

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

aus der
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski

betreut am
Universitätsklinikum Würzburg

**Prävalenz der Anämie bei Deutschlandweiten Operationen im
Zeitraum 2007 - 2019 (PANDORA-Studie)
– eine multizentrische, retrospektive Studie**

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

vorgelegt von
Leonie Bauhenia Judd

aus Hongkong

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Patrick Meybohm
Korreferent:	Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann
2. Korreferent:	Prof. Dr. Peter Horn
Tag der mündlichen Prüfung:	09.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	- 5 -
2	Summary	- 7 -
3	Abkürzungsverzeichnis.....	- 9 -
4	Übergreifende Zusammenfassung	- 10 -
4.1	Hintergrund und Zielsetzung	- 10 -
4.2	Methoden	- 11 -
4.2.1	Studiendesign.....	- 11 -
4.2.2	Studienpopulation.....	- 11 -
4.2.3	Definition von Anämie.....	- 12 -
4.2.4	Querschnitts-Leitlinie	- 12 -
4.2.5	Endpunkte	- 13 -
4.2.6	Statistische Auswertung	- 13 -
4.3	Ergebnisse	- 14 -
4.3.1	Studienpopulation.....	- 14 -
4.3.2	Präoperative Anämie	- 14 -
4.3.3	Transfusionsrate von EKs	- 15 -
4.3.4	Krankenhausverweildauer	- 15 -
4.3.5	Krankenhaussterblichkeit	- 15 -
4.4	Diskussion.....	- 16 -
4.5	Limitationen.....	- 18 -
4.6	Schlussfolgerung.....	- 19 -
5	Übersicht des zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripts	- 20 -
6	Originalpublikation (Judd L et al. <i>Anaesthesia</i> 2022)	- 21 -
7	Darstellung des eigenen Anteils am Manuskript.....	- 41 -
8	Literaturverzeichnis.....	- 43 -
9	Lebenslauf	- 46 -

10 Danksagung.....	- 49 -
11 Schriftliche Erklärung.....	- 50 -

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Anämie gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und stellt daher ein zentrales globales Gesundheitsproblem dar. Etwa ein Drittel aller chirurgischen Patienten weisen präoperativ eine Anämie auf. Dies wird als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie für das vermehrte Auftreten postoperativer Komplikationen angesehen. Vor diesem Hintergrund wurde von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ein patientenzentriertes Behandlungskonzept namens Patient Blood Management (PBM) gefordert, um unter anderem Anämien frühzeitig zu diagnostizieren und einen rationalen Einsatz von Fremdblutprodukten zu fördern. Trotz der Tatsache, dass PBM vor etwa 10 Jahren eingeführt wurde, scheint Deutschland im internationalen Vergleich eine überdurchschnittlich hohe Menge an Erythrozytenkonzentrat-(EK)Einheiten pro Kopf zu transfundieren. Die Ursachen dafür sind bislang unklar und könnten möglicherweise durch eine erhöhte Anämie-Prävalenz bei chirurgischen Patienten und dem damit verbundenen erhöhten Bedarf an Transfusionen einhergehen.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit ist die multizentrische Erfassung der präoperativen Anämie-Prävalenz innerhalb des Zeitraums 2007-2019 in Deutschland.

Methoden: In dieser retrospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie wurden alle Patienten jeden Alters, die im Monat März der Jahre 2007, 2012, 2015, 2017 und 2019 in acht teilnehmenden Krankenhäusern operiert wurden, erfasst. Patientencharakteristika und klinische Daten wurden aus den Krankenhausinformationssystemen der teilnehmenden Krankenhäuser entnommen. Primäres Ziel war die Prävalenz der Anämie bei Krankenhausaufnahme. Sekundäre Endpunkte waren der Zusammenhang zwischen Anämie und Anzahl der transfundierten EKs, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Sterblichkeit im Krankenhaus.

Ergebnisse: Von insgesamt 30.763 Patienten konnten 23.836 Patienten aus acht Krankenhäusern in die Analyse eingeschlossen werden. Im untersuchten Zeitraum zeigte sich eine Reduktion der präoperativen Anämie-Prävalenz erwachsener Patienten von 37% auf 32,2%. Die Zahl, der mit Erythrozytenkonzentraten

transfundierte Patienten, ging signifikant von 16,5 % im Jahr 2007 auf 7,8 % im Jahr 2019 zurück, wobei Patienten mit präoperativer Anämie im Vergleich zu Patienten ohne Anämie sechsmal mehr EKs erhielten. Insgesamt verkürzte sich die Krankenhausverweildauer seit 2007 deutlich, zeigte jedoch eine signifikante Verlängerung bei Vorliegen einer präoperativen Anämie. Die Sterblichkeitsrate war über die Jahre hinweg konstant, dennoch signifikant höher bei anämischen Patienten. Eine multivariate Regressionsanalyse mit festen Effekten ergab, dass präoperative Anämie und EK-Transfusion Prädiktoren für die Sterblichkeitsrate waren.

Diskussion: Die Prävalenz der präoperativen Anämie lag in unserer Studienpopulation im Jahr 2019 bei 32,2 %, was der weltweiten Prävalenz entspricht. Das Implementieren von PBM-Strategien, um präoperative Anämien frühzeitig zu identifizieren und zu therapieren sowie Blutprodukte rational einzusetzen, nimmt daher weiterhin einen großen Stellenwert ein. Diese perioperativen Maßnahmen sind für alle chirurgischen Patienten von zentraler Bedeutung, da eine präoperative Anämie den Bedarf an EK-Transfusionen erhöhen, die Liegezeit verlängern und mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert sein kann.

2 Summary

Background: Anaemia is one of the most common diseases worldwide and therefore represents a serious global health problem. About one third of all surgical patients present with anaemia preoperatively. This is considered an independent risk factor for morbidity and mortality as well as for an increased occurrence of postoperative complications. Against this background, a patient-centered treatment concept called Patient Blood Management (PBM) has been called for by the World Health Organization (WHO) to, among other things, diagnose anaemia early and promote rational use of foreign blood products. Even though PBM was introduced about 10 years ago, Germany still seems to transfuse an above average amount of red blood cell (RBC) units per capita in international comparison. The reasons for this are yet unclear and could possibly be associated with an increased prevalence of anaemia in surgical patients and therefore an increased need for transfusions.

Aim of the study: The aim of this study is the detection of preoperative anaemia prevalence within the period 2007-2019 in Germany.

Methods: In this retrospective, observational, multicenter study, all patients of any age undergoing surgery in the month of March in 2007, 2012, 2015, 2017 and 2019 at eight participating hospitals were included. Patient characteristics and clinical data were extracted from the databases of the participating hospitals. The primary objective was the prevalence of anaemia at hospital admission. Secondary objectives were the association between anaemia and number of transfused RBC units, length of hospital stay (LOS) and in-hospital mortality.

Results: Out of a total of 30,763 patients, 23,836 patients from eight different hospitals were included in the analysis. The prevalence of preoperative anaemia in adult patients decreased from 37% to 32.2% over the years under analysis. The number of transfused patients decreased significantly from 16.5% in 2007 to 7.8% in 2019, with anaemic patients receiving six times more RBC units compared to patients without anaemia. Overall, LOS declined significantly since 2007, but was significantly prolonged in the presence of preoperative anaemia. The mortality rate was constant over the years, yet significantly higher in anaemic patients. A

multivariate regression analysis with fixed effects showed that preoperative anaemia and RBC transfusion were predictors of mortality.

Discussion: The prevalence of preoperative anaemia in our study population was 32.2% in 2019, which is in line with the estimated global prevalence. Therefore, implementing PBM strategies to identify and treat preoperative anaemia early and use blood products rationally continues to be of great importance. These perioperative measures are essential for all surgical patients, as preoperative anaemia can increase the need for RBC transfusions, prolong LOS and can be associated with increased mortality

3 Abkürzungsverzeichnis

CI	<i>engl. confidence interval</i> , Konfidenzintervall
EK(s)	Erythrozytenkonzentrat(e)
g/dl	Gramm pro Deziliter
Hb	Hämoglobin
IQR	<i>engl. interquartile range</i> , Interquartilsabstand
ml	Milliliter
n	Stichprobengröße
OR	Odds Ratio
p	Statistischer Fehler
PBM	<i>engl. Patient Blood Management</i>
RBC	<i>engl. red blood cells</i> , Erythrozyten
WHO	<i>engl. World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

4 Übergreifende Zusammenfassung

Im Folgenden wird die Originalpublikation, auf der diese Promotionsarbeit basiert, übergreifend zusammengefasst.

4.1 Hintergrund und Zielsetzung

Anämie betrifft weltweit etwa 1,8 Milliarden Menschen und stellt daher ein ernstzunehmendes globales Gesundheitsproblem dar¹. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert Anämie basierend auf dem Hämoglobin-(Hb)Wert von unter 12 g/dl für nicht-schwangere Frauen und unter 13 g/dl für Männer². Im Mittel sind etwa 35% der elektiv operierten Patienten bereits präoperativ von einer Anämie betroffen³. Im Rahmen von chirurgischen Eingriffen wird die Anämie als zusätzlicher Risikofaktor für perioperative Komplikationen angesehen. Das Vorliegen einer präoperativen Anämie birgt das Risiko einer erhöhten perioperativen Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten (EK), wodurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen zusätzlich gesteigert wird⁴⁻⁶. Zudem wird Anämie als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie verlängerte Krankenhausverweildauer angesehen^{7,8}.

Vor diesem Hintergrund wurde von der WHO im Jahr 2011 die Einführung eines multimodalen Therapiekonzeptes namens Patient Blood Management (PBM) gefordert, um die Patientensicherheit zu optimieren⁹. PBM zielt darauf ab, die körpereigenen Blutreserven anhand folgender drei Säulen zu stärken: frühzeitige Diagnose und potenzielle Therapie der Anämie, Minimierung des (iatrogenen) Blutverlustes, rationaler Einsatz von Fremdblutprodukten¹⁰.

Obwohl die Einführung von PBM bereits mehr als 10 Jahre zurückliegt, weist Deutschland im internationalen Vergleich eine sehr hohe Transfusionsrate auf. Im Zeitraum von 2011-2016 lag diese mit im Mittel über 50 EKs pro 1.000 Einwohner überdurchschnittlich hoch¹¹⁻¹⁵. Zudem stieg die EK-Transfusionsrate in Deutschland von 2002 bis 2012 um 44,8% an, wohingegen sie in anderen EU-Ländern in diesem Zeitraum zurückging^{12,16}. Die zugrundeliegenden Ursachen hierfür sind bislang nicht geklärt. Möglicherweise liegt in Deutschland eine im internationalen Vergleich hohe

Anämie-Prävalenz vor, welche einen erhöhten Bedarf an EK-Transfusionen bedingen könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt wurde der mehrjährige Verlauf der Anämie-Prävalenz inklusive des EK-Verbrauchs speziell für Deutschland noch nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die multizentrische Erfassung der präoperativen Anämie-Prävalenz im Zeitraum 2007-2019 in Deutschland. Sekundäre Ziele sind der Zusammenhang zwischen Anämie und Anzahl der transfundierten EKs, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Sterblichkeit im Krankenhaus.

4.2 Methoden

4.2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Deutschlandweit wurden 31 Krankenhäuser, welche Teil des PBM-Netzwerkes sind, kontaktiert und für die Teilnahme motiviert. Insgesamt nahmen acht Krankenhäuser teil: Universitätsklinikum Bonn, Donau-Isar Klinikum Deggendorf, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Universitätsklinikum Jena, St. Vinzenz-Hospital Köln, Klinik Bogenhausen München, Universitätsklinikum Münster und Ortenau Klinikum Offenburg-Kehl. Davon waren vier Universitätskliniken mit jeweils >1000 Betten und vier periphere Krankenhäuser mit je 350-1000 Betten. Für die Studie wurden die Patientencharakteristika und klinischen Daten von Patienten, die im Monat März der Jahre 2007, 2012, 2015, 2017 und 2019 operiert wurden, aus den jeweiligen Krankenhausinformationssystemen in anonymisierter Form ausgelesen. Die Patientendaten des Universitätsklinikums Frankfurt am Main wurden sowohl manuell als auch automatisch ausgelesen.

4.2.2 Studienpopulation

Es wurden alle Patienten jeden Alters und Geschlechts, welche im Monat März der Jahre 2007, 2012, 2015, 2017 und 2019 in den teilnehmenden Krankenhäusern operiert wurden, gescreent. In die Analyse wurden jedoch nur Daten chirurgischer Patienten aus den folgenden Fachdisziplinen mit den Operationscodes (OPS-Code) 5-01 bis 5-07 und 5-18 bis 5-88 einbezogen: Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

Gefäßchirurgie, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Herzchirurgie, Kinderchirurgie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Neurochirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Thoraxchirurgie, Urologie und Viszeralchirurgie. Patientendaten der Fachabteilungen Ophthalmologie und Dermatologie wurden nicht eingeschlossen, da die Transfusionsrate sehr gering ist.

