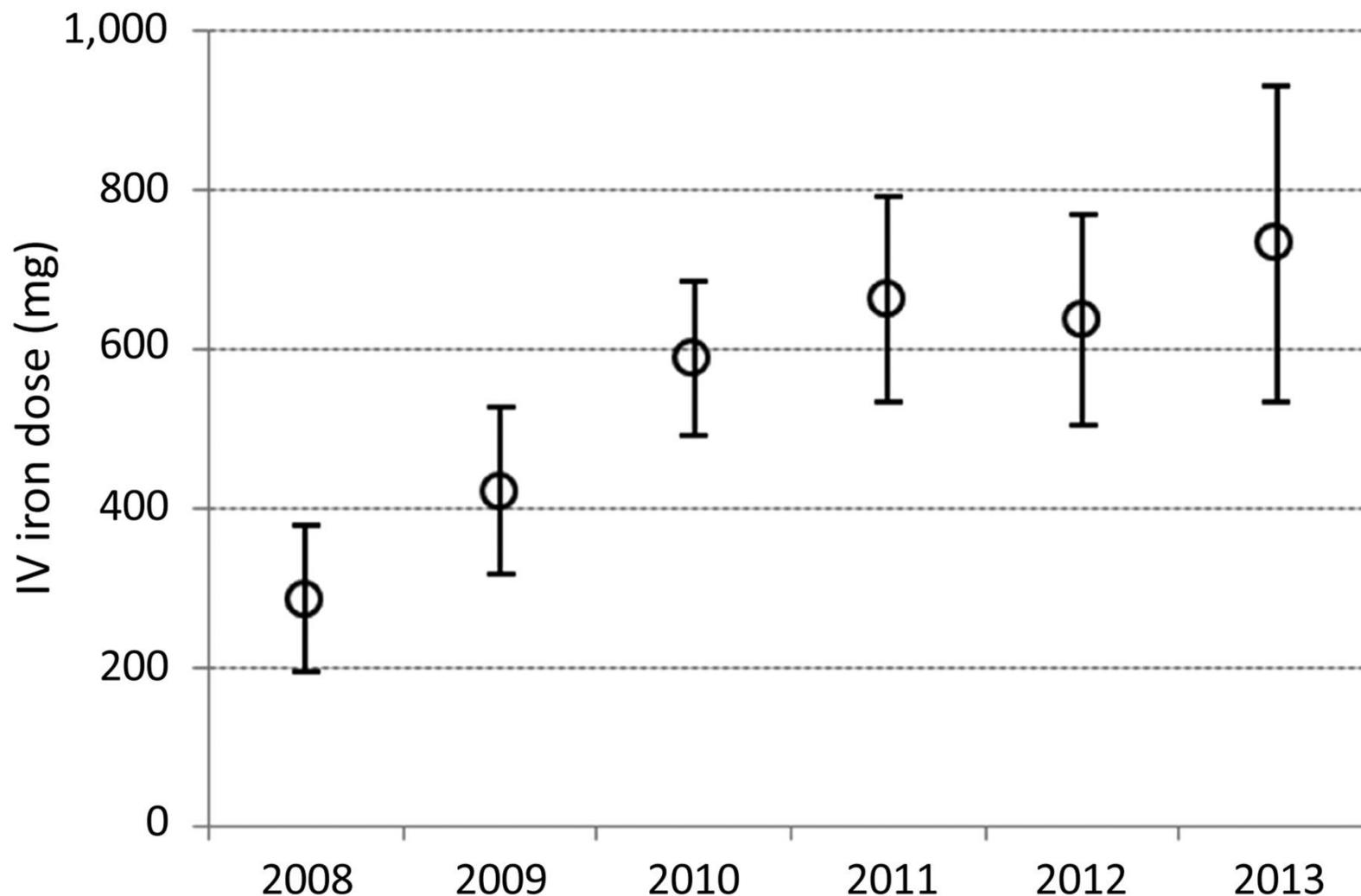
Proportion of transfused red blood cells, proportion of single-unit red blood cell transfusions, mean pretransfusion hemoglobin, and proportion of infused intravenous iron in the inpatient setting.



