

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

betreut im
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Wolf O. Bechstein

**„Patient Blood Management“ verbessert
das Überleben in der onkologischen Chirurgie
(Patient Blood Management improves
outcome in oncologic surgery)**

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

vorgelegt von
Vivienne Keding

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2018

Dekan/in:	Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent/in:	Prof. Dr. Andreas A. Schnitzbauer
Korreferent/in:	Prof. Dr. Dr. Kai-Dieter Zacharowski
Tag der mündlichen Prüfung:	02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
2. Summary	7
3. Übergreifende Zusammenfassung	9
3.1. Einleitung	9
3.2. Darstellung der Publikation	10
3.3. Diskussion der Gesamtheit der Ergebnisse	12
3.4 Bedeutung zur Beantwortung der Fragestellung	14
4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte	16
5. Zur Veröffentlichung angenommenes Manuskript	17
6. Darstellung des eigenen Anteils	24
7. Literaturverzeichnis	25
8. Lebenslauf	30
9. Anhang	31
9.1. Tabelle 1: Dindo-Clavien-Klassifikation	31
10. Schriftliche Erklärung	32

1. Zusammenfassung

Bluttransfusionen ermöglichen es jährlich tausenden von Menschen das Leben zu retten. Allerdings bringt ein unreflektierter Einsatz auch zahlreiche Nachteile mit sich¹⁻⁴. Patient Blood Management (PBM) beschäftigt sich damit, das optimale Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser Maßnahme auszuschöpfen.

Das Programm verfolgt einen multimodalen Ansatz zur Reduktion von Transfusionen. Es zielt darauf ab präoperative Anämie zu erfassen und, wenn möglich, zu therapieren, iatrogenen Blutverlust zu reduzieren und die Anämietoleranz des Körpers maximal auszunutzen. Diese Maßnahmen wurden durch Schulungsprogramme und die Bereitstellung von Informationsmaterial begleitet, um die Sensibilität und das Wissen zu diesem Thema zu vergrößern.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Einflüssen der Einführung von PBM auf die Mortalität und Morbidität von Malignompatienten in der Viszeralchirurgie. Die retrospektive Analyse war darauf ausgerichtet, einen Unterschied von 10 % im Zweijahresüberleben vor und nach Einführung festzustellen. Hierfür wurden die Daten von 836 Patienten ausgewertet, die sich über einen Zeitraum von vier Jahren einer onkologischen Operation in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main unterzogen haben. Davon befanden sich 389 vor und 447 nach der Einführung des Projekts in Behandlung.

Das Ziel der Untersuchung bestand darin, die Sicherheit und den Nutzen von PBM in dieser speziellen Patientengruppe näher zu untersuchen. Dazu wurden der primäre Endpunkt des Zweijahresüberlebens und die sekundären Endpunkte 30-Tages- und 90-Tagesüberleben, Prozentsatz an Patienten mit Anämie, Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) sowie das Auftreten von Komplikationen nach der Dindo-Clavien (Tabelle 1) Klassifikation festgelegt.

Die erhobenen Daten zeigen ein um 13,1 % ($p = < 0,001$) verbessertes Überleben nach zwei Jahren in den Vergleichsgruppen vor und nach Einführung des Patient Blood

Managements. Es haben 21,5 % ($p = < 0,001$) weniger Patienten Erythrozytenkonzentrate erhalten, zudem wurde die Gesamtsumme der transfundierten Konzentrate signifikant ($p = < 0,001$) reduziert.

Dabei kam es zu keinem vermehrten Auftreten von Komplikationen. Dies spricht dafür, dass die Einführung von PBM zur Verbesserung der Patientensicherheit beigetragen hat. Es hat sich gezeigt, dass Patienten ohne oder mit moderaten postoperativen Komplikationen (Dindo-Claven $< IIIb$) von den Veränderungen im besonderen Maße profitieren.

Eine flächendeckende Implementierung des Konzepts in den klinischen Alltag ist als sicher und empfehlenswert zu betrachten⁵⁻⁷. Neben den Patienten profitiert auch das ärztliche Personal, denn im Rahmen von strukturierten Fortbildungsveranstaltungen wird tiefergehendes Wissen vermittelt und klare Handlungsempfehlungen gegeben. Dies reduziert Unsicherheiten, erhöht die Sensibilität und verringert auf diesem Weg Fehler im Transfusionsmanagement. Des Weiteren ergeben sich ökonomische Vorteile⁸. Durch Schulungen, Anämiescreening und der Anschaffung neuer blutsparender Systeme entstehen zwar zunächst zusätzliche Kosten, allerdings stehen diese Einsparungen, durch einen geringeren EK-Verbrauch sowie geringeren Ausgaben durch eine Senkung der Morbidität, gegenüber⁹.

Es wäre von Interesse, in zukünftigen Untersuchungen die genauen Ursachen für den beobachteten Effekt im verbesserten Langzeitüberleben zu analysieren. Mit diesem Wissen kann eine optimale Nutzung der Einflussfaktoren gewährleistet werden. Zudem sollte es auf dieser Basis möglich werden, das Patientenkollektiv, das von einer Transfusion profitiert, genauer einzugrenzen.

2. Summary

Blood transfusions make it possible to save thousands of human lives every year. Their unthinking use, on the other hand, also involves numerous disadvantages¹⁻⁴. Patient Blood Management (PBM) is concerned with exploiting the optimal cost-benefit ratio of this measure.

The program follows a multimodal approach to reducing transfusions. It aims to detect preoperative anaemia and, if possible, to treat it, to reduce iatrogenic blood loss and use the anaemia tolerance of the body to the maximum. Training programs and the provision of information material, to increase the sensitivity and knowledge on this topic, accompanied these measures.

The present work deals with the effects of the introduction of PBM on the mortality and morbidity of cancer patients in visceral surgery. The retrospective analysis was designed to establish a 10 % difference in biennial survival before and after induction. For this purpose, the data of 836 patients were evaluated who have undergone an oncological operation in the Department of General and Visceral Surgery of the University Hospital Frankfurt over a period of four years. Of these, 389 were in treatment before and 447 after the project was launched.

The aim of the study was to further investigate the safety and benefit of PBM in this particular patient population. For this purpose, the primary endpoint of the two-year survival and the secondary endpoints 30-day and 90-day survival, percentage of patients with anaemia, number of transfused blood cell concentrates, as well as the occurrence of complications according to the Clavien-Dindo (Table 1) classification were determined.

The data collected show a 13.1 % improved survival at two years, in the control groups before and after the introduction of Patient Blood Management. In addition, 21.5 % fewer patients received erythrocyte concentrates (EC), and the sum of the transfused

concentrates was reduced significantly ($p = < 0.001$) likewise. There was no increased occurrence of complications. This suggests that the introduction of PBM has contributed to improving patient safety. It has been shown that patients without or with moderate postoperative complications (Clavien-Dindo < IIIb) benefit from the changes in particular.

A nationwide implementation of the concept in everyday clinical practice is considered safe and advisable⁵⁻⁷. In addition to the patients, the medical staff also benefits, as in the context of structured training events, in-depth knowledge is provided and clear recommendations for action are given. This reduces uncertainties, increases sensitivity, and thus reduces errors in transfusion management. Furthermore, there are economic advantages⁸. While training, anaemia screening and the acquisition of new blood-saving systems are initially associated with additional cost, these are offset by savings through lower EC consumption and reduced spending by reducing morbidity⁹.

It would be of interest to analyse in future studies the exact causes of the observed effect in improved long-term survival. With this knowledge, an optimal use of the influencing factors can be guaranteed. In addition, it should be possible on this basis to narrow down the patient collective that benefits from a transfusion.