Darüber hinaus wurden in die Analyse nur Datensätze von Patienten aufgenommen, bei denen ein präoperativer Hb-Wert ermittelt worden war und deren operativer Eingriff während eines stationären Aufenthaltes stattgefunden hatte. Chirurgische Patienten mit ambulanten Operationen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

4.2.3 Definition von Anämie

Anämie wurde gemäß der WHO für nicht-schwangere Frauen mit einem Hb-Wert von unter 12g/dl und für Männer unter 13g/dl definiert². Zudem erfolgte eine Einteilung gemäß Schweregrad der Anämie bei Patienten ≥ 18 Jahren in leicht (Hb 11-11,9 g/dl für Frauen und Hb 11-12,9 g/dl für Männer), mittelschwer (Hb 8-10,9 g/dl für Frauen und Männer) und schwer (Hb < 8 g/dl für Frauen und Männer)². Die Anämie-Einteilung für pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) erfolgte ebenfalls nach WHO-Definition und ist in Tabelle 1 dargestellt².

Alter (in Jahren)	Anämie-Schweregrad nach Hb-Wert (in g/dl)		
	Leicht	Mittelschwer	Schwer
<5	10-10,9	7-9,9	<7
5-11,9	11-11,4	8-10,9	<8
12-14,9	11-11,9	8-10,9	<8
15-17,9 ♂	11-12,9	8-10,9	<8
15-17,9 ♀	11-11,9	8-10,9	<8

Tabelle 1: Einteilung der Anämie nach Schweregrad bei pädiatrischen Patienten²

4.2.4 Querschnitts-Leitlinie

Die Verabreichung von EKs erfolgte nach den zu dieser Zeit gültigen Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer¹⁷. Demnach war bei Erwachsenen eine Transfusion von EKs empfohlen bei einem Hb-Wert < 6 g/dl bei asymptomatischen Patienten oder mit einem Hb-Wert von 6-8g/dl bei Patienten mit klinischen

Symptomen einer anämischen Hypoxie beziehungsweise bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren.

4.2.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Prävalenz der präoperativen Anämie. Sekundäre Endpunkte waren der Zusammenhang zwischen präoperativer Anämie und Anzahl der transfundierten EKs, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Krankenhaussterblichkeit.

4.2.6 Statistische Auswertung

Die Beschreibung kontinuierlicher Werte erfolgte deskriptiv anhand des Mittelwertes mit Standardabweichung und Standardfehler. Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Median mit Interquartilsabstand (IQR 25%; 75%) und Spannweite (Range) berechnet. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe von absoluten Zahlen- und Prozentwerten angegeben.

Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ berücksichtigt und mittels Student's t-Test oder Mann-Whitney U-Test bestimmt. Für die Berechnung von Gruppenvergleichen wurde der Kruskal-Wallis-Test und der exakte Fisher-Test verwendet. Zudem wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit festen und zufälligen (Krankenhaus) Effekten mit 2007 als Bezugsjahr für Patienten ≥ 18 Jahren berechnet. Für die Einflussfaktoren wird Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (Confidence Interval, CI) angegeben.

Patienten mit erneuter Operation während desselben Krankenhausaufenthaltes sowie Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, wurden bei der Analyse der Krankenhausverweildauer ausgeschlossen.

Zusätzlich erfolgte eine Subgruppenanalyse mit den Datensätzen der zwei Krankenhäuser, die Patientendaten für alle Untersuchungszeitpunkte liefern konnten.

Die statistische Analyse und Erstellung entsprechender Graphiken erfolgte mit Excel (2016) und der Software R (Version 3.1-124).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Studienpopulation

Von insgesamt 30.761 Patienten konnten 23.836 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Chirurgische Patienten mit fehlendem präoperativem Hb-Wert ($n=5.006$), operativem Eingriff der Fachdisziplin Ophthalmologie ($n=1.291$) oder Dermatologie ($n=548$), ambulatem Eingriff ($n=70$) oder abgebrochener Operation ($n=12$) wurden nicht berücksichtigt. Für die Subgruppenanalyse erfüllten insgesamt 10.572 Patienten die Einschlusskriterien.

Das durchschnittliche Alter und die Geschlechtsverteilung der Patienten waren über die untersuchten Zeitpunkte hinweg ähnlich.

4.3.2 Präoperative Anämie

Die Prävalenz der präoperativen Anämie aller chirurgischer Patienten ≥ 18 Jahre zeigte sich im Verlauf des untersuchten Zeitraums von 37% im Jahr 2007 auf 32,5% im Jahr 2019 rückläufig ($p=0,01$). Die Subgruppenanalyse zeigte einen ähnlichen Trend mit einer Prävalenz von 37% im Jahr 2007 und 35,1% im Jahr 2019. Eine signifikante Reduktion der Prävalenz der präoperativen Anämie fand sich vor allem in den chirurgischen Fachdisziplinen Herzchirurgie (52,9% in 2007 und 36,3% in 2019; $p<0,001$) und Viszeralchirurgie (51,7% in 2007 und 36,4% in 2019; $p<0,001$). In der Gefäßchirurgie zeigte sich hingegen eine signifikante Zunahme von 33,3% im Jahr 2007 auf 61,0% im Jahr 2019 ($p=0,003$). In Bezug auf den Schweregrad der Anämie bei erwachsenen Patienten zeigte sich im Verlauf eine abnehmende Prävalenz der moderaten Anämie (47,5% zu 41,6%) bei gleichzeitigem Anstieg der Prävalenzen für milde und schwere Anämie (49,4% zu 52,9% bzw. 3,1% zu 5,6%). In der Kinderchirurgie fand sich ein signifikanter Anstieg der Prävalenz der präoperativen Anämie im Zeitraum von 2007 bis 2019 von 18,8% auf 26,4% ($p<0,001$). Die Subgruppenanalyse ergab vergleichbare Ergebnisse mit 18,8% im Jahr 2007 und 30,1% im Jahr 2019. Mit Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Kinderchirurgie zeigte sich in der Altersgruppe von <5 Jahren eine Steigerung der Prävalenz im Verlauf des Untersuchungszeitraums von 9,1% auf 32,6% und in der Altersgruppe von 12-14,9 Jahren ein Rückgang von 44,4% auf 36,0%, jeweils im Jahr 2007 und 2019.

4.3.3 Transfusionsrate von EKs

Insgesamt wurde eine stetige Abnahme der Transfusionsrate über die Jahre hinweg beobachtet, wobei diese bei Vorliegen einer präoperativen Anämie ein durchweg höheres Niveau aufwies. Es zeigte sich eine Reduktion der Transfusionsrate bei anämischen Patienten von 33,8% im Jahr 2007 auf 19,1% im Jahr 2019 ($p < 0,001$) und bei Patienten ohne Anämie von 8,4% auf 3,4% ($p < 0,001$). Die Subgruppenanalyse ergab ähnliche Ergebnisse.

Die Anzahl der transfundierten EKs pro 1.000 Patienten über alle chirurgischen Disziplinen hinweg ging von 671,2 im Jahr 2007 auf 289,0 im Jahr 2019 zurück.

Insgesamt erhielten chirurgische Patienten mit präoperativer Anämie perioperativ mehr als sechsmal so viele Fremdblutprodukte als Patienten ohne Anämie. Die durchschnittliche Anzahl an transfundierten EKs lag im Jahr 2019 bei anämischen Patienten bei $0,71 \pm 0,06$ und bei Patienten ohne Anämie bei $0,11 \pm 0,02$.

Prozentual blieb die Anzahl aller Patienten, die ein einzelnes EK erhielten, im Verlauf des untersuchten Zeitraums konstant (1,6% im Jahr 2007 und 1,7% im Jahr 2019). In Bezug auf Patienten, denen perioperativ zwei EKs transfundiert wurden, zeigte sich ein Rückgang von 6,8% im Jahr 2007 auf 2,6% im Jahr 2019. Die Analyse der Subgruppe lieferte vergleichbare Ergebnisse.

4.3.4 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer ging im Untersuchungszeitraum insgesamt von 7 (*Median*) (4-11 (*IQR*) [1-106 (*Spannweite*)]) Tagen im Jahr 2007 auf 5 (3-9 [1-258]) Tage im Jahr 2019 zurück ($p < 0,001$). Die Krankenhausverweildauer verlängerte sich bei Vorliegen einer präoperativen Anämie signifikant um drei Tage im Jahr 2007 beziehungsweise um zwei Tage im Jahr 2019 ($p < 0,001$). Die Subgruppenanalyse zeigte ähnliche Ergebnisse.

4.3.5 Krankenhaussterblichkeit

Insgesamt blieb die Krankenhaussterblichkeit über die Jahre hinweg konstant. Patienten mit präoperativer Anämie wiesen eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit auf als Patienten ohne Anämie (*OR* (95%*CI*) 5,27 (4,13-6,77); $p < 0,001$). Ebenso war die Krankenhaussterblichkeit von Patienten erhöht, die während des Krankenhausaufenthaltes transfundiert wurden (14,98 (11,83-19,03);

$p < 0,001$). Bereits die Gabe eines einzelnen EKs war mit einer Zunahme der Krankenhaussterblichkeit assoziiert (5,44 (2,73-9,75); $p < 0,001$). Die Subgruppenanalyse erbrachte vergleichbare Ergebnisse.

Eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit festen Effekten ergab, dass präoperative Anämie (2,08 (1,42-3,05); $p < 0,001$) und EK-Gabe (4,29 (3,09-5,94); $p < 0,001$) Prädiktoren für die Krankenhaussterblichkeitsrate waren. Für Krankenhausverweildauer und Untersuchungszeitraum ließ sich kein Zusammenhang finden.

4.4 Diskussion

Weltweit zählt die Anämie zu einer der häufigsten Erkrankungen. Im Kontext chirurgischer Eingriffe wird das Vorliegen einer präoperativen Anämie als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität, verlängerte Krankenhausverweildauer sowie erhöhte perioperative Transfusionsrate von EKs angesehen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein leichter Rückgang der präoperativen Anämie chirurgischer Patienten ≥ 18 Jahre von initial 37% auf 32,5% im Jahr 2019. Dies steht im Einklang mit der ebenfalls abnehmenden globalen Anämie-Prävalenz¹. Im Jahr 2019 waren weltweit etwa 23,3% der Gesamtbevölkerung von einer Anämie betroffen¹. Im Kollektiv chirurgischer Patienten werden jedoch je nach chirurgischer Fachdisziplin Prävalenzen zwischen 10 bis 48% berichtet³. In Ländern, die sozioökonomisch weiterentwickelt sind, wurden generell geringere Anämie-Prävalenzen verzeichnet¹. Dies könnte an einem besseren Zugang zu medizinischer Versorgung liegen. Die im Rahmen der Studie erfassten präoperativen Anämie-Prävalenzen könnten durch das gut entwickelte Gesundheitssystem und den wirtschaftlichen Stand Deutschlands beeinflusst sein. Die zunehmende Alterung der Gesellschaft sowie medizinische Fortschritte in der Versorgung chronischer Erkrankungen könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Anämie-Prävalenz nehmen. In Bezug auf die präoperative Anämie bei kinderchirurgischen Patienten fanden wir eine zunehmende Prävalenz von 18,8% im Jahr 2007 auf 26,4% im Jahr 2019. Vor allem die Altersgruppe < 5 Jahre verzeichnete einen starken Anstieg. Laut WHO

wurde deutschlandweit im selben Untersuchungszeitraum ebenfalls eine ansteigende Anämie-Prävalenz bezogen auf alle Kinder im Alter von 6-59 Monaten von 11,7% auf 15,1% beobachtet¹⁸. Dies könnte durch Fortschritte in der neonatologischen und kinderchirurgischen Versorgung von Früh- und Neugeborenen bedingt sein¹⁹. Früh- und Neugeborene sind häufiger von einer physiologischen Form der Anämie betroffen, da der postpartale Anstieg der Sauerstoffkonzentration im Gewebe zu einer negativen Rückkopplung der Erythropoetinfreisetzung führt. Die daraus resultierende verminderte Erythropoese sowie die kürzere Lebensdauer von Erythrozyten im Vergleich zu Erwachsenen können zur Anämie führen. Ähnlich wie bei erwachsenen Patienten gilt die präoperative Anämie im Kindesalter zu einem unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen und Mortalität^{20,21}. In der vorliegenden Arbeit konnte bei Vorliegen einer präoperativen Anämie eine verlängerte Krankenhausverweildauer sowie eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit beobachtet werden. Daher ist ein optimales perioperatives Anämiemanagement für Patienten aller Altersklassen ein zentraler Bestandteil zur Verbesserung der Patientensicherheit und Reduktion von Krankenhauskosten.

Die Transfusion von allogenen EKs ist eine Therapieoption zur Behandlung einer schweren Anämie. Dennoch sollte ein rationaler Einsatz von Fremdblutprodukten gefördert werden, da chirurgische Patienten mit perioperativer Transfusion ein erhöhtes Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen und Mortalität aufwiesen^{4,5}. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit für chirurgische Patienten, die perioperativ transfundiert wurden. Bereits die Transfusion eines einzelnen EKs und damit indirekt das Management, das den Patienten in die EK-Transfusion führte, war mit einer signifikant erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert. Die Transfusionsrate ging insgesamt von initial 672,1 EKs pro 1.000 Patienten auf 266,9 EKs pro 1.000 Patienten im Jahr 2019 zurück, wies aber bei Vorliegen einer präoperativen Anämie ein deutlich höheres Niveau auf. Insgesamt erhielten anämische Patienten mehr als sechsmal so viele allogene Blutprodukte als Patienten ohne Anämie. Trotz abnehmender Transfusionsrate blieb die Krankenhaussterblichkeit über die Jahre

hinweg konstant. Die beobachtete Abnahme an EK-Transfusionen im Laufe des Untersuchungszeitraums ist mutmaßlich durch verbesserte chirurgische Techniken sowie vermehrt minimal-invasive Eingriffe bedingt. Zusätzlich könnte ein stärkeres Bewusstsein der Ärzte für PBM eine Rolle spielen. Der Großteil aktueller Transfusions-Leitlinien unterstützt die Kampagne der Kanadischen Gesellschaft für Transfusion mit dem Motto „*Why give two when one will do*“²². Dazu passend ergab die Analyse unserer Daten eine sinkende Anzahl der Patienten, die perioperativ zwei EKs erhielten, wohingegen die Anzahl der Patienten mit nur einer EK-Gabe über die Zeit konstant blieb. Aufgrund unseres Studiendesigns kann keine Aussage zu den ausschlaggebenden Faktoren für die Abnahme der Transfusionsrate getroffen werden.