Irwin Gross et al. The Oncologist 2016;21:327-332

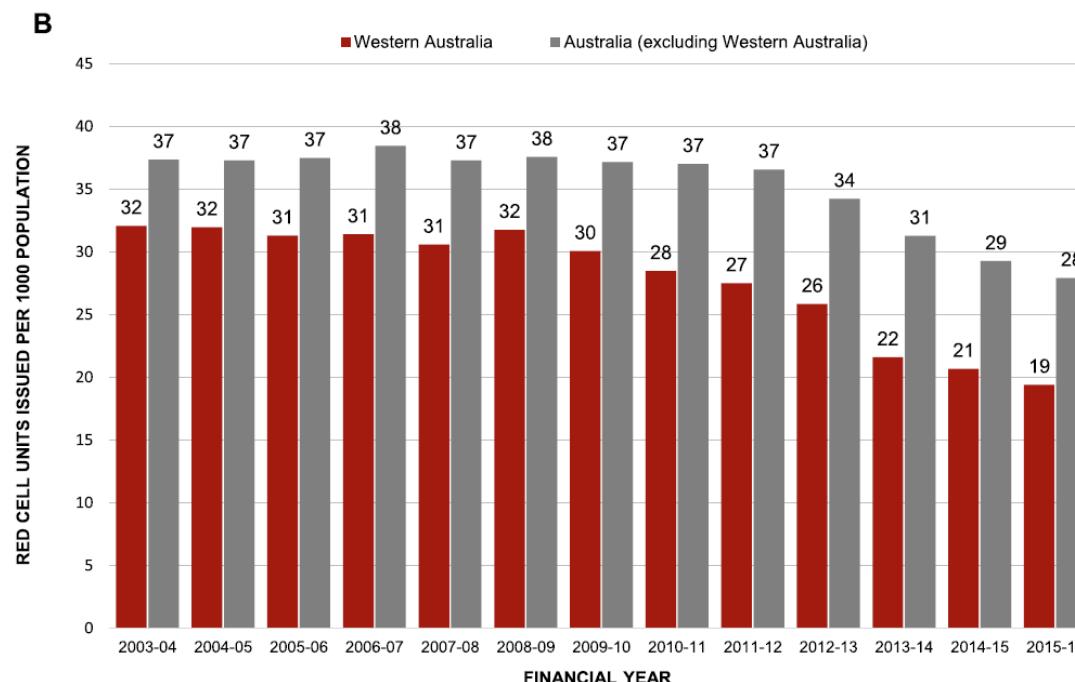
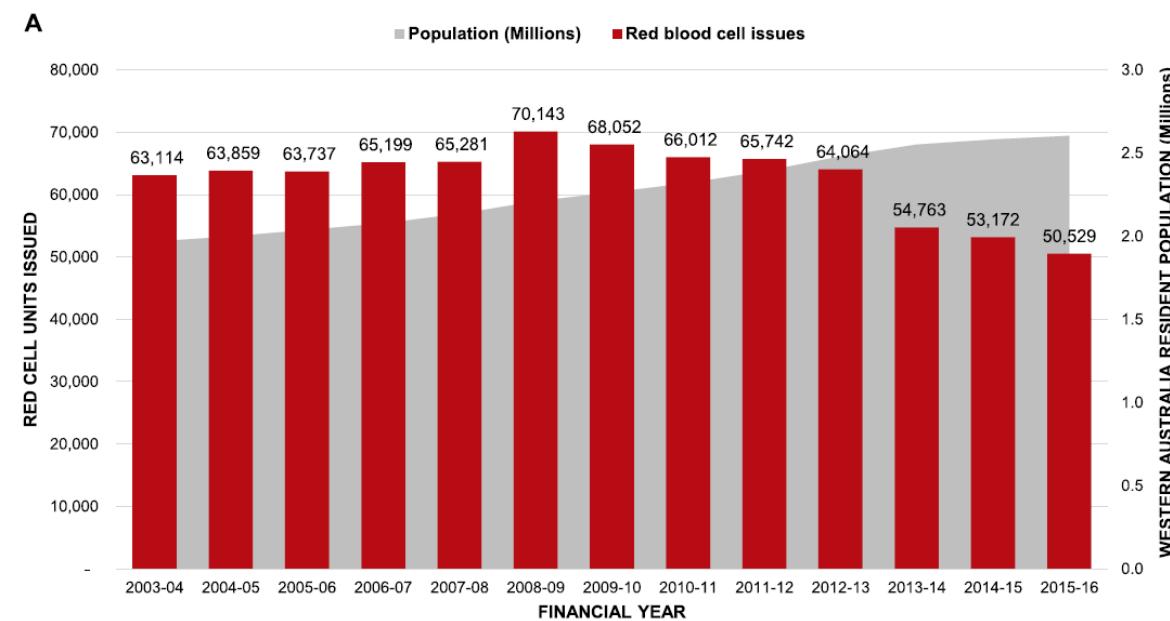
Impact of a Patient Blood Management Program and an Outpatient Anemia Management Protocol on Red Cell Transfusions in Oncology Inpatients and Outpatients