3. Übergreifende Zusammenfassung

3.1. Einleitung

Am 01.06.2013 wurde am Universitätsklinikum Frankfurt am Main ein Patient Blood Management-Projekt (PBM) implementiert. Die Ziele dieses Programms umfassen die Optimierung präoperativer Anämie, die Förderung eines differenzierteren Umgangs im Einsatz von Blutkonserven und die Ausweitung fremdblutsparender Maßnahmen. Zu diesem Zweck wurden Patienten untersucht, die sich einer elektiven Operation mit einem Transfusionsrisiko von über 10 % unterziehen. Diese wurden bei Nachweis einer relevanten Anämie weiterführend versorgt. Auch wurde versucht mit Hilfe einer „Transfusionstrigger-Checkliste“¹⁰, die sich an den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer orientiert¹¹, eine strengere Transfusionsindikation zu fördern. Es sollte erreicht werden, dass Patienten ohne Risikofaktoren, wie in den Leitlinien empfohlen, erst bei einem Hämoglobinwert von unter 6 mg/dl transfundiert werden. Des Weiteren wurde der Fokus auf die Einsparung von Fremdblut gelegt. Es wird im besonderen Maße darauf geachtet, dass die physiologischen Rahmenbedingungen für eine optimale Gerinnung, wie Normothermie, Normokalzämie und ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt gegeben sind. Desweiteren wurde eine bettseitige Gerinnungsanalyse etabliert, um auch andere Gerinnungsstörungen, wie beispielsweise durch Medikamenteneinnahme, aufzudecken¹². Auch die Reduktion von iatrogenem Blutverlust spielt eine entscheidende Rolle. Dafür kamen autologe Blutrückgewinnungssysteme zum Einsatz¹³, die Frequenz und das abgenommene Volumen bei Blutabnahmen wurde reduziert und man führte Schlauchsysteme ein, die es ermöglichen, nach einer arteriellen Blutabnahme das im System befindliche Blut an den Patienten zurückzugeben¹⁰. Um das Projekt von einem theoretischen Konzept in die medizinische Praxis zu überführen, wurde ein multidisziplinäres Kompetenzteam, bestehend aus Anästhesisten, Chirurgen, Intensiv- und Transfusionsmedizinern gebildet. Dieses führte Schulungen zu Beginn des Projektes, nach drei, sechs und zwölf Monaten durch. Die Fortbildungsmaßnahmen hatten zum einen das Ziel, die praktische

Umsetzung zu verdeutlichen, zum anderen sollte erreicht werden, die Sensibilität der Mitarbeiter zu diesem Thema zu steigern ¹⁰.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Einflüssen dieser Intervention auf die Morbidität und Mortalität von Malignompatienten in der Viszeralchirurgie. Dabei stand die Detektion einer Veränderung im Überleben im Mittelpunkt der Analyse.

Der Beobachtungszeitraum und die Patientenzahl wurden mit der Zielsetzung gewählt, ein 10 % besseres Überleben nach zwei Jahren nachzuweisen. Es wurde dabei auch erfasst, ab welchem Zeitpunkt sich die Mortalität beider Kollektive unterscheidet. Dies wurde mit Hilfe der sekundären Endpunkte 30- und 90-Tagesüberleben analysiert. Neben dem Überleben wurden auch die Veränderungen im EK-Verbrauch und im Transfusionsverhalten näher untersucht. Zudem wurde erfasst, wie sich der präoperative Hämoglobinwert in den zwei Gruppen unterschied. Durch Subgruppen-Analysen erwarteten wir, noch genauere Daten über die Auswirkung von PBM auf einzelne Patientenkohorten zu erhalten. Dabei wurden die Kollektive im Hinblick auf ihre Hauptdiagnosen, Nebendiagnosen und die Schwere der postoperativen Komplikation differenziert. Außerdem wurden mit Hilfe von COX-Regressionsanalysen unabhängige Risikofaktoren detektiert.

3.2. Darstellung der Publikation

Die Publikation fasst die Kernpunkte der retrospektiven „Single-Center“ Studie über die Auswirkungen von PBM auf Malignompatienten zusammen. Unsere Arbeitshypothese bestand darin, dass PBM das Gesamtüberleben nach zwei Jahren verbessert. Der primäre Endpunkt war das Zweijahresüberleben. Um ein 10 % verbessertes Überleben nachzuweisen, war nach der durchgeführten Fallzahlberechnung die Auswertung von mindestens 824 Patienten nötig (Power = 80 %, $p < 0.05$). Es wurden insgesamt die Daten von 836 Patienten erfasst, die sich in einem Zeitraum von vier Jahren einem onkologischen Eingriff unterzogen haben. Die erste Gruppe inkludiert 389 Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum

30.06.2013 in Behandlung befunden haben. Vom Stichtag der Implementierung, dem 01.07.2013 bis zum 30.07.2015 wurden weitere 447 Patienten eingeschlossen.

Die Gruppen unterschieden sich im Alter und in den Nebenerkrankungen. Um demographische Unterschiede innerhalb der Kohorten zu detektieren wurden ein gepaarter T-Test, ein Extraktionstest nach Fisher und eine Korrelationswertberechnung nach Pearson durchgeführt. Patienten, die nach den PBM Grundsätzen behandelt wurden, waren im Schnitt signifikant älter ($64,8 \pm 13,6$ vs. $66,9 \pm 12,4$ Jahre; $p = 0,019$), hatten mehr renale ($6,1\%$ vs. $10,3\%$; $p = 0,34$) und signifikant weniger gastrointestinale Vorerkrankungen ($45,8\%$ vs. $31,5\%$; $p < 0,001$). Die Anzahl der Patienten, die präoperativ einen normalen Hämoglobinwert aufwiesen, war in der post-PBM Gruppe signifikant höher ($35,7\%$ vs. $56,6\%$; $p < 0,001$). Zudem wurde die durchschnittliche Anzahl an Transfusionen pro Patient ($5,5 \pm 11,1$ vs. $3,0 \pm 6,9$; $p < 0,001$) und der Prozentsatz an transfundierten Patienten ($62,4\%$ vs. $40,9\%$; $p < 0,001$) ebenfalls signifikant reduziert. Dabei zeigte sich eine Verbesserung des Zweijahresüberlebens um $13,1\%$ ($67,0\%$ vs. $80,1\%$; $p = 0,001$). Um das Zweijahres-, 30-Tages- und 90-Tagesüberleben zwischen den zwei Gruppen zu vergleichen, wurde eine Kaplan-Meier-Schätzung genutzt. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Veränderungen im Überleben innerhalb dieser Zeiträume (nach 30 Tagen: $92,8\%$ vs. $91,9\%$; $p = 0,595$ und nach 90 Tagen: $85,7\%$ vs. $87,7\%$; $p = 0,444$). Als unabhängige Risikofaktoren zu versterben, wurden Alter (HR: 1,03, 95 % CI: 1,015 - 1,039 $p < 0,001$), gastrointestinale Nebenerkrankungen (HR: 2,07, 95 % CI: 1,56 - 2,73, $p = 0,002$), EK-Transfusion (HR: 3,53, 95 % CI: 2,55 - 4,87, $p < 0,001$) und eine Komplikation mit einem Schweregrad von $>IIIa$ (ausgenommen V) nach Dindo-Clavien (HR: 8,90, 95 % CI: 6,69 - 11,85, $p < 0,001$) detektiert. Diese Berechnungen erfolgten durch eine COX-Regression. Mit Hilfe dieser wurde ein normaler Hämoglobinwert vor Operationsbeginn (HR: 0,49, 95 % CI: 0,32 - 0,75, $p < 0,001$) als protektiver Faktor ermittelt. Eine ROC-Analyse ergab, dass die Gabe des ersten EKs mit der höchsten relativen Risikoerhöhung assoziiert ist. (AUC-ROC 0,729; Sensitivität 75 % / Spezifität 61 %). Die Transfusion weiterer Konserven führte nur zu einem moderaten zusätzlichen Anstieg.

Aus den gewonnenen Ergebnissen leitet sich ab, dass die präoperative Normalisierung der Hämoglobinwerte und ein restriktives Transfusionsregime mit einem verbesserten Zweijahresüberleben bei Patienten mit onkologischen Operationen assoziiert sind.

