

LOREM
IPSUM DOLOR



BASES SCIENTIFIQUES DE LA GESTION DU SANG POUR LE PATIENT



LIENS D'INTÉRÊTS: AUCUN

NOTE: CETTE REVUE REFLÈTE L'OPINION PERSONNELLE DE
L'AUTEUR, ET PAS NÉCESSAIREMENT L'OPINION DE SON
EMPLOYEUR.

MÉDECINE TRANSFUSIONNELLE ET GSP: REFORCER L'APPROCHE SCIENTIFIQUE



CONTEXTE, DÉFINITIONS, TRADUCTION

- COMMENT APPRÉCIER AU PLAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE UN BESOIN TRANSFUSIONNEL ?
- COMMENT APPRÉCIER L'EFFICACITÉ D'UNE TRANSFUSION (CGR, PLAQUETTES, PLASMA) ?
- COMMENT APPRÉCIER L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DE PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES ET DE GSP ?
- PROGRAMMES DE GSP: QUELLES CONSÉQUENCES ?
- GSP ET BONNES PRATIQUES : QUELLES DIFFÉRENCES ?
- PROGRAMMES DE GSP: QUEL RÔLE POUR HÔPITAUX ET ETS ?

GSP AVANT SON TEMPS: DES PRATIQUES ANCIENNES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Stephen P. Hunger, M.D., and Charles G. Mullighan, M.D.

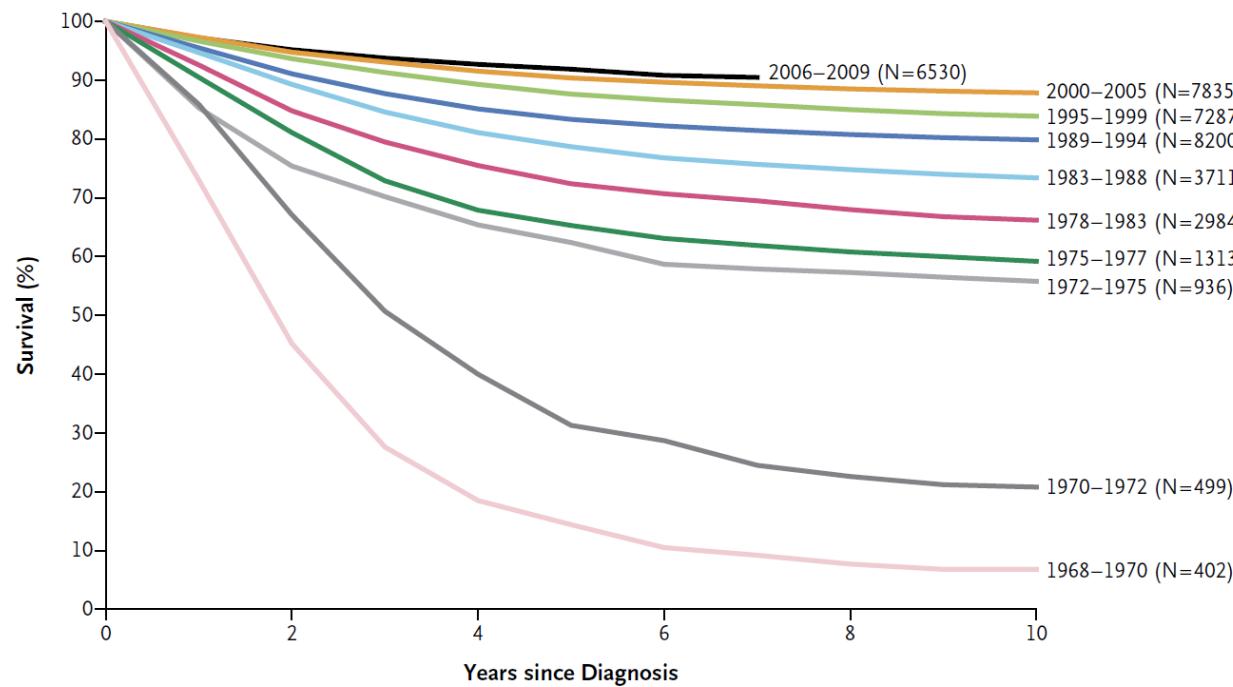


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

“The remarkable efficacy of platelet concentrates in the prevention and treatment of thrombocytopenia-related bleeding highlights an important aspect of patient blood management: **transfusion of the appropriate amount of a blood component, the quality of which is in line with the clinical goal.** »



Comment traduire en Français « Patient Blood Management »?

- 1. Gestion du sang **du** patient**
- 2. Gestion du sang **pour le** patient**

DEFINITIONS: DEUX APPROCHES DIFFÉRENTES

→ OMS /AABB-

Approche centrée sur le patient, fondée sur des preuves scientifiques, et systématique pour optimiser la gestion de chaque patient qui pourrait avoir besoin de transfusion et la transfusion de produits sanguins, pour la qualité et l'efficacité des soins aux patients.

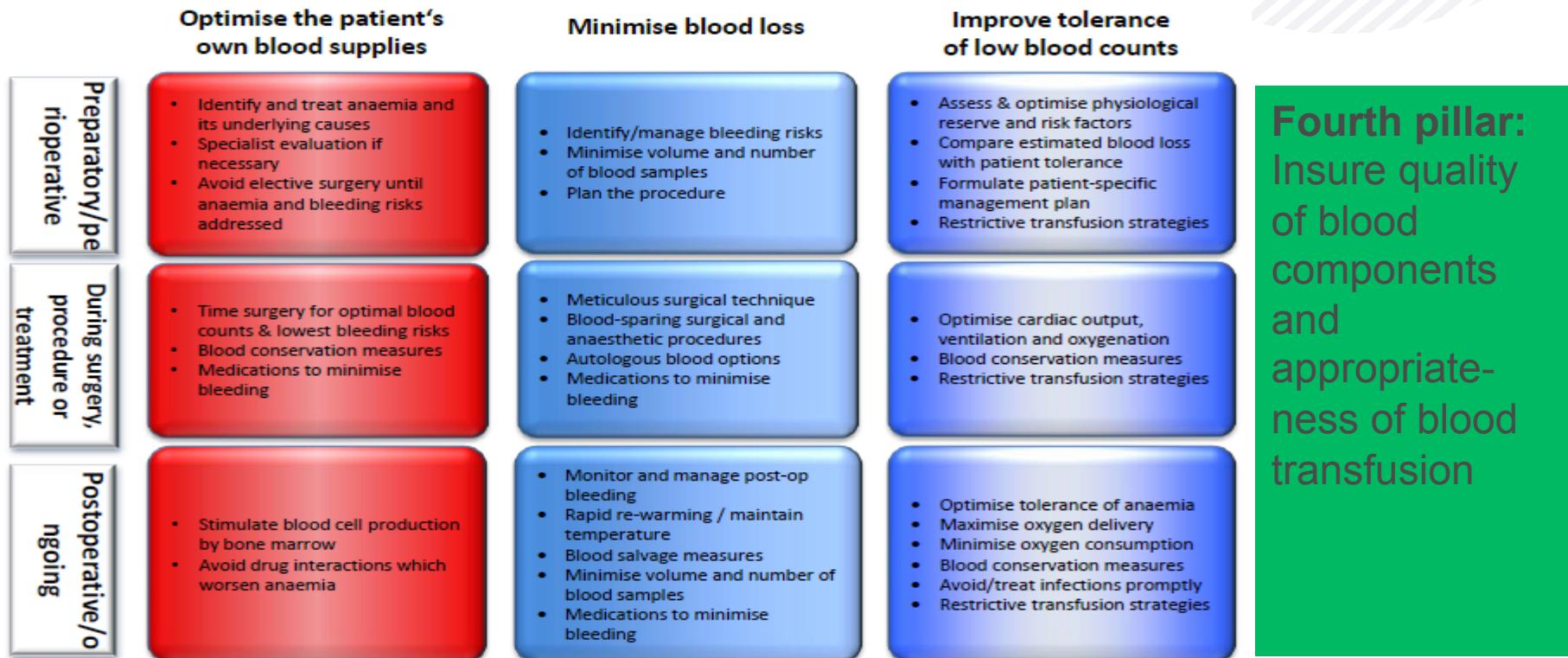
→ LT Goodnough / Society for Advanced Blood Management

« Approche thérapeutique basée sur l'évidence, multidisciplinaire, multimodale pour gérer et préserver individuellement le propre sang du patient dans un cadre chirurgical et non chirurgical, visant à maintenir la concentration d'hémoglobine, à optimiser l'hémostase et à minimiser les pertes de sang, afin d'améliorer les résultats des patients».

