

Kursus für Klinische Hämotherapie

Düsseldorf, 16 September 2008

Transfusionsindikationen bei malignen Erkrankungen

N. Gattermann

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie



Transfusionsindikation (allgemein)

Für die Entscheidung zur Transfusion ist nicht allein die Hb-Konzentration, sondern die Schwere der anämiebedingten Symptomatik zu beachten.

1. Symptome, die durch ein **vermindertes Blutvolumen** entstehen, wie Blässe, erniedrigter Blutdruck und letztendlich Schock;
2. Symptome, die durch **kardiopulmonale Kompensation** bedingt sind, wie Herzklopfen, Tachykardie, systolische Herzgeräusche, Zeichen der Herzinsuffizienz
3. Symptome, die durch die **verminderte O₂-Transportkapazität** entstehen, wie Ermüdbarkeit, Dyspnoe, Gefühl der Leere bis zur Synkope

Transfusionstherapie chronisch anämischer Patienten

Hämoglobinkonzentration (g/dl)	Wahrscheinlichkeit einer Störung des Wohlbefindens	Transfusionsstrategie
> 10	Sehr niedrig	Nicht notwendig
8-10	Niedrig	Transfusionen vermeiden; nur bei Verstärkung der Symptomatik Probetransfusionen
6-8	Mäßig	Bei subjektiver Beeinträchtigung und kardiovaskulärer Symptomatik Transfusionen
< 6	Hoch	Regelmäßige Transfusionen

Transfusionsschwelle

- Laborwerte allein sind unzureichende Indikatoren für den Erythrozytenbedarf.
- Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ist eine klinische Entscheidung.
- Patienten mit einer chronischen Anämie, die nicht kausal therapiert werden kann, sollten nur bei einer eindeutigen Anämiesymptomatik transfundiert werden.

Transfusionsschwelle

Bei chronisch anämischen Tumorpatienten ist der Stellenwert der Anämie als Ursache der Symptome wie Müdigkeit, Schwäche oder Abgeschlagenheit sehr schwer einzuschätzen, da diese durch die maligne Erkrankung und deren Therapie verursacht sein können.

Unscharfe Transfusionsschwelle

Entscheidend für die Ausprägung der Symptomatik ist nicht allein die Schwere der Anämie, sondern vor allem die Zeit, in der die Anämie entsteht.

Bei malignen Erkrankungen:

Im allgemeinen langsame Entstehung

Transfusionsschwelle

- Koronare Herzerkrankung
- Andere Begleiterkrankungen und Alter
- Möglichkeit der Adaptation
- Aktivitätsniveau des Patienten
- Voraussichtliche Länge der Transfusionstherapie

Transfusionsschwelle

Bei Tumorpatienten, bei denen das therapeutische Ziel die Verbesserung der Lebensqualität für eine mehr oder minder absehbare Lebensspanne ist, kann die Transfusionsindikation **vergleichsweise freizügig** gestellt werden.

Dagegen ist bei zu erwartendem **langdauerndem Transfusionsbedarf** (angeborene Anämien, aplastische Anämie) die **Indikation enger zu stellen**, um die negativen Auswirkungen unnötiger Transfusionen zu vermeiden.

Transfusionsschwelle

Regionale Unterschiede, z.B. bei MDS

Europa, USA: Hb 8-10 g/dl

Japan: Hb 6-8 g/dl

- Bessere Toleranz niedriger Hb-Werte ?
(geringeres Körpergewicht)
- Stärkere Bedenken bzgl. Transfusionsrisiken ?
(insbes. Infektionsrisiken) ?

Chronische Anämie



Versorgung der Gewebe mit O_2 ↓



Herzzeitvolumen ↑



Herzfrequenz ↑
LV-Vorlast ↑



Dilatierter, stark kontrahierender LV



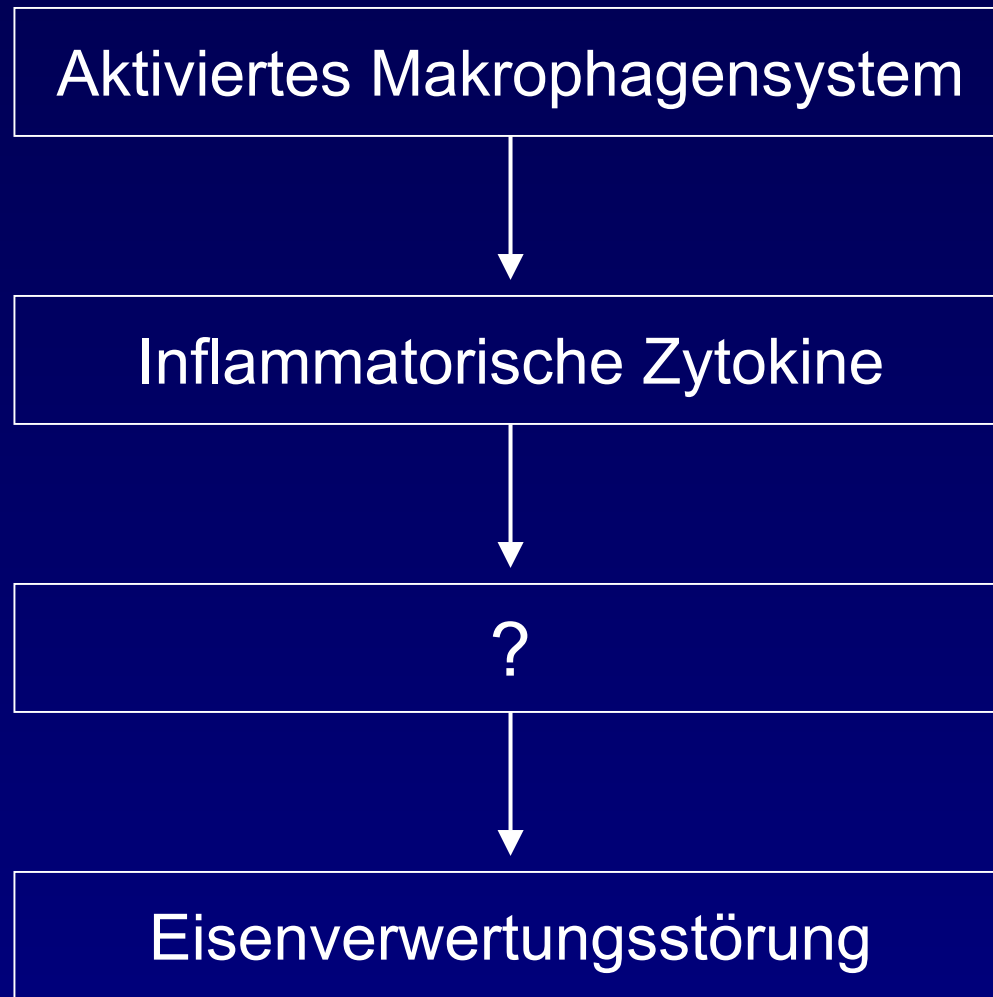
Allmähliche Verschlechterung
der Kontraktilität

Anämie bei malignen Erkrankungen

Entstehungsmechanismen:

- **Differenzierungsblockade** (z.B. akute myeloische Leukämie)
- **Verdrängungsmyelopathie** (z.B. Non-Hodgkin-Lymphom)
- **KM-Fibrosierung** (z.B. Osteomyelofibrose, KM-Karzinose)
- **Niereninsuffizienz** (z.B. multiples Myelom)
- **Blutverluste** (z.B. Magenkarzinom, Blasentumor)
- **Hämolyse** (z.B. AIHA bei niedrig-malignem NHL)
- **Eisenverwertungsstörung** (Tumor-/Infekt-Anämie)