3.4. Diskussion der Gesamtheit der Ergebnisse

Nach der Auswertung der Daten ergibt sich in der Post-PBM Phase ein um 13 % verbessertes Überleben nach zwei Jahren. Dabei zeigte sich kein Überlebensvorteil im 30- und 90-Tagesüberleben. Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kollektive wird deutlich, dass ein Unterschied erst nach etwa 100 Tagen in Erscheinung tritt und mit der Zeit zuzunehmen scheint. Dies deutet darauf hin, dass der Unterschied nicht durch eine akute Reaktion des Organismus auf eine Transfusion bedingt ist, sondern dass es aufgrund der Intervention zu weiterführenden positiven Langzeitfolgen kommt. Diese könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass durch eine Vermeidung von präoperativer Anämie und einer Reduktion von Blutverlust, Anämie als unabhängiger Risikofaktor in seinen Auswirkungen begrenzt wird¹⁴⁻¹⁸. Zum anderen fallen mögliche immunmodulatorische Effekte¹⁹⁻²¹ durch Fremdblutgabe bei den 22 % der Patienten weg, die aufgrund des Programmes keine Transfusion erhalten haben. Welchen Einfluss die Reduktion der Menge der verabreichten EKs von durchschnittlich 5,5 auf 3,0 hat, bleibt unklar. Unsere Datenanalyse ergab, dass bereits die Gabe einer einzigen Blutkonserve als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität zu betrachten ist²²; die Transfusion weiterer Konserven allerdings nicht zu einer zusätzlichen signifikanten Risikoerhöhung führt. Es stellt sich die Frage, ob der restriktivere Umgang mit Blut für onkologische Patienten einen besonders hohen Nutzen besitzt, der sie von anderen Patientengruppen unterscheidet^{23,24}. Ob dies der Fall ist und wodurch dies bedingt ist, sollte Gegenstand weiterer prospektiver Studien sein.

Auch ist zu diskutieren, welche von der Einführung des PBM unabhängigen Faktoren unsere Beobachtungen beeinflussten. Möglicherweise haben Veränderungen in der Therapie dazu beigetragen. Diese könnten sowohl durch operative als auch durch chemotherapeutische Weiterentwicklungen bedingt sein²⁵⁻²⁹. Eine weitere

Einflussgröße wäre eine nicht erfasste Veränderung im Patientenkollektiv. Diese bestünde zum Beispiel darin, dass durch Verbesserungen in der Früherkennung Operationen bereits in einem früheren Tumorstadium durchgeführt würden^{30,31}.

In einer Subgruppenanalyse, die Patienten mit milden (Dindo-Clavien <IIIb) und schweren Komplikationen (Dindo-Clavien >IIIa) gegenüberstellte, zeigte sich, dass Patienten mit gravierenden Komplikationen nicht von den Interventionen des PBM profitieren. In diesem Kollektiv scheint aufgrund der schweren Grunderkrankung eine Transfusion nahezu unumgänglich (94 % der Patienten wurden transfundiert). Sobald eine schwere Komplikation eintritt sinkt das erwartete Zweijahresüberleben drastisch^{32,33}. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe wurde durch PBM nicht signifikant verändert (vorher: 37,0 % vs. nachher: 27,1 %; $p = 0,850$). Auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer Komplikationen wurde durch PBM nicht verändert. In einer weiteren Subgruppenanalyse, die Patienten anhand ihrer Diagnosen differenzierte, zeigte sich eine Überlegenheit von PBM in fast allen Gruppen.

Festzuhalten ist, dass mehrere Faktoren gefunden wurden, die sich als unabhängige Einflussgröße auf das Zweijahresüberleben herausstellten. Dazu zählt das Alter des Patienten, das Vorhandensein gastrointestinaler Nebenerkrankungen, ein normaler Hämoglobinwert vor Operationsbeginn und die Anzahl der transfundierten EKs.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns müssen die erhobenen Daten kritisch betrachtet werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch ungenaue oder fehlerhafte Datenerfassung die Datenbasis eine gewisse Unschärfe aufweist. Zudem besteht das Problem, dass nicht berücksichtigte Veränderungen, die unabhängig des Programmes, über die Zeit eingetreten sind, die Ergebnisse mit beeinflussen. Daher ist es uns nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen der Intervention und dem verbesserten Überleben der Patienten nachzuweisen. Des Weiteren stammen die Daten alle aus einer Abteilung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Dies macht eine Übertragung auf andere Krankenhäuser und Abteilungen nicht uneingeschränkt möglich, da sich das Patientenkollektiv und die organisatorischen

Strukturen zum Teil stark unterscheiden. Auch ist es nur eingeschränkt überprüfbar, inwieweit die neu eingeführten Richtlinien tatsächlich Anwendung gefunden haben und wie sich der Erfolg der Implementierung über die Zeit verändert hat.

All dies sind Schwächen und mögliche Fehlerquellen, die in die Interpretation der Daten mit einfließen müssen. Dennoch ist in den erhobenen Resultaten ein klarer Trend zu erkennen, der die Überlegenheit einer Versorgung nach PBM-Standards unterstreicht. Außerdem ist es aufgrund der hohen Fallzahl mit dem gewählten Studientyp möglich zu zeigen, dass PBM in seiner Gesamtheit einen wichtigen Pfeiler zur Verbesserung von Patientensicherheit und Langzeitüberleben darstellt.

3.5. Bedeutung zur Beantwortung der Fragestellung

Die erhobenen Daten unterstreichen die bereits in der Arbeit von Meybohm et al. gezeigten Vorteile eines strukturierten Patientenblut-Managements auch für onkologische Patienten³⁴. Diese Patientengruppe, die in vielen medizinischen Aspekten eine Sonderstellung einnimmt, scheint im Besonderen von Einsparungen in der Fremdblutgabe zu profitieren³⁵. Es ist zu empfehlen, ähnliche Konzepte in allen deutschen Krankenhäusern einzuführen, da sie zu einer Erhöhung der Patientensicherheit und zur Schonung der begrenzten Ressource Blut beitragen³⁶. Auch aus ökonomischer Sicht ist das Projekt von Interesse, da es durch die Reduktion von Transfusionen ein relevantes Einsparpotential bietet. Die zusätzlichen Kosten, die zunächst durch die Projekteinführung und durch die durchgeführten Interventionen, wie die Anämie-„Screening“-Untersuchungen anfallen, werden auf längere Sicht von den Einsparungen übertroffen³⁷⁻³⁹. Auch gibt es Hinweise darauf, dass durch die Senkung der Morbidität und Mortalität Folgekosten reduziert werden können⁸. Dies geschieht unter anderem durch eine Verkürzung der Liegezeit auf der Intensivstation⁶. Um eine flächendeckende Implementierung zu realisieren, könnte Schulungs- und Informationsmaterial genutzt werden, das unter anderem durch die Society of Advanced Blood Management (SABM) zur Verfügung gestellt wird. Weiterhin gibt es bereits diverse wissenschaftliche Ansätze, wie PBM in den klinischen Alltag überführt werden kann⁴⁰⁻⁴³.

Auch wenn die vorliegende Arbeit nicht dazu in der Lage ist abschließend zu klären, welche Ursachen dem verbesserten Überleben zugrunde liegen, so ist eine erhöhte Sensibilität für die Risiken von Anämie und Transfusionen sicher ein wichtiger Aspekt. Sobald ein Bewusstsein für mögliche Gefahren einer Transfusion vorhanden ist, kann ein differenzierter Umgang erfolgen. Dieses kritische Abwägen zwischen Nutzen und Risiko erhöht die Patientensicherheit und senkt die Mortalität⁴⁴. Es ist zu bedenken, dass PBM keine neuen Transfusionsgrenzwerte eingeführt hat. Die zur Anwendung kommenden Werte wurden bereits 2009 in den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer festgehalten. Dennoch wurde in der klinischen Praxis zuvor mehr Gewicht auf physiologische Transfusionstrigger und Erfahrungswerte gelegt.

Die erhobenen Zahlen geben einen Einblick und vermitteln ein Gefühl für das Potential, das in derartigen Programmen steckt. Mit dem aktuellen Wissen sollte es unsere Pflicht sein, den Einsatz von Fremdblut weiter zu rationalisieren, um den maximalen Nutzen, bei gleichzeitig maximaler Sicherheit für jeden Patienten, gewährleisten zu können.

