

„Hb-Cycling“

Ein Phänomen und seine Konsequenzen.

Wie kann ANKo helfen?

H.-J. Müller
Klinikum Fulda gAG
Medizinische Klinik III



Inhalt

- Definition von „zu hoch“ und „zu niedrig“
→ der Zielkorridor
- Kleiner mathematischer Exkurs
- Konsequenzen der Abweichung
- Hb-Cycling
- Konsequenzen des Cyclings

EBPG

- Guideline II.1 I:
Ziel-Hb > 11 g/dl
- Guideline II.1 II:
Vermeidung eines Hb > 14 g/dl
- Guideline II.1 III:
individuelle Anpassung des Ziel-Hb an Komorbiditäten:
 - < 12 g/dl bei schwerer kardiovaskulärer Erkrankung
 - < 12 g/dl bei Diabetes Mellitus
 - Höherer Hb bei Lungenerkrankungen

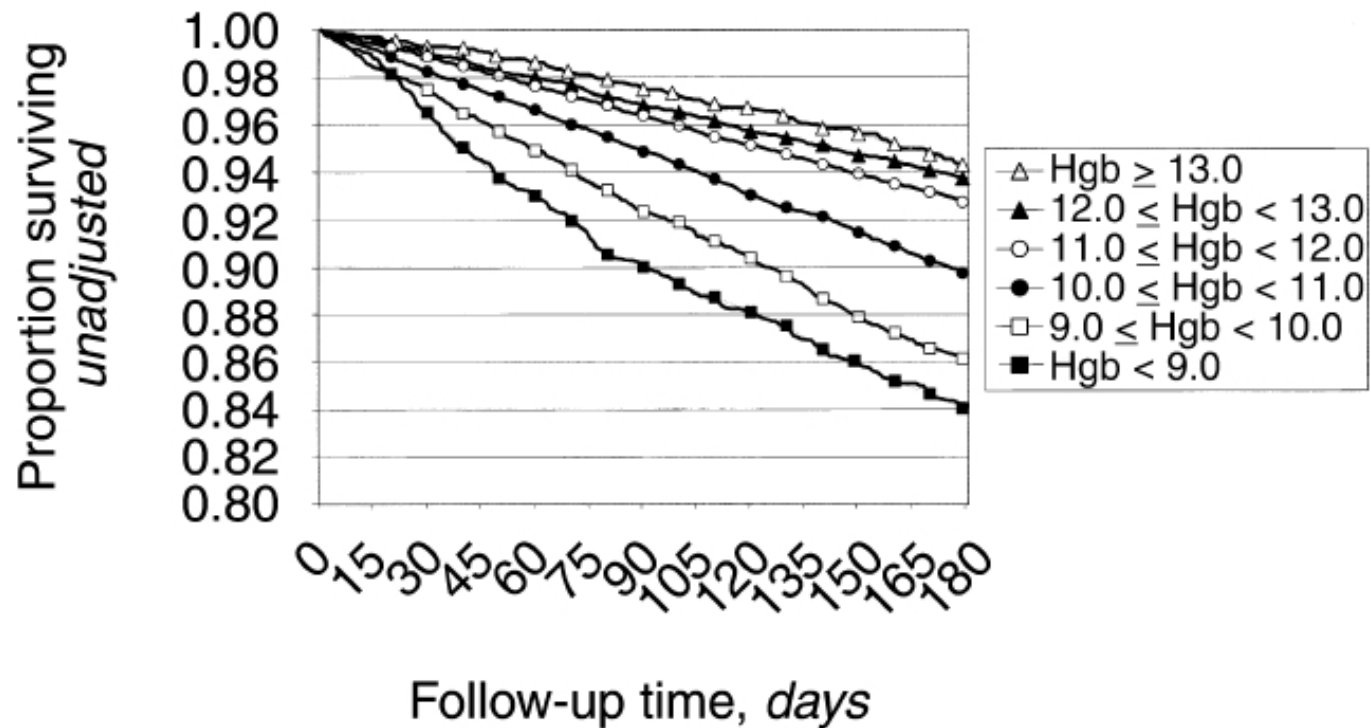
K/DOQI

- Guideline 2.1.1:
Untere Grenze: 11 g/dl
- Guideline 2.1.2:
obere Grenze: 13 g/dl

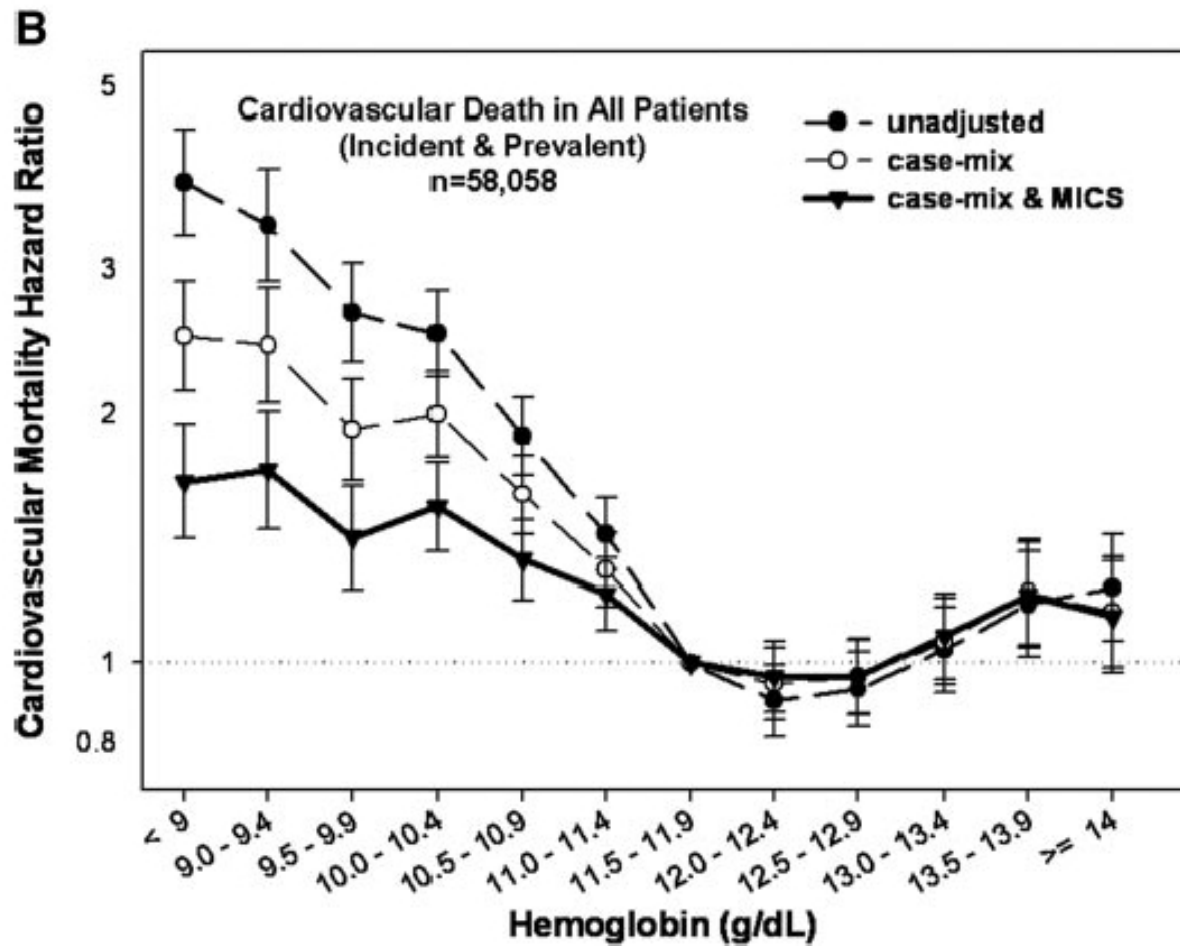
Qualitätsrichtlinien des GBA

- ...
- Hämoglobin
max. 15% der Patienten < 10 g/dl
- ...

Auswirkung des Hb



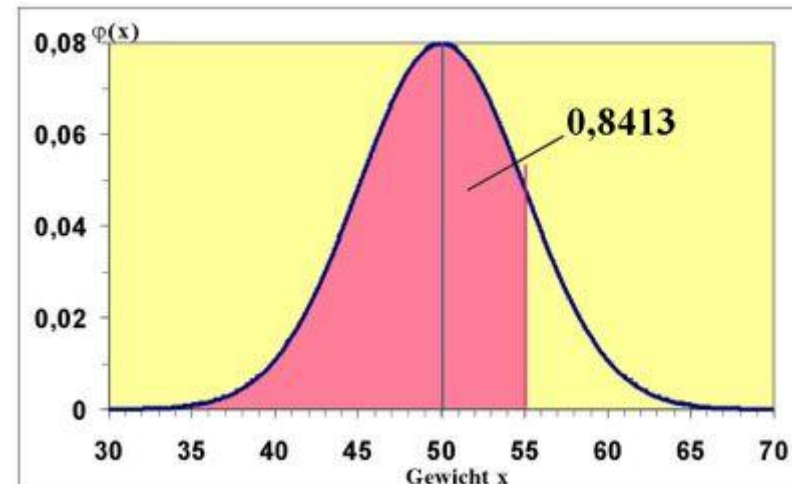
Auswirkung des Hb



Mathematischer Ausflug

Normalverteilung

Gleichverteilung um den Mittelwert der gemessenen Werte



$$\phi_x(x|\mu; \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot \sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \text{ für } x \in \mathbb{R},$$