Mean outpatient IV iron infusion dose.



Irwin Gross et al. *The Oncologist* 2016;21:327-332

Leahy, M. F., et al. (2017), Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals, *Transfusion*, 57 (6), 1347-58.

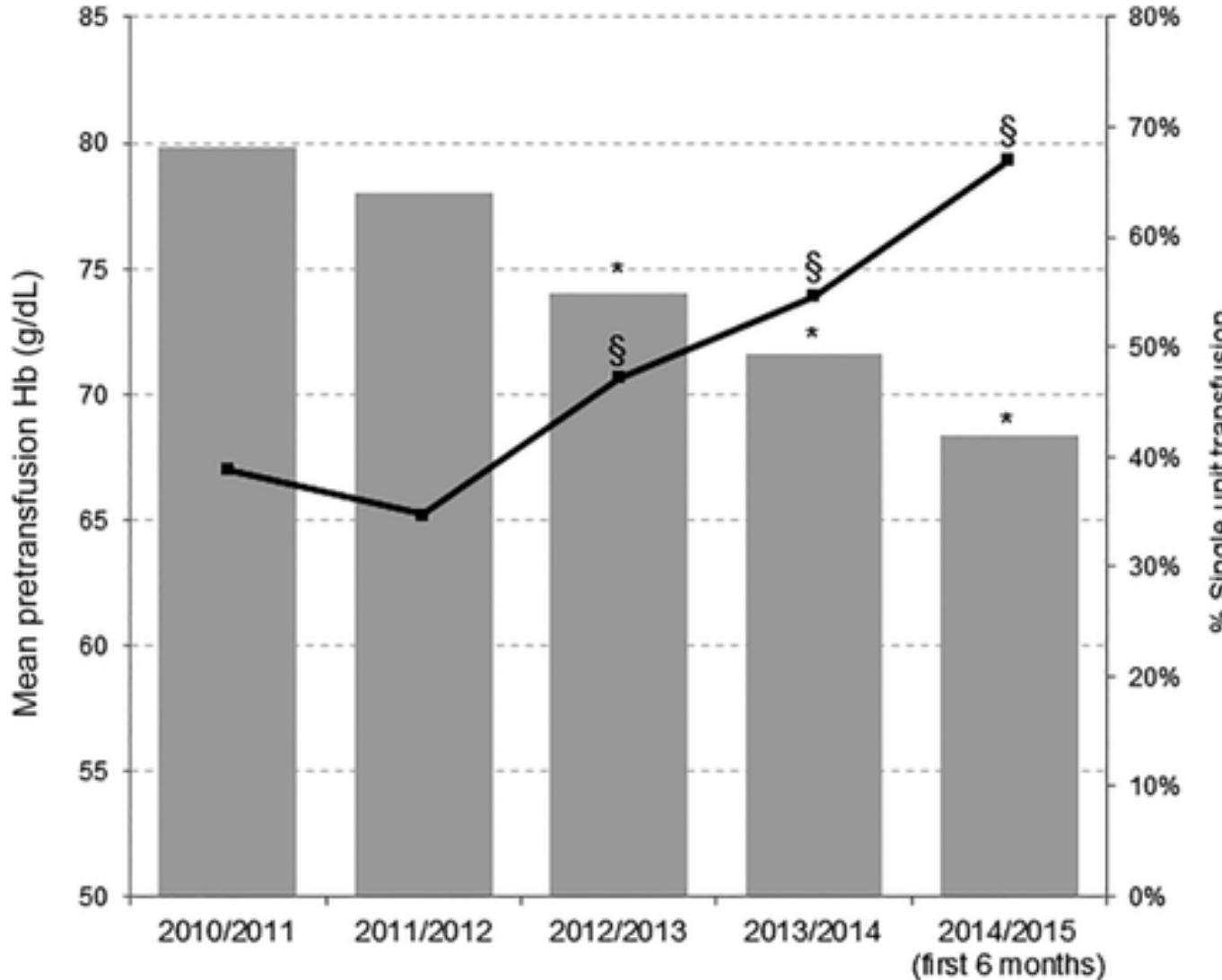


PBM in Western Australia

- 605.046 Patienten
- signifikante risikobereinigte Verringerungen der **Krankenhaussterblichkeit** (Odds Ratio[OR], 0,72; 95% Konfidenzintervall[CI], 0,67-0,77; p<0,001)
- Reduktion der **Verweildauer** (Inzidenzratenquote, 0,85; 95% CI, 0,84-0,87; p<0,001)
- Reduktion der **im Krankenhaus erworbenen Infektionen** (OR, 0,79; 95% CI, 0,73-0,86; p<0,001)
- Reduktion des akuten **Schlaganfalls bei Myokardinfarkt** (OR, 0,69; 95%CI, 0,58-0,82; p<0,001)

Leahy, M. F., et al. (2017), *Transfusion*, 57 (6), 1347-58.