4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte

Keding, Vivienne; Zacharowski, Kai; Bechstein, Wolf O.; Meybohm, Patrick;
Schnitzbauer, Andreas A. (2018): Patient Blood Management improves outcome in
oncologic surgery, World journal of surgical oncology, Ausgabe 16, S. 159 - 165

RESEARCH

Open Access



Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery

Vivienne Keding¹, Kai Zacharowski², Wolf O. Bechstein¹, Patrick Meybohm^{2†} and Andreas A. Schnitzbauer^{1*†}

Abstract

Background: Patient Blood Management (PBM) is a systematic quality improving clinical model to reduce anemia and avoid transfusions in all kinds of clinical settings. Here, we investigated the potential of PBM in oncologic surgery and hypothesized that PBM improves 2-year overall survival (OS).

Methods: Retrospective analysis of patients 2 years before and after PBM implementation. The primary endpoint was OS at 2 years after surgery. We identified a sample size of 824 to detect a 10% improvement in survival in the PBM group.

Results: The analysis comprised of 836 patients that underwent oncologic surgery, 389 before and 447 after PBM, was implemented. Patients in the PBM+ presented significantly more frequent with normal hemoglobin values before surgery than PBM- (56.6 vs. 35.7%; $p < 0.001$). The number of transfusions was significantly reduced from 5.5 ± 11.1 to 3.0 ± 6.9 units/patient ($p < 0.001$); moreover, the percentage of patients being transfused during the clinic stay was significantly reduced from 62.4 to 40.9% ($p < 0.001$). Two-year OS was significantly better in the PBM+ and increased from 67.0 to 80.1% ($p = 0.001$). A normal hemoglobin value (> 12 g/dl in female and > 13 g/dl in male) before surgery (HR 0.43, 95% CI 0.29–0.65, $p < 0.001$) was the only independent predictive factor positively affecting survival.

Conclusions: PBM is a quality improvement tool that is associated with better mid-term surgical oncologic outcome. The root cause for improvement is the increase of patients entering surgery with normal hemoglobin values.

Keywords: Patient Blood Management, Oncologic surgery, Transfusion

Background

The discussion of whether a liberal or restrictive transfusion regimen adversely or positively affects the patient outcome is long lasting in medicine. In 1999, Hébert et al. published one of the first randomized controlled trials showing that a restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as a liberal transfusion strategy in critically ill patients [1]. Other authors confirmed these findings for different indications, e.g., septic shock and large cohorts detected the application of already 1 unit of blood as an independent risk factor for increased morbidity and mortality [2, 3]. Recently, a large national initiative was launched in Germany: the so-called Patient Blood

Management project to increase patient safety. In a first prospective analysis in surgical patients, it was shown that more careful handling of red blood cells with adjusted and strict triggers for transfusion did not increase morbidity and mortality. Moreover, an algorithmic approach to minimize anemia before surgery in patients scheduled for elective surgery was established. All these measures together led to a significant reduction in the application of blood products, resulting in a relevant potential for economization [4–6]. Specifically, Meybohm et al. and other authors showed that the use of 1 unit of blood during general surgical procedures already led to an increase in morbidity and mortality of patients [7].

Besides the clinical and economic evidence of PBM, transfusions may also have immunologic effects that increase morbidity and mortality, e.g., an enhanced recurrence rate after tumor resection [8]. Dixon et al. named the RBC transfusion rate as a neglected potential quality parameter of outcome in oncologic surgery

* Correspondence: andreas.schnitzbauer@kgu.de

†Patrick Meybohm and Andreas A. Schnitzbauer contributed equally to this work.

¹Clinic for General and Visceral Surgery, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

[9]. Nevertheless, there is no clinical evidence that a structured program of PBM may lead to an improved long-term outcome in oncologic surgery [10]. Therefore, we analyzed all patients undergoing elective surgery for oncologic indications. We hypothesized that there is a consistent improvement in 2 years overall survival of at least 10% after PBM implementation.

Methods

Patient selection, the period of evaluation and data-collection, endpoints

All consecutive inpatients (aged ≥ 18 years) undergoing abdominal oncologic surgery were included in the analysis, 24 months before and after implementation of PBM at University Hospital Frankfurt [4]. The cutoff date for the implementation of PBM was on July 1, 2013.

ICD-10- and OPS-codes had to refer to malignant disease. If a patient had multiple hospital admissions during the study period, only the first hospital stay was included to avoid overlap. Surgical procedures were classified according to the German surgery and procedure classification, based on the International Classification of Procedures in Medicine.

Data collected were age, gender, indications for resection (hepatobiliary, colorectal liver metastases, pancreatic, gastric, intestinal, esophagus, primary other and metastasis other), history of concomitant disease in accordance with ICD10 coding (cardiovascular I00-I99, pulmonary J00-J99, endocrine E00-E35, gastrointestinal K00-K93, renal N00-N29, hematologic D50-D90, malignant other C00-C97, infection A00-B99), hemoglobin prior to and post surgery, percentage of patients with a normal hemoglobin value prior to and post surgery, number of RBC units transfused until hospital discharge, percentage of patients receiving at least 1 RBC unit, the complication rate in accordance with the classification of Dindo and Clavien as well as 30-day, 90-day, and overall survival rates. The ethics review board (Ethikkommission des Fachbereichs Medizin) granted permission for analysis (number 218/17, dated July 17, 2017).

The primary endpoint was 2-year overall survival. Secondary endpoints were 30-day and 90-day survival, the percentage of patients with anemia, number of RBC units transfused, the percentage of patients with RBC transfusion, and complication rates following the classification of Dindo and Clavien [11].

Intervention—Patient Blood Management

Patient Blood Management is a clinical quality program. The implementation of a structured Patient Blood Management included six bundles. As a first bundle, dedicated project management with involvement of crucial PBM stakeholders was founded. Education included

undergraduate and post graduate teaching as well as the establishment of local standards and protocols. Moreover, bundle 2 consisted of specific diagnosis and treatment of anemia. Bundle 3 focused on management of coagulopathy during surgery. Bundles 4 and 5 mainly yielded at the reduction of diagnostic-associated blood loss and reduction of surgery associated blood loss. Finally, outcome measures were defined in bundle 6 including the endpoints targeted in this study. Exact information can be obtained in the English version of <https://www.patientbloodmanagement.de/en/pbm-bundles/> and was published by the group elsewhere [12]. The PBM program focused on preoperative optimization of hemoglobin levels, blood-sparing techniques, standardization of transfusion practice, and regular education sessions. Compliance with guideline-based transfusion triggers was supervised by electronic-based checklists, in which the indication of each RBC transfusion had to be documented in the patient's record.

In brief, if a patient has a hemoglobin value of < 12 (f) or < 13 (m) g/dl and the transfusion probability is $> 10\%$, iron status is measured. In case iron deficiency as the leading course for anemia was present, iron i.v. was supplemented. Intraoperative and postoperative thresholds for transfusion were adjusted to hemoglobin < 6 g/dl in the absence of other triggers like shock or dyspnea and 6 to 8 g/dl in case a patient has specific risk factors or signs for hypoxia. These bundles applied for the indication of every single transfused RBC. The exact algorithm is displayed in the Additional file 1: Figures S1 and S2.

Data management and statistical analysis

Data were extracted from the electronic patient charts. For survival data, the University Cancer Center database was used to identify patient follow-up and status. In case a patient was lost to follow up, the date of the last known and documented status was used. To estimate the power, sample size calculations for the validity of the findings were made based on 2-year overall survival data. We estimated that the average 2-year overall survival probability was 70% for all surgical oncologic procedures. Considering a 10% benefit in patients with PBM, a two-sided alpha-value of 0.05, and a beta-value of 0.20 reflecting the power of 80%, overall 824 patients were necessary for analysis.