Die Bedeutung der Einführung von PBM-Maßnahmen ist in den letzten Jahren in Deutschland immer weiter ins Bewusstsein gerückt. Seit 2017 konnten sich deutsche Krankenhäuser anhand eines Selbstbewertungsbogens für PBM zertifizieren lassen. In den darauffolgenden 2 Jahren wurde dies an insgesamt 21 Krankenhäusern durchgeführt²³. Dabei zeigte sich, dass die zertifizierten Krankenhäuser im Mittel 70,8% der empfohlenen PBM-Maßnahmen umgesetzt hatten. Die von uns analysierten Daten ließen jedoch keinen Rückschluss auf den Umfang der eingeführten PBM-Maßnahmen oder deren Auswirkung auf postoperative Komplikationen an den teilnehmenden Krankenhäusern zu.

4.5 Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist der Selektionsbias durch die Wahl des präoperativen Hb-Wertes als Einschlusskriterium. In Deutschland wird eine präoperative Blutuntersuchung in der Regel bei Patienten mit vorbekannter Organdysfunktion oder bei einem geplanten operativen Eingriff empfohlen, welcher das Risiko eines Blutverlustes von >500ml oder einer Transfusionswahrscheinlichkeit von >10% birgt^{10,24}. Bei kleineren Operationen mit einem voraussichtlich geringem Blutverlust erfolgt häufig keine präoperative Laboruntersuchung mehr²⁴. Aufgrund dessen könnte die Prävalenz der präoperativen Anämie in unserer Analyse überschätzt sein. Der Ausschluss von

Patienten mit ambulant durchgeführten Operationen könnte ebenfalls zur Überschätzung der präoperativen Anämie-Prävalenz beigetragen haben. Die Analyse kinderchirurgischer Patienten basiert auf einer relativ niedrigen Patientenzahl. Des Weiteren fanden in den letzten Jahren vermehrt kinderchirurgische Eingriffe auch im ambulanten Setting statt, so dass vor allem Kinder mit komplexeren Operationen oder schweren Vorerkrankungen stationär behandelt werden. Dies könnte ebenfalls die Anämie-Prävalenz beeinflussen. Aufgrund unseres Studiendesigns wurden die zugrundeliegenden Ursachen der präoperativen Anämie und mögliche (chronische) Grunderkrankungen der chirurgischen Patienten nicht erfasst. Zudem konnte nicht festgestellt werden, ob Fremdblutprodukte im Rahmen einer Massivtransfusion verabreicht wurden, da nur die Summe der transfundierten EKs pro Patienten jedoch nicht das Datum und die Uhrzeit der jeweiligen Transfusion ausgewertet wurden.

4.6 Schlussfolgerung

Die aktuelle Studie zeigt, dass etwa ein Drittel der chirurgischen Patienten, die für einen größeren chirurgischen Eingriff stationär behandelt werden, in Deutschland präoperativ von einer Anämie betroffen sind. Das Vorliegen einer präoperativen Anämie führte zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer sowie einer erhöhten EK-Transfusions- und Mortalitätsrate. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit eines perioperativen Anämiemanagements zur Optimierung der Patientensicherheit.

5 Übersicht des zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripts

Judd, L., Hof, L., Beladdale, L., Friederich, P., Thoma, J., Wittmann, M., Zacharowski, K., Meybohm, P., Choorapoikayil, S. and the prevalence of pre-operative anaemia in surgical patients (PANDORA) study collaborators (2022), Prevalence of pre-operative anaemia in surgical patients: a retrospective, observational, multicentre study in Germany. *Anaesthesia* 77: 1209-1218. <https://doi.org/10.1111/anae.15847> (Impact Factor: 12.893)



Original Article

Prevalence of pre-operative anaemia in surgical patients: a retrospective, observational, multicentre study in Germany**L. Judd,¹ L. Hof,² L. Beladdale,¹ P. Friederich,³ J. Thoma,⁴ M. Wittmann,⁵ K. Zacharowski,⁶ P. Meybohm,⁷ S. Choorapoikayil⁸ and the prevalence of pre-operative anaemia in surgical patients (PANDORA) study collaborators***

1 Medical Student, 2 Research Fellow, 6 Professor, 8 Senior Research Fellow, Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany
 3 Professor, Department of Anaesthesiology, Surgical Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Munich Clinic Bogenhausen, Munich, Germany
 4 Consultant, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Ortenau Clinic, Offenburg-Kehl, Germany
 5 Professor, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
 7 Professor, Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, University Hospital Wuerzburg, Germany

Summary

Anaemia is a risk factor for several adverse postoperative outcomes. Detailed data about the prevalence of anaemia are not available over a long time-period in Germany. In this retrospective, observational, multicentre study, patients undergoing surgery in March in 2007, 2012, 2015, 2017 and 2019 were studied. The primary objective was the prevalence of anaemia at hospital admission. The secondary objectives were the association between anaemia and the number of units of red blood cells transfused, length of hospital stay and in-hospital mortality. A total of 23,836 patients were included from eight centres. The prevalence of pre-operative anaemia in patients aged ≥ 18 years decreased slightly from 37% in 2007 to 32.5% in 2019 ($p = 0.01$) and increased in patients aged ≤ 18 years from 18.8% in 2007 to 26.4% in 2019 ($p > 0.001$). The total amount of blood administered per 1000 patients decreased from 671.2 units in 2007 to 289.0 units in 2019. Transfusion rates in anaemic patients declined from 33.8% in 2007 to 19.1% in 2019 ($p < 0.001$) and in non-anaemic patients from 8.4% in 2007 to 3.4% in 2019 ($p < 0.001$). Overall, the mortality rate remained constant over the years: 2.9% in 2007, 2.1% in 2012, 2.5% in 2015, 1.9% in 2017 and 2.5% in 2019. In the presence of anaemia, mortality was significantly increased compared with patients without anaemia (OR 5.27 (95%CI 4.13–6.77); $p < 0.001$). Red blood cell transfusion was associated with an increased risk of mortality (OR 14.98 (95%CI 11.83–19.03); $p < 0.001$). Using multivariable linear regression analysis with fixed effects, we found that pre-operative anaemia (OR 2.08 (95%CI 1.42–3.05); $p < 0.001$) and red blood cell transfusion (OR 4.29 (95%CI 3.09–5.94); $p < 0.001$) were predictors of mortality but not length of stay (0.99 (95%CI 0.98–1.00) days; $p = 0.12$) and analysed years (2007 vs. 2019: OR 1.49 (95%CI 0.86–2.69); $p = 0.07$). Pre-operative anaemia affects more than 30% of surgical patients in Germany and multidisciplinary action is urgently required to reduce adverse outcomes.

Correspondence to: P. Meybohm

Email: meybohm_p@ukw.de

Accepted: 14 July 2022

Keywords: anaemia; blood transfusion; mortality

*Please see online Supporting Information Appendix S1.

Twitter: @OrtenauKlinikum; @UniklinikBonn; @goetheuni; @Uniklinikum_Wue

Introduction

Anaemia is defined as a decrease in the number of circulating red blood cells (RBC) or a reduction in haemoglobin (Hb) concentration, resulting in impaired capacity to carry oxygen. According to the World Health Organization (WHO), women with a Hb value $< 12 \text{ g.dl}^{-1}$ and men with a value $< 13 \text{ g.dl}^{-1}$ are considered anaemic. The aetiology is multifactorial, with iron deficiency being the most prominent [1]. About 35% of patients are anaemic pre-operatively [2] and this is associated with various peri-operative complications. An analysis of more than 220,000 non-cardiac surgical patients found that severe anaemia led to a 12.5-fold (from 0.8% to 10%) increase in the 30-day mortality rate. Even mild anaemia increased the 30-day mortality rate four-fold (from 0.8% to 3.5%) [3]. Studies repeatedly show that pre-operative anaemia is the strongest indicator for blood transfusion in the peri-operative setting [4–6]. However, blood transfusion itself is thought to increase patients' morbidity and mortality [7, 8]. It is vital in cases of excessive blood loss, but current transfusion practice suggests that blood is often used in a preventative manner. Since 2010, the World Health Assembly has been advocating for patient blood management (PBM) as a patient-centred treatment concept to diagnose and treat anaemia at an early stage, reduce unnecessary blood loss and enable rational use of blood products [9]. Within the international context, Germany is one of the top users of blood components with values of > 50 RBC units per 1000 residents since 2012 [10–13]. It is unclear whether this is associated with a higher prevalence of pre-operative anaemia in the German population compared with the global prevalence of 35%. Hence, we sought to identify the anaemia prevalence in surgical patients between 2007 and 2019 in eight hospitals in Germany and the transfusion practice in anaemic patients.

Methods

This retrospective, observational, multicentre study was approved by the ethics committee of Goethe University Frankfurt, Germany. Hospitals participating in the German multicentre observational epidemiological trial to implement PBM in surgical patients (NCT02147795) were invited to join the study. In total, 31 hospitals were contacted of which eight provided data (four university hospitals with > 1000 beds and four general hospitals with 350–1000 beds).

All patients of any age undergoing any type of surgery in March of 2007, 2012, 2015, 2017 and 2019, were included in the analysis. Patient characteristics and clinical data were extracted from the databases of the participating hospitals. Anaemia was defined according to the WHO.

Anaemia was categorised in patients aged ≥ 18 y as mild (Hb $11\text{--}11.9 \text{ g.dl}^{-1}$ for women and Hb $11\text{--}12.9 \text{ g.dl}^{-1}$ for men); moderate (Hb $8\text{--}10.9 \text{ g.dl}^{-1}$ for women and men); and severe (Hb $< 8 \text{ g.dl}^{-1}$ for women and men). Cut-off values and anaemia forms categorised in paediatric patients (aged < 18 y) are shown in online Supporting Information (Table S1).

Red blood cell transfusion practice was performed in accordance with the German transfusion guidelines valid at that time, which recommended transfusion if Hb is $< 6 \text{ g.dl}^{-1}$ in asymptomatic patients, or between 6 and 8 g.dl^{-1} in patients with cardiovascular risk factors or with clinical symptoms of anaemic hypoxia [14]. Data of surgical patients from the following disciplines with corresponding German surgical codes from 5-01 to 5-07 and 5-18 to 5-92, were analysed: cardiac surgery; gynaecology and obstetrics; maxillofacial surgery; neurosurgery; orthopaedic and trauma surgery; otorhinolaryngology; paediatrics; thoracic surgery; urology; vascular surgery; and visceral surgery. Ophthalmology and dermatology were not included in our analysis, as the transfusion rate is nearly zero. The primary objective was the prevalence of anaemia at time of hospital admission. Secondary objectives were the association between anaemia and the number of transfused RBC units; re-operation during the postoperative period; length of hospital stay; and in-hospital mortality. Data records of patients undergoing any type of surgery providing a pre-operative Hb value obtained before surgery were included in the analysis. Statistical significance was considered with $p < 0.05$ and determined by Student's *t*-test or Mann-Whitney U-test. For group comparison, Kruskal-Wallis and Fisher's exact test were applied. Multivariable logistic regression models with fixed and random (trial-site) effects with reference year 2007 were used (patients aged ≥ 18 y). Odds ratio (OR) with 95%CI of the multivariate logistic regression analysis is shown for the influencing factors. Patients with re-operation during the postoperative period or in-hospital mortality were excluded from analysis of hospital stay. A subgroup analysis was performed with hospitals providing data for the entire duration of the study. All analyses and graphical illustrations were performed using R software (version 3.1-124; R Foundation, Vienna, Austria) and Excel (2016; Microsoft, Redmond, WA, USA).

Results

Of 30,763 patients that were eligible for analysis, 6927 were excluded because of missing pre-operative Hb values ($n = 5006$); ophthalmological ($n = 1291$); dermatological ($n = 548$); outpatient ($n = 70$); or aborted surgery (12),

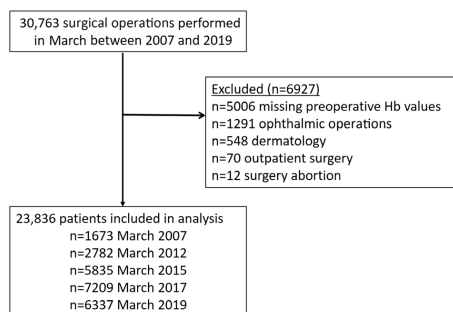


Figure 1 Flow chart of patients included in the analysis.

leaving 23,836 patients for analysis (Fig. 1). Patient characteristics including Hb values are shown in Table 1.

