

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zum Einfluss blutverdünnender Medikamente in der
Dermatochirurgie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Verena Weber
aus Adenau

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	1-5
II.	Abbildungsverzeichnis.....	1-7
III.	Tabellenverzeichnis.....	1-8
1	Einleitung	1-9
2	Literaturdiskussion.....	2-12
2.1	Verfügbare Medikamente	2-12
2.1.1	Vitamin K-Antagonisten (VKA).....	2-14
2.1.2	Direkt wirkende orale Antikoagulantien (DOAKs)	2-14
2.1.3	Indirekt wirkende Faktor Xa-Inhibitoren.....	2-15
2.1.4	Heparine	2-16
2.1.5	Thrombozytenaggregationshemmer (TAH).....	2-17
2.2	Indikationen für gerinnungshemmende Medikamente.....	2-19
2.2.1	Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE)	2-19
2.2.2	Therapie der VTE und Lungenembolie	2-19
2.2.3	Prävention von Apoplex und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.....	2-20
2.2.4	Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit künstlichen Herzklappen.....	2-20
2.2.5	Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom	2-20
2.3	Antidots.....	2-20
2.3.1	VKA.....	2-20
2.3.2	DOAKs.....	2-21
2.3.3	Indirekte Faktor Xa Inhibitoren.....	2-22
2.3.4	Heparine	2-22
2.3.5	TAH.....	2-23
2.3.6	Weitere Antidots.....	2-23

2.4	Perioperatives Management.....	2-25
2.4.1	VKA.....	2-25
2.4.2	DOAKS	2-28
2.4.3	Fondaparinux	2-30
2.4.4	Heparin	2-30
2.4.5	TAH.....	2-31
2.5	Komplikationen.....	2-33
2.5.1	Nachblutungen	2-33
2.5.2	Wundinfektion/ Wundheilungsstörung.....	2-34
2.5.3	Nahtdehiszenz.....	2-34
2.5.4	Komplikationsrisiko	2-35
2.5.5	Einflussfaktoren auf das Komplikationsrisiko	2-39
2.6	Postoperative Komplikationen unter ökonomischer Betrachtung.....	2-39
3	Material und Methoden.....	3-40
3.1	Studiendesign	3-40
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	3-40
3.3	Verwendete Software.....	3-41
3.4	Datenerfassung.....	3-41
3.5	Datenauswertung.....	3-41
3.6	Hauptfragestellung.....	3-42
3.7	Nebenfragestellungen.....	3-43
4	Ergebnisse	4-45
4.1	Deskriptive Analyse der Patientengruppen.....	4-45
4.1.1	Geschlecht.....	4-45
4.1.2	Alter	4-45
4.1.3	Diagnose	4-47
4.1.4	Hämoglobinwert in g/dl.....	4-47
4.1.5	Antibiotikaprophylaxe	4-49

4.1.6	Dauer des stationären Aufenthalts	4-49
4.1.7	Intraoperative Parameter	4-51
4.1.8	Gerinnungshemmende Medikation in Kohorte 1	4-51
4.2	Hauptfragestellung	4-54
4.2.1	Aufgetretene Komplikationen.....	4-54
4.2.2	Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate	4-56
4.3	Nebenfragestellungen.....	4-61
4.3.1	patientenspezifische Parameter	4-61
4.3.2	Art und Dosis der gerinnungshemmenden Medikation.....	4-61
4.3.3	Management des gerinnungshemmenden Medikaments.....	4-67
4.3.4	Einfluss von DOAKs.....	4-68
4.3.5	Parameter des finanziellen Mehraufwandes	4-69
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	4-74
5	Diskussion.....	5-77
5.1	Studiendesign	5-77
5.1.1	Material und Methoden	5-77
5.1.2	Patientenkollektiv	5-78
5.2	Ergebnisse	5-80
5.2.1	Hauptfragestellung	5-80
5.2.2	Nebenfragestellungen.....	5-85
5.3	Evaluation der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27)	5-101
5.3.1	Erforderlichkeit einer Leitlinie.....	5-101
5.3.2	Patienten unter Medikation mit VKA.....	5-102
5.3.3	Patienten unter Medikation mit DOAKs.....	5-103
5.3.4	Patienten unter Medikation mit TAH.....	5-103
5.3.5	Patienten unter Kombinationstherapie	5-104
5.3.6	Umfang der Leitlinie	5-104
6	Zusammenfassung	6-106