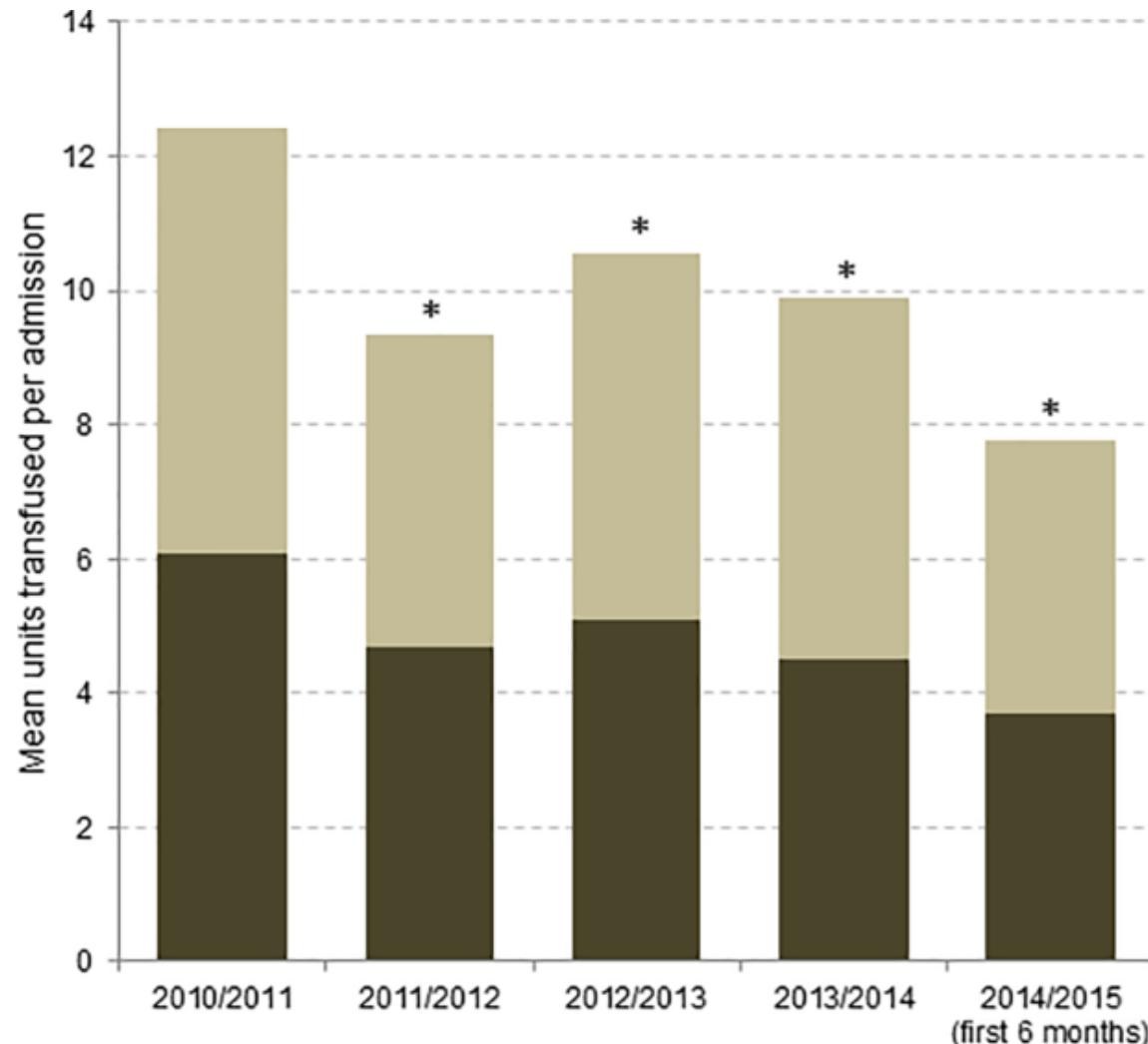
Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program



§p < 0.05,
indicating the proportion
of single-unit
transfusions increased
significantly when
compared to the
reference year
(2010-2011).