The prevalence of pre-operative anaemia in paediatric patients ($n = 1018$) increased significantly from 18.8% in 2007 to 26.4% in 2019 ($p < 0.001$) with different distribution of mild, moderate and severe anaemia in 2015, 2017 and 2019 (Fig. 2a and b, online Supporting Information, Table S2). With regard to the different age groups, we found an increased prevalence of pre-operative anaemia in patients aged < 5 y (9.1% in 2007 and 32.6% in 2019) and a decreased anaemia rate in patients aged 12–14.9 y (44.4% in 2007 and 36.0% in 2019). Two university hospitals provided data for the entire study period ($n = 10,572$). The subgroup analysis showed a similar trend in the prevalence of pre-operative anaemia in paediatric patients: 18.8% in 2007 to 30.1% in 2019 (online Supporting Information, Table S3). However, we found a difference in the prevalence of pre-operative anaemia in 2017: 27.8% for all data vs. 37.0% for hospitals providing data for the entire study period (online Supporting Information, Tables S2 and S3).

The prevalence of pre-operative anaemia in adult patients across all surgical disciplines decreased over the period analysed (37.0% in 2007, 32.8% in 2012, 32.2% in 2015, 30.2% in 2017 and 32.5% in 2019; $p = 0.01$ for comparison 2007 vs. 2012/2015/2017/2019) (Fig. 2c and d, online Supporting Information, Table S2). Although statistically significant, however, this observation is probably not clinically relevant. The subgroup analysis showed a similar trend: 37.0% in 2007, 35.9% in 2012, 36.9% in 2015, 33.1% in 2017 and 35.1% in 2019 ($p = 0.03$ for comparison 2007 vs. 2017 and 2015 vs. 2017) (online Supporting Information, Table S3).

Within the following surgical disciplines, the prevalence of pre-operative anaemia differed between

2007 and 2019, with a decrease in cardiac ($p < 0.001$) and visceral surgery ($p < 0.001$), and an increase in vascular surgery ($p = 0.003$) (online Supporting Information, Figure S1).

The total amount of RBC administration per 1000 patients decreased from 671.2 in 2007, 526.8 in 2012, 328.9 in 2015, 299.7 in 2017, to 289.0 in 2019 (Fig. 3, online Supporting Information, Figure S2). Overall, patients with pre-operative anaemia received six times more RBC units compared with those without anaemia (713.6 vs. 113.5 RBC units per 1000 patients in 2019). The number of transfused patients (anaemic and non-anaemic) without re-operation decreased from 16.7% in 2007 to 8.0% in 2019 ($p < 0.001$; Fig. 4a). Transfusion rates in anaemic patients declined from 33.8% in 2007 to 19.1% in 2019 ($p < 0.001$) and in non-anaemic patients from 8.4% in 2007 to 3.4% in 2019 ($p < 0.001$) (Fig. 4b). Subgroup analyses showed similar results (online Supporting Information, Tables S4 and S5).

The number of total transfused single RBC units remained steady over the years (1.6% in 2007, 1.4% in 2012, 1.5% in 2015, 1.9% in 2017 and 1.7% in 2019), whereas the number of transfused double units decreased (6.8% in 2007, 5.2% in 2012, 3.6% in 2015, 2.8% in 2017 and 2.6% in 2019) (Fig. 4). In patients with pre-operative anaemia, the number of transfused single units was similar (2.6% in 2007, 3.4% in 2012, 3.3% in 2015, 4.3% in 2017 and 3.5% in 2019) and the number of double units decreased (13.5% in 2007, 9.9% in 2012, 8.4% in 2015, 6.7% in 2017 and 6.6% in 2019) over the years (Fig. 4 and online Supporting Information, Table S6). Subgroup analyses showed similar results (online Supporting Information, Table S7). The mean (SD) number of total transfused units per patient decreased over time: 0.67 (0.06) in 2007; 0.53 (0.04) in 2012; 0.33 (0.02) in 2015; 0.30 (0.02) in 2017; and 0.29 (0.02) in 2019 (online Supporting Information, Figure S3). A comparable trend was observed for non-anaemic and anaemic patients (Table 2). The subgroup analyses showed similar results for the mean (SD) number of total transfused units per patient: 0.67 (0.05) in 2007; 0.55 (0.05) in 2012; 0.37 (0.04) in 2015; 0.30 (0.04) in 2017; and 0.27 (0.03) in 2019 (online Supporting Information, Table S8).

Overall, hospital stay decreased ($p < 0.001$) from median (IQR [range]) 7 (4–11 [1–106]) days in 2007 to 5 (3–9 [1–258]) days in 2019 (Table 2). In the presence of anaemia, hospital stay was significantly prolonged by 3 days in 2007 and 2012 and 2 days in 2015, 2017 and 2019 compared with patients without anaemia ($p < 0.001$) (Table 2). Length of stay of patients with and without anaemia of different surgical disciplines is shown in online Supporting

Table 1 Patient characteristics. Values are mean (SD), number (proportion) or median (IQR [range]).

	2007 n = 1673	2012 n = 2782	2015 n = 5835	2017 n = 7209	2019 n = 6337
Hospitals	n = 2	n = 3	n = 6	n = 8	n = 8
Age; y	53.3(19.6)	51.4(21.5)	53.1(16.6)	56.6(20.0)	56.3(20.5)
Sex; female	764(45.7%)	1309(47.1%)	2885(49.4%)	3579(49.6%)	3073(48.5%)
Surgical discipline					
Cardiac surgery	242(14.5%)	262(9.4%)	489(8.4%)	630(8.7%)	554(8.7%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	11.7(10.8–12.8 [8.1–15.7])	12.3(10.4–13.4 [7.6–17.3])	12.8(11.1–13.7 [6.9–16.2])	12.7(11.6–13.6 [7.3–15.9])	12.4(11.3–13.5 [7.4–21.3])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	12.8(10.5–14.6 [7.3–16.9])	12.9(10.0–14.5 [7.7–19.4])	13.4(11.8–14.7 [7.0–17.5])	13.8(12.4–14.9 [6.1–18.3])	13.7(12.3–14.7 [7.2–19.2])
Gynaecology and obstetrics	192(11.5%)	287(10.3%)	869(14.9%)	952(13.2%)	866(13.7%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	12.7(11.3–13.8 [6.2–15.6])	12.3(11.3–13.3 [6.5–16.3])	12.5(11.5–13.4 [5.6–18.3])	12.4(11.5–13.4 [5.9–17.8])	12.4(11.4–13.4 [6.8–16.5])
Hb g.dl ⁻¹ (male)			14.5(14.1–15.3 [13.6–15.7])	15.3(14.9–15.8 [14.4–16.2])	11.9(11.2–12.5 [10.5–13.2])
Maxillofacial surgery	49(2.9%)	91(3.3%)	247(4.2%)	273(3.8%)	226(3.6%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	13.2(11.9–13.7 [6.1–15.9])	13.2(12.7–13.8 [10.7–15.4])	12.9(12.1–13.7 [7.9–16.1])	13.0(12.3–13.8 [7.1–16.7])	13.1(11.8–13.8 [7.3–16.6])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.1(11.6–15.6 [8.4–17.1])	14.5(13.4–15.5 [9.0–16.7])	14.3(13.1–15.1 [8.1–17.5])	14.3(12.8–15.3 [6.5–19.0])	14.6(13.3–15.3 [6.8–17.2])
Neurosurgery (%)	114(6.8%)	300(10.8%)	513(8.8%)	621(8.6%)	576(9.1%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	12.8(11.8–13.9 [8.0–15.9])	13.0(11.9–13.9 [6.0–15.8])	12.9(12.0–13.9 [7.6–16.8])	13.1(12.1–14.1 [6.1–16.6])	12.9(11.9–13.8 [6.8–16.7])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.1(12.9–15.4 [8.6–17.2])	14.3(12.9–15.5 [8.3–18.3])	14.1(12.6–15.1 [7.1–18.0])	13.9(12.6–15.0 [7.3–18.0])	14.0(12.6–15.1 [6.4–18.8])
Orthopaedic and trauma surgery	316(18.9%)	575(20.7%)	1122(19.2%)	1627(22.6%)	1293(20.4%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	13.0(11.8–14.0 [8.8–16.9])	13.0(12.1–13.8 [7.8–16.1])	12.9(11.7–13.8 [6.4–16.3])	13.1(12.1–14.0 [6.4–16.4])	13.1(11.9–13.9 [6.7–18.4])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.3(12.5–15.4 [3.6–18.0])	14.2(13.0–15.1 [7.0–17.9])	14.3(12.9–15.3 [6.0–18.1])	14.6(13.4–15.4 [5.8–18.8])	14.2(13.0–15.3 [7.2–18.0])
Otorhinolaryngology	179(10.7%)	284(10.2%)	401(6.9%)	380(5.3%)	328(5.2%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	13.5(12.7–14.3 [8.6–17.0])	13.3(12.6–13.9 [6.4–15.4])	13.0(12.3–14.0 [6.9–16.9])	13.3(12.6–14.0 [6.9–16.1])	13.0(12.4–13.7 [6.0–16.4])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.9(14.1–15.7 [8.6–17.6])	14.6(13.7–15.5 [7.7–17.8])	14.7(13.5–15.5 [6.1–18.1])	14.8(13.7–15.6 [6.7–17.8])	14.6(13.8–15.7 [8.1–18.4])
Paediatric surgery	80(4.8%)	232(8.3%)	340(5.8%)	169(2.3%)	197(3.1%)
Hb g.dl ⁻¹ (age < 1 y)	11.4(10.8–12.0 [10.1–12.5])	11.8(10.8–14.5 [8.6–19.1])	12.8(10.0–15.8 [7.7–21.0])	12.0(10.9–14.4 [6.9–19.7])	12.7(10.9–16.9 [8.6–22.7])
Hb g.dl ⁻¹ (age 1–4.9 y)	11.8(11.5–12.0 [11.1–12.8])	11.8(11.0–12.5 [5.3–19.3])	11.9(10.6–12.6 [7.3–18.5])	11.6(10.4–12.4 [7.9–17.0])	11.4(10.4–12.1 [3.0–16.4])
Hb g.dl ⁻¹ (age 5–11.9 y)	13.1(12.1–13.7 [10.5–15.4])	12.3(11.5–13.4 [7.9–15.1])	12.4(11.3–13.2 [4.0–20.0])	12.4(11.7–13.6 [10.4–18.0])	12.9(11.8–13.5 [9.8–14.9])
Hb g.dl ⁻¹ (age 12–14.9 y)	13.2(12.1–13.6 [9.0–15.3])	13.1(12.4–13.9 [10.6–15.4])	13.1(12.3–13.9 [7.5–16.0])	13.0(12.0–14.3 [8.4–17.3])	12.7(10.9–13.2 [6.3–14.5])
Hb g.dl ⁻¹ (age > 15 y female)	13.3(12.4–13.6 [11.9–15.0])	12.8(12.1–13.3 [10.9–14.0])	12.8(11.9–13.5 [8.5–15.1])	12.9(10.5–13.3 [7.2–13.8])	12.7(11.9–13.6 [9.7–14.9])
Hb g.dl ⁻¹ (age > 15 y male)	14.5(11.5–15.2 [9.8–16.9])	14.2(12.8–14.8 [8.6–15.5])	14.6(14.1–15.4 [9.2–16.6])	14.6(13.4–15.6 [9.0–16.4])	15.2(14.4–15.6 [12.3–16.7])

(continued)

Table 1 (continued)

	2007 n = 1673	2012 n = 2782	2015 n = 5835	2017 n = 7209	2019 n = 6337
Thoracic surgery	30 (1.8%)	53 (1.9%)	46 (0.8%)	118 (1.6%)	122 (1.9%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	12.6 (9.9–13.0 [8.0–15.3])	11.4 (10.1–13.1 [7.5–13.9])	9.5 (8.7–11.5 [6.4–15.8])	12.6 (11.4–13.9 [6.8–16.4])	12.5 (11.2–13.6 [8.5–16.4])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	12.1 (10.8–13.6 [8.1–15.5])	13.7 (11.3–14.7 [8.6–17.0])	12.5 (10.4–14.1 [7.5–16.0])	13.5 (12.0–14.8 [6.4–16.9])	12.6 (11.1–14.6 [7.1–16.7])
Urology	122 (7.3%)	204 (7.3%)	590 (10.1%)	640 (8.9%)	594 (9.4%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	13.2 (11.3–14.0 [8.5–16.0])	12.7 (10.5–13.5 [7.7–15.6])	13.0 (11.4–13.8 [6.3–16.9])	12.8 (11.3–13.8 [4.7–15.5])	13.1 (11.6–13.9 [6.4–16.0])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.2 (12.6–15.1 [7.0–17.1])	14.1 (12.4–14.9 [4.2–16.9])	14.1 (12.6–15.1 [6.9–18.4])	14.2 (13.0–15.2 [6.4–18.2])	14.3 (13.1–15.2 [6.4–18.0])
Vascular surgery	51 (3.0%)	131 (4.7%)	218 (3.7%)	440 (6.1%)	346 (5.5%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	13.1 (11.9–13.8 [9.4–14.6])	11.7 (10.3–13.4 [7.7–14.7])	11.7 (10.3–13.2 [7.8–17.2])	11.9 (10.5–13.3 [7.2–15.7])	11.9 (11.0–13.3 [6.5–16.9])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	14.0 (11.9–16.0 [8.9–17.1])	12.6 (11.1–14.4 [7.9–17.0])	12.9 (10.9–14.1 [7.2–17.7])	12.7 (10.8–13.9 [6.1–16.8])	12.0 (10.3–13.9 [6.1–17.4])
Visceral surgery	298 (17.8%)	363 (13.0%)	1000 (17.1%)	1359 (18.9%)	11,235 (19.5%)
Hb g.dl ⁻¹ (female)	12.2 (10.7–13.4 [6.9–15.5])	12.2 (10.6–13.4 [7.3–15.6])	12.8 (11.3–13.6 [5.0–16.9])	12.7 (11.3–13.8 [5.1–17.9])	12.7 (11.1–13.8 [3.4–17.1])
Hb g.dl ⁻¹ (male)	12.8 (10.5–14.4 [7.5–16.8])	13.3 (11.4–14.7 [6.6–17.3])	13.7 (11.7–14.9 [3.0–18.0])	13.8 (11.9–15.1 [5.0–17.9])	13.8 (11.8–15.0 [4.6–18.2])