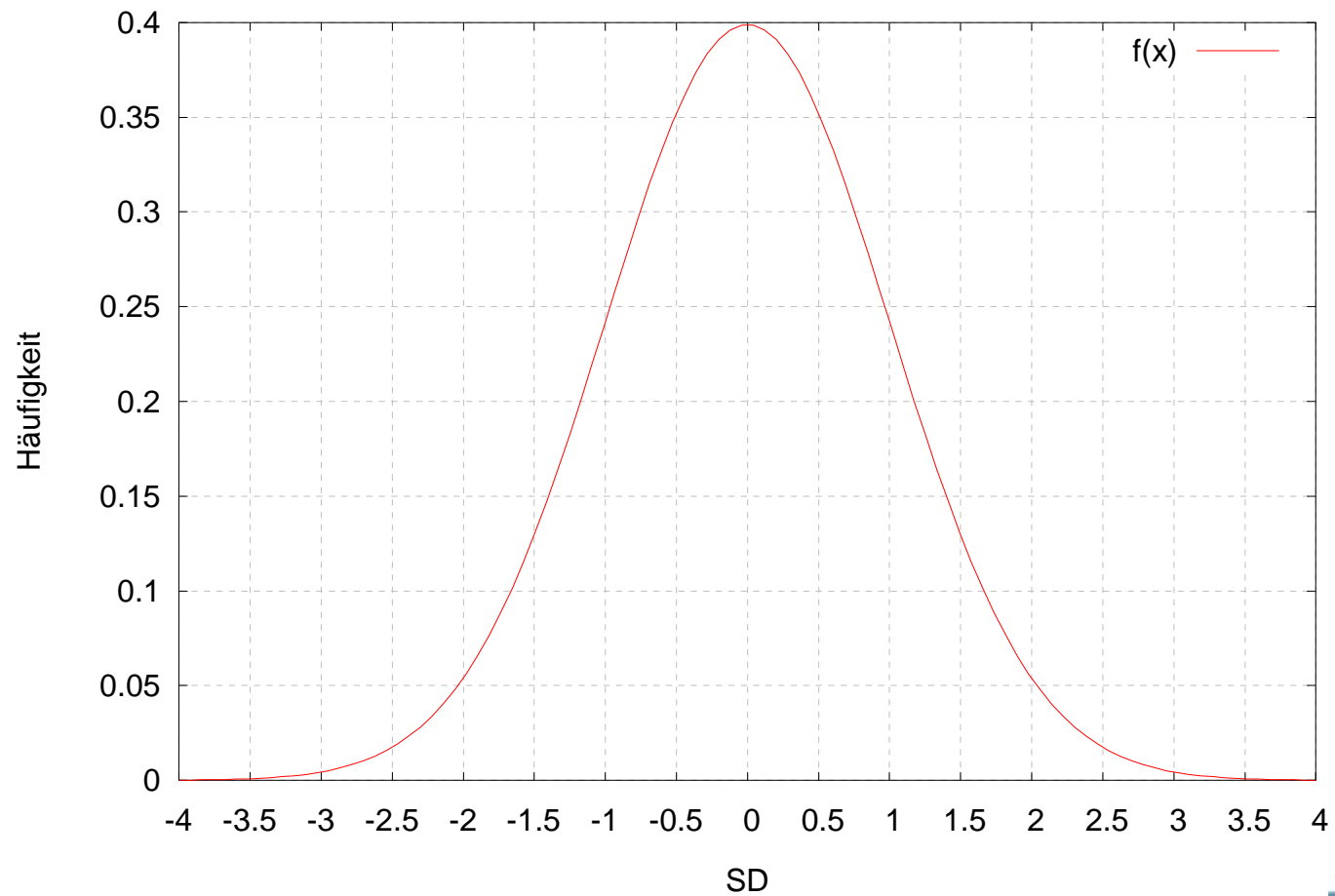
± 1 SD: 84.13%

± 2 SD: 97.72%

± 3 SD: 99.87%

Hb-Verteilung

Hb-Werte normalverteilt



Mathematischer Ausflug

z	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	5000	5040	5080	5120	5160	5199	5239	5279	5319	5359
0,1	5398	5438	5478	5517	5557	5596	5636	5675	5714	5753
0,2	5793	5832	5871	5910	5948	5987	6026	6064	6103	6141
0,3	6179	6217	6255	6293	6331	6368	6406	6443	6480	6517
0,4	6554	6591	6628	6664	6700	6736	6772	6808	6844	6879
0,5	6915	6950	6985	7019	7054	7088	7123	7157	7190	7224
0,6	7257	7291	7324	7357	7389	7422	7454	7486	7517	7549
0,7	7580	7611	7642	7673	7704	7734	7764	7794	7823	7852
0,8	7881	7910	7939	7967	7995	8023	8051	8078	8106	8133
0,9	8159	8186	8212	8238	8264	8289	8315	8340	8365	8389
1,0	8413	8438	8461	8485	8508	8531	8554	8577	8599	8621

Mathematischer Ausflug

- Bei einer Normalverteilung entsprechen 84,13% einer Standardabweichung (SD)

⇒

- Bei einer Normalverteilung entsprechen $\geq 85\%$ 1.04 SD über dem Mittelwert
- Bei einer SD von 1,2 g/dl muss demnach der Mittelwert 1,25 g/dl über dem Grenzwert (11 g/dl) liegen