Differences in demographics were detected using paired *t* tests, Fisher's exact test, and the Pearson χ^2 test. Demographic data are given as means with standard deviation or distribution in percentage between the groups. Kaplan-Meier-estimations were used to detect differences in 2-year, 30-day, and 90-day overall survival between the groups. Patients dying within 2 years after surgery were censored for death; patients lost to follow up were censored alive on the day of the last follow-up. Univariate and multivariate analysis were performed using COX regression analysis with stepwise backward

elimination. *P* values < 0.05 were defined as statistically significant. Data were analyzed with SPSS Version 23.0 (IBM, New York, USA).

Results

Patients and baseline demographics

Between July 1, 2011, and July 1, 2015, a total of 7041 cases were treated in the Clinic for Abdominal and Visceral Surgery at University Hospital Frankfurt. A total of 6662 surgeries were coded and performed. Of those, 836 patients were treated for malignant diagnosis and underwent oncological surgery with a curative approach. Of the 836 patients included, 389 were included in the pre-PBM cohort (PBM-) and 447 in the PBM cohort (PBM+). Indications are displayed in Table 1 and were equally distributed between groups.

Overall survival of patients

Mean overall follow-up was 43.6 ± 1.5 months in PBM- and 34.1 ± 0.8 months in PBM+ associated with significant differences in overall survival of 61.6 and 78.6% ($p < 0.001$).

Two-year overall survival was 73.9% in all patients, 66.8% in PBM-, and 80.1% in PBM+ ($p = 0.001$). In total, 129 patients died in PBM- and 89 patients in PBM+ within 2 years after surgery (Fig. 1). Notably, 30-day and 90-day mortality rates were not different between the investigated groups (92.8 vs. 91.9%; $p = 0.595$ and 85.7 vs. 87.7%; $p = 0.444$). Patients that were transfused had a significantly better 2-year overall survival (87.5 vs. 61.0%, $p < 0.001$). The trend was consistent in both the PBM-era (90.7 vs. 64.7%, $p < 0.001$) and in the non-PBM-era (81.6 vs. 58.2%, $p < 0.001$) (Fig. 2). However, there was a large transfusion sparing effect of more than 20% after the PBM program was introduced.

Secondary endpoints

There was a definite trend towards higher hemoglobin levels in the PBM+ group before surgery, which is an effect of the structured quality program. The number of patients with normal hemoglobin was significantly higher in PBM+ (56.6 vs. 35.7%, $p < 0.001$). The number of transfused RBCs/patient was significantly lower in the PBM+ group (5.5 ± 11.1 vs. 3.0 ± 6.9 ; $p < 0.001$), and the number

Table 1 Demographic data, indications, concomitant disease, pre-surgical anemia, and numbers of RBC transfusions

	Cumulative N = 836		PBM- N = 389		PBM+ N = 447		<i>p</i> value
Age (years)			64.8 ± 13.6		66.9 ± 12.4		0.019
Gender (m/f) (%)	508 (63.1%)	328 (39.2%)	216 (55.5%)	173 (44.5%)	292 (65.3%)	155 (34.6%)	0.004
Indication							
Hepatobiliary	212 (25.7%)		92 (23.7%)		120 (26.8%)		0.06
Pancreatic	80 (9.5%)		48 (12.3%)		32 (7.1%)		0.09
CRLM	273 (32.6%)		136 (35.0%)		137 (30.6%)		1.00
Upper GI	99 (11.8%)		54 (13.9%)		45 (10.0%)		0.42
Intestinal	112 (13.4%)		38 (9.8%)		74 (16.6%)		0.001
Primary other	22 (2.6%)		14 (3.6%)		8 (1.8%)		0.29
Metastases other	38 (4.5%)		7 (1.8%)		31 (6.8%)		< 0.001
Concomitant disease							
Cardiovascular	437 (52.6%)		212 (54.5%)		225 (51.0%)		0.229
Pulmonic	86 (10.1%)		48 (12.3%)		38 (8.3%)		0.068
Endocrine	232 (27.6%)		97 (25.1%)		135 (29.8%)		0.090
Gastrointestinal	319 (38.1%)		178 (45.8%)		141 (31.5%)		< 0.001
Renal	71 (8.4%)		24 (6.1%)		47 (10.3%)		0.034
Hematologic	50 (6.0%)		27 (7.2%)		23 (5.0%)		0.246
Infection	84 (10.3%)		38 (9.7%)		46 (10.7%)		0.802
Hemoglobin prior to surgery (g/dl)			11.9 ± 2.2		12.5 ± 1.9		< 0.001
Hemoglobin before surgery normal			139 (35.7%)		253 (56.6%)		< 0.001
RBCs transfused per patient			5.5 ± 11.1		3.0 ± 6.9		< 0.001
Patients receiving at least 1 RBC			242 (62.4%)		180 (40.9%)		< 0.001
Complications DC > 3a (major)	142 (16.9%)		70 (17.9%)		72 (16.0%)		0.463

PBM Patient Blood Management, CRLM colorectal liver metastases, GI gastrointestinal, RBC red blood cells, DC Dindo-Clavien

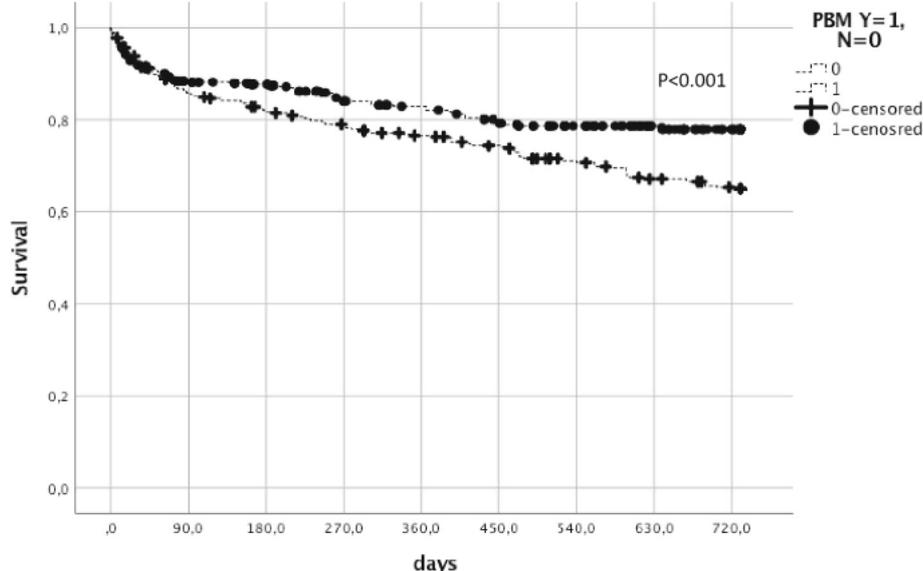


Fig. 1 Two-year overall survival comparing patients with and without Patient Blood Management

of transfused patients was also significantly lower (62.4 to 40.9%; $p < 0.001$). Complications (Dindo-Clavien>IIIa) were not different between the groups.

Age, gastrointestinal concomitant disease, normal hemoglobin before surgery, complications, and the number of transfused RBCs are independent predictors for 2-year overall survival

Univariate analysis identified 11 factors that were associated with outcome. Factors being significant were included in a multivariate analysis, which revealed

increasing age (HR 1.02, 95% CI 1.00–1.04, $p = 0.008$), the presence of gastrointestinal concomitant disease (HR 1.86, 95% CI 1.26–2.76, $p = 0.002$), the number of transfusions/patient (HR 1.03, 95% CI 1.00–1.05, $p = 0.023$), and the presence of major surgical complications (HR 7.52, 95% CI 4.50–12.57, $p < 0.001$) as independent risk factors for death; a normal hemoglobin value before surgery (HR 0.43, 95% CI 0.29–0.65, $p < 0.001$) was associated with improved overall survival (Table 2). A ROC analysis revealed an AUC-ROC of 0.595 for age and 0.729 for the number of transfused RBC units. For the number of units