BONNES PRATIQUES DE GSP

4 piliers (plutôt que 3)

The “three pillars” of patient blood management



Adapted from Australian national Patient Blood Management Guidelines

PRATIQUES DE GSP

« Paquets » de mesures de GSP (1)

➔ Prise en charge de l'anémie

- Préopératoire: détection, identification des causes, correction avant l'intervention (ex carences martiales)
- Améliorer la tolérance: optimisation du débit cardiaque, de la ventilation, de l'oxygénation
- Postopératoire: détection et prise en charge

➔ Prévention/correction des anomalies de hémostase/coagulation

- Prise en charge des patients sous anticoagulants et/ou antiplaquettaires
- Utilisation de médicaments permettant de minimiser les saignements (ex acide tranexamique)

PRATIQUES DE GSP

« Paquets » de mesures de GSP (2)

➔ Réduction des pertes sanguines

- Réduction des volumes de prélèvements sanguins à usage de labo
- Optimisation des techniques chirurgicales pour réduire le saignement
- Récupération de sang épanché per- et post-op
- ~~Interactions médicamenteuses aggravant saignement et anémie~~

➔ Optimisation de l'utilisation de PSL

- Prescription adaptée à chaque patient, respect des recos (inter)nationales
- «Un CGR à la fois»: patients hémodynamiquement stables et sans saignement
- «Transfusion/évaluation»: séquencer les prescriptions en les adaptant à l'état du patient et à son évolution.

TRADUCTION EN FRANÇAIS PROPOSÉE

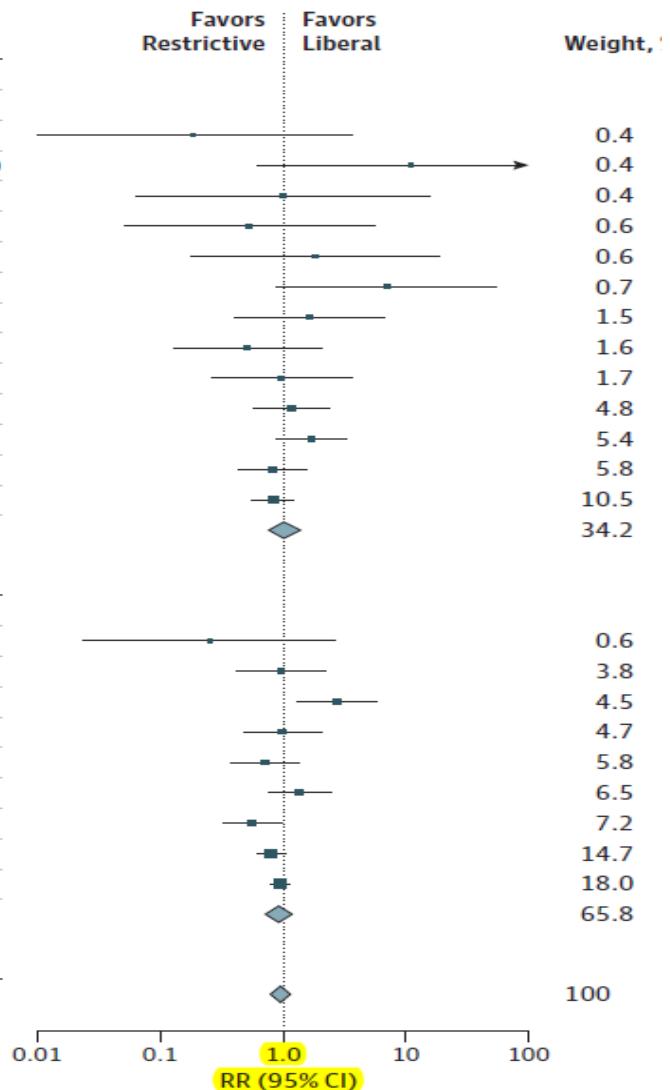
Gestion du sang **DU** patient et **POUR** le patient

- Améliorer l’oxygénation tissulaire, l’hémostase, la stabilité hémodynamique, et l’”homéostasie sanguine”
- Assurer une transfusion de PSL appropriée, sûre et de qualité
- Les 2 centrés sur le patient, basés sur l’évidence scientifique (approche multidisciplinaire)

EVALUATION BIOLOGIQUE D'UN BESOIN EN CGR TRANSFUSION RESTRICTIVE VS LIBÉRALE

Mortalité à 30 j (J Carson 2016; 12 587 patients, 31 ERC)

Source	Restrictive Transfusion Threshold		Liberal Transfusion Threshold		RR (95% CI)
	No. of Deaths	Total No.	No. of Deaths	Total No.	
Restrictive threshold, hemoglobin <8 to 9 g/dL					
Lotke et al, ⁷⁵ 1999	0	62	0	65	Not estimable
Blair et al, ⁵³ 1986	0	26	2	24	0.19 (0.01-3.67)
Foss et al, ⁶³ 2009	5	60	0	60	11.00 (0.62-194.63)
Carson et al, ⁵⁸ 1998	1	42	1	42	1.00 (0.06-15.47)
Webert et al, ⁸⁶ 2008	1	29	2	31	0.53 (0.05-5.58)
Cooper et al, ⁶¹ 2011	2	23	1	21	1.83 (0.18-18.70)
Carson et al, ⁵⁶ 2013	7	55	1	55	7.00 (0.89-55.01)
Parker, ⁷⁸ 2013	5	100	3	100	1.67 (0.41-6.79)
Bracey et al, ⁵⁴ 1999	3	215	6	222	0.52 (0.13-2.04)
Bush et al, ⁵⁵ 1997	4	50	4	49	0.98 (0.26-3.70)
Hajjar et al, ⁶⁸ 2010	15	249	13	253	1.17 (0.57-2.41)
Gregersen et al, ⁶⁴ 2015	21	144	12	140	1.70 (0.87-3.32)
Jairath et al, ⁷² 2015	14	257	25	382	0.83 (0.44-1.57)
Carson et al, ⁶⁰ 2011	43	1009	52	1007	0.83 (0.56-1.22)
Subtotal	121	2321	122	2451	1.05 (0.78-1.40)
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $\chi^2_{12} = 13.14$; $P = .36$; $I^2 = 9\%$					
Tests for overall effect: z score = 0.31; $P = .76$					
Restrictive threshold, hemoglobin <7 g/dL					
DeZern et al, ⁸⁷ 2016	1	59	2	30	0.25 (0.02-2.69)
Hébert et al, ⁷⁰ 1995	8	33	9	36	0.97 (0.42-2.22)
de Almeida et al, ⁷⁹ 2015	23	101	8	97	2.76 (1.30-5.87)
Lacroix et al, ⁷⁴ 2007	14	320	14	317	0.99 (0.48-2.04)
Walsh et al, ⁸⁵ 2013	12	51	16	49	0.72 (0.38-1.36)
Murphy et al, ⁷⁶ 2015	26	1000	19	1003	1.37 (0.76-2.46)
Villanueva et al, ⁸⁴ 2013	19	416	34	417	0.56 (0.32-0.97)
Hébert et al, ⁶⁹ 1999	78	418	98	420	0.80 (0.61-1.04)
Holst et al, ⁷¹ 2014	168	502	175	496	0.95 (0.80-1.13)
Subtotal	349	2900	375	2865	0.94 (0.74-1.19)
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\chi^2_8 = 16.09$; $P = .04$; $I^2 = 50\%$					
Tests for overall effect: z score = 0.53; $P = .59$					
Overall	470	5221	497	5316	0.97 (0.81-1.16)
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\chi^2_{21} = 29.75$; $P = .10$; $I^2 = 29\%$					
Tests for overall effect: z score = 0.29; $P = .77$					
Tests for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.34$; $P = .56$; $I^2 = 0\%$					