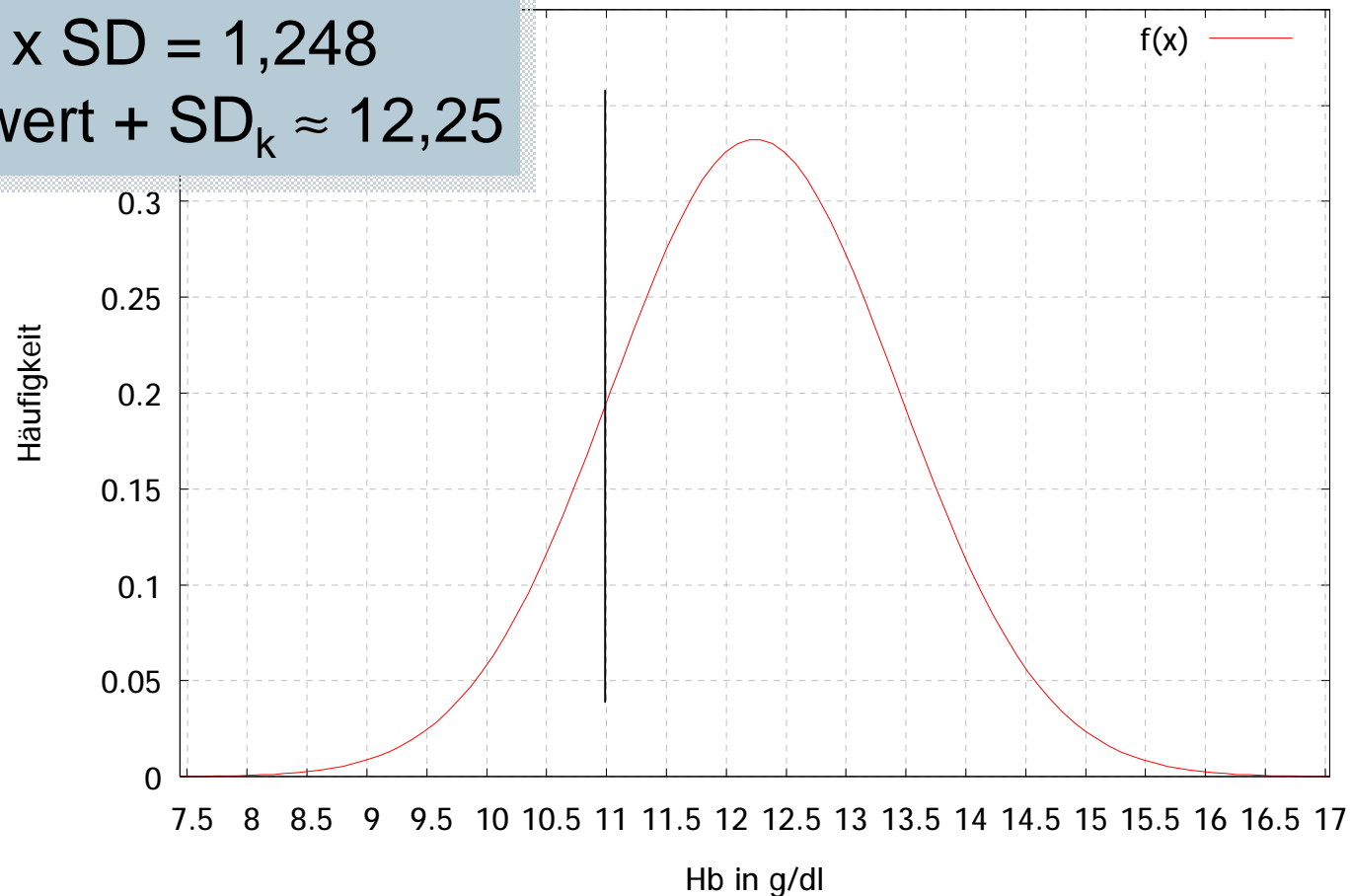
Hb-Verteilung bei SD = 1,2 g/dl

Sollwert: 85% > 11

$1,04 \times SD = 1,248$

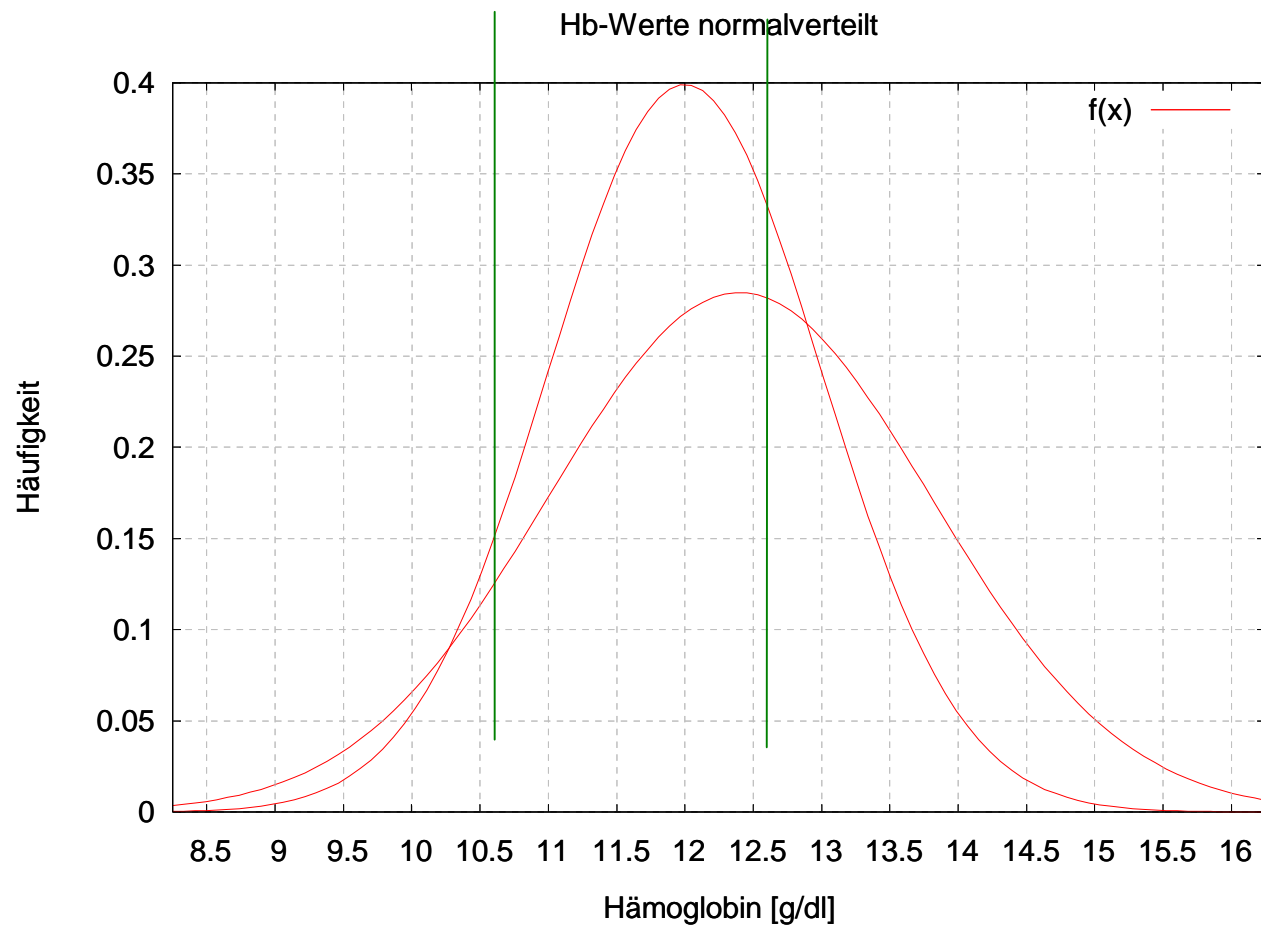
Sollwert + $SD_k \approx 12,25$

Hb-Werte normalverteilt



SD=1 M=12
SD=1.4 M 12.4

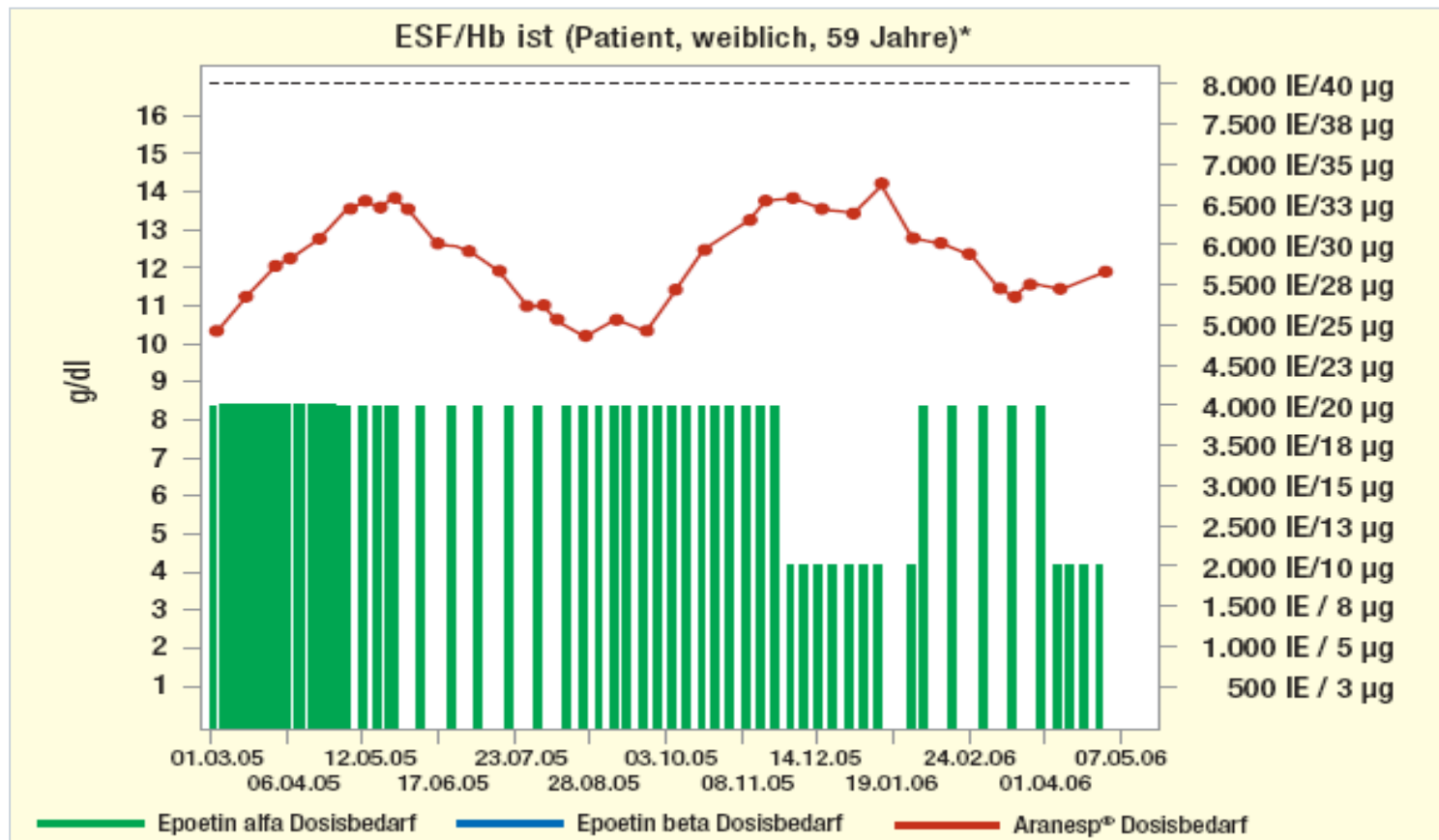
33% außerhalb des Zielbereichs
40% außerhalb des Zielbereichs