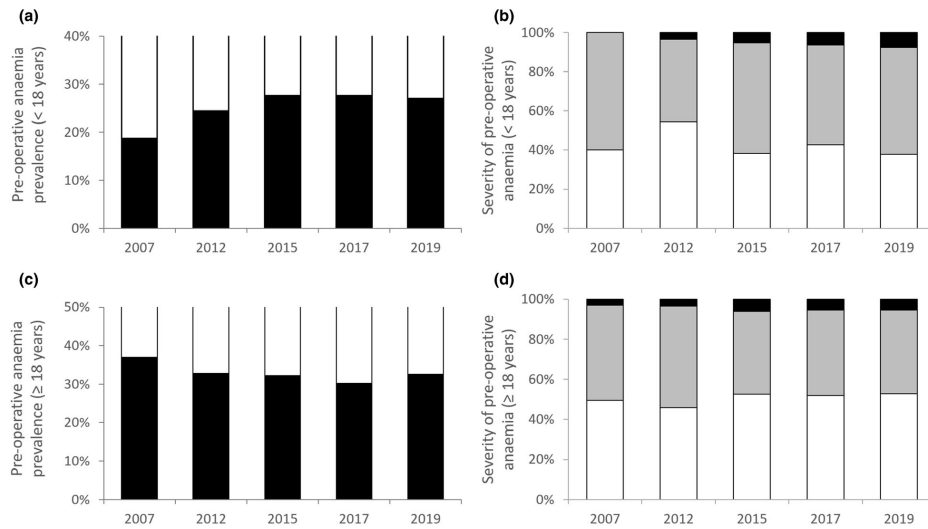


Figure 2 Prevalence of anaemia (black bars) and no anaemia (white bars) in surgical patients aged < 18 y (a) and ≥ 18 y (c) and severity of anaemia (mild, white bars; moderate, grey bars; severe, black bars) in surgical patients aged < 18 y (b) and ≥ 18 y (d).

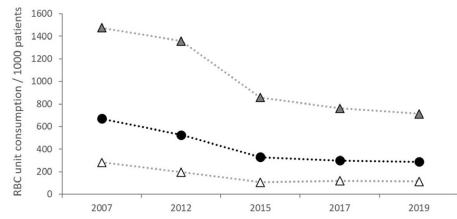


Figure 3 Red blood cell utilisation per 1000 patients during 2007–2019. Black circle, total; white triangle, without anaemia; grey triangle, with anaemia; RBC, red blood cells.

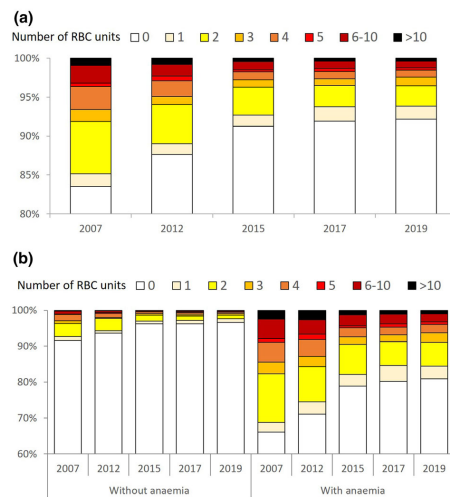


Figure 4 Peri-operative utilisation of red blood cells (RBC). The number of transfused patients from 2007 to 2019 is displayed as proportions. The number of transfused RBC units (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6–10, and > 10) is depicted in colour. (a) Overall transfusion rate in all patients: 16.7% in 2007, 12.7% in 2012, 8.9% in 2015, 8.2% in 2017 and 8.0% in 2019. (b) Transfusion rate in patients without anaemia: 8.4% in 2007, 6.3% in 2012, 3.8% in 2015, 3.7% in 2017 and 3.4% in 2019. Transfusion rate in patients with anaemia: 33.8% in 2007, 28.9% in 2012, 21.1% in 2015, 19.7% in 2017 and 19.1% in 2019. RBC, red blood cells.

Information (Table S9). The subgroup analysis showed similar results (data not shown).

Overall, the mortality rate remained constant (Table 2). In the presence of anaemia, mortality was significantly increased, OR (95%CI) 5.27 (4.13–6.77); $p < 0.001$ (Table 2). Red blood cell transfusion was associated with

increased mortality (14.98 (11.83–19.03); $p < 0.001$). The subgroup analyses showed similar results (data not shown).

Using multivariable linear regression analysis with fixed effects, we found that pre-operative anaemia, OR (95%CI) 2.08 (1.42–3.05); $p < 0.001$ and RBC transfusion (4.29 (3.09–5.94); $p < 0.001$) were predictors of mortality but not length of stay (0.99 (0.98–1.00) days; $p = 0.12$) and analysed years (2007 vs. 2019: 1.49 (0.86–2.69); $p = 0.07$). The risk of mortality was increased in patients with transfusion of a single RBC unit (5.44 (2.73–9.75); $p < 0.001$).

Discussion

Pre-operatively, anaemia affects approximately 35% of surgical patients worldwide [2, 15]. According to our findings, 32.5% of surgical patients with pre-operative Hb measurements in Germany were anaemic in 2019, which is in line with the estimated worldwide anaemia prevalence of 35% reported by Munoz et al. [2] and other published studies [1, 4, 15]. Using global burden of disease 2019 data, Safiri et al. estimated a national age-standardised prevalence of anaemia of 3.1–49.3%. The authors showed that the burden of anaemia is lower in economically developed countries; likely due to better access to healthcare services. However, the number of cases has increased, which could be related to an ageing population and longer survival of patients with comorbidities such as chronic kidney disease [16].

The estimated prevalence of pre-operative anaemia in our study could be overestimated by selection bias, as pre-operative Hb serves as an inclusion criterion. In Germany, blood testing is performed in every paediatric surgical patient, in patients with chronic diseases and patients undergoing surgery with a risk of significant blood loss. Patients undergoing minor surgery usually do not have a pre-operative Hb measurement and were, therefore, not included in our analysis. Particularly for cardiac surgery (36.3%), urology (24.1%) and orthopaedic and trauma surgery (25%), we found a similar anaemia prevalence as reported by Munoz et al. (32%, 28% and 20%, respectively), whereas the anaemia rate differed for patients having vascular surgery (61% in Germany vs. 49% worldwide) and gynaecology (38.6% in Germany vs. 48% worldwide).

Anaemia is common in cancer and many chemotherapies are myelosuppressive. However, based on our study design, we were not able to elucidate the cause of anaemia. Interestingly, the anaemia rate increased in paediatric patients undergoing surgery from 18.8% in 2007 to 26.4% in 2019. In particular, the prevalence of pre-operative anaemia in children aged < 5 y increased from 9.1% in 2007 up to 32.6% in 2019, which could be

Table 2 Transfused red blood cell (RBC) units, length of hospital stay (LOS) and in-hospital mortality. Values are mean (SD), median (IQR [range]) number (proportion).

	2007	2012	2015	2017	2019
Transfused RBC units per patient	0.67 (0.06)	0.53 (0.04)	0.33 (0.02)	0.30 (0.02)	0.29 (0.02)
Without anaemia	0.28 (0.04)	0.20 (0.02)	0.11 (0.01)	0.12 (0.01)	0.11 (0.02)
With anaemia	1.48 (0.15)	1.36 (0.14)	0.86 (0.07)	0.76 (0.06)	0.71 (0.06)
LOS; days	7 (4–11 [1–106])	6 (3–10 [1–166])	5 (3–10 [1–124])	5 (3–9 [1–174])	5 (3–9 [1–258])
Without anaemia	6 (3–9 [1–64])	5 (3–9 [1–111])	5 (3–8 [1–120])	5 (3–9 [1–174])	5 (3–8 [1–112])
With anaemia	9 (6–15 [1–106])	8 (5–14 [1–166])	7 (4–13 [1–124])	7 (4–13 [1–122])	7 (4–13 [1–258])
Mortality	2.9%	2.1%	2.5%	1.9%	2.5%
Without anaemia	0.8%	0.7%	1.3%	1.0%	1.1%
With anaemia	6.6%	5.0%	5.2%	4.1%	5.3%

associated with the continued advancements and developments in neonatal medicine [17]. The worldwide prevalence of anaemia in children aged < 5 y was 41.7% in 2016, with an increasing trend in the German population (10.3% in 2010 and 12.4% in 2016) [18]. In addition, Safiri et al. showed that the largest burden of anaemia affects children aged < 10 y [16]. Recently, more outpatient surgical procedures are being performed in children, which leaves those with more complex conditions as inpatients. The number of investigated paediatric patients in our study is low; however, similar to adult patients, pre-operative anaemia in paediatric patients is independently associated with an increased risk for postoperative complications [19] and mortality [20]. An analysis of > 14,000 surgical paediatric patients demonstrated that 10.1% receive blood transfusions and that pre-operative anaemia is an independent predictor for transfusion in these patients ($p < 0.001$; OR = 15.10 with pre-operative anaemia and OR = 2.40 without pre-operative anaemia) [21]. Therefore, there is also an urgent need to provide pre-operative anaemia management for the paediatric patient population [22–24].

Allogeneic blood transfusion is the main technique to correct severe anaemia, but it is also one of the top five overused therapies [25]. Overall, patients with pre-operative anaemia received six times more RBC units compared with non-anaemic patients. Iron deficiency [23] is the underlying cause in 30% of patients with pre-operative anaemia, making iron supplementation a promising strategy to improve erythropoiesis and reduce blood transfusions before surgery [26, 27]. Froessler et al. showed a 60% reduction in transfusion, increased Hb values and shorter length of stay [28]. Interestingly, our analysis revealed that length of stay decreased by 2 days in 2019 compared with 2007 but was prolonged in the presence of anaemia. Unlike other recognised risk factors of surgical

patients, anaemia can be treated fairly easily, for example by iron supplementation in case of iron deficiency. Thus, optimising pre-operative anaemia is an important strategy to improve patient safety and reduce healthcare costs. Awareness of the impact of peri-operative iron supplementation in iron deficiency is increasing in Germany. In 2019, 21 hospitals (16 general hospitals and 5 university hospitals) participated in a survey to assess the status of implemented PBM measures. Management of anaemia was implemented in 77.7% of university hospitals and in 69.5% of non-university hospitals. It is noteworthy that the efficiency for screening of iron deficiency and, particularly, administration of intravenous iron varied between hospitals. Not all iron deficient patients receive pre-operative treatment in a timely manner to allow RBC production, although the patients were correctly identified [29]. Based on our study design, we cannot examine the impact of iron supplementation in iron deficient patients.

International guidelines now recommend the implementation of a PBM programme in everyday clinical practice. Patient blood management emphasises the early detection of pre-operative anaemia and the identification and potential treatment of any underlying cause. Multimodal and multidisciplinary peri-operative care should include measures to reduce blood loss and promote rational, evidence-based blood transfusion policies [30]. These interventions can increase Hb values [31], decrease blood transfusion, complication rates and hospital stay [32]. Patient blood management consists of >100 single measures which can be implemented in a stepwise manner depending on local conditions and needs [30]. However, our dataset did not allow us to rigorously address the impact of implemented PBM measures on postoperative complication rates.

We suggest that the reduction in blood transfusion observed may be associated with a stricter adherence to

transfusion guidelines. Historically guided by the '10/30' rule to transfuse at a Hb level $\leq 10 \text{ g.dl}^{-1}$ and a haematocrit $\leq 30\%$, patients received more RBC units [33]. However, this approach has been challenged. The Canadian Society for Transfusion launched a campaign "Why give two when one will do" with a worldwide impact on transfusion policy. The majority of recent guidelines support this strategy [34]. Our analysis revealed that the number of transfused two units has decreased. We hypothesise that there is an increased awareness among clinicians in line with current recommendations. However, based on our study design, we cannot exclude that other factors may have contributed to this observation. Moreover, we cannot ascertain whether massive transfusion occurred in the context of haemorrhage as the date and time of transfusion was not evaluated. This is important because the triad of anaemia, transfusion and bleeding has been shown to significantly increase mortality [35, 36]. Despite a decrease in transfusion, anaemia still has a prevalence of over 30% in patients who have it measured pre-operatively, highlighting the urgent need for comprehensive pre-operative anaemia management in Germany. In academic centres, the prevalence of pre-operative anaemia remained stable (37% in 2007 vs. 35.1% in 2019), thus we hypothesise that the difference in transfusion patterns over time is not due to changes in the patient population but true changes in practice.