TRANSFUSION RESTRICTIVE VS LIBÉRALE

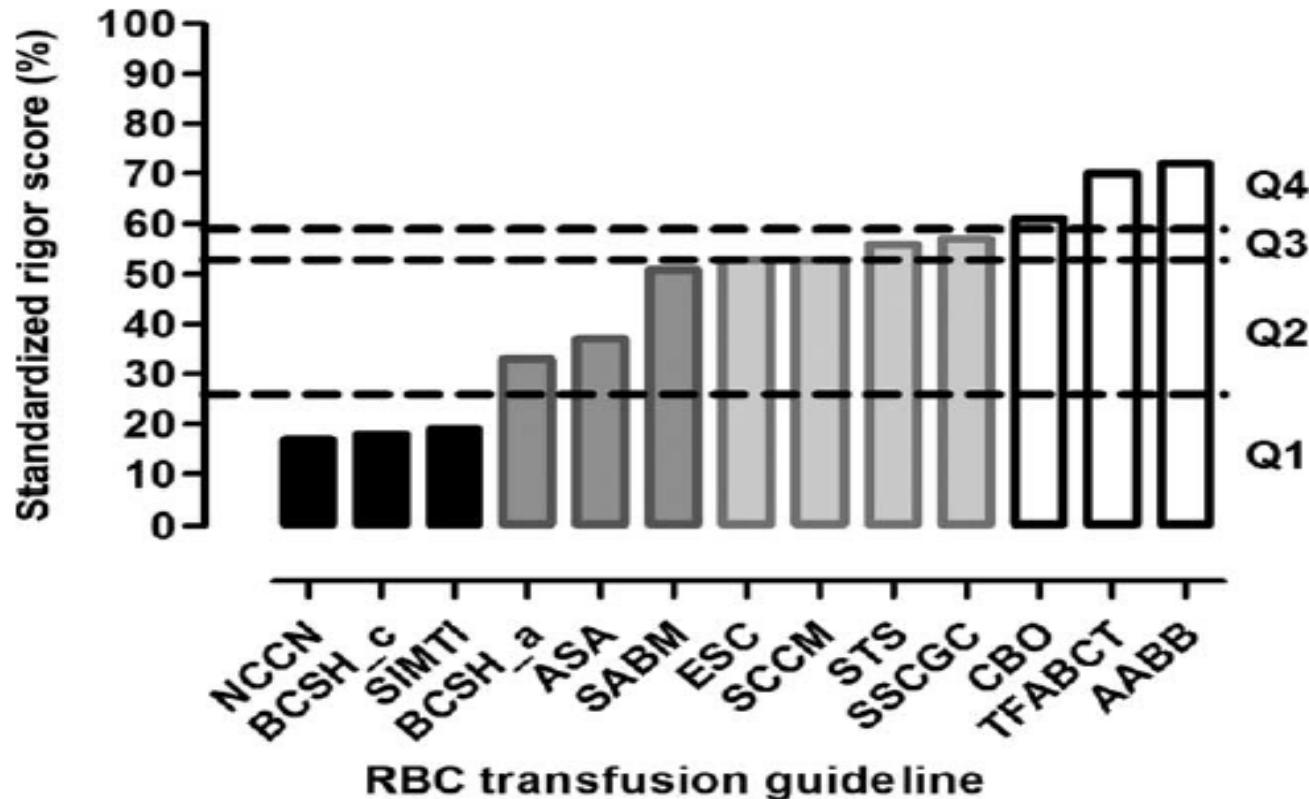
Recommendations internationales récentes

J Carson, AABB Guidelines 2016

- ➔ Patients adultes hospitalisés, hémodynamiquement stables: transfusion restrictive (7 g/dL) plutôt que libérale (10g/dL)
- ➔ Patients de chirurgie orthopédique ou cardiaque et patients avec affection cardiovasculaire préexistante: transfusion restrictive (8 g/dL) (évidence insuffisante)
- ➔ Patients avec syndrome coronarien aigu, thrombocytopénie sévère (patients d'hématologie à risque de saignement), anémie chronique transfusion–dépendante: pas de recommandation (évidence insuffisante)
- ➔ **Importance de l'évaluation clinique individuelle**

TRANSFUSION RESTRICTIVE VS LIBÉRALE

Evaluation méthodologique des guides de transfusion H Van Remoortel 2015



TOLÉRANCE DE L'ANÉMIE CHEZ LES PATIENTS: RISQUES DE SOUS-TRANSFUSION?

- ➔ TS retardée ou absente, responsable d'environ 100 décès périopératoires (estimation pour 1999 en France, étude retrospective) (A Lienhart 2006)
- ➔ Evaluation de tous les patients avec $\text{Hb} < 6 \text{ g/dL}$ ou $\text{PLT} < 10 \times 10^9/\text{L}$ et non transfusés dans les 72 h (1 mois, 1 centre): aucun cas de non-transfusion injustifiée. (S Hibbs 2015)
- ➔ Etudes rétrospectives (J Carson 2002; A Shander 2014) de patients ayant refusé une TS pour raisons religieuses, risque de décès
 - Hb post-op 7-8g/dL: faible
 - Hb post-op < 8g/dL: X 2-2,5 pour chaque diminution d'1 g Hb/dL
 - Hb post-op 5-6g/dL: très élevé

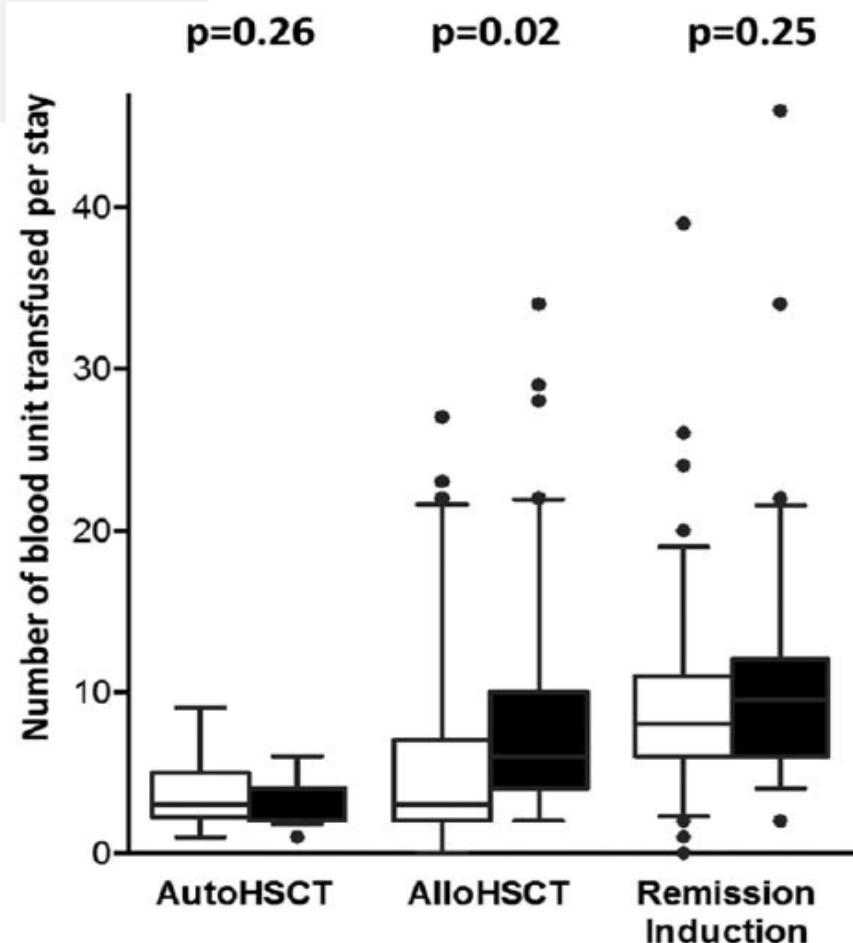
Chez des patients hémodynamiquement stables et sans saignement (hors hémoglobinopathies), une politique «un CGR à la fois» permet-elle de réduire significativement l'utilisation de CGR?