Realität

- Einhaltung der Grenzwerte
- Zeit im Zielkorridor

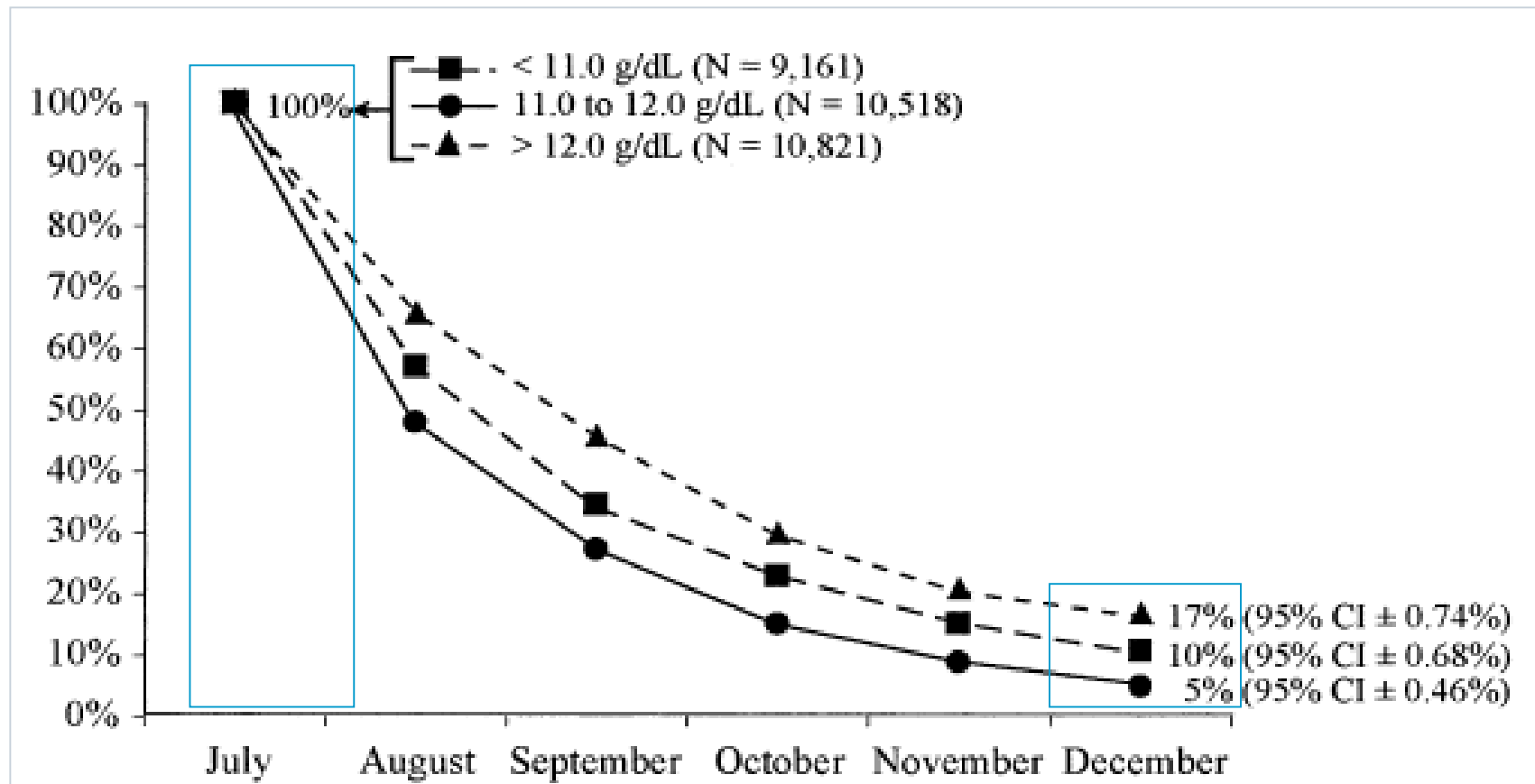
Hb-Zielbereich erreichen ...und halten



Hb-Cycling bei einer 59 jährigen Patientin mit unauffälliger Klinik

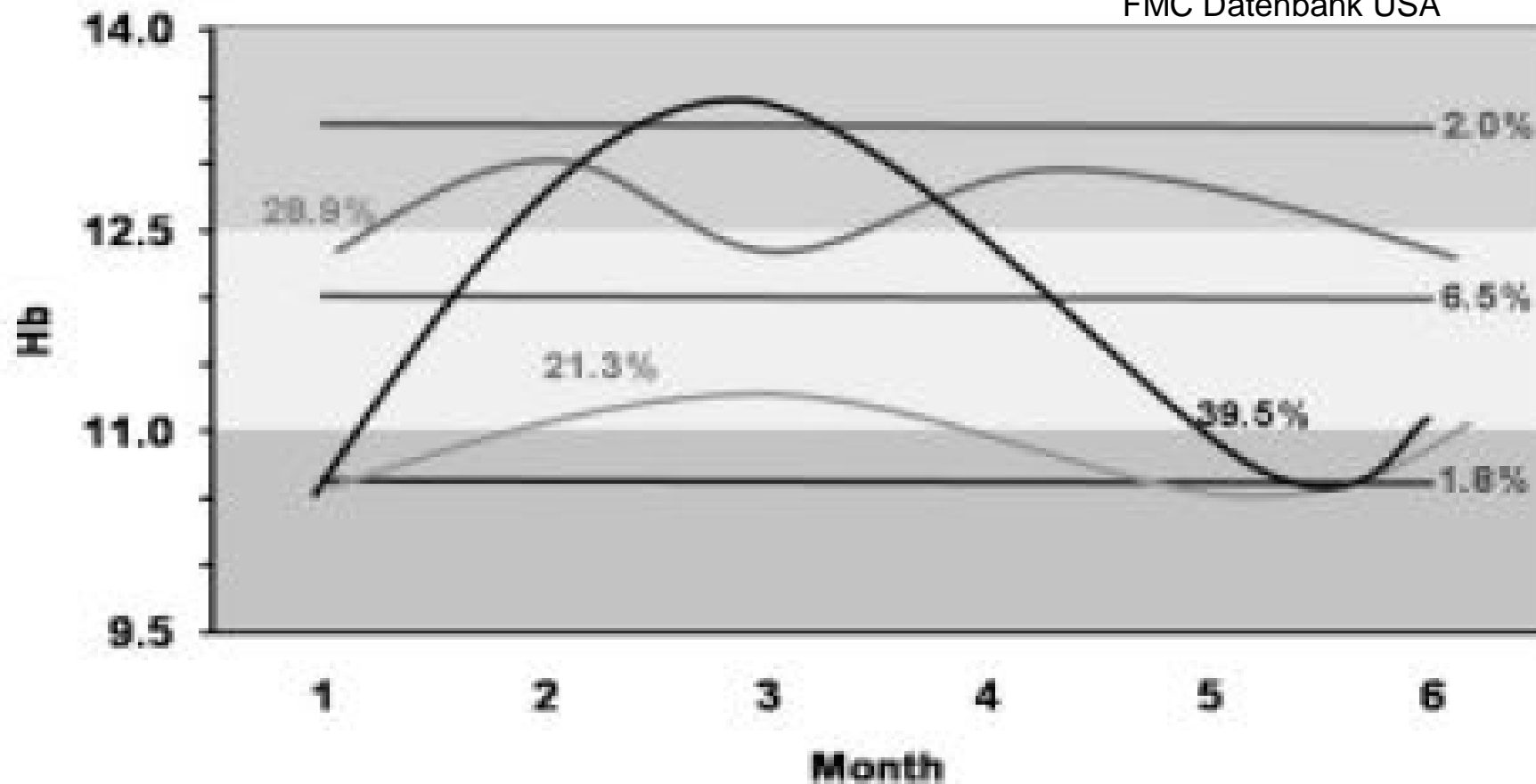
Hb-Variabilität tritt bei mehr als 90% der HD Patienten auf

Nur 10 % der Patienten bleiben nach 6 Monaten noch im Zielbereich

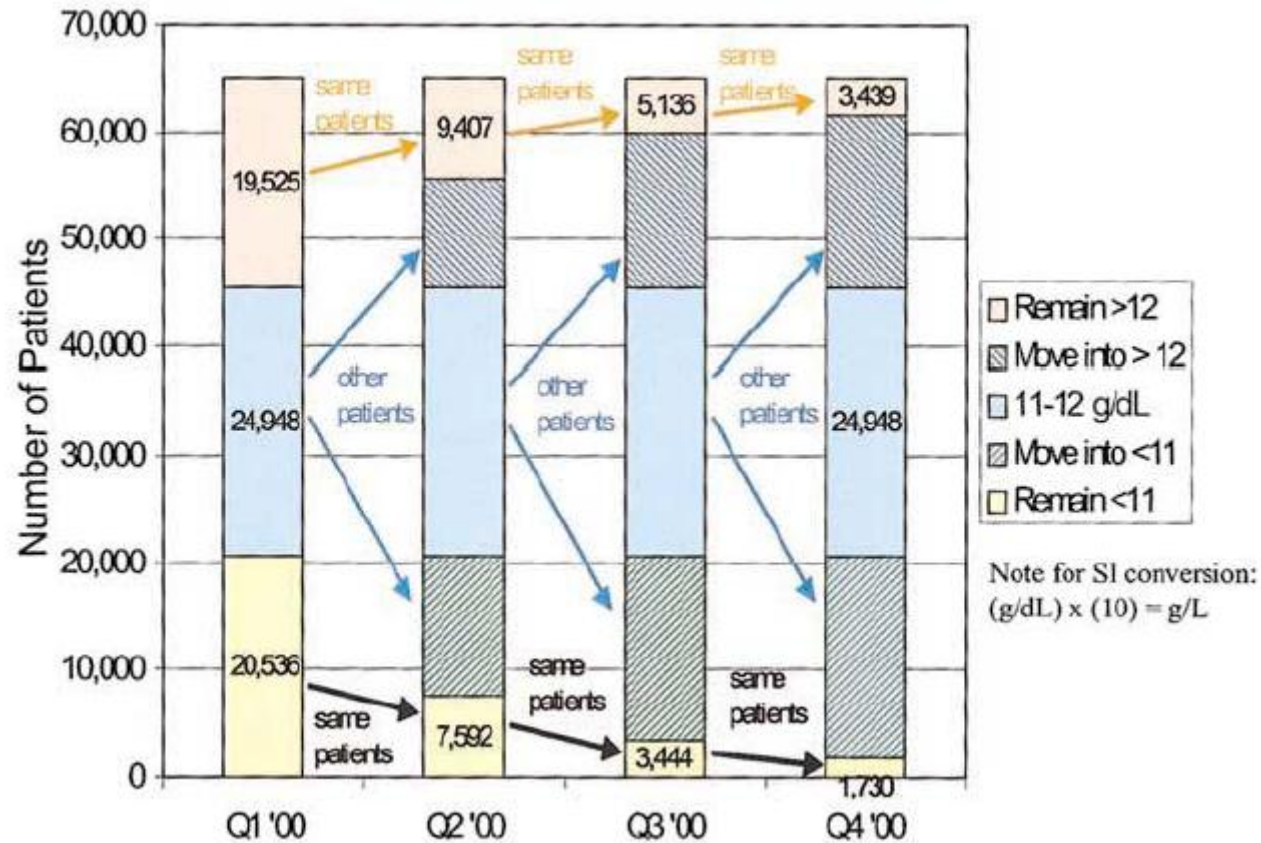


Hb-Cycling oberhalb und unterhalb des Zielbereichs bei über 40% der Patienten

n = 152. 864 Dialysepatienten
FMC Datenbank USA



Hb-Verhalten im Verlauf

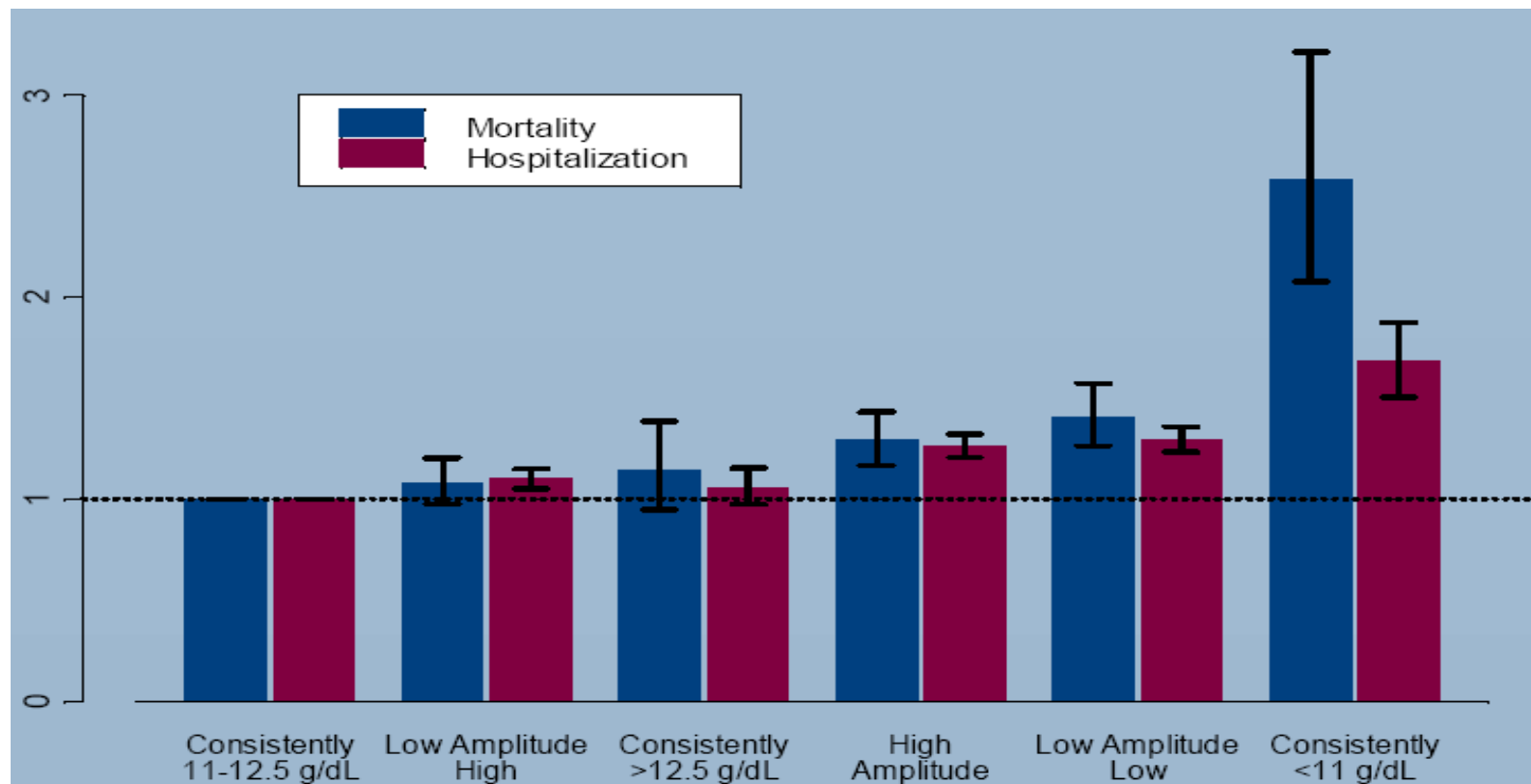


Hb-Variabilität

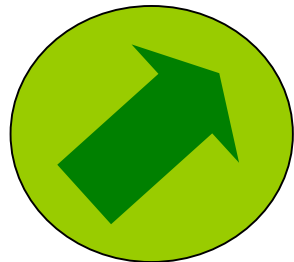
- Beobachtungszeit: 12 Monate
- Hb-Mittelwert: 11,27 g/dl
- Hb-Schwankungen ≥ 1 g/dl
100%
 ≥ 3 Schwankungen
67,9%
- Mittlere Dauer 3,5 \pm 4,2 Monate
- Mittlere Amplitude 1,3 \pm 1,5 d/dl
- Außerhalb 11-12 Monate 8,6 \pm 2,5