Our analysis further revealed that mortality did not increase while transfusion decreased over the years, supporting the conclusions of evidence-based guidelines and reassuring clinicians that a restrictive transfusion threshold can safely be applied in most patient populations. Unfortunately, we were unable to determine the transfusion trigger or indication in this study. This, and adherence to guidelines, is still often left to the physician's own discretion. It is noteworthy to mention that, over time, surgical techniques have also improved and are less invasive which is likely to have contributed to less blood product transfusion as well as reduced postoperative mortality. Whitlock et al. analysed > 1.5 million adults undergoing non-cardiac, non-intracranial or non-vascular surgery and found that the risk of mortality increased in patients with transfusion of RBC units (OR 4.45 (95%CI 4.19-4.72); $p < 0.001$) [37]. We observed an interesting parallel, the odds for mortality were 5.4 times higher in patients with transfusion of a single RBC unit compared with patients with no RBC transfusion.

Our study demonstrates that the prevalence of pre-operative anaemia in Germany is more than 30%, which

is similar to the worldwide prevalence. It supports the urgent need for a comprehensive peri-operative anaemia management protocol. Guideline adherent transfusion practice is even more important now, as the amount of blood products available has dropped dramatically since the outbreak of the COVID-19 pandemic.

Acknowledgements

This trial was registered on the German Clinical Trials Register (DRKS00016579). PM and/or their Department received research grants from the German Research Foundation, honoraria for scientific lectures from Abbott GmbH & Co KG, Aesculap Academy, B. Braun Melsungen, Biotest AG, Vifor Pharma, Ferring, CSL Behring, German Red Cross/Institute of Transfusion Medicine, HCCM Consulting GmbH, Heinen&Löwenstein, Hemosonics, Pharmacosmos and Siemens Healthcare. KZ and/or their Department received unrestricted grants from B. Braun Melsungen AG, Fresenius Kabi GmbH, CSL Behring GmbH and Vifor Pharma GmbH, prizes from Aktionsbündnis Patientensicherheit, European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, Lohfert-Stiftung AG, Masimo – Patient Safety Foundation, MSD-Gesundheitspreis, honoraria or travel support for consulting or lecturing from the following companies: Abbott GmbH & Co KG, Aesculap Akademie GmbH, AQA GmbH, AstellasPharma GmbH, AstraZeneca GmbH, Aventis Pharma GmbH, B. Braun Melsungen AG, Baxter Deutschland GmbH, Biosyn GmbH, Biotest AG, Bristol-Myers Squibb GmbH, CSL Behring GmbH, Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Dräger Medical GmbH, Essex Pharma GmbH, Fresenius Kabi GmbH, Fresenius Medical Care, Gambro Hospal GmbH, Gilead, GlaxoSmithKline GmbH, Grünenthal GmbH, Hamilton Medical AG, HCCM Consulting GmbH, Heinen+Löwenstein GmbH, Janssen-Cilag GmbH, med Update GmbH, Medivance EU B.V., MSD Sharp&Dohme GmbH, Novartis Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, P. J. Dahlhausen&Co. GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Pulsion Medical Systems S.E., Siemens Healthcare, Teflex Medical GmbH, Teva GmbH, TopMedMedizintechnik GmbH, Verathon Medical, ViforPharma GmbH. The results in this publication are thematically linked but not directly related to specific activities of the projects ENVISION and COVend, which have received funding from the European Union's Horizon 2020 and Horizon Europe research and innovation programmes, respectively. PM and SC contributed equally to this study. No other competing interests declared. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

References

- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; **123**: 615–24.
- Munoz M, Gomez-Ramirez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfusion* 2015; **13**: 370–9.
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; **378**: 1396–407.
- Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia* 2014; **113**: 416–23.
- Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery* 2015; **102**: 1314–24.
- Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2015; **32**: 160–7.
- Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; **114**: 283–92.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; **116**: 2544–52.
- World Health Organization. Availability, safety and quality of blood products. 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf (accessed 14/04/2021).
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2012 report. 2012. <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail> (accessed 14/04/2021).
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2013 report. 2013. <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail> (accessed 04/14/2021).
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2015 report. 2015. <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail> (accessed 14/04/2021).
- European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe 2016. <https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html> (accessed 14/04/2021).
- BÄK. [Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives in Germany]. 2014. https://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf (accessed 22/01/2019).
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015; **386**: 743–800.
- Safiri S, Kolahi AA, Noori M, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *Journal of Hematology and Oncology* 2021; **14**: 185–201.
- Rowe MI, Rowe SA. The last fifty years of neonatal surgical management. *American Journal of Surgery* 2000; **180**: 345–52.
- World Bank. Prevalence of anemia among children (% of children ages 6–59 months). <https://data.worldbank.org/indicator/SH.ANM.CHLD.ZS?end=2016&start=2010&view=chart> (accessed 14/06/2020).
- Meyer HM, Torborg A, Cronje L, et al. The association between preoperative anemia and postoperative morbidity in pediatric surgical patients: a secondary analysis of a prospective observational cohort study. *Pediatric Anesthesia* 2020; **30**: 759–65.
- Faraoni D, DiNardo JA, Goobie SM. Relationship between preoperative anemia and in-hospital mortality in children undergoing noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **123**: 1582–7.
- Piekarski F, Neef V, Meybohm P, Rolle U, Schneider W, Zacharowski K, Schmitt E. Independent risk factors for RBC transfusion in children undergoing surgery. Analysis of 14,248 cases at a German university hospital. *Children* 2021; **8**: 638–47.
- Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatric Research* 2021; **89**: 63–73.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021; **397**: 233–48.
- Goobie SM, Gallagher T, Gross I, Shander A. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Pediatric Anesthesia* 2019; **29**: 231–6.
- Anthes E. Evidence-based medicine: save blood, save lives. *Nature* 2015; **520**: 24–6.
- Triphaus C, Judd L, Glaser P, et al. Effectiveness of preoperative iron supplementation in major surgical patients with iron deficiency: a prospective observational study. *Annals of Surgery* 2021; **274**: 212–9.
- Neef V, Baumgarten P, Noone S, et al. The impact of timing of intravenous iron supplementation on preoperative haemoglobin in patients scheduled for major surgery. *Blood Transfusion* 2021; **20**: 188–97.
- Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery* 2016; **264**: 41–6.
- Füllenbach C, Schmitt E, Steinbicker A, et al. Umsetzung des Patient Blood Managements im klinischen Alltag (PBMCert). *AnästH Intensivmed* 2021; **62**: 304–14.
- Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfusion Medicine Reviews* 2017; **31**: 62–71.
- Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007; **107**: 923–7.
- Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 2019; **269**: 794–804.
- Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sanguinis* 2010; **98**: 2–11.
- Shih AW, Liu A, Elsharawi R, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM. Systematic reviews of guidelines and studies for single versus multiple unit transfusion strategies. *Transfusion* 2018; **58**: 2841–60.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Castelveccchio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2013; **96**: 478–85.

36. Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western Australia patient blood management program (WA PBMP), world health assembly (WHA) and advisory committee on blood safety and availability (ACBSA). *Best Practice and Research. Clinical Anaesthesiology* 2013; **27**: 43–58.
37. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *British Medical Journal* 2015; **350**: h3037.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online via the journal website.

Figure S1. Prevalence of anaemia within surgical disciplines.

Figure S2. Overall red blood cell transfusion.

Figure S3. Mean red blood cell unit consumption per year.

Table S1. Anaemia classification in patients aged < 18 y.

Table S2. Prevalence and forms of anaemia.

Table S3. Prevalence and forms of anaemia of two university hospitals providing data for the entire study period.

Table S4. Red blood cell consumption per 1000 patients of two university hospitals providing data for the entire study period.

Table S5. Percentage of transfused patients of two university hospitals providing data for the entire study period.

Table S6. Number of transfused red blood cell units of all hospitals.

Table S7. Number of transfused red blood cell units of two university hospitals providing data for the entire study period.

Table S8. Number of transfused red blood cell units per patient of two university hospitals providing data for the entire study period.

Table S9. Length of hospital stay (days) within surgical disciplines.

Appendix S1. PANDORA study collaborators.

Supporting information

Figure S1 Prevalence of anaemia (black bars) and no anaemia (white bars) within surgical disciplines

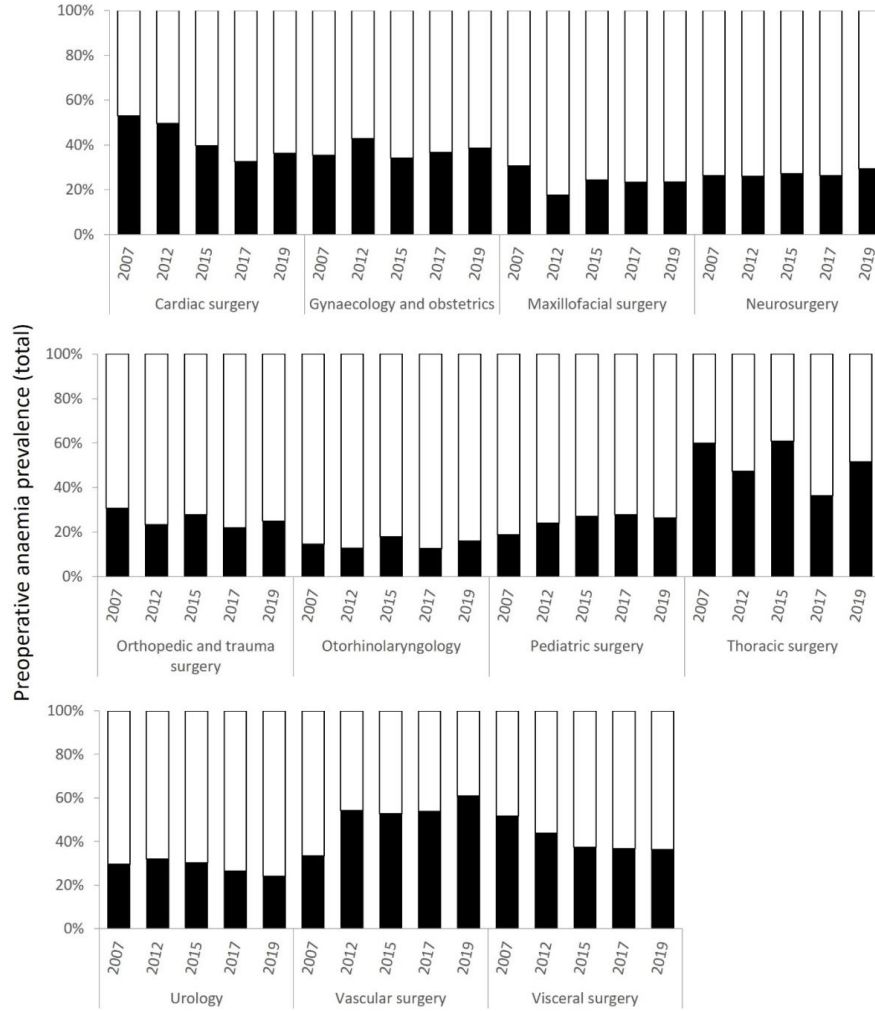
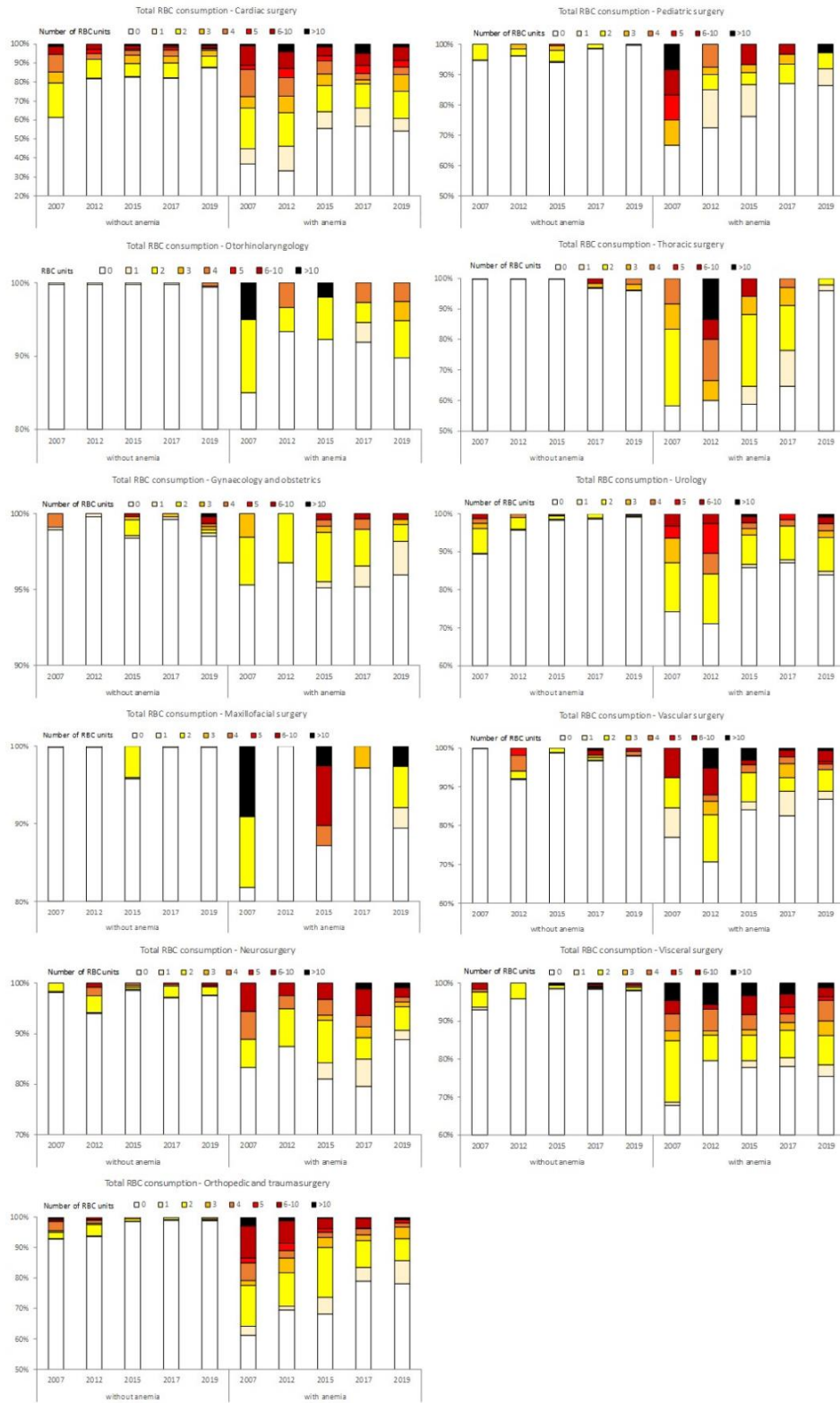
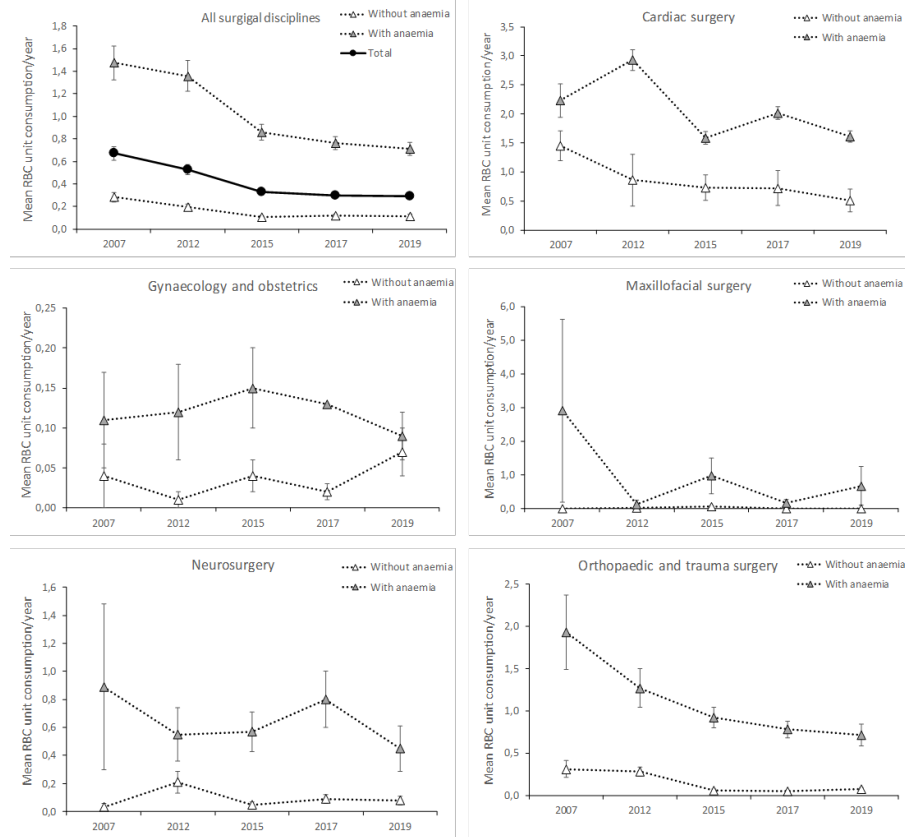