1.Oui

2.Non

BLOOD TRANSFUSION IN HEMATOLOGIC INTENSIVE CARE UNIT. CHANTEPIE SP ET AL. TRANSFUSION 2017

RBC units transfused per stay in 1 RBC prospective cohort (n=126, 2013-14, □) vs 2RBC historical group (n=186, 2010-12, ■)



- **Allo-HSCT:** mean RBC transfused per hosp stay: 5.0 ± 5.9 (1 RBC) vs 7.7 ± 6.2 (1 RBC); mean RBC/stay $\Delta: 2.65$ (95% CI, - 4.7 to - 0.6; $p = 0.01$).
- Hb trigger: **8 g/dL** (vs 7 g/dL in Berger 2011: - 25 % use in the 1 U group).
- No influence on survival

CRIGHTON GL ET AL. A THERAPEUTIC-ONLY VERSUS PROPHYLACTIC PLATELET TRANSFUSION STRATEGY FOR PREVENTING BLEEDING IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL DISORDERS AFTER MYELOSUPPRESSIVE CHEMOTHERAPY OR STEM CELL TRANSPLANTATION.
COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2015, ISSUE 9.

- ➔ Therapeutic-only vs prophylactic platelet transfusion policy: associated with increased risk of bleeding (Low- to moderate-grade evidence).
- ➔ Insufficient evidence to determine any difference in mortality rates.
- ➔ No evidence of any difference in adverse events between both policies.
- ➔ Therapeutic-only platelet transfusion policy associated with a clear reduction in the number of platelet components administered.

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial



M Irem Baharoglu*, Charlotte Cordonnier*, Rustam Al-Shahi Salman*, Koen de Gans, Maria M Koopman, Anneke Brand, Charles B Majoe, Ludo F Beenen, Henk A Marquering, Marinus Vermeulen, Paul J Nederkoorn, Rob J de Haan, Yvo B Roos, for the PATCH Investigators†

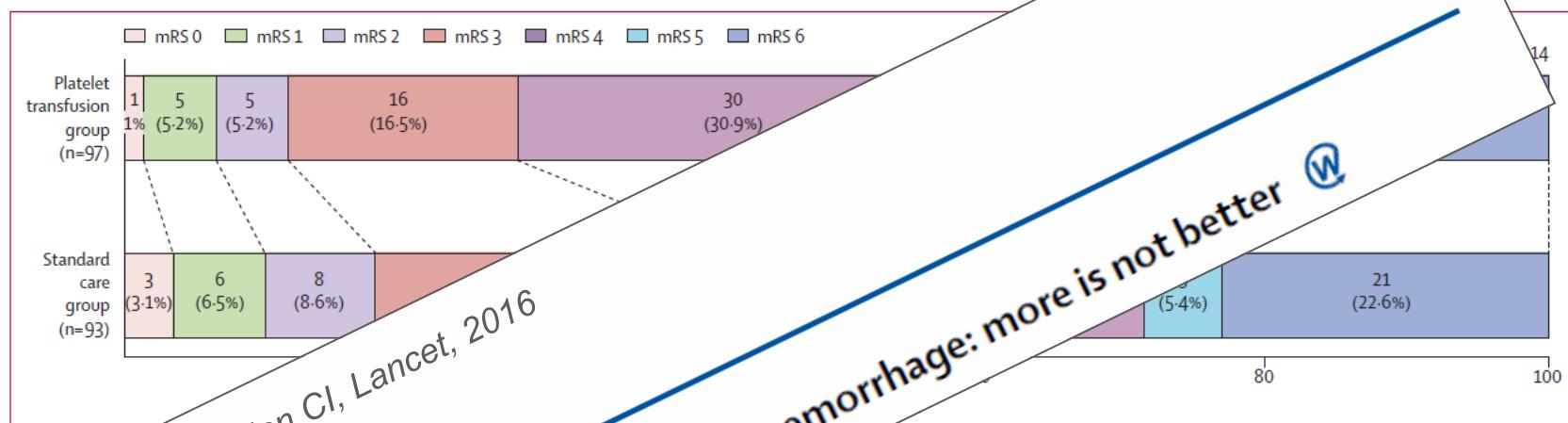
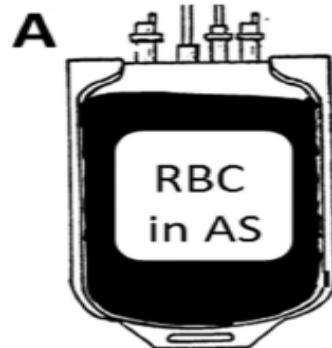


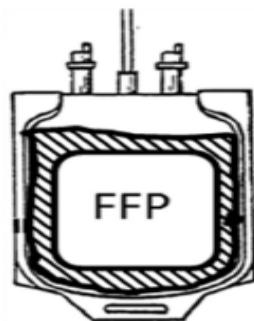
Figure 2: Distribution of modified Rankin Scale (mRS) scores at 3 months. mRS=modified Rankin Scale.

- 190 patients were included in the analysis
- 97 patients were randomly assigned to platelet transfusion and 93 to standard care
- The odds ratio for death or dependence at 3 months were higher in the platelet transfusion group than in the standard care group (adjusted common odds ratio 2.05, 95% CI 1.18–3.56; $p=0.0114$).

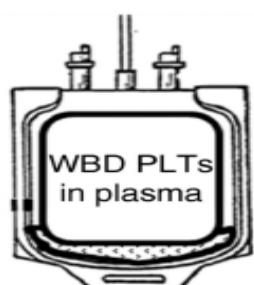
RATIOS PFC:CP:CGR DANS LE CHOC HÉMORRAGIQUE POST-TRAUMATIQUE (JR HESS ET AL 2015)



180 mL RBC
10 mL anticoagulant
35 mL plasma
100 mL AS



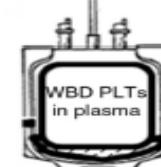
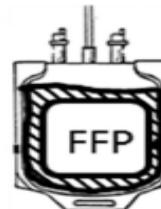
200 mL plasma
50 mL anticoagulant



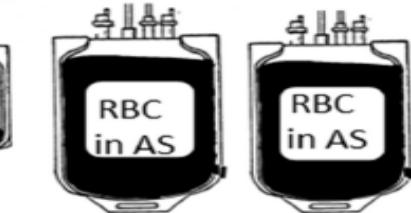
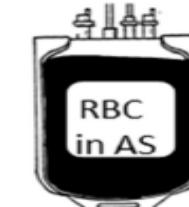
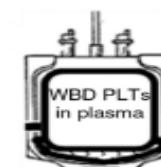
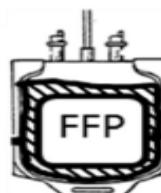
55+ billion PLTs
10 ml anticoagulant
40 mL plasma

B

1:1:1



65% plasma, 90K PLTs, Hct 29%
(INR 1.31, PTT 42, circ PLTs 63K)



1:1:2

52% plasma, 60K PLTs, Hct 38%
(INR 1.55, PTT 50, circ PLTs 42K)

Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma

The PROPPR Randomized Clinical Trial

John B. Holcomb, MD; Barbara C. Tilley, PhD; Sarah Baraniuk, PhD; Erin E. F. Deborah J. del Junco, PhD; Karen I. Brasel, MD, MPH; Fileen M. Bulger, Bryan A. Cotton, MD, MPH; T. Sandro Rizoli, MD, PhD; Bryce Jeannie L. Callum, MD; John L. Gail D. Pearson, MD, ScD; Brian

M. Podbielski, RN;
David Cohen, MD.

Figure 2. Kaplan-Meier Failure C

TRANSFUSION Volume 55, June 2015

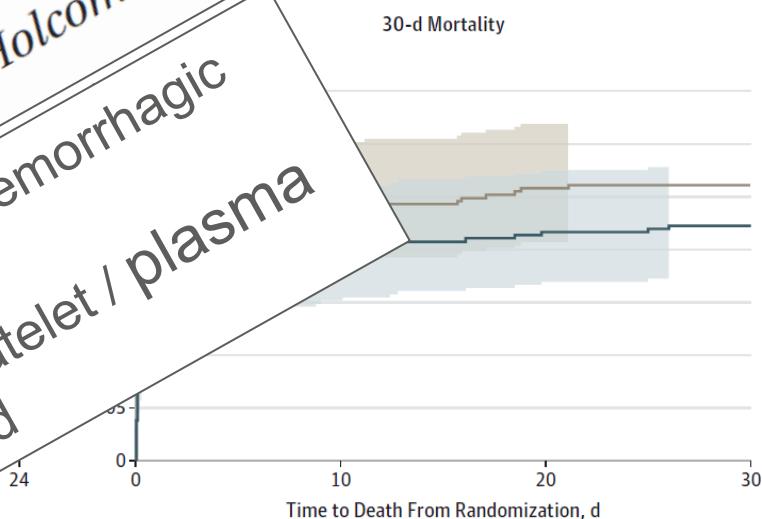
Resuscitating PROPPR¹

John R. Hess¹ and John B. Holcomb²

Massive transfusion for hemorrhagic shock:
- Adequate RBC / platelet / plasma ratio = whole blood

No. at risk
1:1:2 342 322 304
1:1:1 338 327 318

The colored areas indicate 95% Hall-Wellner bands, which were calculated using the Hall-Wellner method. The Hall-Wellner bands extend to the last event (death) in each group. For 24-hour mortality, the Cox proportional hazards regression model, adjusted for site as a random effect, produced a hazard ratio (HR) of 0.72 (95% CI, 0.49-1.07). There were no patients lost to follow-up



during the first 24 hours from randomization. For 30-day mortality, the Cox proportional hazards regression model, adjusted for site as a random effect, produced an HR of 0.83 (95% CI, 0.61-1.12). Between 24 hours and 30 days, 4 patients were lost to follow-up and were censored when they withdrew consent or were last known to be alive (3 in the 1:1:1 group and 1 in the 1:1:2 group).

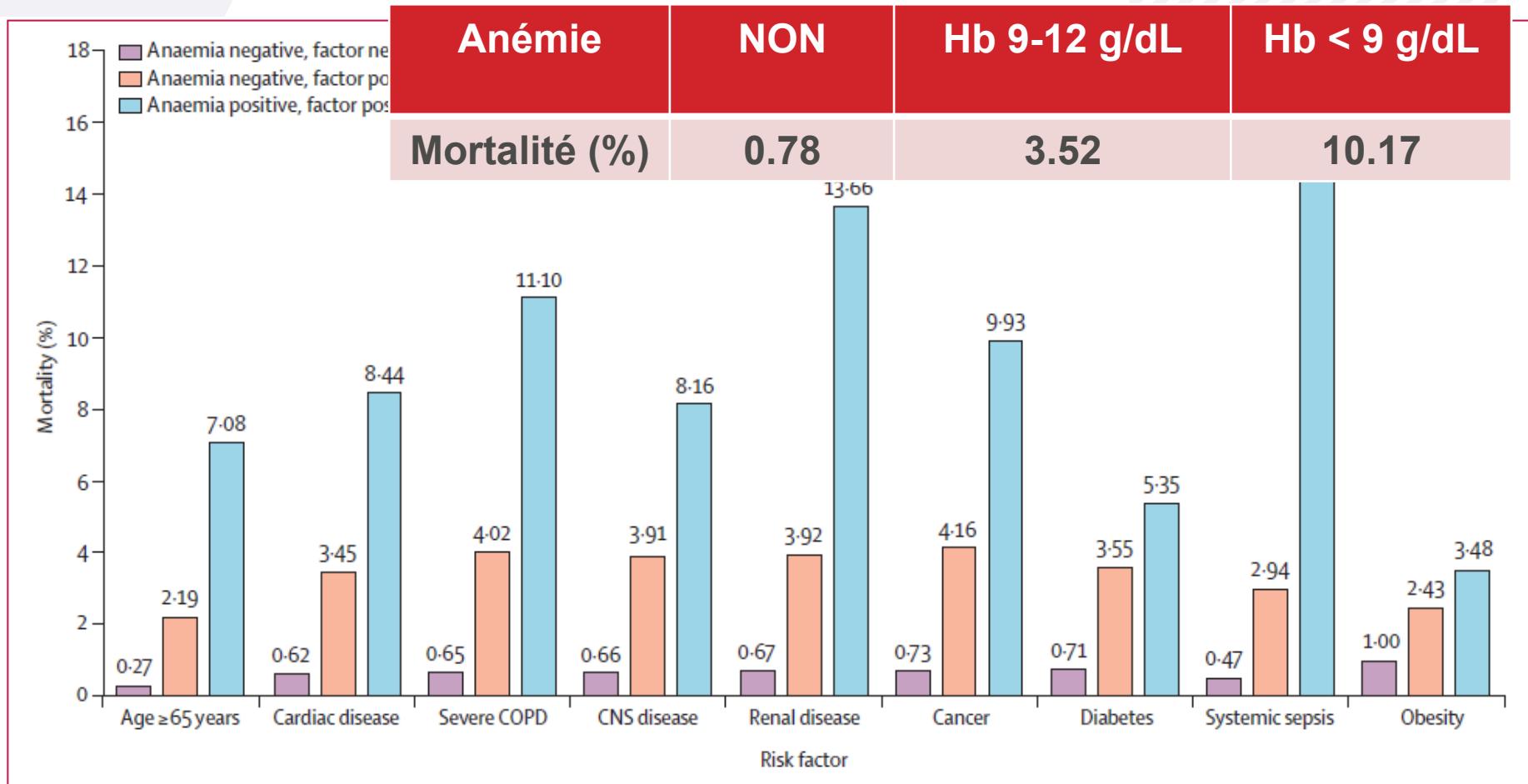


Chez les patients en chirurgie non-cardiaque, une anémie pré-opératoire, même modérée, est-elle associée à une mortalité et une morbidité post-opératoires plus élevées ?

- 1.Oui**
- 2.Non**

BASES SCIENTIFIQUES TOLÉRANCE DE L'ANÉMIE

Mortalité postopératoire à 30 j en chirurgie non-cardiaque, en fonction de anémie & facteurs de risque. K Musallam 2011- 227 425 patients (2008)



SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS IRON THERAPY IN REDUCING REQUIREMENT FOR ALLOGENEIC BLOOD TRANSFUSION (E LITTON 2013)

- ➔ Meta-analysis of 72 randomised clinical trials (10,605 pts)
- ➔ IV iron associated with
 - Increase in Hb concentration** (6.5 g/L, 95% CI 5.1-7.9 g/L)
 - Reduced risk of requirements for RBC transfusion** (RR 0.74, 95% CI 0.62 - 0.88), especially when IV iron used with erythroid stimulating agents or in patients with a lower baseline plasma ferritin concentration.
 - Significant increase in risk of infection** (RR 1.33, 95% CI 1.10 - 1.64) compared with oral or no iron supplement.