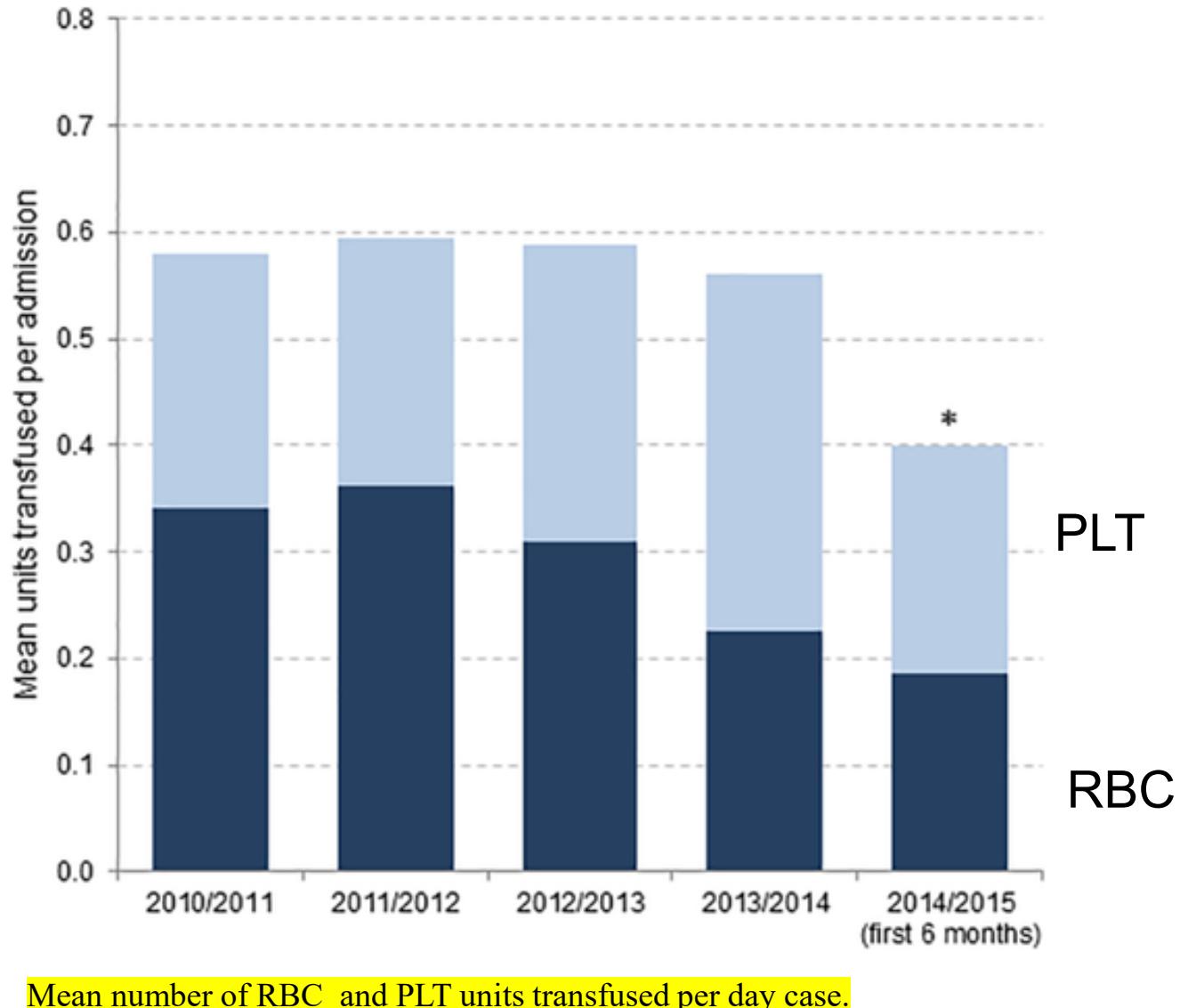
Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program

Mean number of RBC ■ and PLT □ units transfused per inpatient admission



* $p < 0.05$
indicates RBC and
PLT units
transfused per
admission
decreased
significantly when
compared to the
reference year
(2010-2011)