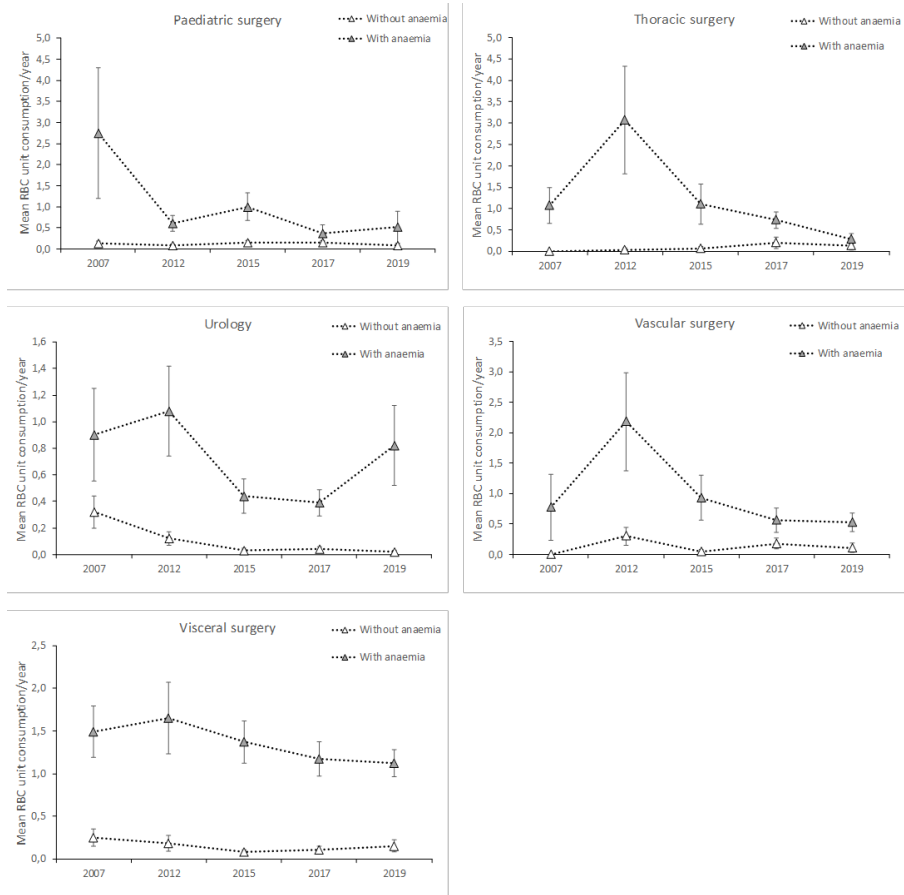
Figure S2 Overall red blood cell transfusion



Peri-operative utilization of red blood cells within surgical disciplines over the years. The number of transfused patients in 2007, 2012, 2015, 2017, and 2019 is displayed in percentage. The number of transfused RBC units (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6-10, and >10) is depicted in colour.

Figure S3 Mean red blood cell unit consumption per year





Black circle = total, white triangle = without anaemia, grey triangle = with anaemia

Table S1 Anaemia classification in patients aged < 18 y

Age (years)	Hb (g/dl)		
	Mild	Moderate	Severe
<5	10-10.9	7-9.9	<7
5-11.9	11-11.4	8-10.9	<8
12-14.9	11-11.9	8-10.9	<8
15-17.9 ♂	11-12.9	8-10.9	<8
15-17.9 ♀	11-11.9	8-10.9	<8

Table S2 Prevalence and forms of anaemia

	2007	2012	2015	2017	2019
<18 years					
Prevalence of anaemia (%)					
without anaemia	81.3	75.9	72.9	72.2	73.6
with anaemia	18.8	24.1	27.1	27.8	26.4
Anaemia forms (%)					
mild	40.0	53.6	37.0	42.6	38.5
moderate	60.0	42.9	57.6	51.1	55.8
severe	0.0	3.6	5.4	6.4	5.8
≥18 years					
Prevalence of anaemia (%)					
without anaemia	63	67.2	67.8	69.8	67.5
with anaemia	37	32.8	32.2	30.2	32.5
Anaemia forms (%)					
mild	49.4	45.6	52.4	52	52.9
moderate	47.5	50.8	41.5	42.4	41.6
severe	3.1	3.6	6.2	5.5	5.6

Table S3 Prevalence and forms of anaemia of two university hospitals providing data for the entire study period

	2007	2012	2015	2017	2019
<18 years					
Prevalence of anaemia (%)					
without anaemia	81.2	74.6	70.4	63.0	69.9
with anaemia	18.8	25.4	29.6	37.0	30.1
Anaemia forms (%)					
mild	60.0	52.9	36.5	25.0	36.0
moderate	40.0	43.1	58.7	65.0	56.0
severe	0.0	3.9	4.8	10.0	8
≥18 years					
Prevalence of anaemia (%)					
without anaemia	63	64.1	63.1	66.9	64.9
with anaemia	37	35.9	36.9	33.1	35.1
Anaemia forms (%)					
mild	49.4	42.4	45.5	46.4	48.5
moderate	47.5	53.8	46.9	47.6	45.0
severe	3.1	3.7	7.6	6.1	6.6

Table S4 Red blood cell consumption per 1000 patients of two university hospitals providing data for the entire study period

	2007	2012	2015	2017	2019
Total	671.2	548.0	370.9	299.9	266.9
Without anaemia	283.2	171.3	88.0	111.2	98.9
With anaemia	1476.0	1402.9	956.4	747.0	636.2

Table S5 Percentage of transfused patients of two university hospitals providing data for the entire study period

	2007	2012	2015	2017	2019
Total	16.7	13.1	9.8	8.6	8.8
Without anaemia (%)	8.4	5.9	3.3	3.5	3.7
With anaemia (%)	33.8	29.4	23.4	20.6	20.1

Table S6 Number of transfused red blood cell (RBC) units of all hospitals

	2007	2012	2015	2017	2019
Number of transfused RBC units					
0	83.3 %	87.3 %	91.1 %	91.8 %	92.0 %
1	1.6 %	1.4 %	1.5 %	1.9 %	1.7 %
2	6.8 %	5.2 %	3.6 %	2.8 %	2.6 %
3	1.6 %	1.0 %	1.0 %	0.9 %	1.1 %
4	3.0 %	2.1 %	1.0 %	0.9 %	0.9 %
5	0.4 %	0.6 %	0.3 %	0.4 %	0.3 %
6-10	2.3 %	1.5 %	1.1 %	0.9 %	0.8 %
>10	0.9 %	0.8 %	0.4 %	0.4 %	0.4 %
Without anaemia					
Number of transfused RBC units					
0	91.6 %	93.7 %	96.2 %	96.3 %	96.6 %
1	1.2 %	0.6 %	0.7 %	0.9 %	1.0 %
2	3.6 %	3.4 %	1.7 %	1.3 %	1.0 %
3	0.7 %	0.3 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %
4	1.8 %	1.1 %	0.4 %	0.5 %	0.3 %
5	0.1 %	0.3 %	0.1 %	0.2 %	0.1 %
6-10	0.8 %	0.5 %	0.2 %	0.3 %	0.3 %
>10	0.2 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %	0.2 %
With anaemia					
Number of transfused RBC units					
0	66.2 %	71.1 %	78.9 %	80.3 %	80.9 %
1	2.6 %	3.4 %	3.3 %	4.3 %	3.5 %
2	13.5 %	9.9 %	8.4 %	6.7 %	6.6 %
3	3.3 %	2.8 %	2.1 %	1.9 %	2.7 %
4	5.5 %	4.7 %	2.4 %	2.1 %	2.3 %
5	1.1 %	1.5 %	0.6 %	1.0 %	0.8 %
6-10	5.5 %	4.0 %	3.0 %	2.6 %	2.2 %
>10	2.4 %	2.7 %	1.3 %	1.1 %	1.0 %

Table S7 Number of transfused red blood cell (RBC) units of two university hospitals providing data for the entire study period

	2007	2012	2015	2017	2019
Number of transfused RBC units					
0	83.3 %	86.9 %	90.2 %	91.4 %	91.2 %
1	1.6 %	1.5 %	1.9 %	2.6 %	2.3 %
2	6.8 %	5.2 %	3.7 %	2.8 %	2.9 %
3	1.6 %	1.1 %	1.2 %	1.2 %	1.4 %
4	3.0 %	2.1 %	1.1 %	0.5 %	1.1 %
5	0.4 %	0.8 %	0.4 %	0.4 %	0.3 %
6-10	2.3 %	1.5 %	1.0 %	0.7 %	0.6 %
>10	0.9 %	0.8 %	0.6 %	0.5 %	0.2 %
Without anaemia					
Number of transfused RBC units					
0	91.6 %	94.1 %	96.7 %	96.5 %	96.3 %
1	1.2 %	0.6 %	1.0 %	1.1 %	1.4 %
2	3.6 %	3.2 %	1.3 %	1.2 %	0.8 %
3	0.7 %	0.2 %	0.5 %	0.7 %	0.7 %
4	1.8 %	0.9 %	0.2 %	0.0 %	0.2 %
5	0.1 %	0.4 %	0.2 %	0.2 %	0.1 %
6-10	0.8 %	0.5 %	0.2 %	0.2 %	0.2 %
>10	0.2 %	0.0 %	0.1 %	0.1 %	0.2 %
With anaemia					
Number of transfused RBC units					
0	66.2 %	70.6 %	76.6 %	79.4 %	79.9 %
1	2.6 %	3.4 %	3.9 %	6.1 %	4.2 %
2	13.5 %	9.6 %	8.6 %	6.6 %	7.5 %
3	3.3 %	3.2 %	2.8 %	2.4 %	2.7 %
4	5.5 %	4.8 %	3.1 %	1.7 %	3.1 %
5	1.1 %	1.8 %	0.8 %	0.7 %	0.7 %
6-10	5.5 %	3.9 %	2.5 %	1.9 %	1.5 %
>10	2.4 %	2.7 %	1.7 %	1.2 %	0.4 %