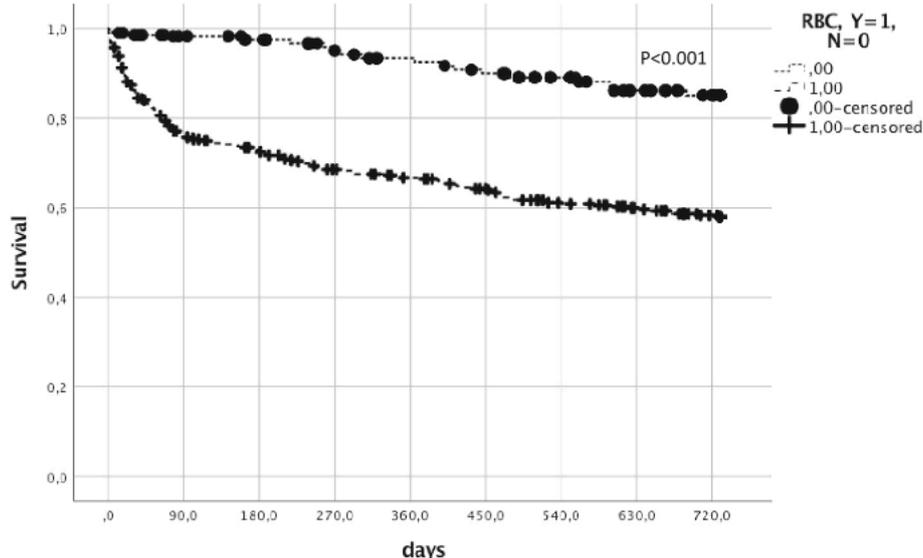


Fig. 2 Two-year overall survival comparing patients with and without transfusion. PBM Patient Blood Management, Y yes, N no, RBC red blood cells

Table 2 COX regression analysis of univariate and multivariate factors influencing 2-year overall survival

Parameter	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	HR	95% CI lower	95% CI upper	p value	HR	95% CI lower	95% CI upper	p value
Age (years)	1.03	1.015	1.039	< 0.001	1.02	1.00	1.04	0.02
Gender	0.94	0.71	1.25	0.68				
Transfusion of RBC	3.53	2.55	4.87	< 0.001	0.77	0.39	1.54	0.46
Endocrine concomitant disease	0.98	0.71	1.33	0.87				
GI concomitant disease	2.07	1.56	2.73	< 0.001	1.68	1.1	2.57	0.016
Hematologic concomitant disease	1.21	0.67	2.17	0.53				
Infection concomitant disease	0.95	0.60	1.49	0.81				
Cardiovascular concomitant disease	0.94	0.71	1.25	0.68				
Renal concomitant disease	1.61	1.01	2.56	0.04	1.32	0.68	2.57	0.42
Pulmonic concomitant disease	0.80	0.49	1.30	0.37				
Malignancy concomitant disease	1.63	1.24	2.16	0.001	0.88	0.52	1.48	0.62
PBM yes	0.66	0.50	0.90	0.006	0.89	0.48	1.65	0.71
Hemoglobin prior surgery	0.83	0.74	0.93	0.001	0.98	0.80	1.19	0.80
Hemoglobin post surgery	0.66	0.57	0.76	< 0.001	0.94	0.80	1.12	0.50
Hemoglobin prior surgery normal	0.49	0.32	0.75	0.001	0.48	0.31	0.74	0.001
Hb post surgery normal	1.40	0.70	2.78	0.34				
Complications > DC IIIA without V	8.90	6.69	11.85	< 0.001	12.39	7.88	19.48	< 0.001
Total number of RBCs	1.1	1.04	1.06	< 0.001	1.02	0.99	1.04	0.21

HR hazard ratio, CI confidence interval, GI gastrointestinal, PBM Patient Blood Management

transfused, a cutoff of 1 unit of transfusion was identified as a threshold for impaired survival reflecting a sensitivity of 75% and a specificity of 61%.

Subgroup analysis

Patients with minor complications may profit most from PBM

In total, 705 (84.3%) patients experienced minor complications (<Dindo-Clavien IIIb), (384 in PBM+ and 321 in PBM-). Two hundred ninety-seven patients in the minor-complication group (42%) were transfused, whereas 408 (58%) did not receive an RBC. Patients with minor complications had better oncologic outcome in the PBM+ (88.3 vs. 75.7%; $p < 0.001$) and without being transfused (88.7 vs. 74.1%; $p < 0.001$).

Notably, 142 patients (16.9%) experienced major complications (>Dindo-Clavien IIIa), of which 134 (94%) received at least one transfusion. Major complications were present in 70 patients in PBM- and 73 in PBM+. When patients experienced major complications, overall survival decreased, independently from RBC transfusion (33.3 vs. 32.1%; $p = 0.669$) or PBM-/PBM+ (37.0 vs. 27.1%; $p = 0.850$).

PBM improved 2-year overall survival for the majority of indications

Regarding indications, there was an improvement in survival after 2 years for mostly all indications after PBM

($p = 0.001$). Liver diseases without colorectal liver metastases (CRLM) improved from 63.0 to 69.2% and CRLM from 71.3 to 85.4%. Overall survival for pancreatic malignancies improved from 56.3 to 68.8%, for upper-GI-indications from 71.7 to 84.8% for gastric cancer, and from 37.5 to 58.3% for esophageal cancer. Intestinal and colorectal cancer indications improved from 68.4 to 91.9%. Results for other cancers (78.6 to 87.5%) and other metastases (71.4 to 83.9%) were also improved.

Discussion

In this retrospective analysis of > 800 patients undergoing oncologic surgery, the implementation of a structured PBM program led to a significant reduction in RBC transfusion requirements. This reduced need for transfusions was associated with a significantly improved 2-year survival by 15%, while short-term surgical outcomes were not affected. Transfusion thus may be an early determinant on late outcome. The number of patients receiving RBC could be significantly reduced (20%) after PBM implementation, and the number of patients starting with normal hemoglobin was significantly higher in the PBM cohort, which reduced the risk for 2-year mortality by 50%. In patients with minor complications, the benefit of PBM could also be proven. Uncritical transfusion practice in these patients, however, was associated with adverse outcome.

In contrast, patients with significant complications had a dramatically decreased survival rate of about 30–35%. Almost all patients received at least one transfusion. In most patients, transfusion was necessary in case of a life-threatening condition, e.g., massive bleeding. Not surprisingly, major complications were associated with adverse outcome, while PBM and transfusion practice had no additional impact on survival.

In the literature, transfusions were associated with increased morbidity and mortality. Sutton et al. described an adverse outcome in pancreatic cancer (overall survival: 14 vs. 21 months) [13]. Other authors confirmed this for various indications: Martin et al. (CRLM: odds ratio (OR) 4.18, 95% CI 2.18–8.02) and mortality (OR 14.5, 95% CI 3.08–67.8) [14], Schiergens et al. (reduced recurrence-free survival (32 vs. 72 months in CRLM) [15], and Reim et al. (gastric cancer: hazard ratio (HR) 1.31, 95% CI 1.01–1.69) [16]. However, these findings were based on dichotomization of data and not on the introduction of a structured program to reduce transfusions, which is the crucial difference to our work. Our investigation concentrated on a real-life scenario of an era with Patient Blood Management that aims at minimization of perioperative transfusions and compares it with an era where this program has not been present in our clinic. Data in the non-transfusion group thus may even be better. However, the systematic introduction of PBM (still including patients with transfusions, but reduced by 20%) naturally reached similar results than cohorts with no transfusion at all, by avoiding transfusions in patients that have an increased risk instead of benefit from sometimes—necessary blood supplementation in daily clinical practice.

This is reflected by beneficial survival data for individual indications, which were also in good agreement with data in the literature: Jarnagin et al. (intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma, 63 and 69% [17]; Zaydfudim et al. (hepatocellular carcinoma, 6059 [18]; Schiergens et al. and Margonis et al. (CRLM 68% with transfusion and 82% without transfusion) [15, 19]; esophageal cancer (40% with transfusion vs. 60% without transfusion) [20]; gastric cancer (82 vs. 60%) [16]; and pancreatic cancer (50 to 60% vs. 20%) [13, 21]. Last not least, Mörner et al. showed that anemia and transfusions were associated with adverse outcome [22]. Moreover, Mörner and also Wilson stress that pre-surgical normal hemoglobin is an essential reducer for the risk of death after surgery, which is also in perfect agreement with our data [22, 23].