Einfluss von Hb-Variabilität auf die Prognose der Patienten

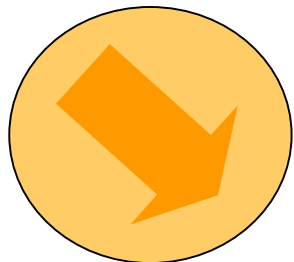
n = 152. 864 Dialysepatienten
FMC Datenbank USA



Ursachen für Hb-Cycling - iatrogen und endogen



Dosiserhöhung	84%
Entlassung Krankenhaus	36%
Eisensubstitution ↑	27%

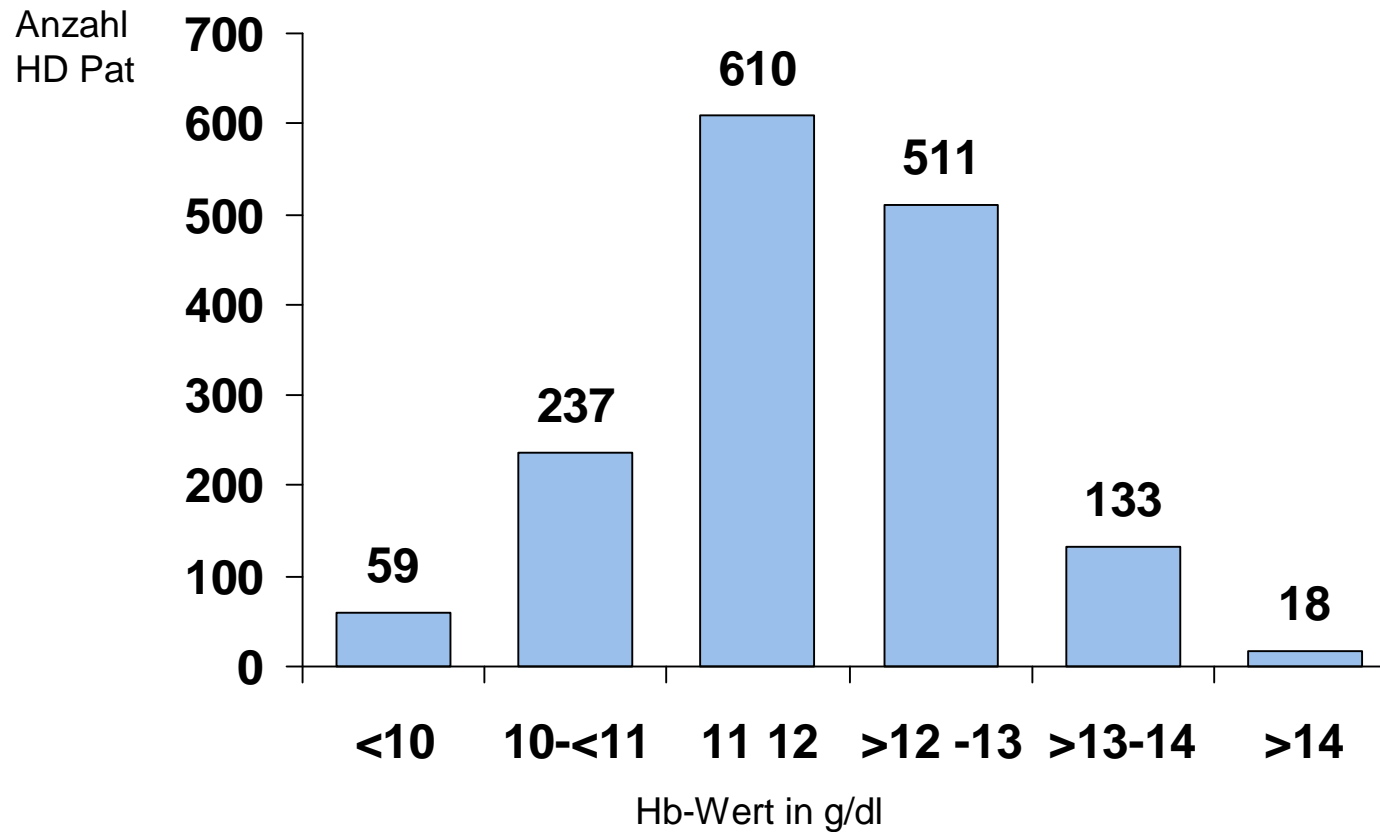


Dosiserniedrigung	62%
Aussetzen der Dosis	15%
Hospitalisierung	14%
Infektionen	6%
Eisensubstitution ↓	5%

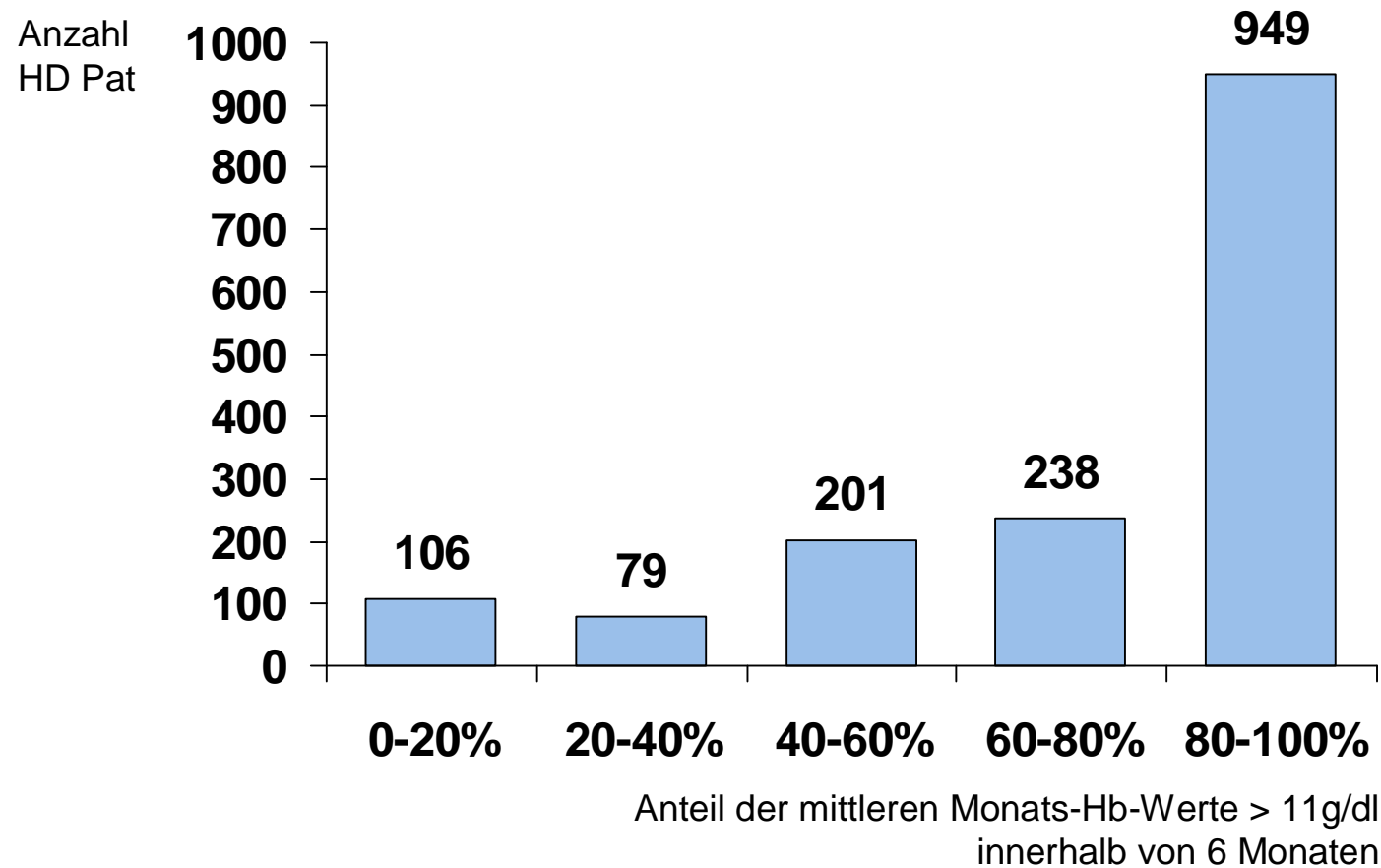
Hb-Cycling in einem deutschen Dialysekollektiv

- Retrospektive Kohortenstudie (1 1/2003 – 4/2006)
- ANKo basierte Register-Datenbank
- multizentrisch (n=14)
- Beobachtungszeit: 6 Monate
- n = **1573** Dialysepatienten
- Einschlusskriterien:
 - mind. 6 Monate an Dialyse;
 - mind. 1 Hb-Wert pro Monat vorhanden

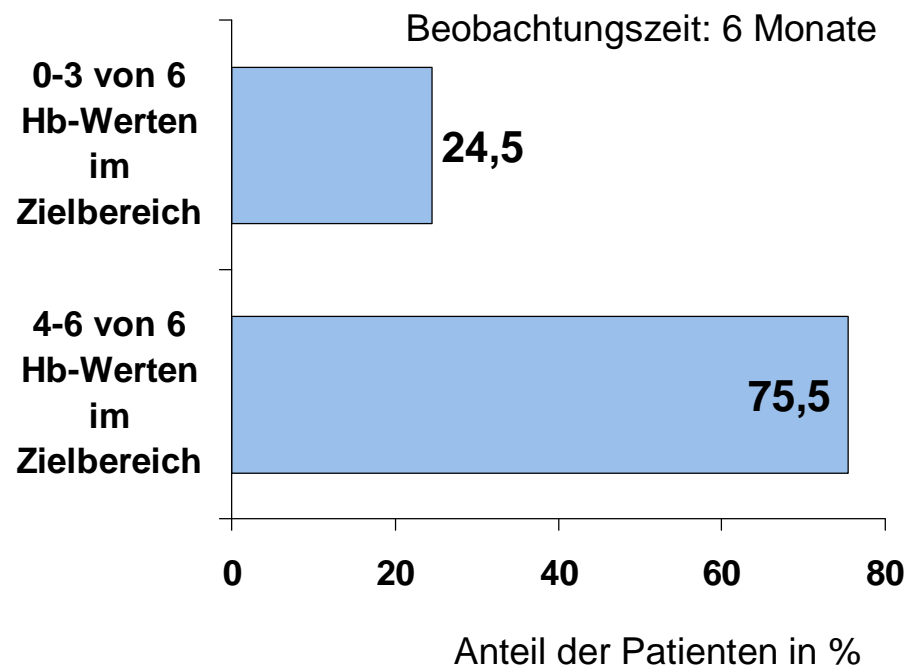
Hb-Verteilung: 70 % der Patienten hatten mittleren Hb-Wert zw. 11 und 13 g/dl