7	Literaturverzeichnis.....	7-110
8	Anhang.....	8-1

I. Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
%	Prozent
ng	Nanogramm (Einheit)
μg	Mikrogramm (Einheit)
mg	Milligramm (Einheit)
g	Gramm (Einheit)
kg	Kilogramm (Einheit)
ml	Milliliter (Einheit)
l	Liter (Einheit)
min	Minute (Einheit)
h	Stunde (Einheit)
>	Vergleichszeichen „Größer-als“
\geq	Vergleichszeichen „Größer-gleich“
<	Vergleichszeichen „Kleiner-als“
\leq	Vergleichszeichen „Kleiner-gleich“
z.B.	zum Beispiel
S3-Leitlinie	Stufenklassifikationsschema nach AWMF
VKA	Vitamin K-Antagonist
DOAK	Direktes Orales Antikoagulans
NOAK	Neues Orales Antikoagulans
UFH	Unfraktioniertes Heparin

NMH	Niedermolekulares Heparin
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
ASS	Acetylsalicylsäure
INR	engl. „International Normalized Ratio“ (Laborparameter)
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Laborparameter)
DRG-System	engl. „diagnose-related-groups“-System
HWZ	Halbwertszeit
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
ADP	Adenosindiphosphat
GP	Glykoprotein
VTE	venöse Thrombembolie
eGFR	engl. „estimated glomerular filtration rate“ (Laborparameter)
CTAD Plasma	citrate-theophylline-adenosine-dipyridamole Plasma
PCC	engl. „Prothrombin complex concentrate“
USA	engl. „United States of America“
CrCl	Creatinin-Clearance (Laborparameter)
COX	Cyclooxygenase

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In Deutschland relevante gerinnungshemmende Medikamente und deren Handelsnamen (6, 16, 22, 24)	2-13
Abbildung 2: Angriffspunkte der Antikoagulantien und deren Antidots in der sekundären Hämostase (7, 19, 22, 47, 50)	2-24
Abbildung 3: Altersverteilung bei stationärer Aufnahme in Kohorte 1	4-46
Abbildung 4: Altersverteilung bei stationärer Aufnahme in Kohorte 2	4-47
Abbildung 5: präoperativ bestimmter Hämoglobinwert in Kohorte 1	4-48
Abbildung 6: präoperativ bestimmter Hämoglobinwert in Kohorte 2	4-48
Abbildung 7: Dauer des stationäre Aufenthalts Kohorte 1	4-49
Abbildung 8: Dauer des stationären Aufenthalts Kohorte 2	4-50
Abbildung 9: Dauer des stationären Aufenthalts nach komplikationsbedingter Wiederaufnahme	4-51
Abbildung 10: Art der gerinnungshemmenden Medikation in Kohorte 1	4-52
Abbildung 11: Art der Kombinationen der gerinnungshemmenden Medikation	4-53
Abbildung 12: Unterscheidung der aufgetretenen Komplikationen	4-55
Abbildung 13: Art der gerinnungshemmenden Medikation bei Patienten mit Komplikation in Kohorte 1	4-62
Abbildung 14: Verteilung der Hämoglobinwerte der Patienten mit und ohne postoperative Komplikation innerhalb von Kohorte 1	4-65
Abbildung 15: Verteilung der INR-Werte bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikation innerhalb von Kohorte 1	4-66
Abbildung 16: Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten unter blutverdünnender Medikation im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe ..	4-70
Abbildung 17: Eingenommene gerinnungshemmende Medikamente bei Patienten mit erforderlicher stationärer Wiederaufnahme	4-71
Abbildung 18: Eingenommene gerinnungshemmende Medikamente bei Patienten mit erforderlicher operativer Wundrevision aufgrund von postoperativen Blutungskomplikationen	4-73

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pharmakologie von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (7, 18-20).....	2-15
Tabelle 2: Eigenschaften von Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid (24, 37)	2-18
Tabelle 3: Studien, die die Fortführung einer Medikation mit VKA im dermatochirurgischen Kontext empfehlen (Stand April 2020)	2-27
Tabelle 4: Medikation und Signifikanz des Unterschiedes in der Komplikationsrate vorheriger Studien (33).....	2-37
Tabelle 5: verwendete Software zur Studiendurchführung	3-41