Nonetheless, there are some limitations to the study, like its retrospective nature in however without selection for indications or concomitant disease. Positively, the sample size calculation aimed at analysis of 845 patients to be able to detect a significant difference of at least

10% in overall survival. Therefore, this retrospective single-center cohort is a good indicator of the potential of PBM. Undoubtedly, the awareness for a responsive transfusion practice has sustainably been established. Where other studies describe a benefit of restricted transfusion regimens more as a coincidental finding, this is the first report in which a complete system in a clinic was changed, and results of this change by otherwise stable conditions can be shown.

From a clinical perspective, our policy is that every surgical procedure has to be at least assisted by a board-certified surgeon and that steps of every operation have to be assisted whenever possible. Data from various analysis of the American NSQIP database show that outcomes are not influenced by resident involvement [24]. Moreover, every patient requires presentation in a multidisciplinary tumor board. As we are one of two German University Clinics that are certified for every abdominal tumor by the German Cancer Society, our pre-therapeutic discussion rate in multidisciplinary boards is close to 100%. Post procedural multidisciplinary boards and annual audits by the German Cancer Society for recertification do not show personnel or oncologic indication-specific variations.

Unfortunately, the mechanisms that lead to the improved outcome in the oncologic surgical cohort after PBM remain unclear and speculative. In general, the assumed immunologic effects of long-term improvement are unclear and not backed-up by refined translational clinical trials of the mechanisms leading to tumor growth, tethering and dissemination caused by transfusion, or a complicated clinical course. Goubran et al. therefore called for substantial retrospective data analysis and well-designed prospective translational trials to clarify the yet unclear mechanisms of transfusion-tumor interaction on an immunologic level [25].

Conclusion

In conclusion, this retrospective analysis shows that a complex PBM program focusing on normal hemoglobin before surgery, multimodal blood-sparing techniques, and a rationale transfusion regimen improve outcome after oncologic surgery. Presumed that evidence will be further increased, PBM may be a future key element of long-term patient safety and outcome in a multidisciplinary setting of oncologic surgery.

Additional file

Additional file 1: Figure S1. Algorithm to detect and treat preoperative iron deficiency with/without anemia currently in use at the University Hospital Frankfurt. **Figure S2.** Checklist of transfusions triggers currently in use at the University Hospital Frankfurt. (PPTX 791 kb)

Availability of data and materials

Please contact the author for the data request.

Authors' contributions

VK collected data, performed data analysis, wrote the manuscript, and interpreted the data. KZ and WOB gave significant input in the discussion of the data. PM gave significant input in the discussion of data and wrote the manuscript. AAS performed data analysis, wrote the manuscript, and generated the idea of analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The ethics review board (Ethikkommission des Fachbereichs Medizin) granted permission for analysis (number 218/17, dated July 17, 2017).

Consent for publication

We do not publish individual person's detailed images or videos; therefore, no consent for publication is applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Clinic for General and Visceral Surgery, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main, Germany. ²Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine, and Pain Therapy, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt/Main, Germany.

Received: 28 February 2018 Accepted: 19 July 2018

Published online: 07 August 2018

References

- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, 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;340:409–17.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381–91.
- Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population-based analysis. *BMJ*. 2015;350:h3037.
- Meybohm P, Fischer DP, Geisen C, Müller MM, Weber CF, Herrmann E, et al. Safety and effectiveness of a Patient Blood Management (PBM) program in surgical patients—the study design for a multi-center prospective epidemiologic non-inferiority trial. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:576.
- Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al. Patient Blood Management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg*. 2016;264:203–11.
- Meybohm P, Fischer D, Schnitzbauer A, Zierer A, Schmitz-Rixen T, Bartsch G, et al. Patient blood management: current state of the literature. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. 2016;87:40–6.
- Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208:931–7. 937–2-939
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256:235–44.
- Dixon E, Datta I, Sutherland FR, Vauthey J-N. Blood loss in surgical oncology: neglected quality indicator? *J Surg Oncol*. 2009;99:508–12.
- Ecker BL, Simmons KD, Zaheer S, Poe S-LC, Bartlett EK, Drebin JA, et al. Blood transfusion in major abdominal surgery for malignant tumors: a trend analysis using the National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg*. 2016;151:518–25.
- Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13.
- Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management bundles to facilitate implementation. *Transfus Med Rev*. 2017;31:62–71.
- Sutton JM, Kooby DA, Wilson GC, Squires MH, Hanseman DJ, Malthal SK, et al. Perioperative blood transfusion is associated with decreased survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a multi-institutional study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2014;18:1575–87.
- Martin AN, Kerwin MJ, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Stukenborg GJ, et al. Blood transfusion is an independent predictor of morbidity and mortality after hepatectomy. *J Surg Res*. 2016;206:106–12.
- Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch K-W, Thasler WE. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:74–82.
- Reim D, Strobl AN, Buchner C, Schirren R, Mueller W, Luppa P, et al. Perioperative transfusion of leukocyte depleted blood products in gastric cancer patients negatively influences the oncologic outcome: a retrospective propensity score weighted analysis on 610 curatively resected gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4322.
- Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:189–99.
- Zaydfudim VM, McMurry TL, Harrigan AM, Friel CM, Stukenborg GJ, Bauer TW, Adams RB, Hedrick TL. Improving treatment and survival: a population-based study of current outcomes after a hepatic resection in patients with metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)*. 2015;17(11):1019–24.
- Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, et al. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Res*. 2016;202:473–80.
- Reeh M, Ghadban T, Dedow J, Vettorazzi E, Uzunoglu FG, Nentwich M, et al. Allogenic blood transfusion is associated with poor perioperative and long-term outcome in esophageal cancer. *World J Surg*. 2017;41:208–15.
- Hwang HK, Jung MJ, Lee SH, Kang CM, Lee WJ. Adverse oncologic effects of intraoperative transfusion during pancreatotomy for left-sided pancreatic cancer: the need for strict transfusion policy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2016;23:497–507.
- Mörner MEM, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer—a Swedish cohort study. *Int J Color Dis*. 2017;32:223–32.
- Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26:96–104.
- Saliba AN, Taher AT, Tamim H, Harb AR, Mailhac A, Radwan A, et al. Impact of Resident Involvement in Surgery (IRIS-NSQIP): looking at the bigger picture based on the American College of Surgeons-NSQIP database. *J Am Coll Surg*. 2016;222:30–40.
- Goubran HA, Elemary M, Radosevich M, Seghatchian J, El-Ekiaby M, Burnouf T. Impact of transfusion on cancer growth and outcome. *Cancer Growth Metastasis*. 2016;9:1–8.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