Anteil der Zeit > 11 g/dl Hb innerhalb von 6 Monaten



Patienten mit instabiler Ziel-Hb Erreichung haben hohe CRP–Werte und hohen ESF-Dosisbedarf

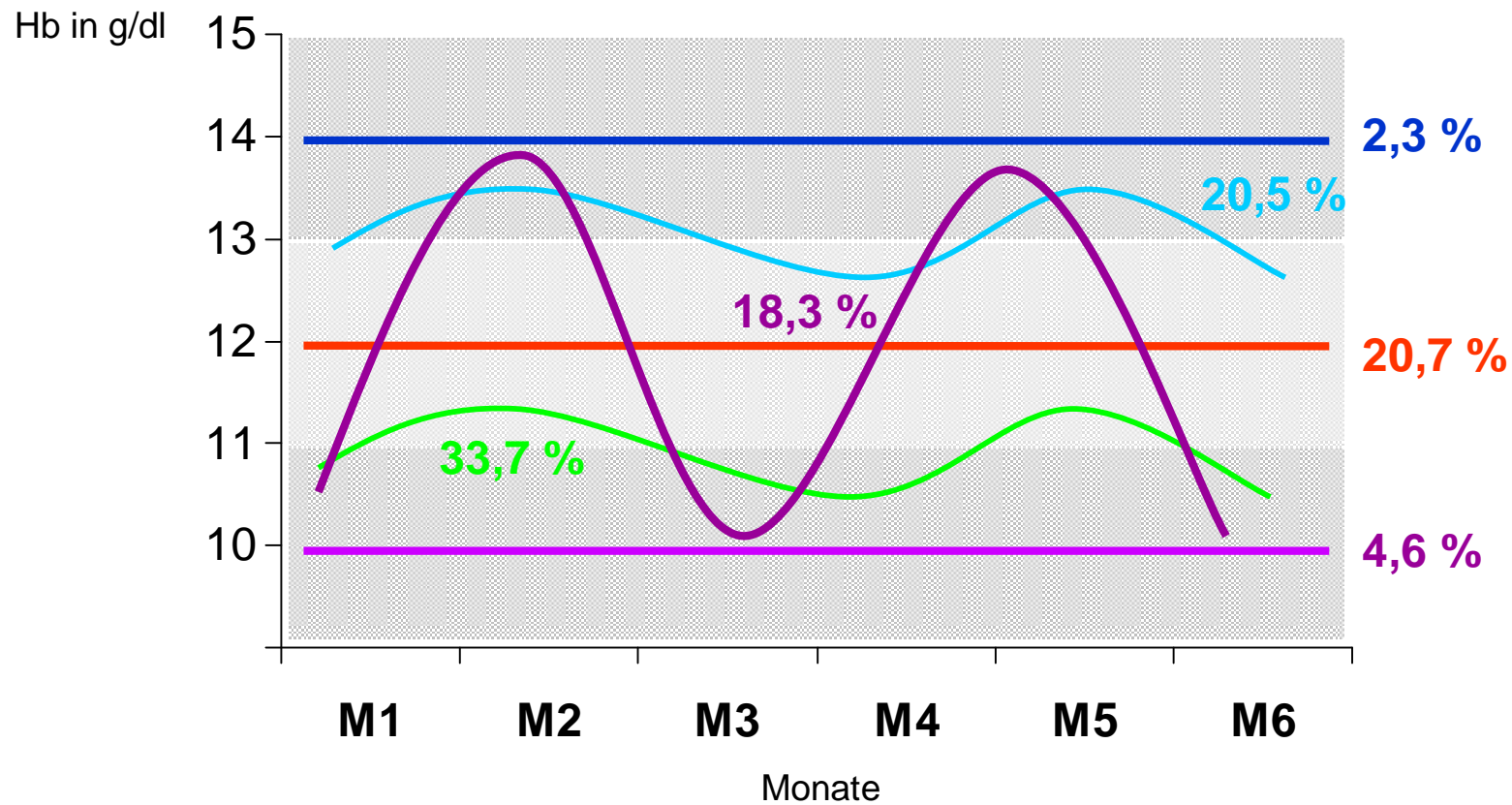


CRP [mg/dl] (MW ± STABW)	ESF – Dosis [IE] (MW ± STABW)
5,8 ± 11,8	8681 ± 4476
3,0 ± 6,8	6485 ± 3613
P<0,0001*	p<0.0001*

*Wilcoxon-Test

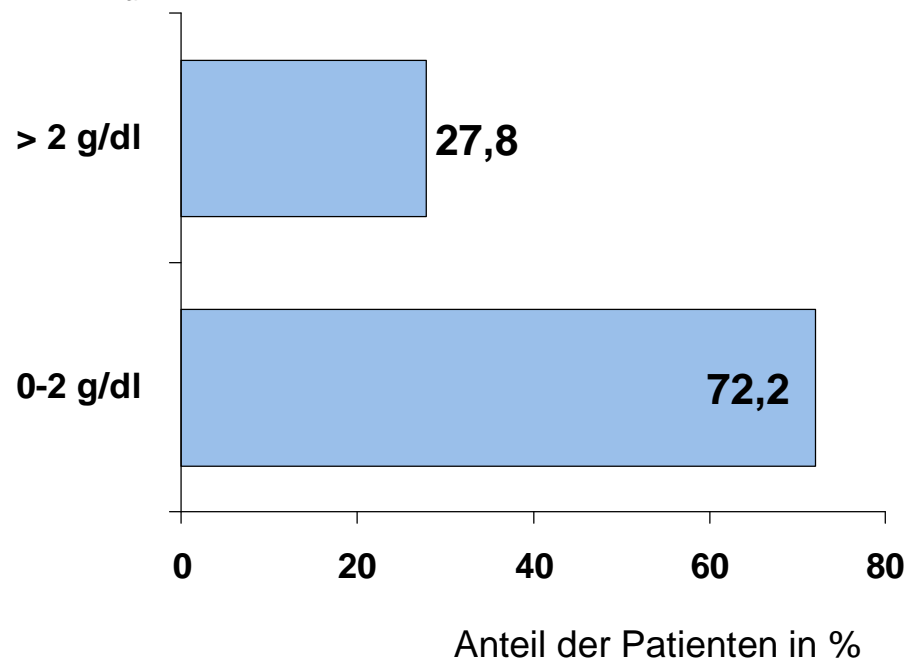
Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Eisenparametern und Dialysequalität konnte nicht festgestellt werden

Verteilung der Hb-Cycling Muster innerhalb von sechs Monaten



Höhe der Schwankungsbreite ΔHb_{max} innerhalb von einem Quartal

ΔHb_{max} innerhalb von 3 Monaten

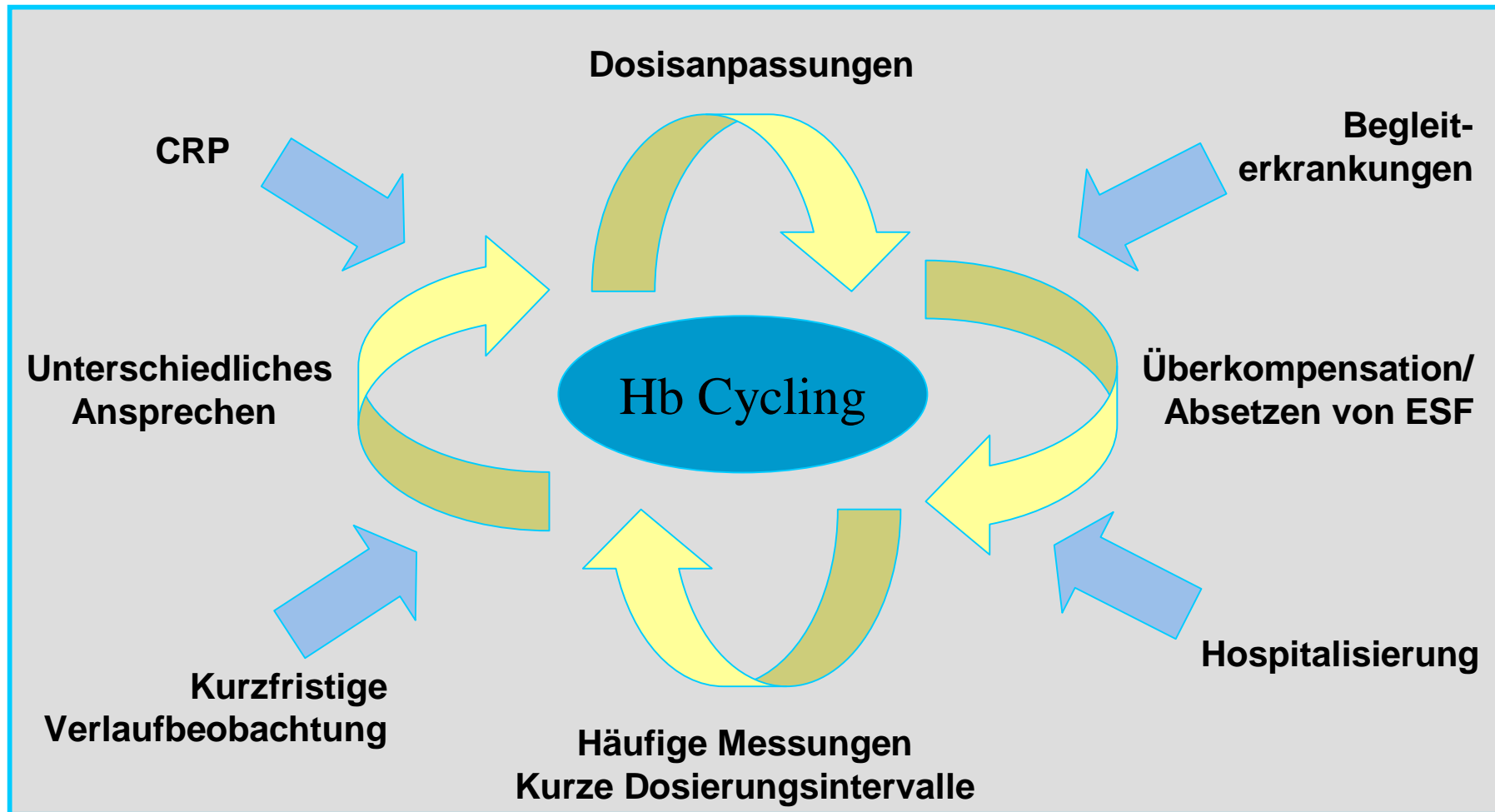


CRP [mg/dl] (MW \pm STABW)	ESF – Dosis [IE] (MW \pm STABW)
5,2 \pm 11,8	8387 \pm 4305
3,1 \pm 6,5	6606 \pm 3761
P<0,0001*	p<0.0001*