Tumor-/Infekt-Anämie



Tumor-/Infekt-Anämie

Aktiviertes Makrophagensystem



Inflammatorische Zytokine



IL-6 \Rightarrow **Hepcidin \uparrow**

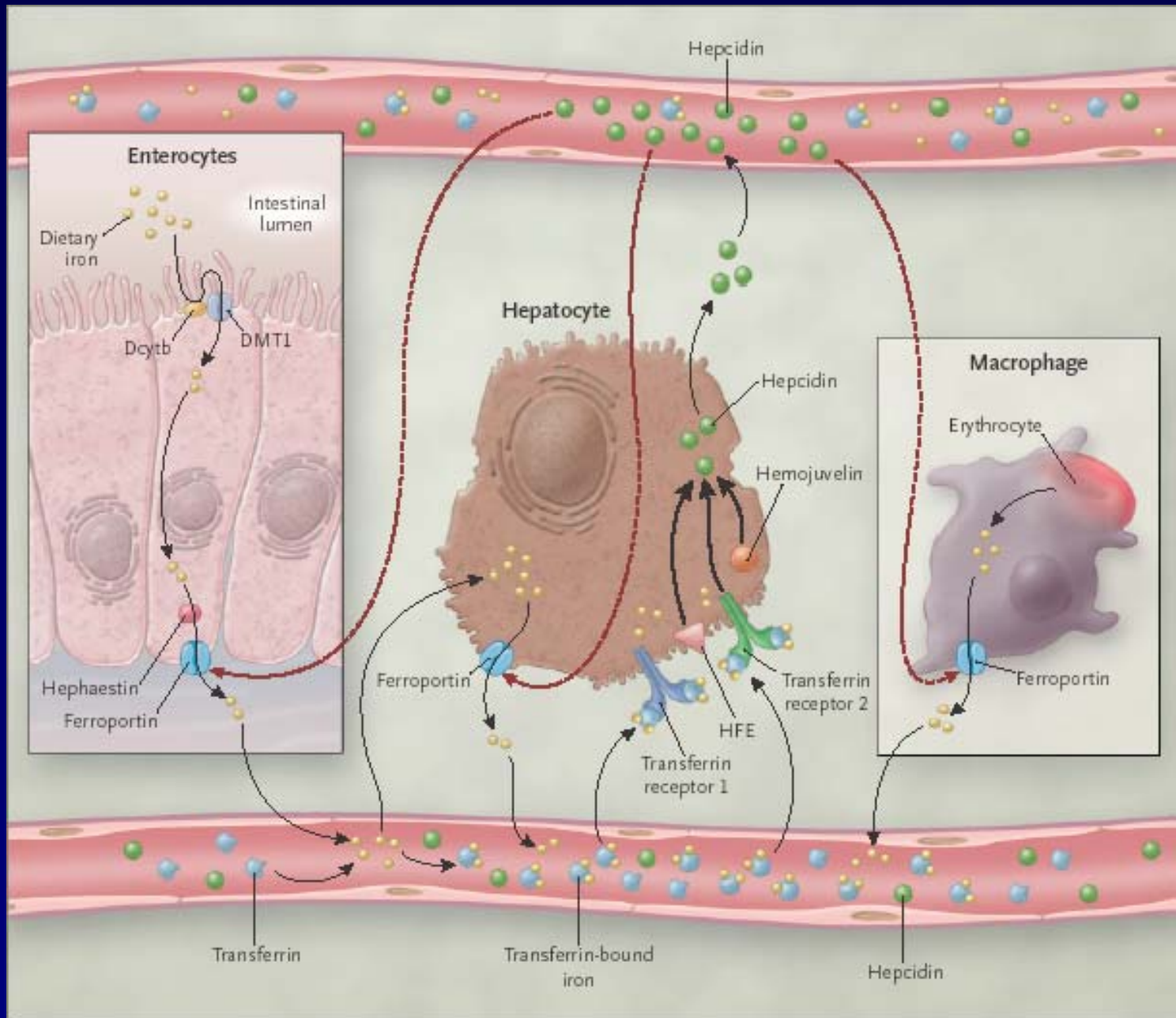


Eisenverwertungsstörung

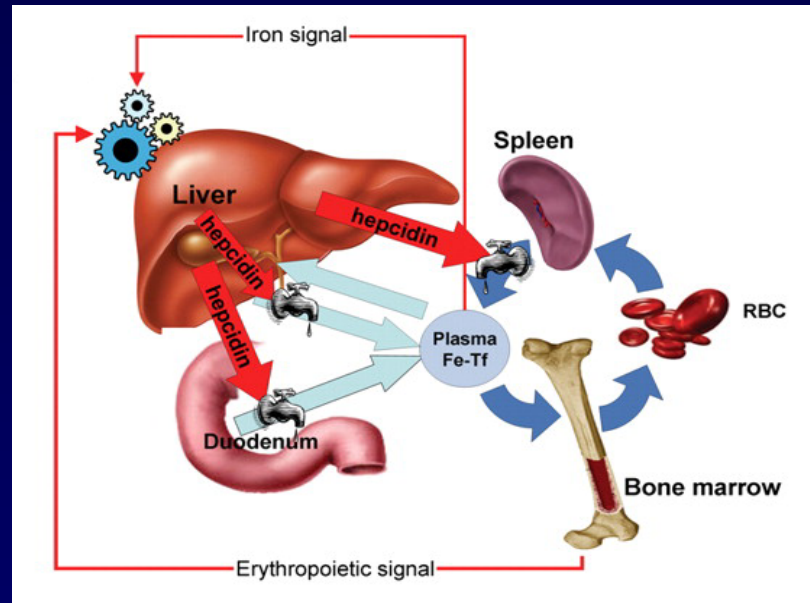
Anämie bei chronischer Entzündung (ACE)

Hepcidin

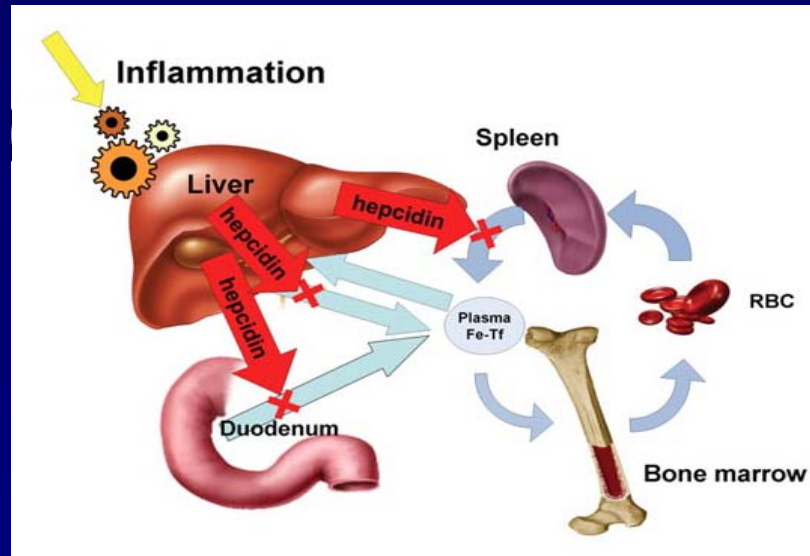
- Peptid (25 Aminosäuren); evolutionär stark konserviert
- 2001: LEAP-1 (liver-expressed antimicrobial peptide)
HAMP (hepcidin anti-microbial peptide)
- Akut-Phase-Protein
- Produktion: hpts. in der Leber; Ausscheidung im Urin
- Expression stimuliert durch LPS, IL-6, IL-1 und TNF- α
- Überexpression \Rightarrow Eisenmangelanämie
- Knock-out \Rightarrow Eisenüberladung



Regulation of systemic iron flows



Normal subjects



Anemia of inflammation

Tumor-/Infekt-Anämie

In Zukunft:

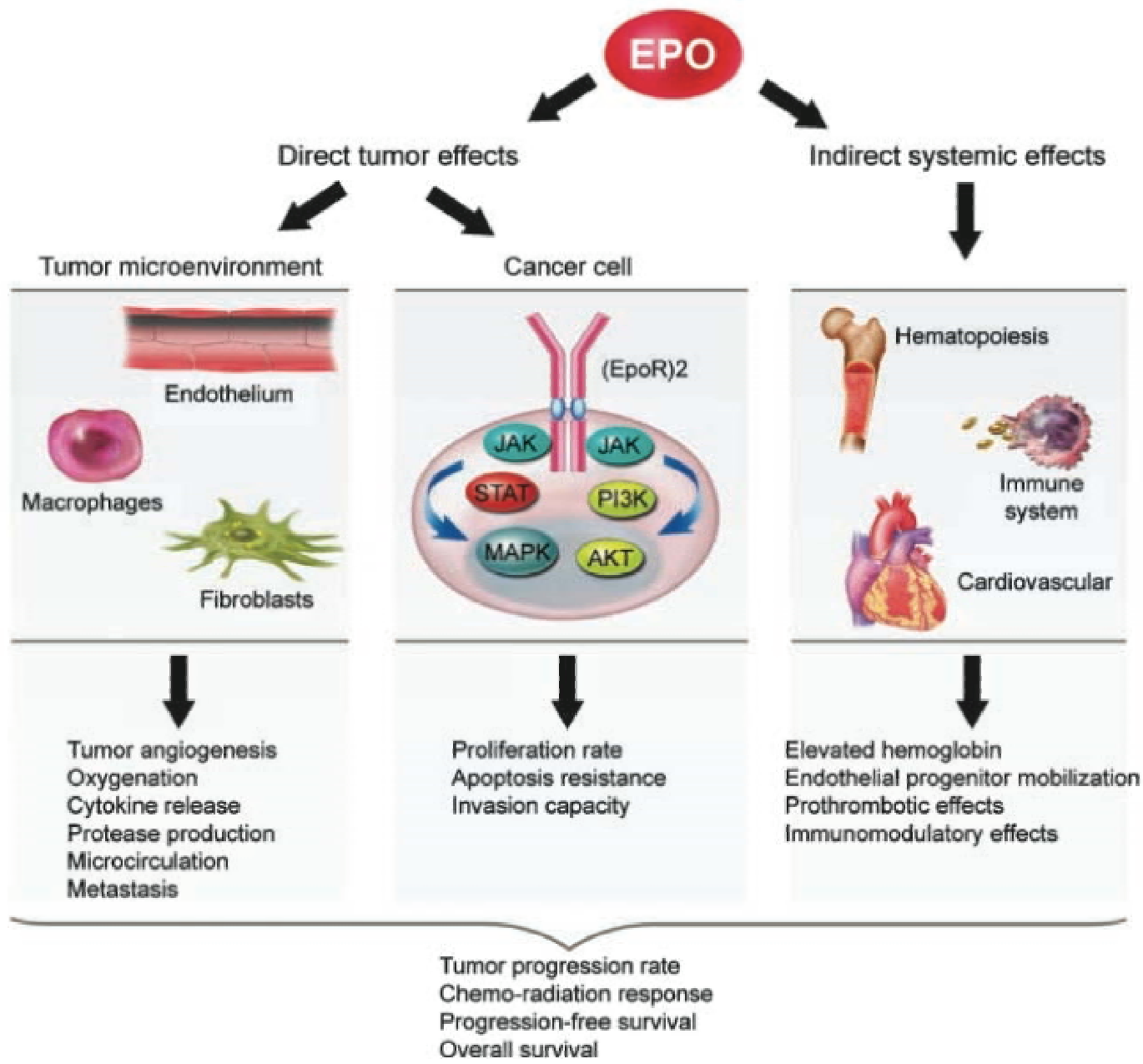
Indikation für Hepcidin-Antagonisten ?

Aktuell:

Indikation zur Transfusion ?

Vermeidung von Transfusionen ?

Indikation für Erythropoietin ?



”Oncologists spend three times more on ESAs than nephrologists. A 50% reduction in transfusions has been accomplished in oncology patients*, whereas transfusions have been virtually eliminated in the dialysis population.“

* Glaspy JA: The development of erythropoietic agents in oncology. Expert Opin Emerg Drugs 10:553-567, 2005

Epo + Eisen i.v. bei malignen Tumoren

Table 1. Overview of Studies Evaluating IV Iron and ESA in Oncology

	Auerbach et al ⁷ (n = 157)	Henry et al ⁸ (n = 187)	Hedenus et al ⁹ (n = 67)	Bastit et al ⁵ (n = 398)	Pedrazzoli et al ⁶ (n = 149)
Treatment arms	IV iron (TDI or bolus) v oral iron v no iron	IV iron v oral iron v no iron	IV iron v no iron	IV iron v no/oral iron	IV iron v no iron
Inclusion criteria, Hb	≤ 10.5 g/dL	< 11 g/dL	9-11 g/dL	< 11 g/dL	≤ 11 g/dL
Inclusion criteria, TSAT/SF	SF ≤ 200 ng/mL or SF ≤ 300 ng/mL and TSAT ≤ 19%	SF ≥ 100 ng/mL or TSAT ≥ 15%; SF ≤ 900 ng/mL and TSAT ≤ 35%	SF ≤ 800 ng/mL stainable iron in bone marrow	SF ≥ 10 ng/mL and TSAT ≥ 15%; SF ≤ 800 ng/mL	SF ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20%; SF ≤ 800 ng/mL and TSAT ≤ 40%
IV iron dosing	Iron dextran TDI or 100 mg to calculated dose	Ferric gluconate 125 mg QW for 8 weeks	Iron sucrose 100 mg QW (week 1-6) 100 mg Q2W (week 8-14)	Ferric gluconate or iron sucrose 200 mg Q3W	Ferric gluconate 125 mg QW for 6 wk
ESA dosing	40,000 U/wk epoetin alpha	40,000 U/wk epoetin alpha	30,000 U/wk epoetin beta	500 mcg Q3W darbepoetin alpha	150 mcg QW darbepoetin alpha for 12 weeks
Hb response	IV iron: 68% Oral iron: 36% No iron: 25%	IV iron: 73% Oral iron: 45% No iron: 41%	IV iron: 93% No iron: 53%	IV iron: 86% No/oral iron: 73%	IV iron: 77% No iron: 62%
% of patients undergoing transfusion	IV iron: 12% Oral iron: 7% No iron: 19%	Week 5 to EOTP: IV iron: 3% Oral iron: 8% No iron: 11%	IV iron: 7% No iron: 3%	Week 5 to EOTP: [*] IV iron: 9% No/oral iron: 20%	IV iron: 3% No iron: 7%

Abbreviations: IV, intravenous; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, hemoglobin; TSAT, transferrin saturation; SF, serum ferritin; TDI, total dose infusion; ITT, intent to treat; PP, per protocol; EOTP, end of treatment period; Q, every; W, week.