1 Einleitung

Der operative Eingriff an der Haut im Rahmen der Therapie eines Hauttumors gehört vielfach zu den sogenannten kleinchirurgischen Verfahren (1). Dennoch möchten sowohl Patient als auch Operateur ein maximal erfolgreiches Ergebnis hinsichtlich Tumorfreiheit, Funktionalität und Ästhetik erzielen. Doch ein erfolgreicher chirurgischer Eingriff erfordert nicht nur die alleinige Resektion der Neoplasie, sondern jeder Patient erreicht seinen Behandler in einem individuellen Gesundheitszustand, den es in der Tumorthherapie zu berücksichtigen gilt (2-4). Einen wichtigen Aspekt in der Beurteilung des Gesundheitszustandes stellen kardiovaskuläre Komorbiditäten dar (2). Diese haben Einfluss auf die operative Belastbarkeit des Patienten (5) und werden zudem durch die Einnahme blutverdünnender Medikamente verkompliziert (6-9). Bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten wurden in bisherigen Studien im Kontext von Operationen an der Haut vermehrt auftretende postoperative Blutungskomplikationen beobachtet (10-17). Eine antithrombotische Therapie scheint somit einen Einfluss auf den Erfolg des Operationsergebnisses haben zu können. Doch die Palette an blutverdünnenden Medikamenten ist groß und die Indikationen nehmen mit der Anzahl der zur Verfügung stehenden Präparate zu. Hinzu kommen therapeutische Variationen und kombinierte Medikationen (7). Darüber hinaus existiert seit der Erstzulassung von Rivaroxaban im Jahr 2008 eine neue Wirkstoffgruppe auf dem deutschen Markt (7). In Deutschland erfolgte 2011 und 2015 die Zulassung von insgesamt drei weiteren Präparaten dieser Wirkstoffgruppe, die auch als neue orale Antikoagulantien (NOAKs) oder direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bezeichnet werden (7). Da der Wirkungsmechanismus jeder Präparategruppe der blutverdünnenden Medikamente ein anderer ist (7, 18-24), stellt sich die Frage, welchen Einfluss die einzelnen Wirkstoffe im Rahmen von chirurgischen Interventionen an der Haut haben und wie mit dieser Medikation umzugehen ist, um einen möglichst komplikationslosen und optimal erfolgreichen chirurgischen Eingriff zu erzielen. Besonders bedeutsam wird dies durch die Tatsache, dass die Inzidenz an einem malignen Hauttumor zu erkranken in den letzten Jahren zunahm. So verzehnfachte sich das Auftreten von Melanomen an der Haut zwischen 1970 und 2013 und auch Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome wurden vermehrt diagnostiziert (25). Gleichzeitig steigt die Anzahl der Patienten, die an kardiovaskulären Komorbiditäten leiden und sich daher unter dauerhafter Medikation

mit blutverdünnenden Medikamenten befinden (26), so dass die Relevanz der Behandlung von Patienten unter gerinnungshemmender Medikation in der Dermatochirurgie proportional steigt. Die Durchführung eines operativen Eingriffs an der Haut bei Patienten unter antithrombotischer Therapie wird somit ein wichtiger Bestandteil im operativen Alltag. Umso mehr gilt es Unsicherheiten im Umgang mit dieser Patientengruppe zu vermeiden und klare Empfehlungen in der praktischen Vorgehensweise zu erarbeiten.

Zu diesem Zweck erschien 2014 eine S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, verfasst von Sporbeck et al. (27). Es gilt nun zu überprüfen, ob die Handlungsempfehlungen dieser Leitlinie praktisch relevant und ausreichend sind. Auch das Hinterfragen der Qualität der Empfehlungen scheint, insbesondere in Bezug auf Patienten unter Medikation mit DOAKs, sinnvoll, da die Auswirkungen der Einnahme dieser Wirkstoffgruppe im Kontext von Operationen an der Haut bisher nur in wenigen Studien untersucht wurden.

Daher ist es Ziel dieser retrospektiven Untersuchung, die S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27) hinsichtlich Relevanz, Ausmaß und Qualität der Empfehlungen zu evaluieren. Zu diesem Zweck wurde zunächst untersucht, ob eine antithrombotische Therapie einen Einfluss auf postoperative Komplikationen bei Operationen an der Haut hat. Im Anschluss erfolgte die Analyse dahingehend, ob bei Patienten unter Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten weitere, in der Leitlinie nicht erfasste Faktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen eine Rolle spielen. Diese umfassten zum einen patientenspezifische Parameter, wie zum Beispiel individuelle Laborwerte, und zum anderen Parameter des perioperativen Umgangs mit dieser Patientengruppe, beispielsweise die Art des durchgeführten Defektverschlusses. Darüber hinaus wurde auch das perioperative Management der einzelnen Präparategruppen erörtert, um idealerweise eine verbesserte wirkstoffspezifische Strategie im Umgang mit der Medikation zu erarbeiten.

Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Daten der Patienten unter Einnahme von DOAKs gelegt. Denn aufgrund der im Vergleich zu den anderen Präparategruppen geringen perioperativen Erfahrungen mit Patienten unter antithrombotischer Therapie mit DOAKs erscheint das Erarbeiten einer Strategie für den Umgang mit Patienten unter dieser Medikation besonders wichtig.

Vor diesem Hintergrund erfolgte auch ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen bei Patienten unter Einnahme von DOAKs und Patienten unter Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA), da eine Therapie mit DOAKs die Verordnung von VKA für viele Indikationen abgelöst hat (7) und daraus resultierende potentielle Auswirkungen auf den perioperativen Verlauf bei Operationen an der Haut bisher kaum untersucht wurden.

Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der Dauer des stationären Aufenthalts zwischen Patienten unter gerinnungshemmender Medikation und Patienten ohne antithrombotische Therapie. Zudem wurde zwischen beiden Patientengruppen verglichen, mit welcher Häufigkeit welche Therapie der unterschiedlichen postoperativen Komplikationen erforderlich war. Hintergrund dieser Analyse war die Frage, ob es durch die Behandlung von Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate zu einem ökonomischen Mehraufwand für die therapeutische Einrichtung kommt. Denn ein hoher therapeutischer Aufwand ist mit zusätzlichen Kosten verbunden. Sollten die postoperativen Komplikationen bei Patienten unter Antikoagulation kostenaufwendigere Behandlungen und eine extendierte Hospitalisierung erfordern, müsste auch eine ausreichende ökonomische Vergütung gewährleistet werden. Es wäre zu hinterfragen, ob dies anhand des derzeit (Stand April 2020) geltenden „diagnose-related-groups“(DRG)-Systems zur Vergütung therapeutischer Leistungen im stationären Sektor gelingt (28, 29).

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde unter Erhebung von Patientendaten der Dermatologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, die sich aufgrund eines Hauttumors im Jahre 2016 einer Operation unterzogen. Die Patientendaten wurden in zwei Kohorten unterteilt. Kohorte 1 umfasste 228 Patienten, die sich unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten befanden. Die antithrombotische Therapie der Patienten in Kohorte 1 umfasste VKA, DOAKs und Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), die entweder als Monotherapie oder kombiniert eingenommen wurden. Kohorte 2 bildete eine Kontrollgruppe mit Daten von 100 Patienten, die sich nicht unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten befanden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Verfügbare Medikamente

Abbildung 1: *In Deutschland relevante gerinnungshemmende Medikamente und deren Handelsnamen (6, 16, 22, 24)*

gibt einen Überblick über die derzeit relevanten gerinnungshemmenden Medikamente und deren gebräuchliche Handelsnamen in Deutschland (Stand April 2020).