Chez les patients en chirurgie orthopédique (eg PTH), l'administration pré-op d'EPO permet-elle de réduire le nombre de CGR transfusés?

- 1.Oui**
- 2.Non**

TECHNIQUES ALTERNATIVES: EFFICACITÉ, COÛTS

Patient Blood Management in Elective Total Hip- and Knee-replacement Surgery, C So-Osman 2014 – Principaux résultats (2 442 patients évalués)

	Avec EPO (n=339)	Sans EPO (n=344)	Δ
N CGR/patient	0,50	0,71	- 29 % ($P = 0.15$)
Patients transfusés	16%	26 %	- 50 % ($P < 0.001$)
Coût par patient	5 615 €	4 829 €	+ 785 €

Récupération autologue + 537 € / patient	Avec EPO (n=214)	Sans EPO (n=206)	Δ
N CGR/patient	0,65	0,76	- 8 %
Patients transfusés	19%	29 %	- 34 % ($P < 0.001$)

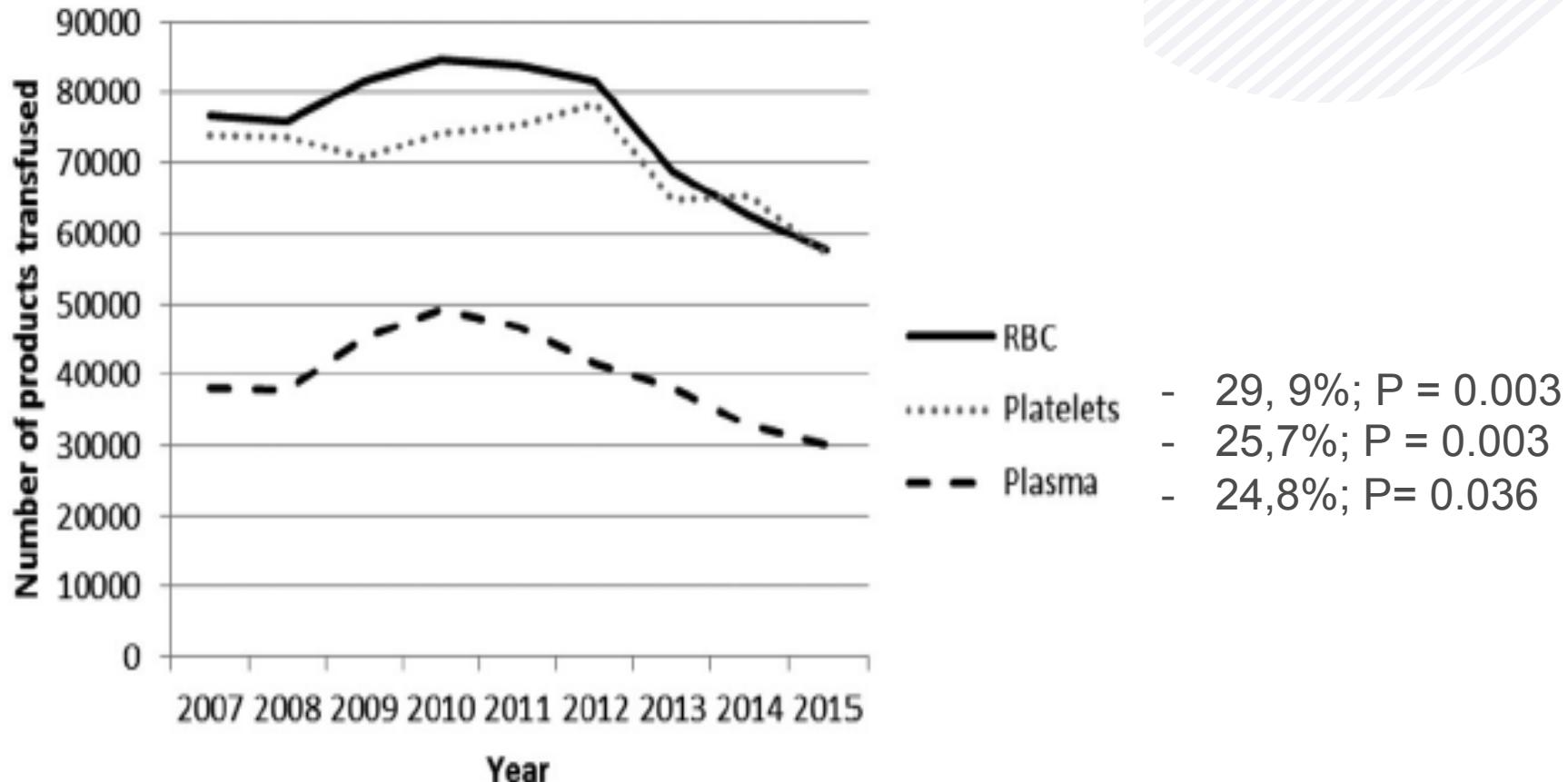
GSP EN FRANCE: HAS-ANSM

Recommandations nationales de bonne pratique pour la transfusion de CGR en anesthésie et en réanimation: techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et indications

- ➔ **Fer** recommandé uniquement en présence d'une carence martiale
- ➔ **EPO** recommandée en pré-op de chirurgie orthopédique hémorragique, patients modérément anémiques (eg Hb 10 -13 g/dL), et pertes sanguines attendues modérées (900-1 800 mL).
- ➔ **Récupération de sang peropératoire**, meilleures indications: chirurgie cardiaque et vasculaire
- ➔ **Récupération de sang post-opératoire**, meilleures indications: arthroplastie prothétique de genou, récupération des hémotorax
- ➔ **Acide tranexamique recommandé**
 - dans le cadre péri-op en chirurgie hémorragique (en l'absence de CI)
 - dans les 3 premières h de prise en charge d'un polytraumatisme (1 g IV lente de 10 min suivie de 1 g sur 8 h)

EFFETS DES PROGRAMMES DE GSP

Programme GSP USA : évolution des volumes de PSL transfusés après programme PBM (7 CH, Pittsburgh, 2007-2015) – N Verdecchia 2016



Evolutions par services?