^{*}Only study powered to detect a difference in transfusion rates.

”One possible explanation for IV iron’s success in patients with iron-restricted erythropoiesis could be the direct loading of transferrin and altering the mechanism by which iron is released from macrophages.“

”Factoring the cost of IV Fe and the decreased ESA dosage required to reach target Hbs that results from IV iron supplementation, it is estimated that **savings of \$100 per patient per week can occur.**

In the United States, approximately 380.000 oncology patients receive ESAs for an average of 12 to 24 weeks per year.“

Auerbach MA, Pappadakis JA, Doherty EH: Therapeutic and financial optimization of anemia management in cancer patients with chemotherapy-related anemia through low-molecular-weight (LMW) iron dextran administration. Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy, Denver, CO, October 14-17, 2007 (abstr 188)

Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al: Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized multicenter study. Leukemia 21:627-632, 2007

Anämie bei malignen Erkrankungen

Iatrogen:

- Myeloablative Chemotherapie (SCT)
- Intensive Chemotherapie (akute Leukämien)
- Konventionelle Chemotherapie (insbes. Cisplatin)

Transfusionsbedarf bei Stammzelltransplantationen

- Allo-SCT mit HLA-identischem Spender
5-7 EK, 5-8 TK in den ersten 3 Monaten ^{1, 2, 3}
- Allo-SCT mit dosisreduzierter Konditionierung (RIC)
2 EK, keine TK ⁴
- Autologe SCT
2 EK, 6 TK ⁵
- Intensive Chemotherapie (akute Leukämien)
ähnlich wie bei auto-SCT

- 1) Dodds, A (2000) ABO incompatibility and blood product support. In: Kerry, Atkinson (eds) Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge University Press, Cambridge, pp 655-661.
- 2) Metha J et al (1996) Transfusion requirements after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: effects of donor-recipient ABO incompatibility. Bone Marrow Transplantation 18: 151-156.
- 3) Klumpp TR et al (1996) Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 17: 1035-1041.
- 4) McSweeney PA et al (2001) Hematopoietic stem cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor-effects. Blood 97: 3390-3400.
- 5) Schmitz N, et al (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 359: 2065-2071

Chronisch transfundierte Patienten

(Angaben beziehen sich auf Deutschland)

- Myelodysplastisches Syndrom 60 %
- renale Anämie 25 %
- aplastische Anämie 5 %
- Hämoglobinopathie 5 %
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 3 %
- Stoffwechselstörung der Erythrozyten 1 %
- dyserythropoetische Anämien 1 %

MDS patients in Germany according to risk score and transfusion dependency

Risk group	MDS patients			Transfusion dependent MDS patients		
	% of patients [10]	Scenario 1: number of patients	Scenario 2: number of patients	% of patients (mean) [46]	Scenario 1: number of patients	Scenario 2: number of patients
Low-Risk	33	2423	3465	39	945	1351
Int-1	38	2790	3990	50	1395	1995
Int-2	22	1615	2310	63	1018	1455
High Risk	7	514	735	79	406	581
Total	100	7343	10500	51*	3764	5382

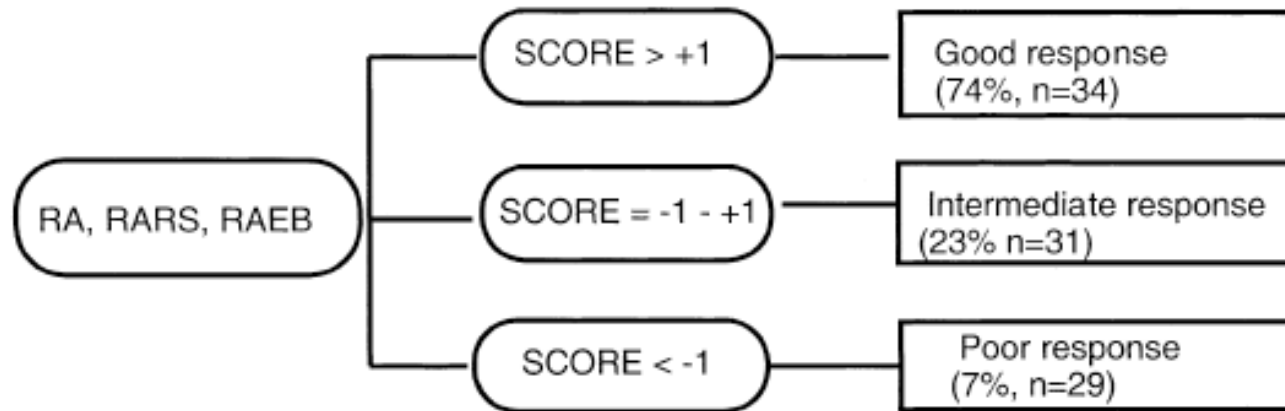
* weighted average in % of transfusion dependent MDS patients considering all risk groups

Source: Calculations by MERG

Gattermann et al, ... , MERG-Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie, München:
Myelodysplastic Syndromes: Aspects of current medical care and economic considerations in Germany..
Onkologie (2008), in press.

Treating the anemia of MDS with Epo + G-CSF

A validated decision model



Treatment response criteria

CR	Stable Hemoglobin >11.5 g/dl
PR	Increase in Hb with >1.5 g/dl or total stop in RBC transf.

Treatment response score

S-EPO	<100	+ 2
U/I	100-500	+ 1
	>500	- 3
Transf.	<2 units / m	+ 2
U RBC / m	= or >2 units / m	- 2

MDS: Behandlung mit Epo + G(M)-CSF

Bei gutem oder mittlerem Score
mediane Dauer des Therapieerfolgs: **23 Monate**

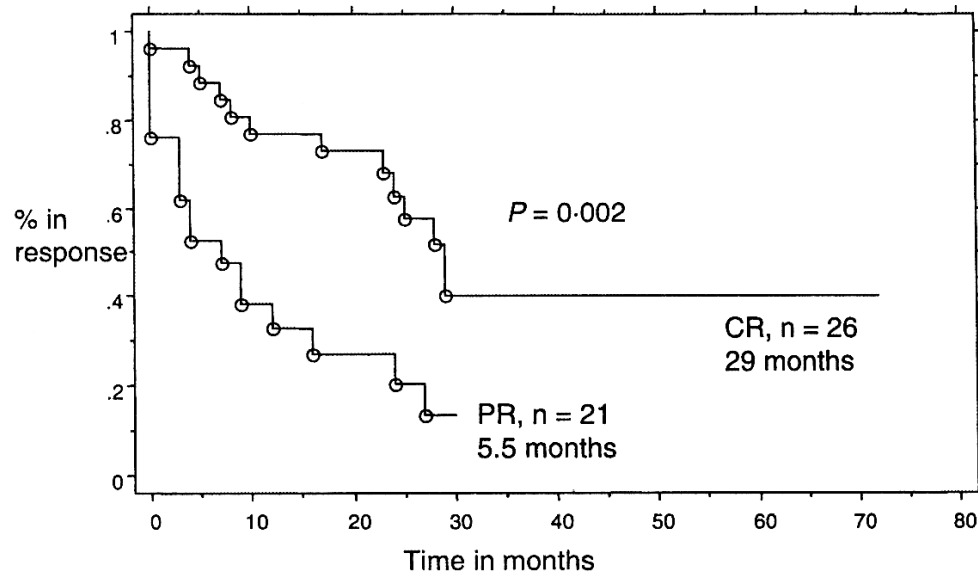


Fig 2. Duration of response in responding patients. This analysis was performed on the total number of evaluable patients treated within the Scandinavian studies; 124 patients, 26 CR and 21 PR. Kaplan-Meier plot.

MDS: Therapiemöglichkeiten



- „Best supportive care“
- Hämatopoietische Wachstumsfaktoren
- Immunsuppressive Therapie
- Differenzierungsinduktoren
- Farnesyltransferase-Inhibitoren
- Thalidomid / Lenalidomid
- Arsentrioxid
- Niedrigdosierte Chemotherapie
- Epigenetische Behandlung
- Intensive Chemotherapie
- Allogene Stammzelltransplantation

~ 80% der MDS-Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein $Hb < 10 \text{ g/dl}^*$, die meisten werden im Laufe der Zeit transfusionsbedürftig.

* Sanz GF et al., Blood 74:395-408, 1989



Red cell transfusion therapy

Available evidence on the criteria for the use of red cell transfusion therapy in MDS is limited, thus general criteria issued for chronic disorders with anemia may be adopted as translated evidence. The Expert Panel issued the following statements:

- The objective of red cell transfusion therapy is to improve quality of life, and to avoid anemia-related symptoms and ischemic organ damage.
(Recommendation level D)
- No single hemoglobin concentration can be recommended as being the optimal level below which red cell support should be dispensed. The decision should be individual, based on patient's symptoms and comorbidities.

As a general suggestion all patients with severe anemia (Hb < 8 g/dL) and those with symptomatic mild anemia (Hb between 8 and 9 g/dL) should receive red cell transfusion.