6. Eigener Anteil

Zusammen mit Herrn Professor Schnitzbauer habe ich die Fragestellung und Form der Dissertation erarbeitet. Ich habe mir selbständig überlegt, welche Parameter nötig sind, um die relevanten Sachverhalte abzubilden und wie diese zu erfassen sind. Sobald feststand, welche Daten benötigt werden, setzte ich mich mit der EDV-Abteilung, dem Universitären Turmorzentrum und Herrn Meybohm in Verbindung, um Zugang zu den entsprechenden Datenbanken zu erhalten. Vor deren Auswertung fertigte ich den Ethikantrag an. Nach dem Erhalt des positiven Ethikvotums begann ich mit der Sichtung und Organisation des Materials. Ich stellte Tabellen zusammen, die eine statistische Auswertung ermöglichten. Sobald die vollständige Datenmenge erfasst war, führte ich zusammen mit Herrn Professor Schnitzbauer eine umfangreiche statistische Analyse durch. Daraufhin erarbeitete ich mir einen differenzierten Überblick über die aktuelle Literatur und setzte dadurch meine Resultate in den wissenschaftlichen Kontext. Auch bildete ich dadurch die wissenschaftliche Basis und erarbeitete mir die grundlegenden Fähigkeiten, die für das Verfassen der Publikation nötig waren. Es war mir wichtig einen möglichst umfangreichen Eindruck über die klinische und wissenschaftliche Arbeit mit dem Projekt zu erhalten und dadurch einen besseren Blick für mögliche Schwierigkeiten zu erhalten. Hierfür führte ich persönliche Gespräche mit Mitarbeitern der Schweizer PBM-Forschungsgruppe. Auf dieser Grundlage war es mir möglich selbständig die Publikation und die geforderten Zusammenfassungen zu verfassen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abdelsattar ZM, Hendren S, Wong SL, Campbell DA, JR, Henke P. Variation in Transfusion Practices and the Effect on Outcomes After Noncardiac Surgery. *Ann Surg.* 2015;262(1):1-6. doi:10.1097/SLA.0000000000001264.
2. Ghinea R, Greenberg R, White I, Sacham-Shmueli E, Mahagna H, Avital S. Perioperative blood transfusion in cancer patients undergoing laparoscopic colorectal resection: risk factors and impact on survival. *Tech Coloproctol.* 2013;17(5):549-554. doi:10.1007/s10151-013-1014-y.
3. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667-2674. doi:10.1097/CCM.0b013e3181844677.
4. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: A meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-914. doi:10.1097/01.TA.0000022460.21283.53.
5. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg.* 2016;264(2):203-211. doi:10.1097/SLA.0000000000001747.
6. Hébert Paul C., Wells George, Blajchman Morris A., et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care: TRICC Trial. *N Engl J Med.* 1999;340(340 // 6):409-417. doi:10.1056/NEJM199902113400601.
7. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2015;350:h1354. doi:10.1136/bmj.h1354.
8. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. 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.* 2017;57(6):1347-1358. doi:10.1111/trf.14006.

9. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;256(2):235-244. doi:10.1097/SLA.0b013e31825b35d5.
10. PBM Network Coordination Centre Frankfurt. Medizinische Grundlagen – Patient Blood Management. <http://www.patientbloodmanagement.de/pbm-informationen-fuer-aerzte/>. Letzter Zugang: 9. September 2018.
11. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats, ed. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2009.
12. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117(3):531-547. doi:10.1097/ALN.0b013e318264c644.
13. Waters JH, Yazer M, Chen Y-F, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: A meta-analysis of available studies. *Transfusion.* 2012;52(10):2167-2173. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03555.x.
14. Kropil F, Nestler T, Toeruen M, et al. Prognostic Value of Preoperative Anaemia and Perioperative Blood Transfusion in Surgical Treatment of Rectal Cancer. *Zentralbl Chir.* 2015;140(6):640-644. doi:10.1055/s-0033-1350887.
15. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):416-423. doi:10.1093/bja/aeu098.
16. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1886-1892. doi:10.1093/annonc/mdt118.
17. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2009;110(3):574-581. doi:10.1097/ALN.0b013e31819878d3.
18. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: An independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002;102(2):237-244. doi:10.1006/jsre.2001.6330.

19. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):336-340. doi:10.1016/j.transci.2017.05.019.
20. Goubran HA, Elemetry M, Radosevich M, Seghatchian J, El-Ekiaby M, Burnouf T. Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. *Libertas Academica.* 2016;9:1-8. doi:10.4137/CGM.S32797.
21. Hwang HK, Jung MJ, Lee SH, Kang CM, Lee WJ. Adverse oncologic effects of intraoperative transfusion during pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer: The need for strict transfusion policy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(8):497-507. doi:10.1002/jhbp.368.
22. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *BMJ.* 2015;350:h3037. doi:10.1136/bmj.h3037.
23. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:11S-26S. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
24. Iqbal N, Haider K, Sundaram V, et al. Red blood cell transfusion and outcome in cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):287-290. doi:10.1016/j.transci.2017.05.014.
25. Finn RS, Zhu AX, Farah W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67(1):422-435. doi:10.1002/hep.29486.
26. Greten TF, Wang XW, Korangy F. Current concepts of immune based treatments for patients with HCC: From basic science to novel treatment approaches. *Gut.* 2015;64(5):842-848. doi:10.1136/gutjnl-2014-307990.
27. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):473-476. doi:10.1097/MOG.0000000000000395.
28. Hu D, Jin P, Hu L, et al. The application of transanal total mesorectal excision for patients with middle and low rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11410. doi:10.1097/MD.00000000000011410.
29. Chen D, Li L, Zhang X, et al. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients

- with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(10):e0097. doi:10.1097/MD.0000000000010097.
30. Bénard F, Barkun AN, Martel M, Renteln D von. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):124-138. doi:10.3748/wjg.v24.i1.124.
31. Hwang M-J, Evans T, Lawrence G, Karandikar S. Impact of bowel cancer screening on the management of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014;16(6):450-458. doi:10.1111/codi.12562.
32. Aoki S, Miyata H, Konno H, et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: A nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(5):243-251. doi:10.1002/jhbp.438.
33. Lee K-G, Lee H-J, Yang J-Y, et al. Risk factors associated with complication following gastrectomy for gastric cancer: Retrospective analysis of prospectively collected data based on the Clavien-Dindo system. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1269-1277. doi:10.1007/s11605-014-2525-1.
34. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg*. 2016;264(2):203-211. doi:10.1097/SLA.0000000000001747.
35. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2377-2381. doi:10.1001/archinte.168.21.2377.
36. Leahy MF, Mukhtar SA. From blood transfusion to patient blood management: A new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. *Intern Med J*. 2012;42(3):332-338. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02717.x.
37. Kleineruschkamp AG, Zacharowski K, Ettwein C, et al. Cost analysis of patient blood management. *Anaesthetist*. 2016;65(6):438-448. doi:10.1007/s00101-016-0152-9.
38. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion*. 2012;52(9):1983-1988. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03532.x.

39. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2755-2761. doi:10.1200/JCO.2000.18.14.2755.
40. Müller MM, Meybohm P, Geisen C, et al. „Patient Blood Management“: Wie geht das praktisch?–Die interdisziplinäre Zusammenarbeit. *Transfusionsmedizin*. 2014;4(01):31-45. doi:10.1055/s-0033-1357888.
41. Espinosa A, Arsenovic M, Hervig T, et al. Implementing a patient blood management program in Norway: Where to start? *Transfus Apher Sci*. 2016;54(3):422-427. doi:10.1016/j.transci.2016.05.015.
42. Fischer DP, Zacharowski KD, Muller MM, et al. Patient blood management implementation strategies and their effect on physicians' risk perception, clinical knowledge and perioperative practice - the frankfurt experience. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(2):91-97. doi:10.1159/000380868.
43. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. “Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management” (SIR4PBM). *Perioper Med (Lond)*. 2017;6:5. doi:10.1186/s13741-017-0061-8.
44. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):931- 938. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.11.019.
45. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of surgery*. 2014; 240(2): 205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

9. Anhang

9.1. Tabelle 1⁴⁵

Tabelle 1.

Dindo-Clavien-Klassifikation	
Grad	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, die keine medikamentöse, operative, endoskopische oder radiologische Intervention nötig macht. Erlaubte Therapeutika sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Dieser Schweregrad beinhaltet auch bettseitig Wundinfektionen.
Grad II	Durchführung einer medikamentösen Therapie, die nicht in Kategorie I gelistet ist sowie die Notwendigkeit zur Bluttransfusionen oder intravenöse Ernährung.
Grad III	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention.
Grad III a	Intervention ohne Vollnarkose.
Grad III b	Intervention unter Vollnarkose.
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die einen Intensivaufenthalt notwendig macht.
Grad IV a	Ein-Organ-Fehlfunktion.
Grad IV b	Multi-Organ-Fehlfunktion.
Grad V	Tod des Patienten.

10. 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

„Patient Blood Management“ verbessert das Überleben in der onkologischen Chirurgie
(Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery)

in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, der Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Andreas Schnitzbauer 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:

Keding, Vivienne; Zacharowski, Kai; Bechstein, Wolf O.; Meybohm, Patrick;
Schnitzbauer, Andreas A., Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery, World journal of surgical oncology, Ausgabe: 16, S. 159 - 165, 2018

(Ort, Datum)

(Unterschrift)