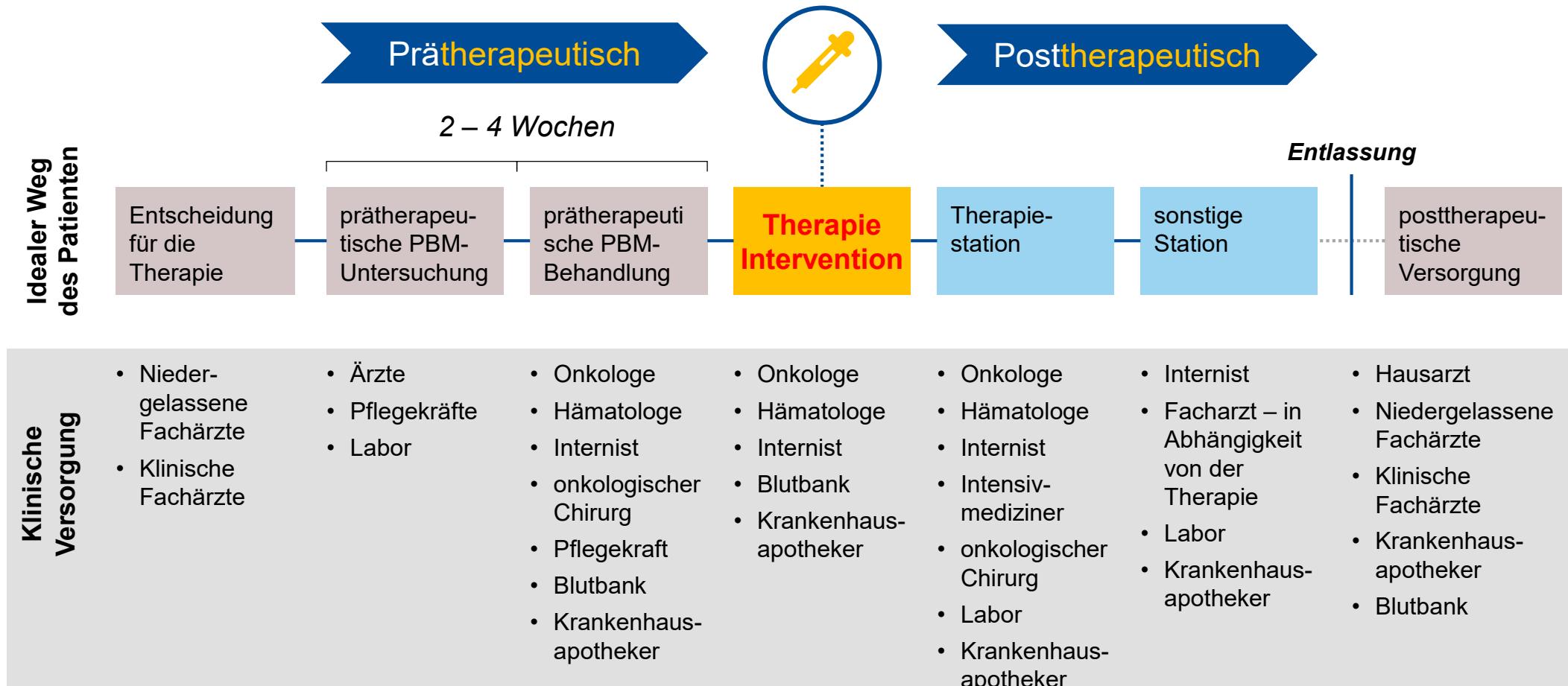
Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program