*Wilcoxon-Test

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Eisenparametern und Dialysequalität konnte nicht festgestellt werden

Hb-Cycling – ein Circulus vitiosus mit iatrogenen und exogenen Faktoren



Mittel gegen die Schwankungen

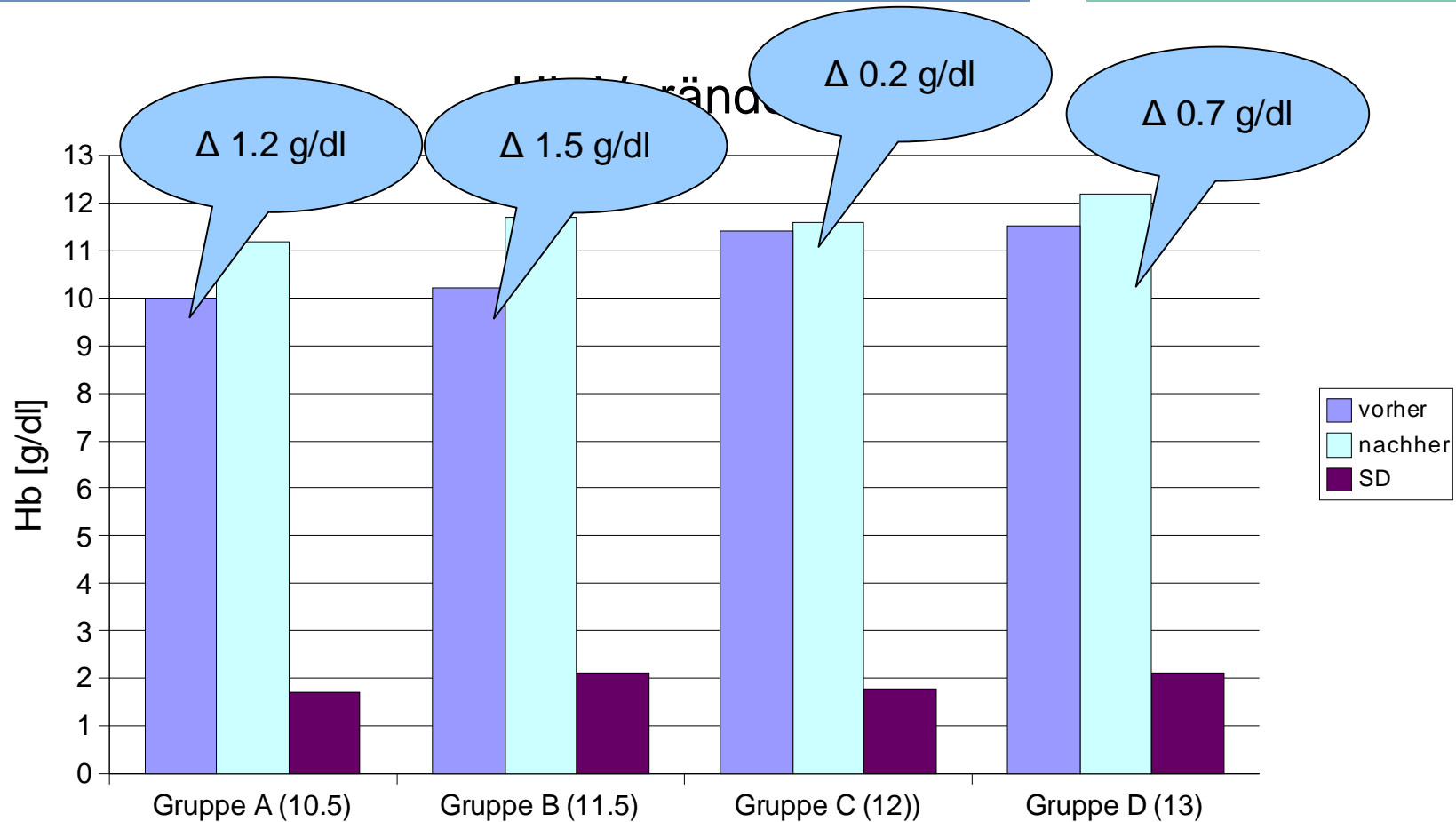
- Algorithmusbasiertes Anämiemanagement
 - Richardson und Will (Leeds)
 - ANCoTool (Amgen)

Leeds-Algorithmus

- Definition verschiedener Untergrenzen zur Therapieänderung (oberhalb der minimalen Zielgröße)
- Definition verschiedener Obergrenzen zur Therapieänderung (unterhalb der maximalen Zielgröße)
- Strikter Anpassungsmodus (± 1000 IE)
- Klares Fe-Management

Leeds-Algorithmus

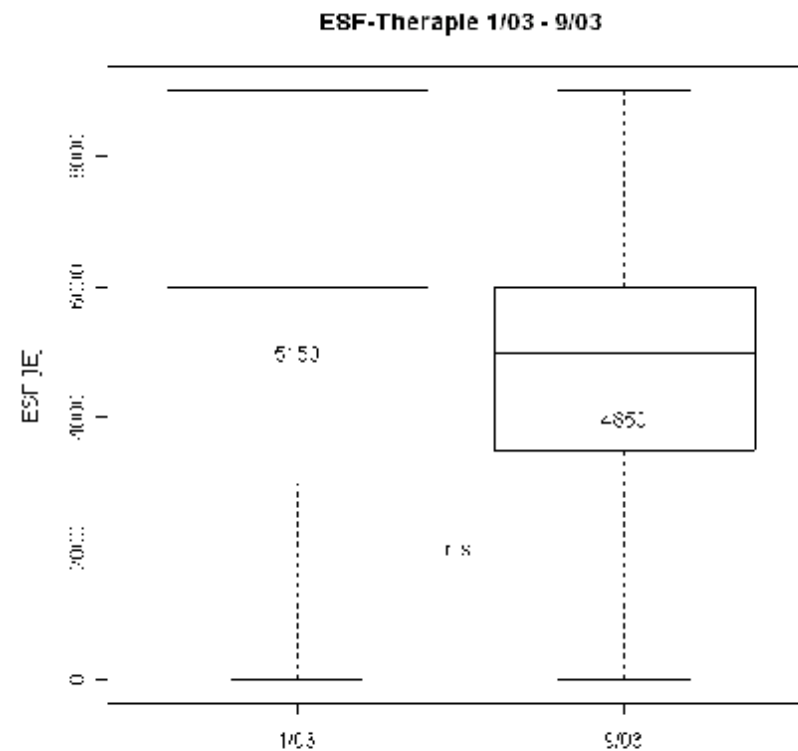
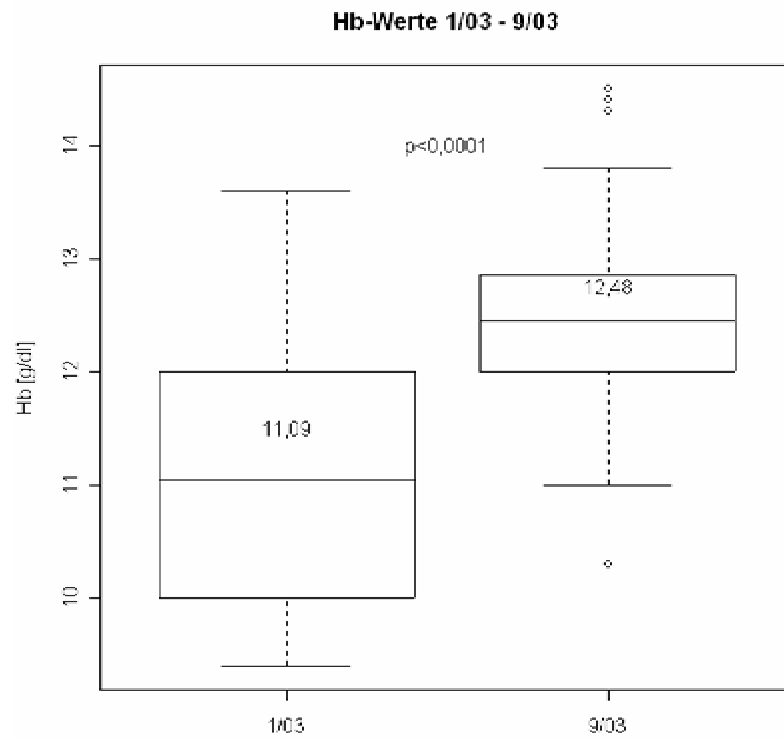
Variation der oberen und unteren Interventionsgrenzen



ANCoTool

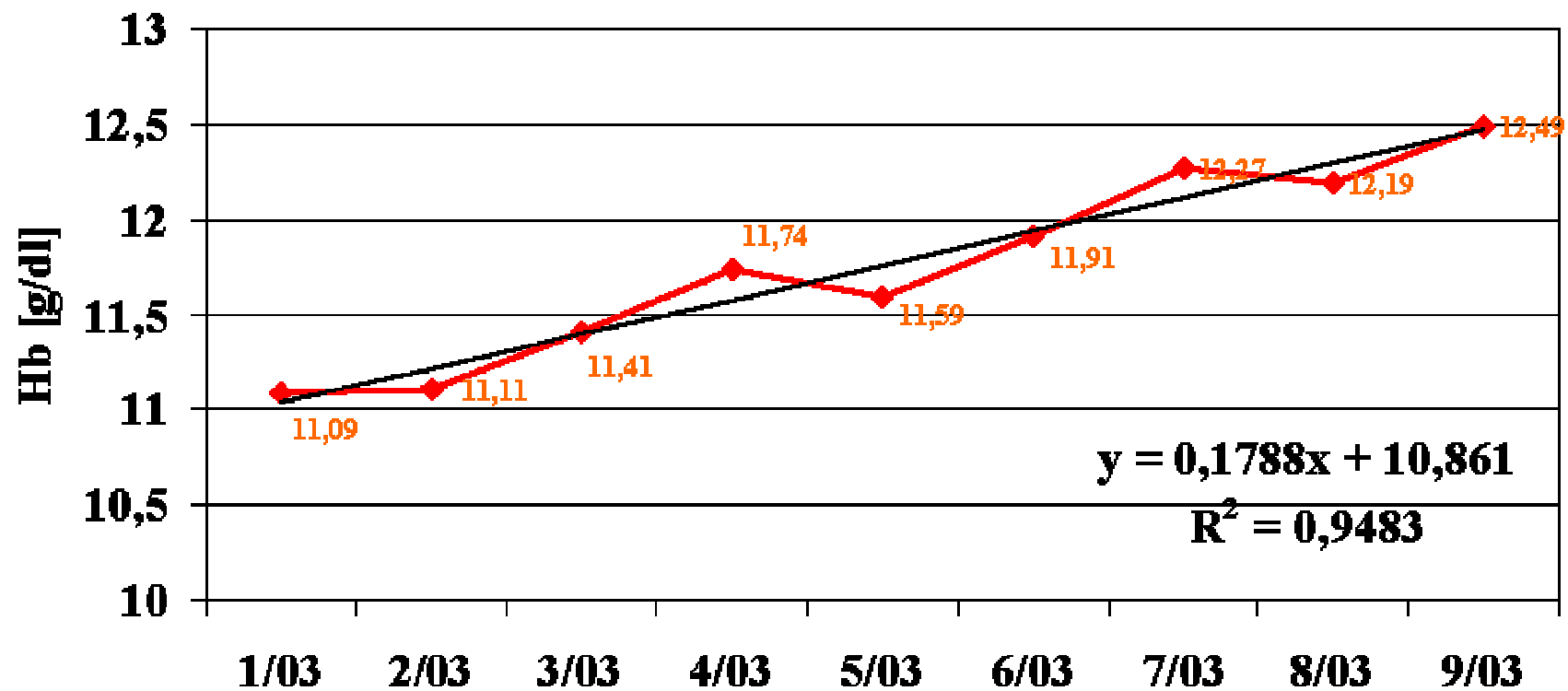
- Grober Algorithmus
 - ESF/Fe steigern oder reduzieren (nach Meinung des Behandlers)
- Elektronische Datenübermittlung aus der Dialysesoftware