Données insuffisantes pour déterminer transfusions (in)appropriées

EFFETS DES PROGRAMMES DE GSP

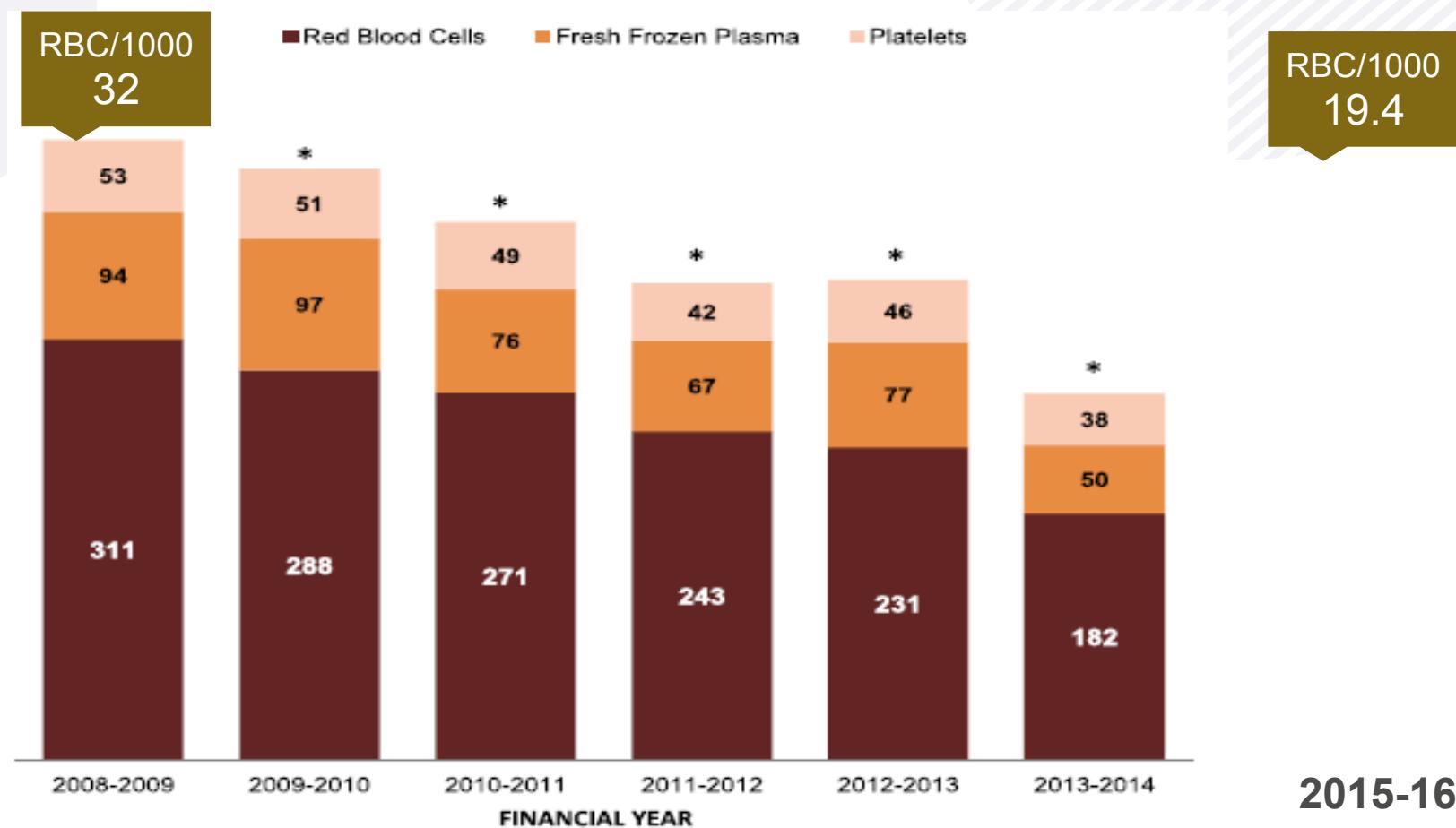
Allemagne : évaluation prospective en chirurgie (4 CHU, Frankfurt, Kiel, Muenster, Bonn) P Meybohm 2016

	Pré-GSP (12 mois)	3 mois	GSP (12-21 mois)	Δ
Patients	54 513		75 206	
Morbi-mortalité (à l'hôpital) *	6,53 %		6,34 %	Non-infériorité (P < 0.001).
Insuff rénale aig	2,39%		1,67%;	P < 0.001
Pts tsfusés CGR	17,2%		15,2%	- 13 % P < 0.001
CGR / patient	1,21 ± 0,05		1,00 ± 0,05	- 17%, P < 0.001
Prév anémie pré-chir	34,3 %		36,2 %	P < 0.001
Prév anémie sortie	70,5 %		72 %	P < 0.001

- Composite binaire ≥ 2 diagnostics: mortalité, infarctus du myocarde, AVC ischémique, Insuff rénale aigue, pneumonie, sepsis

EFFETS DES PROGRAMMES DE GSP

Programme GSP Australie Ouest : Transfusion de PSL par 1 000 sorties (5 CH) - M F. Leahy 2017



* p-value < 0.05, indicating the mean units transfused per 1000 discharges decreased significantly when compared to the reference year (2008-2009).

EFFETS DES PROGRAMMES DE GSP

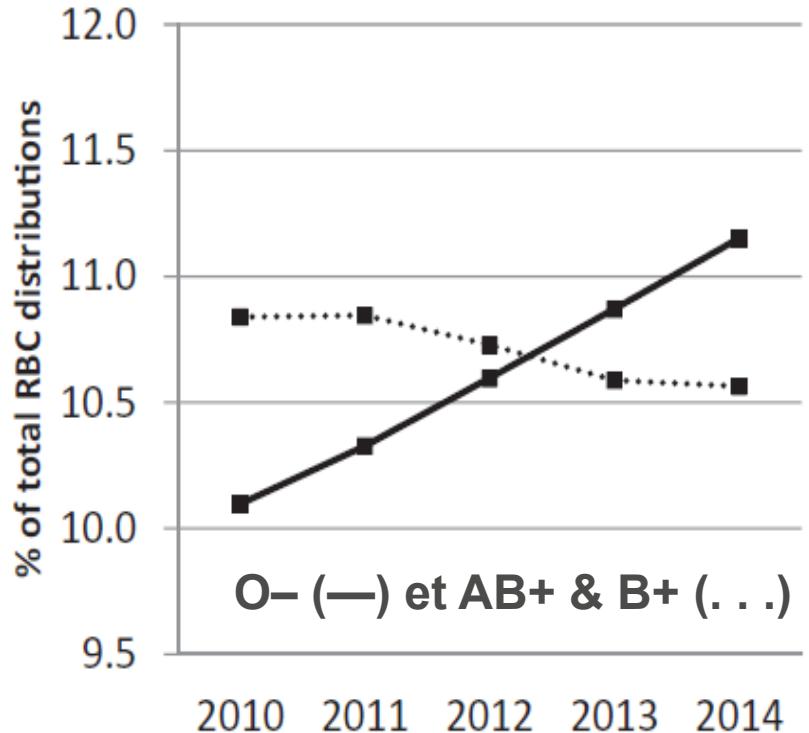
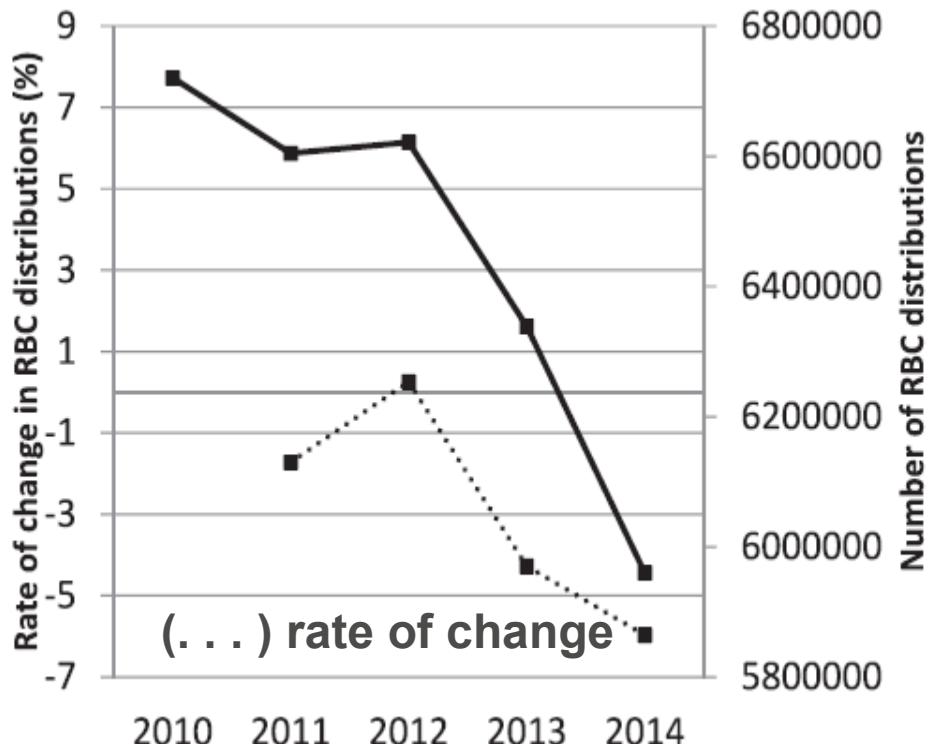
**Programme GSP Australie Ouest : Transfusion de PSL par 1 000 sorties
(5 CH) - M F. Leahy 2017**

	Pre (2008-9)	Post (2013-')	
Mean pre-Tx Hb (g/dL)	7.9	7.3	P<0.001
% 1 RBC Tx	33.3	63.7	P<0.001
% elect surg pts anemic	20.8	14.4	P = 0.001
In-hospit mortality (adj)	Ref	0.72 (0.67-0.77)	P<0.001
Hospit length of stay	Ref	0.85 (0.84-0.87)	P<0.001
28-d emerg readmissions	11.4 %	12.4 %	P = 0.001

Estimated cost savings (BC aquisition): 18 M US \$ (?)