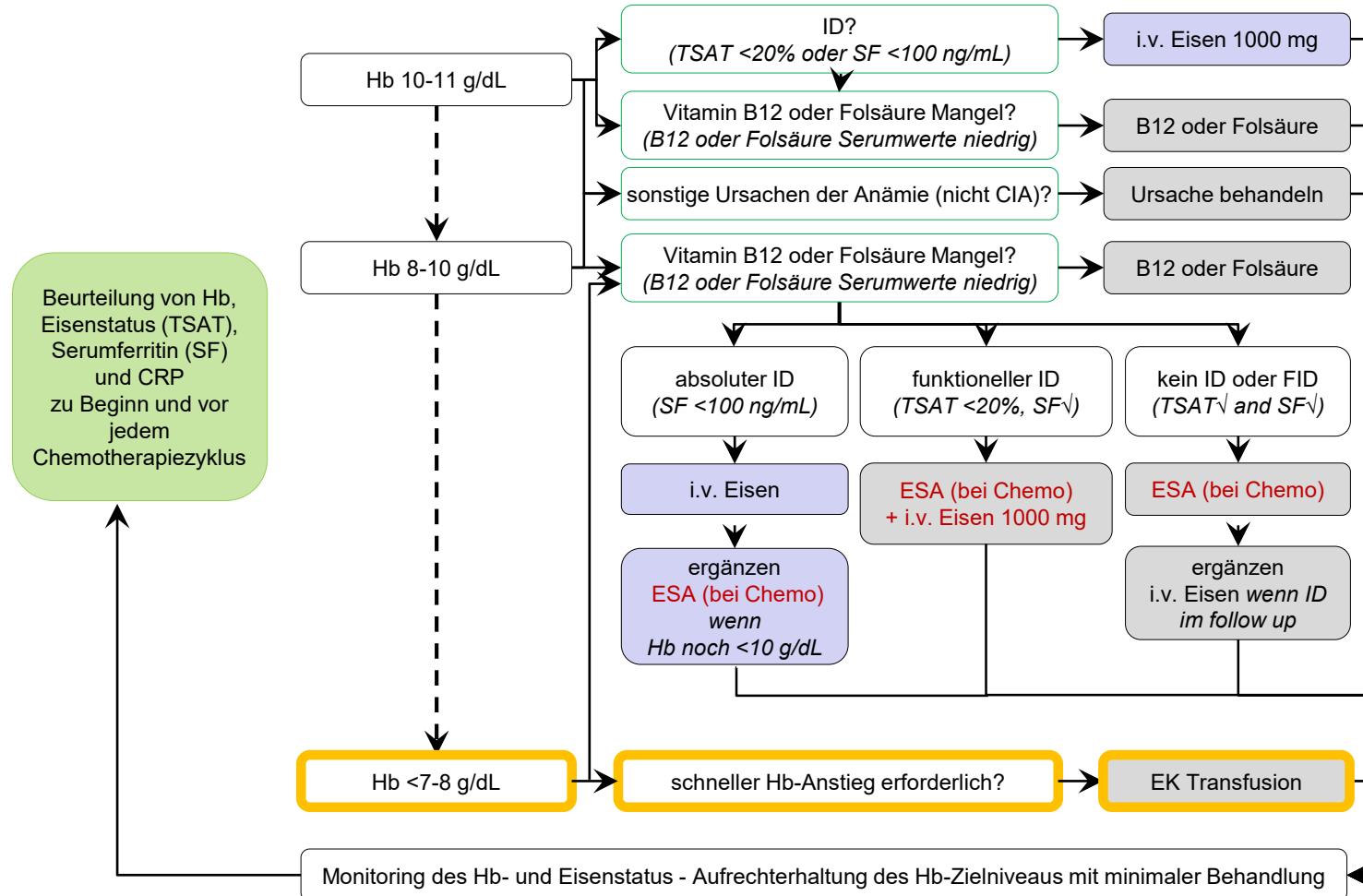
* $p < 0.05$
indicates RBC and
PLT units transfused
per admission
decreased
significantly when
compared to the
reference year
(2010-2011).

PBM ist ein interdisziplinärer und multimodaler Ansatz

PBM bezieht in der prä-, intra-, und posttherapeutsichen Phase verschiedene Bereiche und medizinische Disziplinen ein



Management der Anämie und des Eisenmangels bei Patienten mit Krebs: ESMO Clinical Practice Guidelines



Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J., Hofmann A., Link, H., Littlewood T., Ludwig H., Osterborg A., Pronzato P., Santini V., Schrijvers D., Stauder R., Jordan K., Herrstedt J., Esmo Guidelines Committee Ann Oncol, 29 (Supplement_4), iv96-iv110.

Angemeldetes Leitlinienvorhaben

Registernummer 018 - 036

Klassifikation S2k

Patienten Blut Management – PBM in der Onkologie und Hämatologie

Anmeldedatum: 13.08.2018

Geplante Fertigstellung: 31.12.2019

Gründe für die Themenwahl:
Die Europäische Kommission veröffentlichte Am 3. April 2017 zwei Leitlinien zur Implementierung von Patient Blood Management (PBM). Eine der Leitlinien richtet sich an die nationalen Behörden und die andere an Krankenhäuser,
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/93e1bbbf-1a8b-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en>

WHO. World Health Organization - Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management - Concept paper, Available from:
http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf,
2011, (last access 11/07/2016).



Supporting Patient
Blood Management (PBM)
in the EU

A Practical Implementation Guide
for Hospitals

Zielorientierung der Leitlinie:

- Prävention von Blutverlusten durch Standardisierung von Diagnostik und Therapie der Anämie
- Optimierung des Einsatzes und Verminderung des Bedarfs von Blutzellpräparaten
- Umsetzung der EU Empfehlungen zu PBM für den Praxisalltag

Verbindung zu vorhandenen Leitlinien anderer Fachgesellschaften:

- Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie
- Präoperative Anämie