(Recommendation level D)

Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes

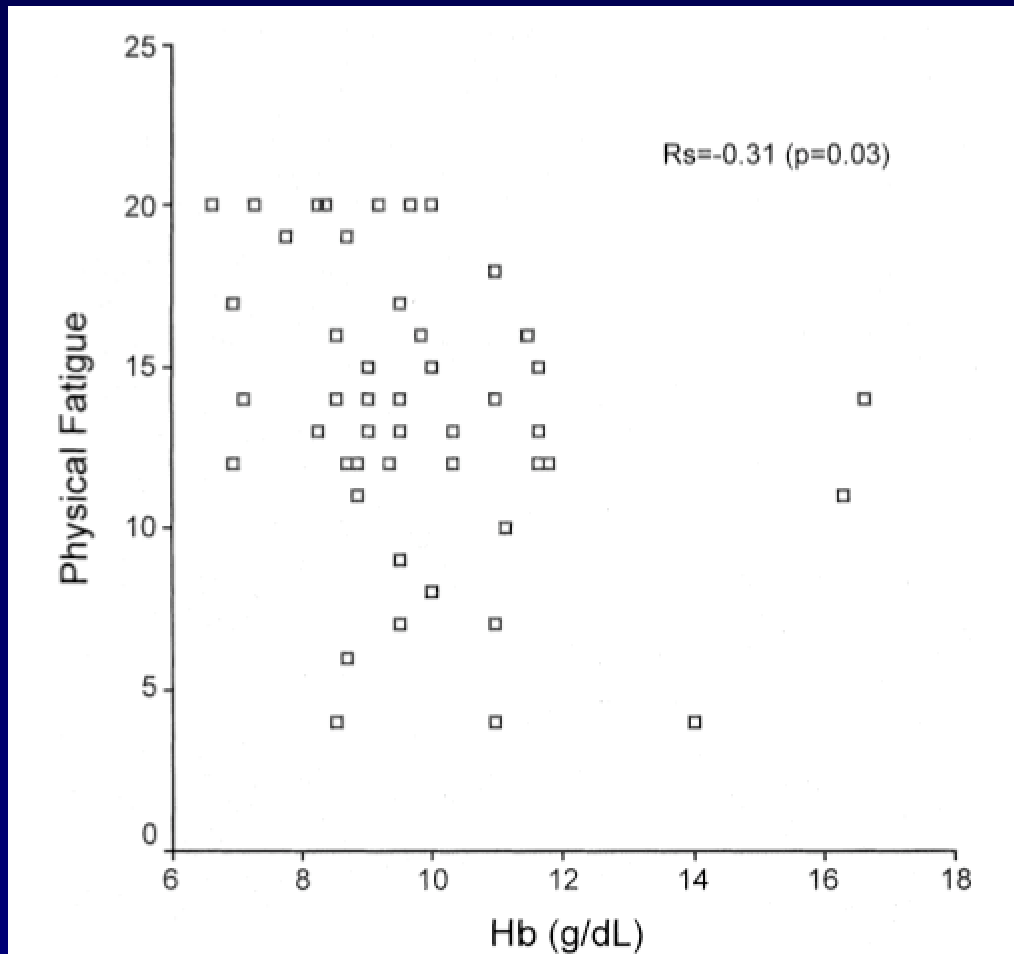


Fig 1. Correlation between physical fatigue, measured with MFI, and Hb level. MFI scores range from 4–20 (4 = best, 20 = worst). Spearman's correlation coefficient is significant.

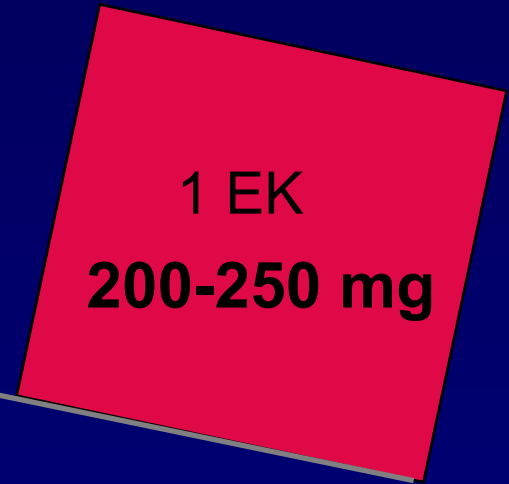
Langzeit-Problem bei transfusionsbedürftigen MDS-Patienten: Ungleichgewicht des Eisenhaushalts