PROGRAMMES DE GSP: IMPACT SUR L'APPROVISIONNEMENT EN PSL?

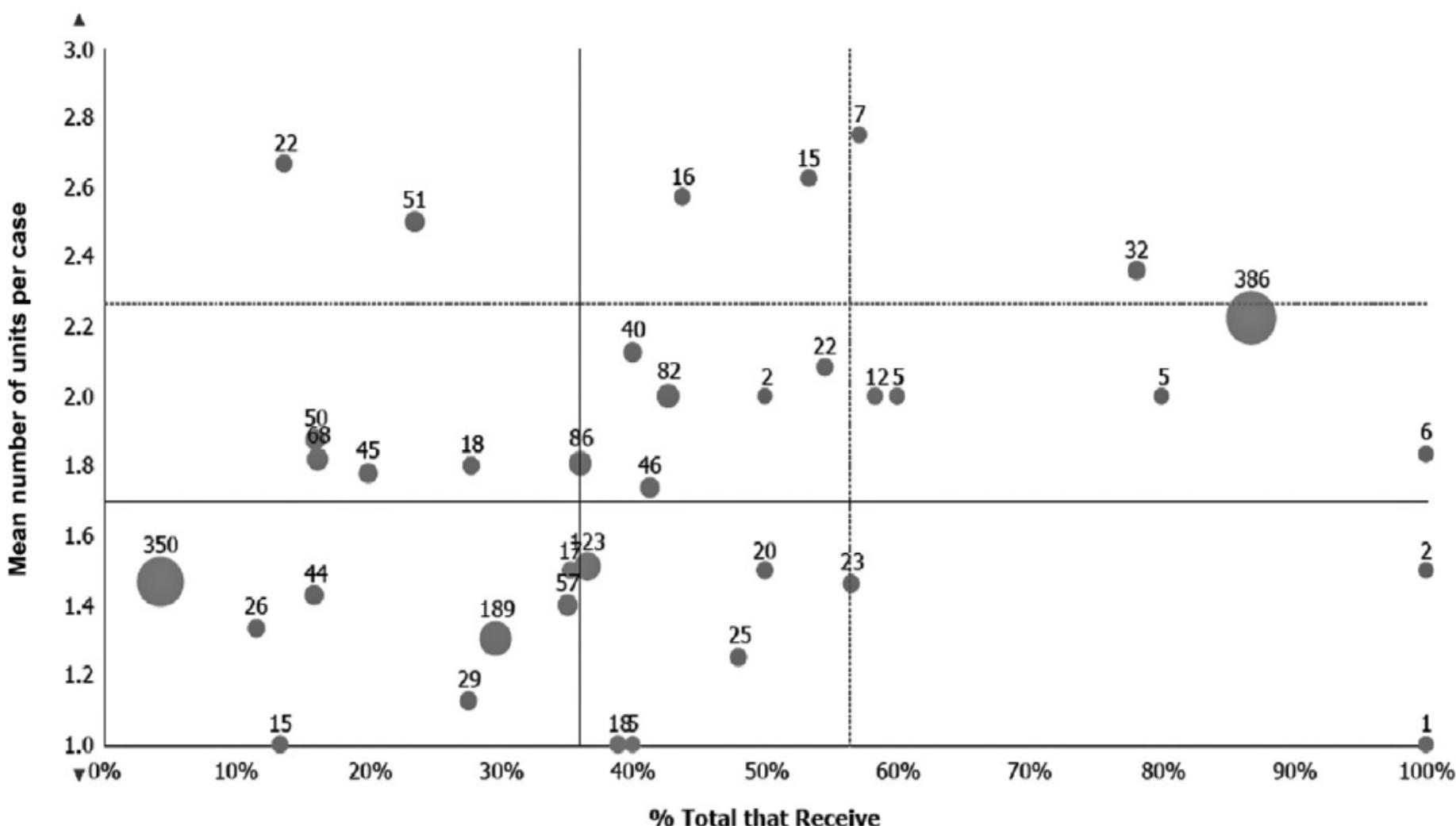
Evolutions des distributions de CGR dans l'ère de la GSP (2010-14)- M
Yazer (BEST) 2016- Impact quantitatif et qualitatif?



Pays (ETS - CGR/1000 h 2014)-
US (7), UK (2-30,1-35,7), CA (2-29,7-29,9), AU (1-29,9), IL (1-29,8), IE (1-26,7)

EVALUATION COMPARATIVE DE L'UTILISATION DE PSL (BENCHMARKING)

Utilisation de CGR par chirurgien, PTH (M Yazer 2012)



AUDIT DES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES ET GSP: IDENTIFIER SOUS / SUR-TRANSFUSIONS

→ **Audits de l'utilisation des PSL** (Angleterre, NHSBT 2002-11; M Murphy et al 2015). Utilisation inappropriée

CGR: 19-48 % patients, 15-20 % CGR

PFC: 43-48 % transfusions

CP (hématologie): 27 % transfusions

→ **Audit de 498 CGR transfusés dans 10 CH** (Ontario 2015, Guide AABB; J Spradbow et al 2016)

30 CGR + 10 + ...(Δ % CGR appropriés bloc n-1 vs n < 3 %)

Transfusion de 78 % CGR classée appropriée (32-100 % selon CH)

Pas de sous-transfusion injustifiée identifiée ($Hb < 6 \text{ g/dL}$)

Pas de métrique simple pour identifier transfusions (in-)appropriées

→ **Nécessité d'audits pour identifier utilisations inappropriées**

DÉVELOPPER LA GSP: RÔLES RESPECTIFS

Formation
multidisciplinaire

Hôpital: prescription – EFS: conseil transfusionnel

Patients

Recherche:
renforcer
l'évidence

Vigilances
- Hémo-GSP vgce
- Audit pratiques
- Benchmarking

REMERCIEMENTS

➔ Aux membres du groupe PaBloE

Mike Murphy, Kate Pendry, John Grant-Casey (UK); Paola Manzini, Giancarlo Liumbruno (IT),; Agneta Wikman (SE), Dania Fischer, Patrick Meybohm, Kai Zacharowski; Christof Geisen, Markus Mueller, Erhard Seifried (DE), Denise Borg-Aquilina, Stefan Laspina(MT); Mie T Bruun, J Georgsen (DK); Lizzy van Pampus, Marian vanKraaij (NL); Kari Aranko (EBA),

➔ A de nombreux collègues en France

Pierre Tiberghien, Sylvie Gross, Anne-Marie Fillet, Anne François, Patrick Fabrigli, Isabelle Desbois, Jacques Chiaroni, Francis Roubinet, Jean-Michel Boiron, Jean-Yves Py, Christian Gachet, Catherine H umbrecht, Daniel Kientz, Géraldine Bourreille, Claire Huault, Manon Caillon, Priscilla Géran...

Raoul Herbrecht, Jean-Christophe Rigal, Sylvie Schlanger, Charlys Legras, Arlette Delbosc, Raphael Capian, Imad Sandid...

Et à Jean-François Hardy (CA)

Merci pour votre attention et vos questions

➡ Contact

Gilles Folléa

- e-mail : gilles.follea@efs.sante.fr
- Tél. : 06 33 20 20 21



efs.sante.fr