Table S8 Number of transfused red blood cell units per patient of two university hospitals providing data for the entire study period

	2007	2012	2015	2017	2019
Total	0.67 ± 0.05	0.55 ± 0.05	0.37 ± 0.04	0.30 ± 0.04	0.27 ± 0.03
Without anaemia	0.28 ± 0.04	0.17 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.10 ± 0.02
With anaemia	1.48 ± 0.1	1.40 ± 0.16	0.96 ± 0.12	0.75 ± 0.11	0.64 ± 0.08

Table S9 Length of hospital stay (days) within surgical disciplines

	2007	2012	2015	2017	2019
Cardiac surgery					
without anaemia	9.0 (7.0; 12.0)	9.0 (7.0; 15.0)	10.0 (7.0; 14.0)	9.0 (5.0; 13.0)	9.0 (6.0; 13.0)
with anaemia	9.0 (8.0; 13.0)	10.0 (8.0; 13.0)	11.0 (8.0; 18.0)	11.0 (7.0; 16.0)	9.0 (6.0; 17.0)
Gynaecology and obstetrics					
without anaemia	5.0 (3.0; 8.0)	3.0 (2.0; 5.0)	4.0 (3.0; 6.0)	4.0 (2.0; 5.0)	3.0 (2.0; 5.0)
with anaemia	8.0 (6.0; 10.0)	5.0 (3.0; 6.0)	4.0 (3.0; 6.0)	4.0 (3.0; 6.0)	4.0 (3.0; 6.0)
Maxillofacial surgery					
without anaemia	6.0 (4.0; 9.0)	6.0 (4.0; 8.0)	5.0 (3.0; 8.0)	5.0 (3.0; 7.0)	6.0 (3.0; 8.0)
with anaemia	8.0 (6.0; 13.0)	6.0 (4.5; 10.0)	7.0 (5.0; 11.0)	6.0 (4.0; 9.0)	6.0 (4.3; 8.0)
Neurosurgery					
without anaemia	9.0 (7.0; 13.8)	8.0 (6.0; 11.0)	7.0 (5.0; 11.0)	8.0 (5.0; 11.0)	7.0 (5.0; 11.0)
with anaemia	9.0 (7.0; 18.0)	10.0 (5.0; 15.0)	10.0 (6.0; 18.0)	10.0 (6.0; 17.0)	9.0 (6.0; 14.5)
Orthopaedic/trauma surgery					
without anaemia	6.0 (3.0; 12.0)	6.0 (3.0; 10.0)	5.0 (3.0; 10.0)	5.0 (3.0; 9.0)	5.0 (3.0; 9.0)
with anaemia	11.5 (6.0; 16.8)	10.0 (6.0; 16.0)	11.0 (6.0; 16.0)	10.0 (6.0; 14.0)	9.0 (6.0; 16.0)
Otorhinolaryngology					
without anaemia	5.0 (3.0; 7.0)	4.0 (3.0; 6.0)	4.0 (2.0; 6.0)	4.0 (3.0; 5.3)	4.0 (2.0; 5.0)
with anaemia	6.0 (4.0; 8.0)	5.0 (3.0; 8.0)	4.0 (3.0; 8.0)	4.0 (3.0; 6.5)	5.0 (3.0; 8.0)
Paediatric surgery					
without anaemia	6.0 (3.0; 8.0)	5.0 (2.0; 8.0)	5.0 (3.0; 8.0)	4.0 (2.0; 6.5)	3.5 (2.0; 8.0)
with anaemia	11.0 (4.0; 20.0)	7.0 (4.0; 14.0)	5.0 (3.0; 13.0)	4.0 (2.0; 9.0)	3.0 (2.0; 7.0)
Thoracic surgery					
without anaemia	8.0 (6.0; 14.0)	8.0 (6.0; 11.5)	9.0 (6.8; 13.3)	8.0 (4.0; 13.0)	6.0 (4.5; 8.0)
with anaemia	15.0 (10.0; 20.3)	12.0 (10.0; 30.0)	13.0 (6.8; 21.8)	13.0 (10.8; 18.3)	7.0 (5.8; 11.0)
Urology					
without anaemia	5.0 (3.0; 11.0)	5.0 (2.0; 8.0)	4.0 (3.0; 6.0)	4.0 (2.0; 7.0)	4.0 (2.0; 6.0)
with anaemia	12.0 (8.0; 18.8)	7.0 (3.0; 12.0)	6.0 (4.0; 8.5)	6.0 (4.0; 10.0)	5.0 (3.0; 10.0)
Vascular surgery					
without anaemia	4.0 (2.0; 6.0)	7.0 (4.0; 8.0)	6.0 (3.3; 10.0)	7.0 (4.0; 10.0)	7.0 (4.0; 11.0)
with anaemia	4.0 (2.0; 8.0)	8.0 (5.0; 18.0)	6.0 (2.8; 14.0)	7.0 (3.0; 13.0)	7.0 (3.0; 12.0)
Visceral surgery					
without anaemia	6.0 (3.0; 11.0)	6.0 (3.0; 11.0)	4.0 (2.0; 8.0)	4.0 (2.0; 8.0)	4.0 (2.0; 8.0)
with anaemia	10.0 (6.0; 16.3)	11.0 (6.0; 17.8)	8.0 (4.0; 13.0)	9.0 (4.0; 16.0)	8.0 (4.0; 16.0)

Appendix S1 PANDORA study collaborators

E. Hermann, E. Schmitt, Institute for Biostatistics and Mathematical Modelling, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany;

A. Steinbicker, Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

A. Kerner, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt;

D. Narita, A Kirfel, J. Huber, Department of Laboratory Diagnostics and Transfusion Medicine, Donausar Clinic Deggendorf, Deggendorf, Germany;

A. Raadts, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Jena, Jena, Germany;

J. Weiland, J. Lutz, K. Hekler, Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, St. Vinzenz-Hospital, Cologne;

M. Velten, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Bonn, Bonn;

L. Spitzmüller, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Ortenau Clinic, Offenburg-Kehl, Germany

7 Darstellung des eigenen Anteils am Manuskript

Die vorliegende multizentrische PANDORA-Studie wurde im Jahr 2017 gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. Patrick Meybohm und Frau Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil konzipiert. Anschließend erfolgte eine intensive Literaturrecherche, um den aktuellen Stand der Forschung zu identifizieren und die Fragestellung, Zielsetzung der Studie sowie Ein-/Ausschlusskriterien zu finalisieren.

Daraufhin wurden alle notwendigen Dokumente für die Antragstellung des Ethikvotums, mit zustimmender Bewertung am 06.03.2018, primär von mir erstellt und die Studie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main initiiert. Es erfolgte sowohl die manuelle Datenextraktion aus dem Krankenhausinformationssystem durch mich als auch die automatische Datenauslese mit Hilfe vom Datenintegrationszentrum (DIZ) in anonymisierter Form von allen chirurgischen Patienten der entsprechenden Untersuchungszeiträume.

Zudem wurde eine intensive Akquise von potenziell teilnehmenden Krankenhäusern durchgeführt. Dafür wurden deutschlandweit über 30 Krankenhäuser, welche dem deutschen PBM-Netzwerk zugehörig sind, von mir kontaktiert. Zusätzlich haben wir einen Flyer angefertigt, um beim „Global Symposium Patient Blood Management“ in Frankfurt am Main im März 2018 weitere Interessenten zu werben. Bei Interesse an der Studienteilnahme erfolgte die Unterstützung bei der Beantragung des Zweitvotums, die Kontaktaufnahme mit der entsprechenden IT-Abteilung vor Ort zur Vorbereitung und Spezifizierung des anonymisierten Datenexportes sowie die intensive Betreuung der entsprechenden Ansprechpartner über die gesamte Studiendauer hinweg durch mich.

Nach Zusammenführung aller Daten und gründlicher Datenreinigung/-aufbereitung, erfolgte die Datenanalyse. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Excel (2016) und mit Hilfe von Frau Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil und Frau Prof. Dr. Eva Herrmann mit dem Programm R (Version 3.1-124). Zudem wurden entsprechende Graphiken und Tabellen mittels Excel erstellt.

Das Manuskript wurde nach systematischer Literaturrecherche unter Verwendung der Datenbank PubMed verfasst und anschließend von Frau Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil Korrektur gelesen und nach gemeinsamer Überarbeitung

fertiggestellt. Anschließend wurde das Manuskript beim Journal *Anaesthesia* (Impact Factor 12.893; Platz 1 im Bereich der Anästhesiologie) eingereicht sowie im Rahmen des Peer Review Verfahrens revidiert und finalisiert.

Während meiner Tätigkeit als Doktorandin wurde zudem die ALICE-Studie (Preoperative anaemia prevalence in surgical patients – A prospective, international, multicentre observational study) im Jahr 2018 von uns ins Leben gerufen. Hierbei half ich bei der Beantragung des Ethik-Votums sowie der Erstellung einer studien-spezifischen Homepage. Zudem wurde ein CRF von mir erstellt zur Dokumentation der benötigten Patientendaten und es erfolgte die Durchführung der Studienwoche am Universitätsklinikum Frankfurt am Main im August 2019 federführend durch Frau Dr. rer. nat. Suma Choorapoikyail und mich. Außerdem kümmerte ich mich um die Rekrutierung der ersten Zentren und übernahm die Kommunikation und Betreuung der teilnehmenden Zentren zu Beginn der Studie. Es wurde hierzu bereits ein „Letter to the editor“ mit dem Thema „*The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the ongoing prospective, international, multicentre observational study assessing the preoperative anaemia prevalence in surgical patients (ALICE-trial)*“ (Judd et al., *Transfusion medicine*, 2021) publiziert. Die Publikation der Hauptstudie ist noch ausstehend.

Zusätzlich beteiligte ich mich an der Datengewinnung für die Studie „*Effectiveness of Preoperative Iron Supplementation in Major Surgical Patients with Iron Deficiency – A Prospective Observational Study*“ (Triphaus et al., *Annals of Surgery*, 2019).

Des Weiteren habe ich zum inhaltlichen Kontext des Artikels „*Labordiagnostik und iatrogene Anämie*“ (Neb et al., *Wiener klinisches Magazin*, 2018) beigetragen und an der Ausarbeitung des Manuskripts „*Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis*“ (Meybohm et al., *Vox Sanguinis*, 2019) mitgewirkt.

8 Literaturverzeichnis

1. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185.
2. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.* World Health Organization;2011.
3. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood transfusion.* 2015;13(3):370-379.
4. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *The British journal of surgery.* 2015;102(11):1314-1324.
5. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 2011;114(2):283-292.
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. *Journal of the American College of Surgeons.* 2009;208(5):931-937. e932.
7. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2011;378(9800):1396-1407.
8. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia.* 2014;113(3):416-423.
9. WHO global forum for blood safety: patient blood management. World Health Organization. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/document->

- migration/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf?sfvrsn=f189661_3. Published 2011. Accessed September 9, 2022.
10. PBM Medical rationale. Patient Blood Management, Frankfurt.
<https://www.patientbloodmanagement.de/en/medical-rationale/>. Accessed September 9, 2022.
 11. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2011 report.
<https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail>. Published 2011. Accessed September 10, 2022.
 12. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2012 report.
<https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail>. Published 2012. Accessed September 10, 2022.
 13. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2013 report.
<https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail>. Published 2013. Accessed September 10, 2022.
 14. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2015 report.
<https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail>. Published 2015. Accessed September 10, 2022.
 15. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2016 report.
<https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-90/detail>. Published 2016. Accessed September 10, 2022.

16. Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe in 2002.
https://www.coe.int/t/dg3/health/Source/2002reportfinal_en.pdf. Published 2002. Accessed September 10, 2022.
17. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Bundesärztekammer.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf. Published 2014. Accessed September 10, 2022.
18. WHO. Prevalence of anaemia in children aged 6–59 months (%). World Health Organization. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years(-)). Accessed September 12, 2022.
19. Rowe MI, Rowe SA. The last fifty years of neonatal surgical management. *The American journal of surgery*. 2000;180(5):345-352.
20. Meyer HM, Torborg A, Cronje L, et al. The association between preoperative anemia and postoperative morbidity in pediatric surgical patients: A secondary analysis of a prospective observational cohort study. *Pediatric Anesthesia*. 2020;30(7):759-765.
21. Faraoni D, DiNardo JA, Goobie SM. Relationship between preoperative anemia and in-hospital mortality in children undergoing noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;123(6):1582-1587.
22. Shih AW, Liu A, Elsharawi R, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM. Systematic reviews of guidelines and studies for single versus multiple unit transfusion strategies. *Transfusion*. 2018;58(12):2841-2860.
23. Füllenbach C SE, Steinbicker AU, Hof L, Köhler S, Große Wortmann K et al. Umsetzung des Patient Blood Managements im klinischen Alltag (PBM Cert). . *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2021;62:304-313.
24. Böhmer AB, Wappler F, Zwißler B. Präoperative Risikoevaluation–von der Routinediagnostik zur patientenorientierten Strategie. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:437-446.