Tägl.
Verlust

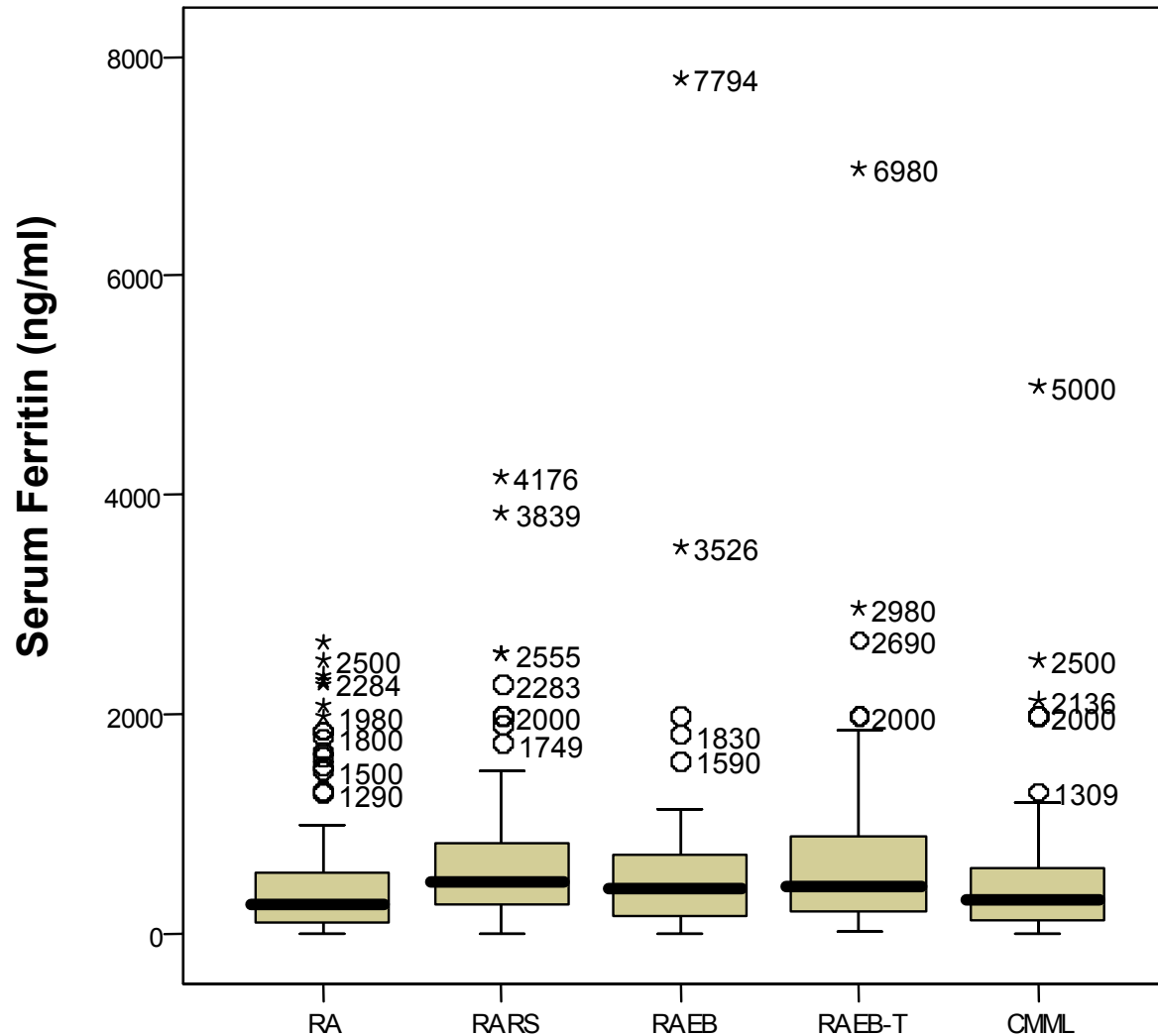
1 mg

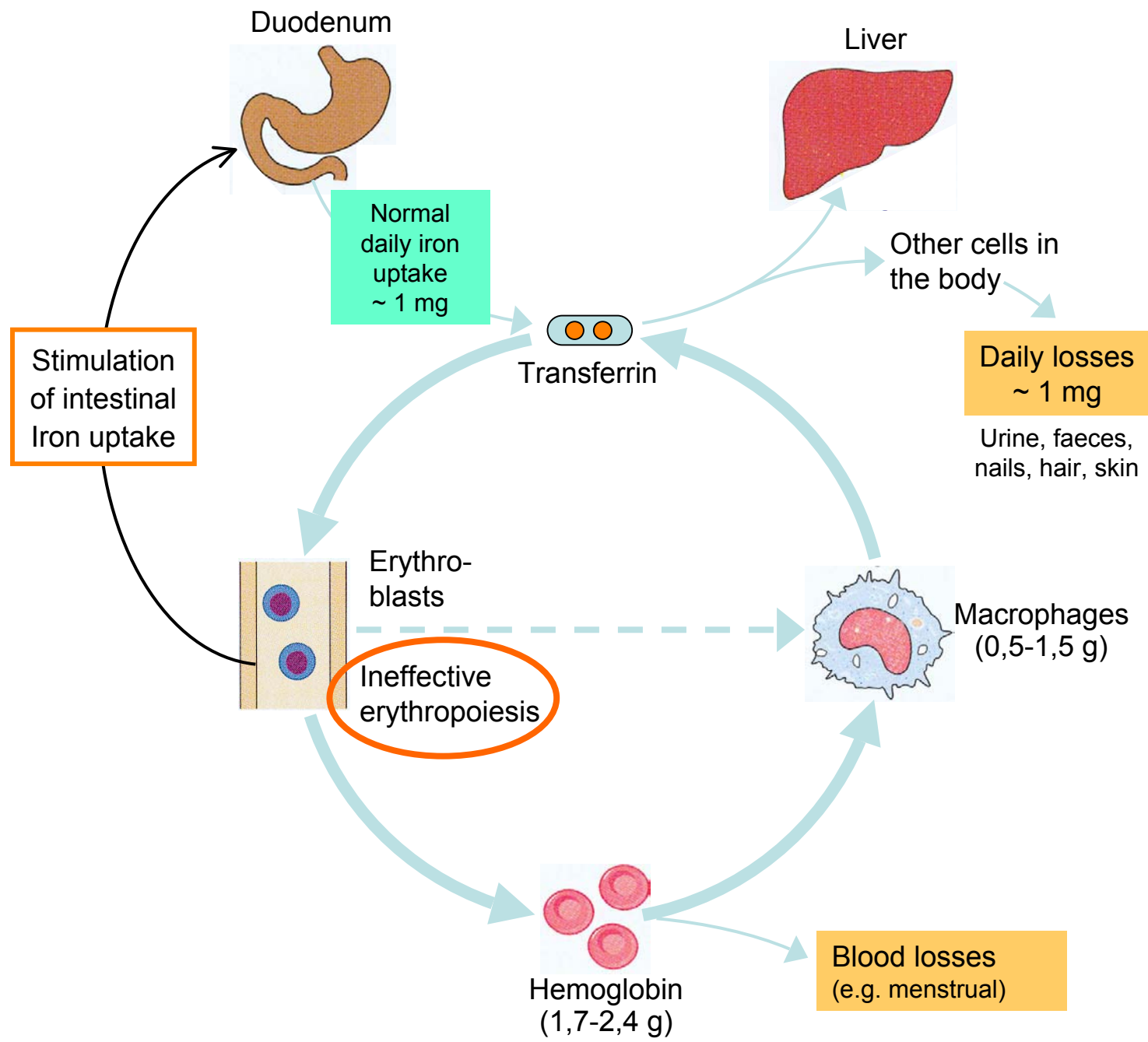


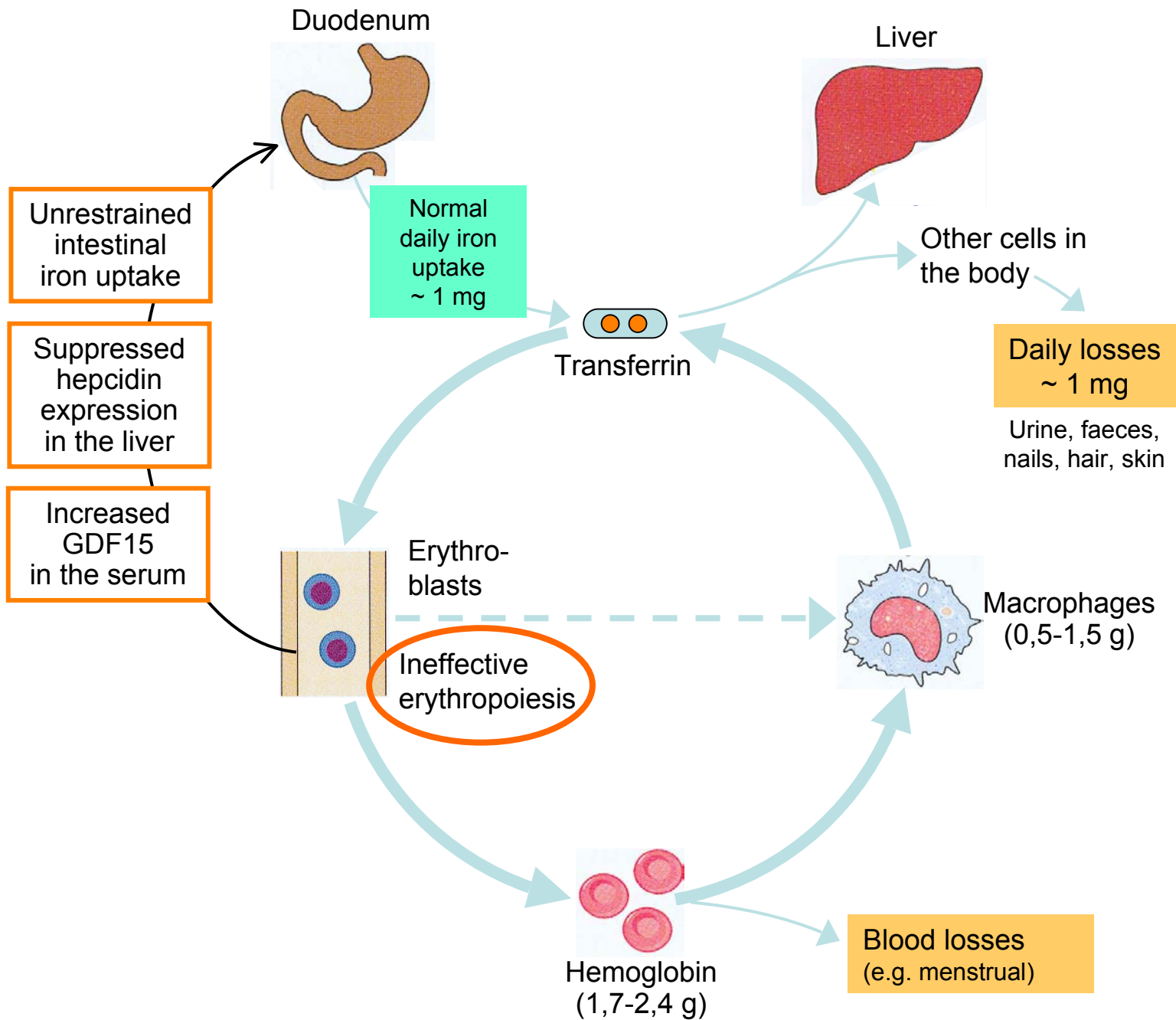
1 EK
200-250 mg



MDS: Ferritin bei Diagnosestellung (n=650)







Wichtigste Ursache der Eisenüberladung bei MDS: Transfusionen

Moderate Transfusionbedürftigkeit:

2 EK / Monat

24 EK / Jahr

~ 100 EK / **4 Jahre**

Starke Transfusionsbedürftigkeit:

4 EK / Monat

48 EK / Jahr

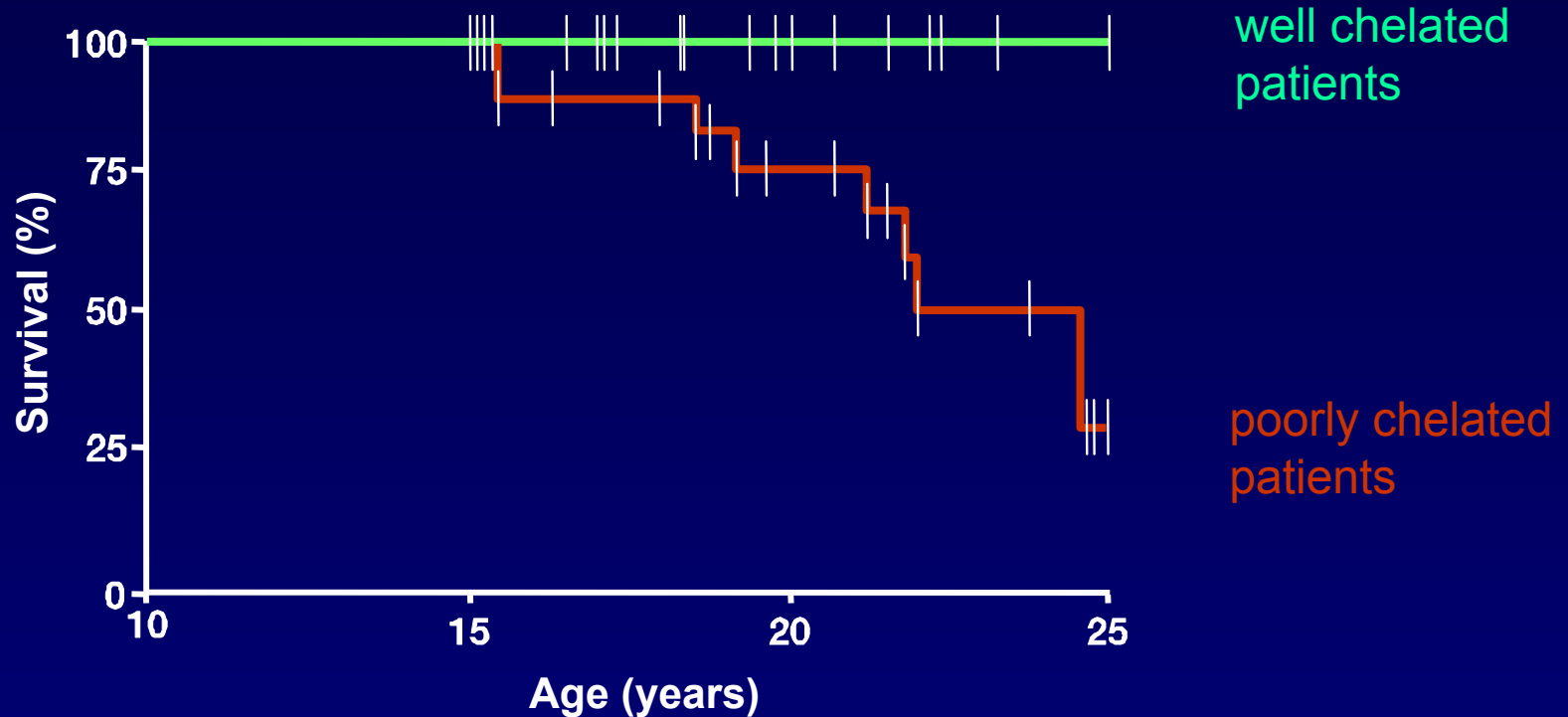
~ 100 EK / **2 Jahre**

100 EK: ≥ 20 g Eisen

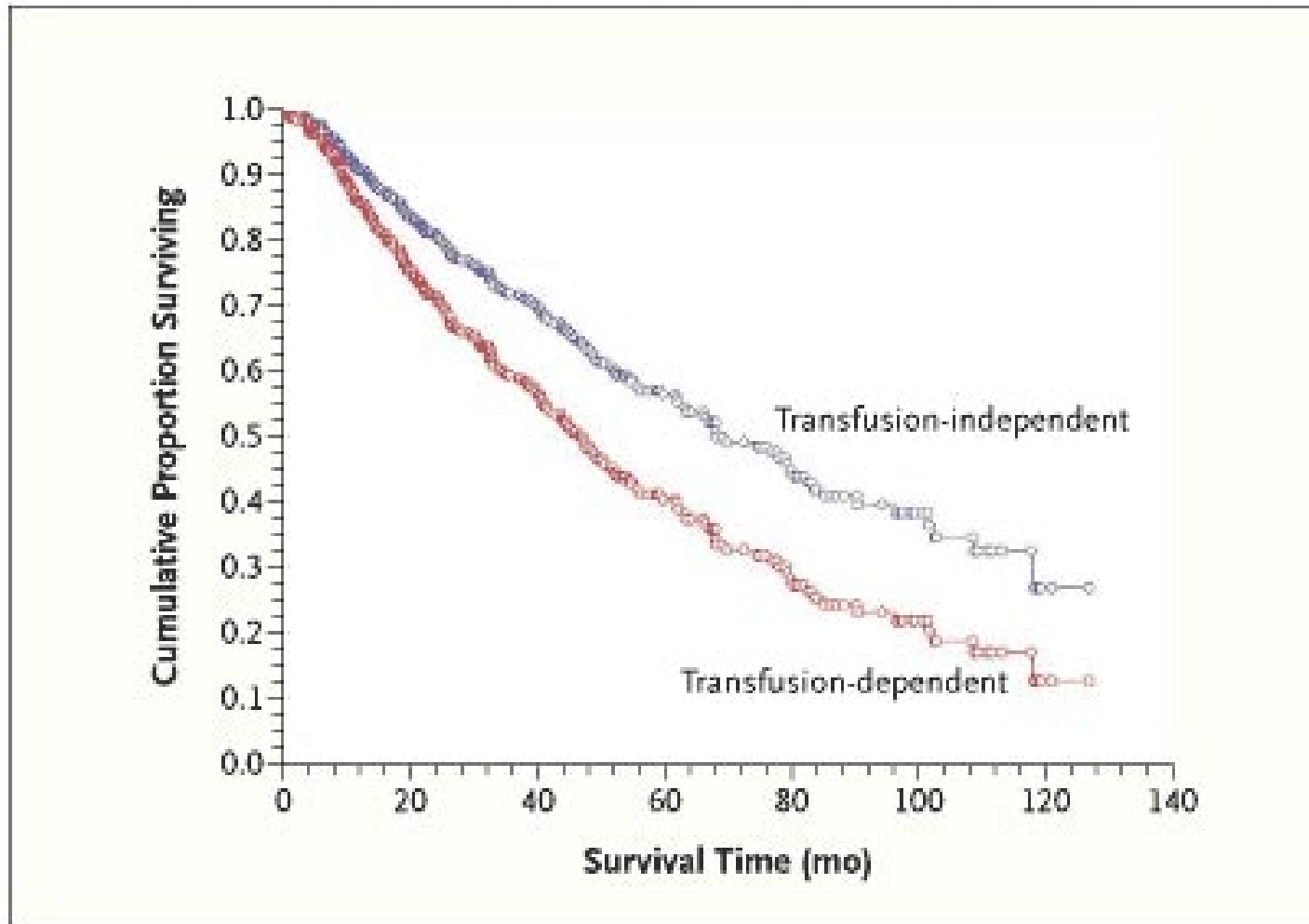
Gesamteisen
normalerweise: 3-4 g



Thalassaemia major: Überleben durch Eisenchelation

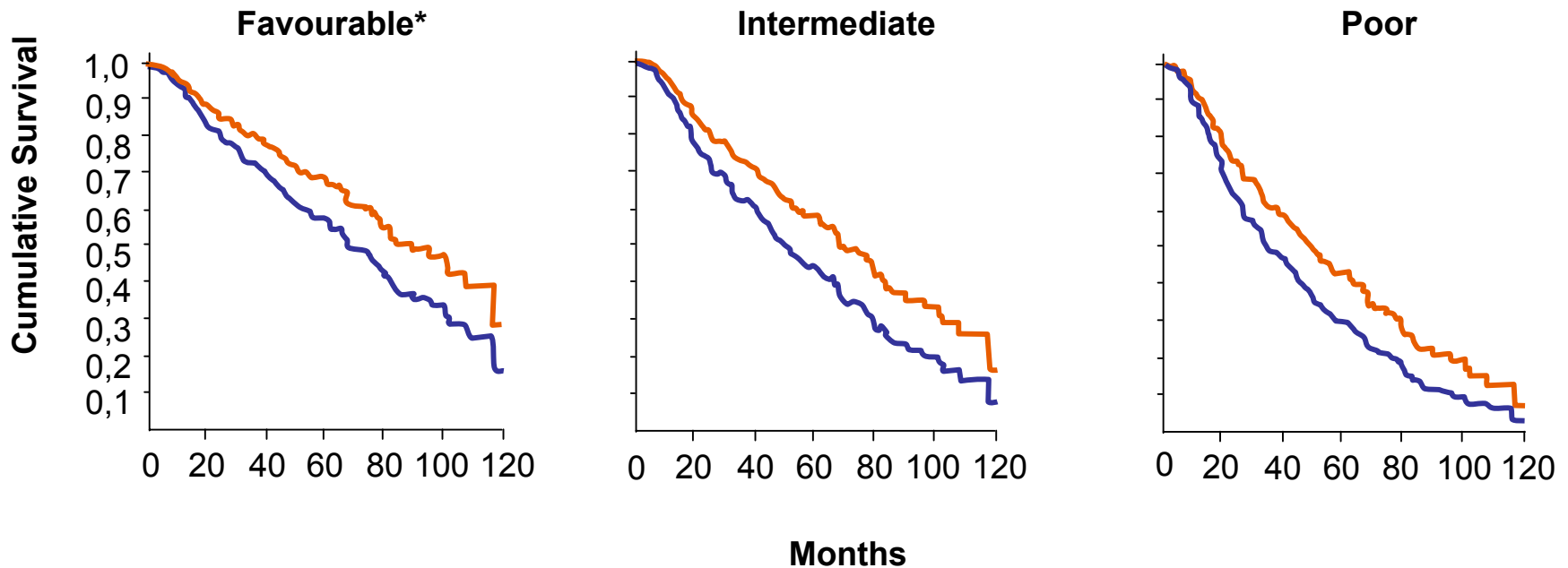


Schlechtere Prognose transfusionsbedürftiger MDS-Patienten



Transfusionabhängigkeit: ein Risikofaktor unabhängig vom zytogenetischen Befund

— Not transfusion dependent
— Transfusion dependent



*only isolated del 5q.

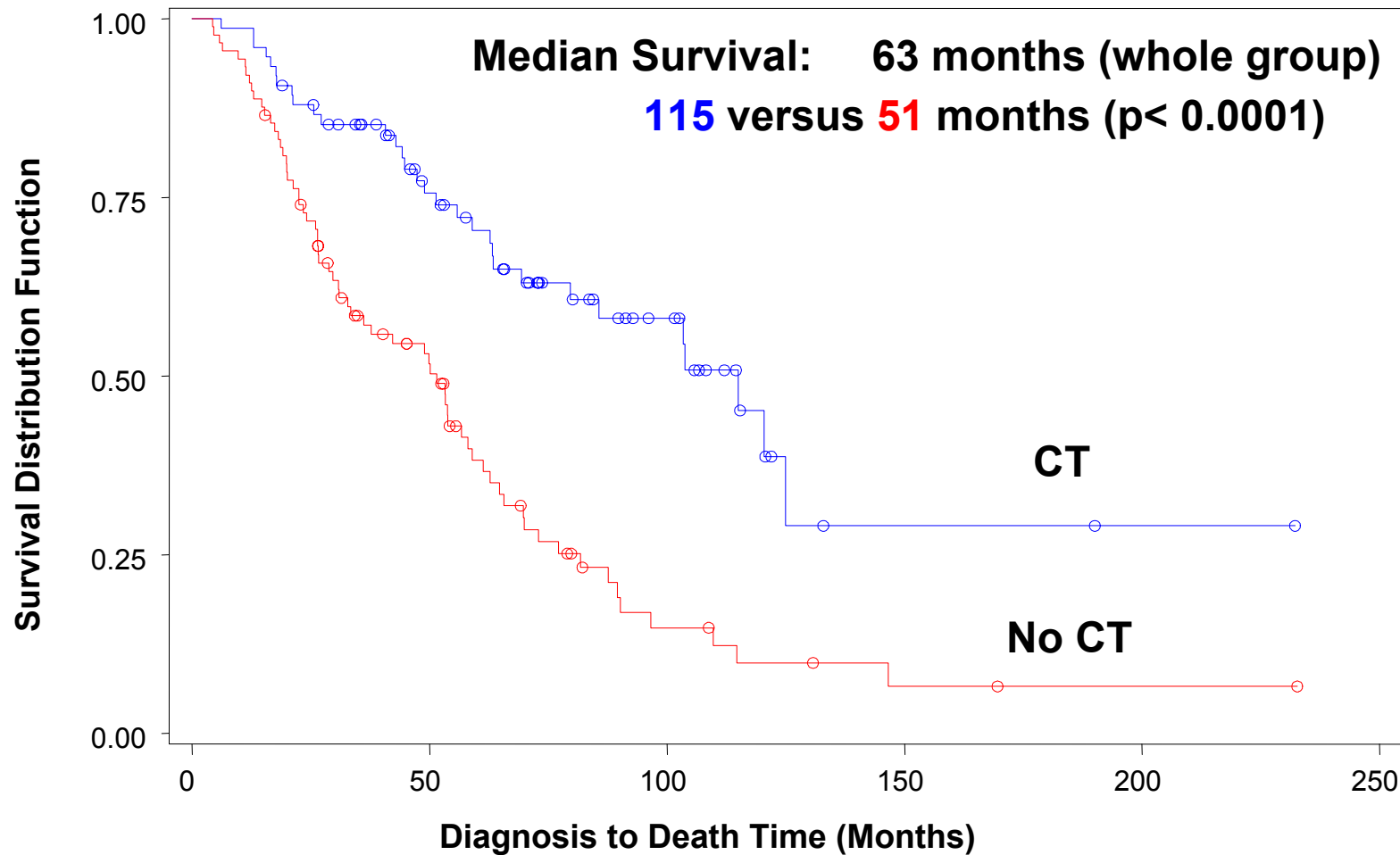
Iron chelation therapy improves survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM.

C Rose

Hôpital Saint Vincent de Paul
Catholic University of Lille
France



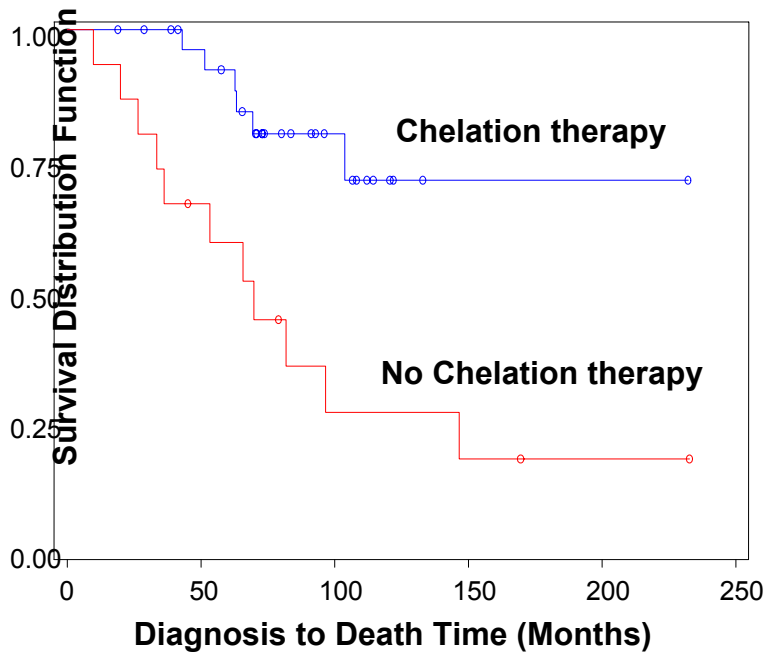
Results: Survival (Kaplan Meier)