ANCoTool



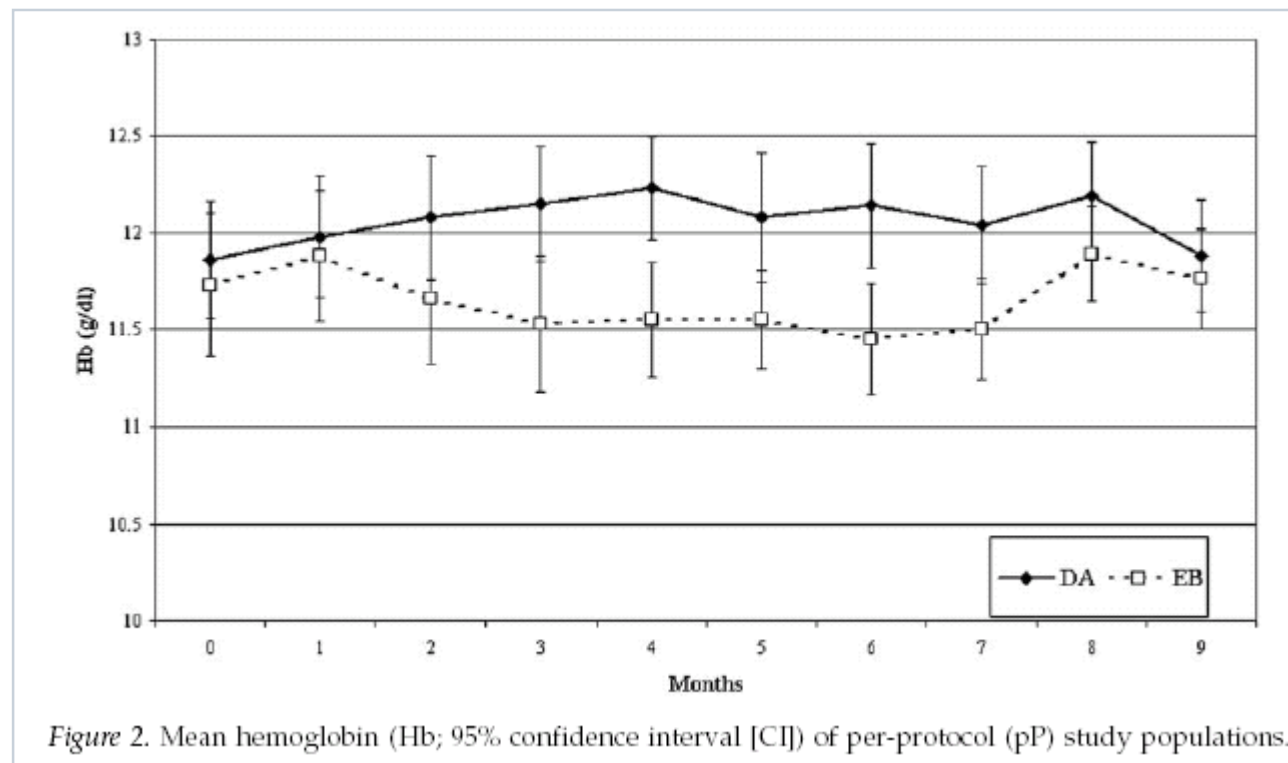
ANCoTool

Hemoglobin



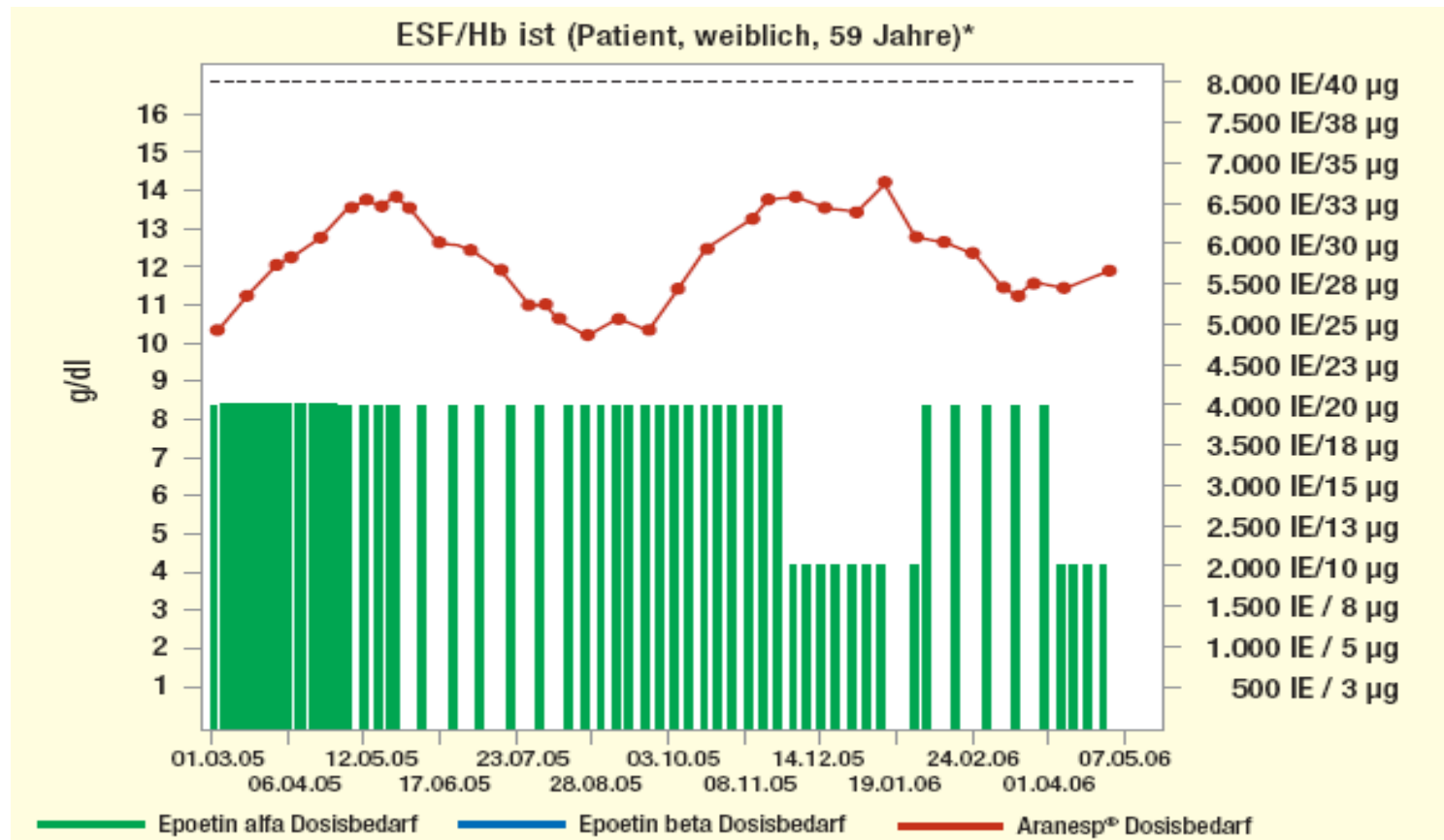
Einsatz eines Therapiealgorithmus ermöglicht objektive Beurteilung von Therapiestrategien: Hb-Verlauf

Direkt randomisierte Vergleichsstudie zwischen von Epoetin beta und Darbepoetin alfa 1x wöchentlich s.c



Mittlerer Hb-Verlauf innerhalb der beiden Gruppen (pP-Auswertung)

Ausblick ANKo-Tool



Ausblick ANKo-Tool

- Aktuelle Version
 - Hb-Verteilung im Zentrum
 - Mittelwert im Zentrum
 - Hb/ESF-Verlauf pro Patient
- Nächste Version
 - QM-Grenzen des GBA
Patientenliste
 - Hb-Cycling pro Patient (Zeit im Zielbereich)

Zusammenfassung

- Erreichung einer stabilen Hb-Einstellung der Patienten in den Zielbereich wird immer wichtiger (Prognose; QSR des GBA)
- Stabile Einstellung wird bei den wenigsten der Patienten erreicht
- Systematische Etablierung von Therapiealgorithmen (z.B. ANKo) kann eine stabilere und wirtschaftlichere Hb-Einstellung ermöglichen
- Registerauswertungen an europäischen Kollektiven ermöglichen eine genauere Beurteilung von Therapiequalität und Risikofaktoren

Vielen Dank

Literatur

- Locatelli F et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 Suppl 2: ii1 –ii47.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2006; 47 Suppl 3: S11-S145.
- Berns JS et al. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. Kidney Int. 2003 Oct;64(4):1514 – 21.
- Will. Aiming at average. J R Soc Med 2001; 94: 617-619
- Lacson et al. Effect of Variability in Anemia Management on Hemoglobin Outcomes in ESRD. Am J Kidney Dis 2003; 41: 111-124.
- Richardson et al: Optimizing Erythropoietin Therapy in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 2001; 38: 109-117.
- Richardson et al. Intervention threshold and ceilings can determine the hemoglobine outcome distribution in a hemodialysis population. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 2007-2013.
- Müller et al. Anemia coordinator – proof of concept of an algorithm driven therapy. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 629A (Abstract SU-PO436)
- Müller et al. Contributing Factors to Hb-Cycling in a Large Cohort of ESRD Patients in Germany. J Am Soc Nephrol 2006; 19: Abstract SA-PO019