Results: Survival – according IPSS

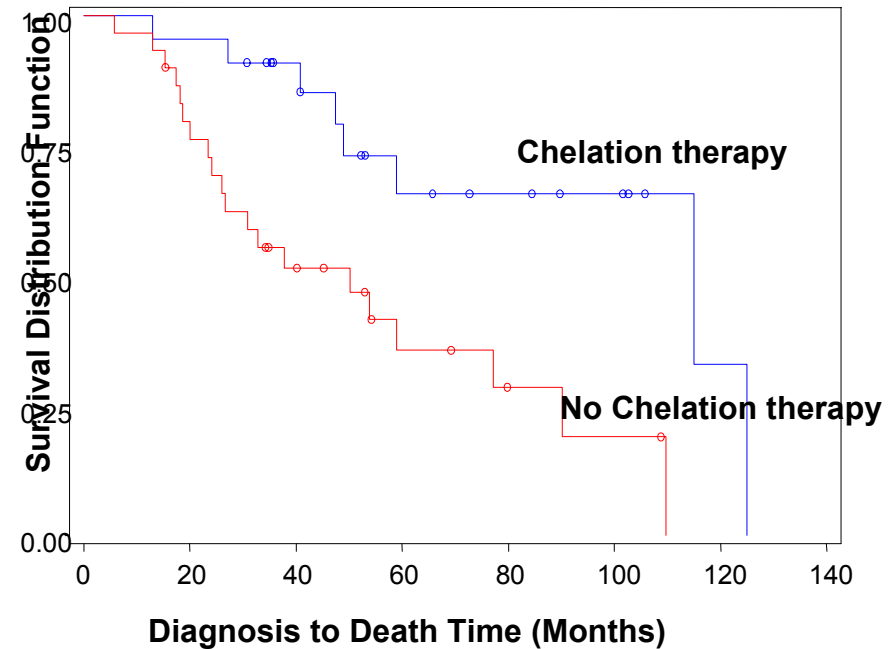
IPSS= low

**Median : not reached
versus 69 months (p< 0.002)**

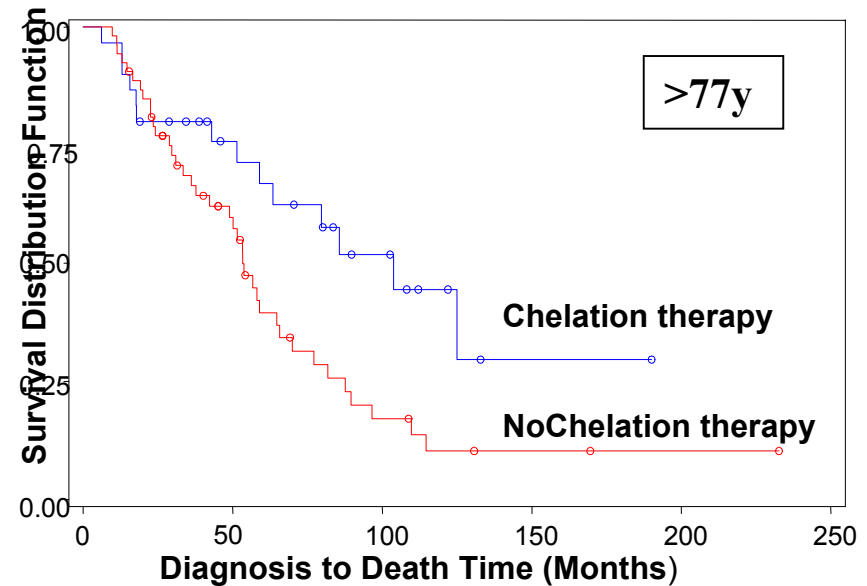
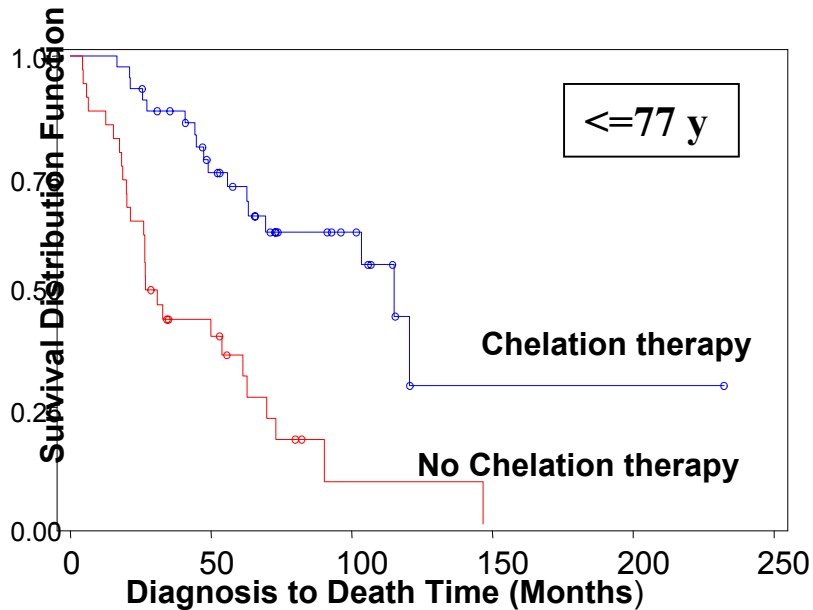
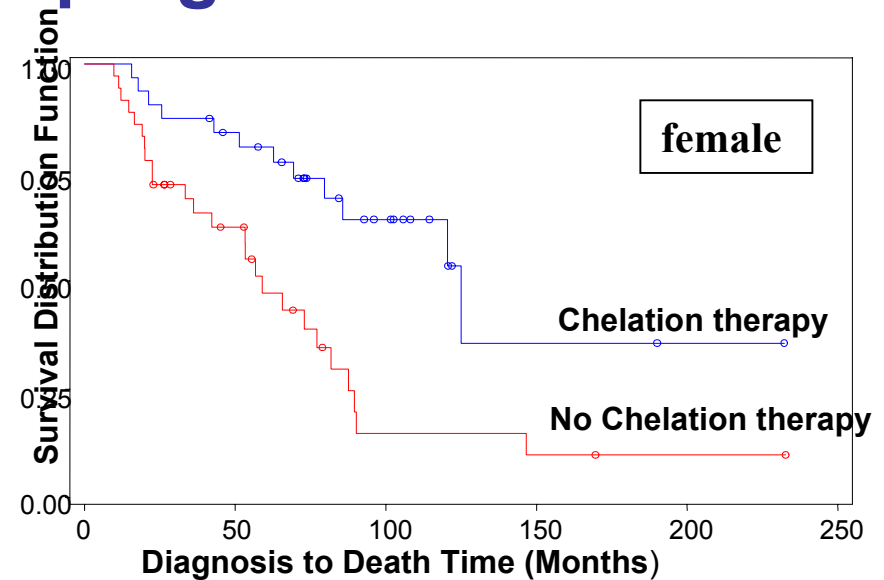
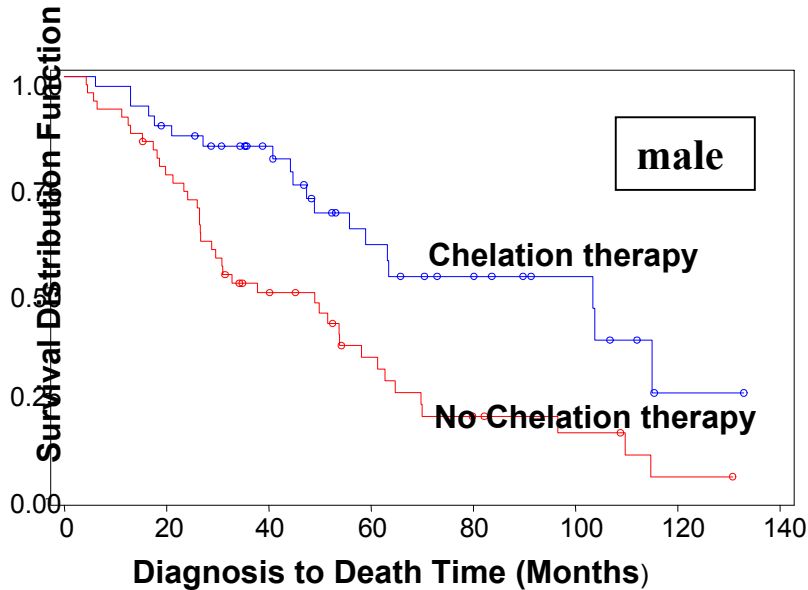


IPSS= int 1

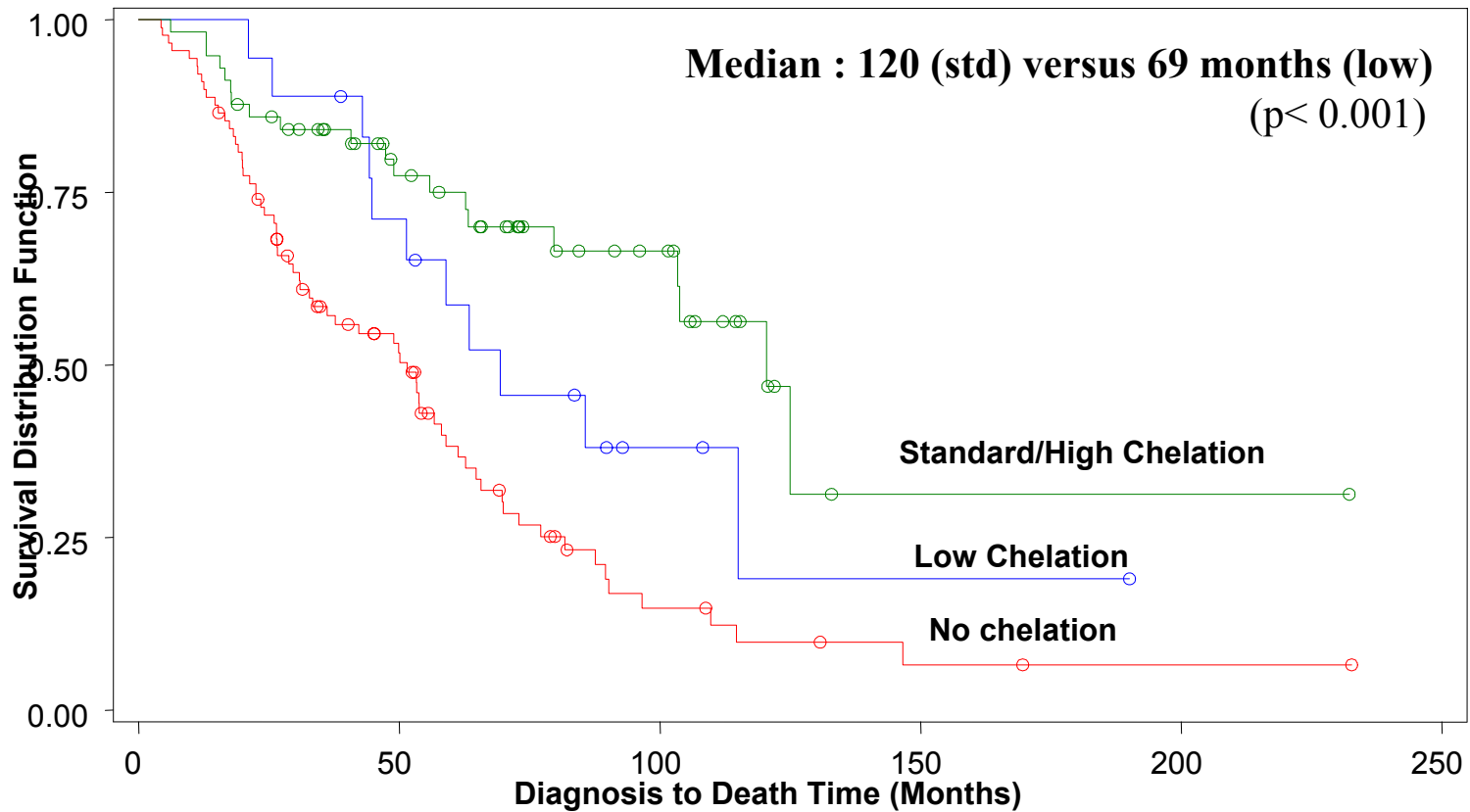
**Median : Median : 115 versus 50
months (p< 0.003)**



Results: Survival – Other prognostic factors



Results: Survival - Intensity of chelation



Iron chelation therapy

- Iron chelation should be considered in transfusion-dependent patients with RA, RARS, MDS with isolated del(5q) and serum ferritin level higher than 1000 ng/mL (approximately after 25 units of red cells) (Recommendation level B)
- MDS patients who are candidate for allogeneic stem cell transplantation should be also given iron chelation therapy (Recommendation level B)

Kardiale Morbidität ist ein häufiges Problem bei älteren MDS-Patienten.

Ursache der hohen Inzidenz:

- Eisenüberladung ?
- chronische Anämie ?
- ?



HEALTH

The Problem with Transfusions. New research suggests that banked blood may lack a key, lifesaving ingredient.

S-nitrosohemoglobin deficiency: A mechanism for loss of physiological activity in banked blood

James D. Reynolds^{*}, Gregory S. Ahearn[†], Michael Angelo[†], Jian Zhang[†], Fred Cobb^{††}, and Jonathan S. Stamler^{†§¶}

Departments of ^{*}Anesthesiology, [†]Medicine, and [§]Biochemistry, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710

Communicated by Irwin Fridovich, Duke University Medical Center, Durham, NC, August 24, 2007 (received for review June 13, 2007)

17058–17062 | PNAS | October 23, 2007 | vol. 104 | no. 43

Evolution of adverse changes in stored RBCs

Elliott Bennett-Guerrero^{*}, Tim H. Veldman[†], Allan Doctor[†], Marilyn J. Telen[§], Thomas L. Ortel[§], T. Scott Reid^{†¶},
Melissa A. Mulherin[§], Hongmei Zhu[§], Raymond D. Buck[¶], Robert M. Califf^{**}, and Timothy J. McMahon^{§††‡‡}

Departments of ^{*}Anesthesiology and [§]Medicine and ^{**}Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710; [†]NITROX LLC, Durham, NC 27701; [‡]Pediatric Critical Care, Washington University, St. Louis, MO 63110; [¶]Cato Research Ltd., Durham, NC 27713; ^{¶¶}School of Nursing, University of North Carolina, Greensboro, NC 27402; and ^{††}Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, NC 27705

Communicated by Irwin Fridovich, Duke University Medical Center, Durham, NC, August 28, 2007 (received for review June 13, 2007)

PNAS | October 23, 2007 | vol. 104 | no. 43 | 17063–17068

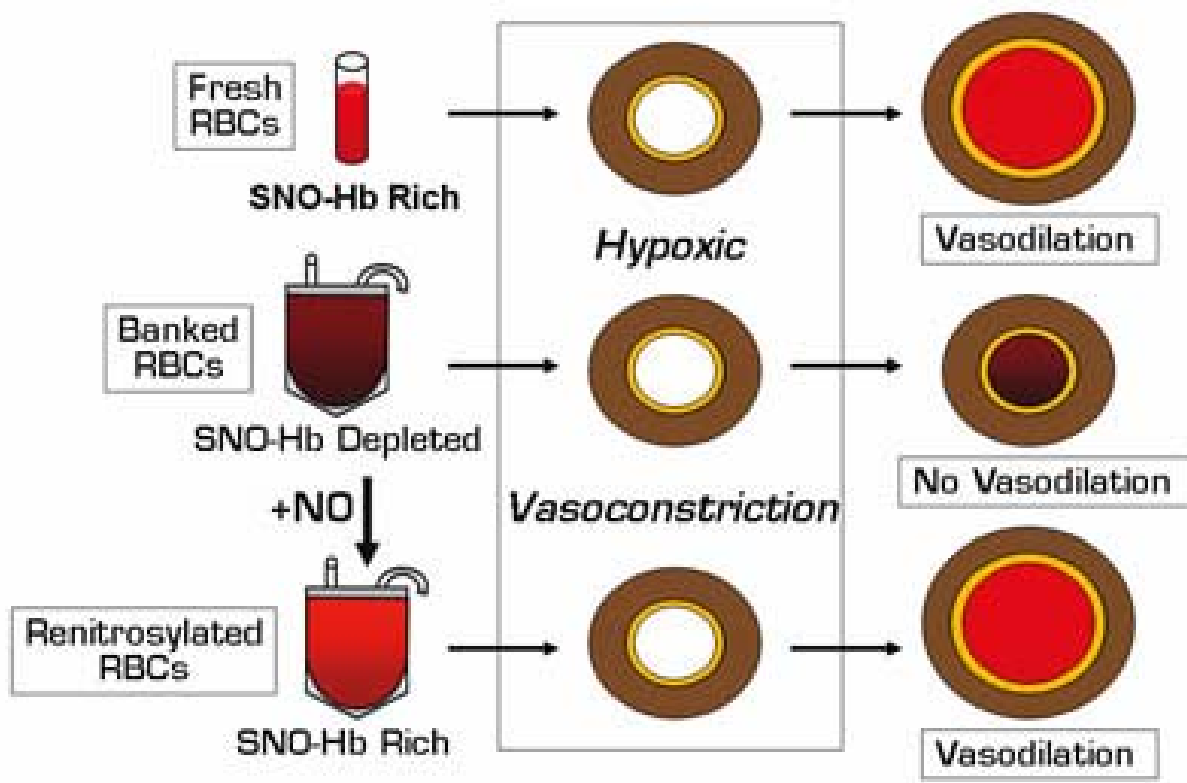
Administration of RBCs may not only fail to improve oxygen delivery, but has also been associated with an increase in ischemic coronary events¹⁻³

- In concert with the oxygenation-induced allosteric transition, **S-nitrosohemoglobin (SNO-Hb)** forms in human blood when a nitric oxide (NO) equivalent binds to the conserved β 93 thiol residue of Hb (\approx 1 in 1,000-10,000 Hb tetramers bind NO there)
- RBC SNO-Hb levels correlate with the ability of RBCs to relax blood vessels in hypoxia (“**hypoxic vasodilation**“)
- **Storage of blood leads to rapid losses in NO bioactivity**, reflected by rapid losses in SNO-Hb, that are precisely paralleled by losses in the ability of RBC to effect hypoxic vasodilation.
- Within hours of leaving the body, a unit of blood loses up to 70% of its NO. By the time the blood reaches its “use by“ expiration date 42 days later, the gas is almost nonexistent.

1) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, et al. (2004) J Am Med Assoc 292:1555–1562.

2) Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC (2006) Transfusion 46:2014–2027.

3) Hill S, Carless P, Henry D, Carson J, Hebert P, McClelland D, Henderson K(2006) Cochrane Database Syst Rev 2:1–41.

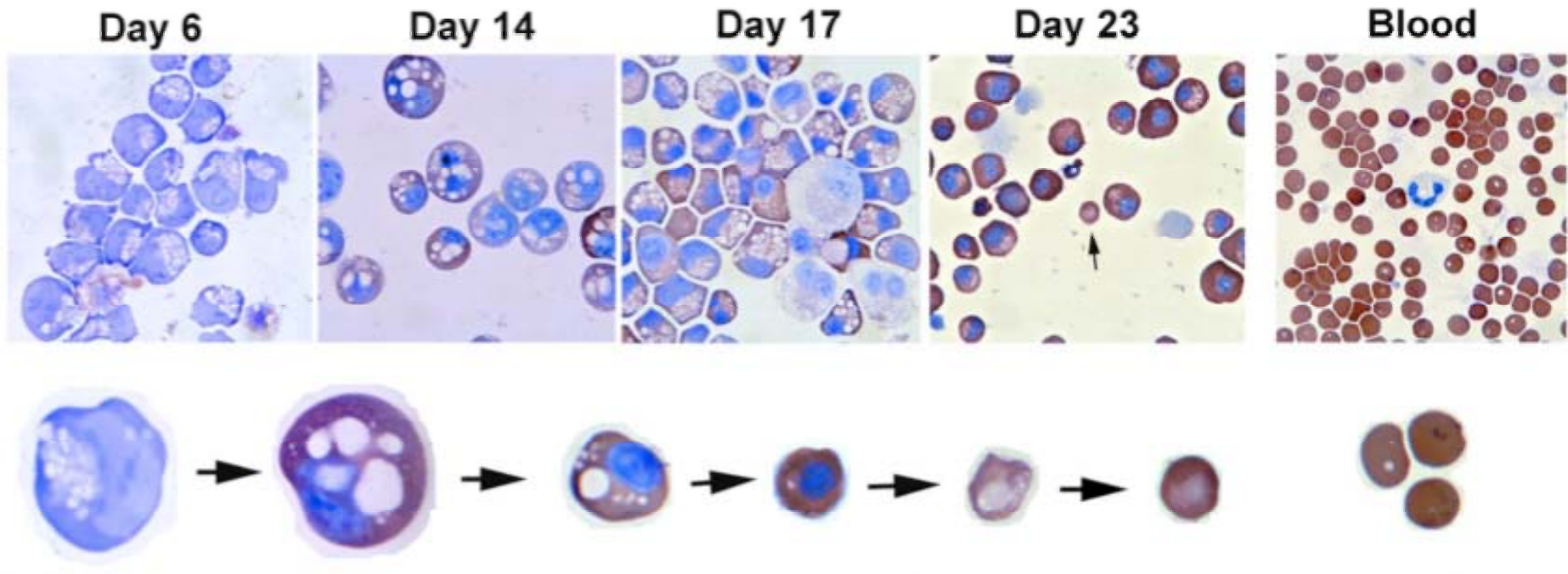


Kardiale Morbidität ist ein häufiges Problem bei älteren MDS-Patienten.

Ursache der hohen Inzidenz:

- Eisenüberladung ?
- chronische Anämie ?
- kardiale Ereignisse durch NO-depletierte Erythrozytenkonzentrate?

In-vitro-Produktion von Erythrozyten aus embryonalen Stammzellen



Lu S, et al. (2008)

Biological properties and enucleation of red blood cells from human embryonic stem cells.
Blood 2008, August 19 (epub ahead of print)

Ma F, et al. (2008)

Generation of functional erythrocytes from human embryonic stem cell-derived definitive hematopoiesis.
PNAS 105: 13087-92

Transfusionsindikation

- Laborwerte allein sind unzureichende Indikatoren für den Erythrozytenbedarf.
- Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ist eine klinische Entscheidung.
- Patienten mit einer chronischen Anämie, die nicht kausal therapiert werden kann, sollten nur bei einer eindeutigen Anämiesymptomatik transfundiert werden.