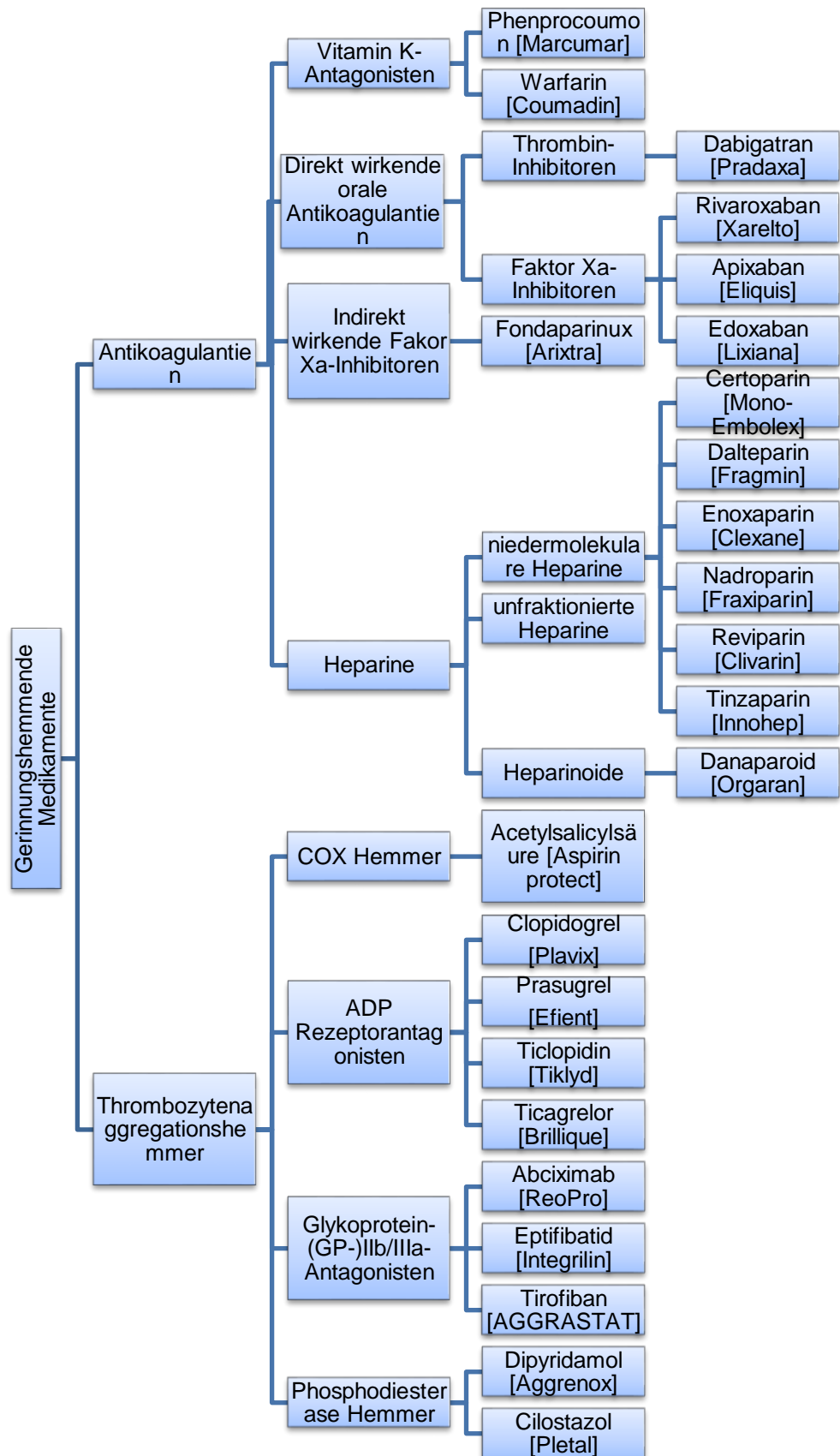


Abbildung 1: In Deutschland relevante gerinnungshemmende Medikamente und deren Handelsnamen (6, 16, 22, 24)

2.1.1 Vitamin K-Antagonisten (VKA)

VKA werden grundsätzlich oral verabreicht (24). Es handelt sich um Cumarinderivate, deren gerinnungshemmende Wirkung auf der Hemmung der Vitamin K-Epoxid-Reduktase beziehungsweise Vitamin K-Reduktase beruhen. Folglich kommt es zur Regeneration des im Zuge der γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren entstandenen Vitamin K-Epoxids zum Vitamin K-Hydrochinon. Die inaktiven Vorstufen der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die antikoagulatorischen Faktoren Protein C und Protein S werden so nicht in ihre aktive Form überführt und die sekundäre Hämostase ist in ihrem Ablauf gehemmt (7).

In Deutschland ist Phenprocoumon der am häufigsten zur Antikoagulation verwendete VKA (27). Ein wichtiger Unterschied zwischen Phenprocoumon und dem Wirkstoff Warfarin ist die Eliminationshalbwertszeit. Diese ist bei Phenprocoumon mit etwa 150 Stunden deutlich länger als bei Warfarin mit circa 30-50 Stunden. Demzufolge hält der antikoagulatorische Effekt nach Dosisaufnahme bei Phenprocoumon länger an (7).

Derzeit (Stand April 2020) existieren nur wenige Studien, die die perioperative Wirkung von Phenprocoumon im Kontext von Operationen an der Haut untersucht haben. Vorliegende Studien, die den Einfluss einer Medikation mit VKA auf postoperative Komplikationen bei dermatochirurgischen Eingriffen analysierten, bezogen sich überwiegend auf den Wirkstoff Warfarin. Aufgrund des Unterschiedes zwischen Phenprocoumon und Warfarin in der Eliminationshalbwertszeit sind die Erkenntnisse dieser Untersuchungen jedoch nur unter Vorbehalt auf Patienten unter Medikation mit Phenprocoumon übertragbar (27).

In der Pharmaindustrie findet sich noch ein weiteres Cumarinderivat: Acenocoumarol. Dieses ist in Deutschland derzeit (Stand April 2020) allerdings nicht zugelassen, wohl aber in Frankreich und der Schweiz (7, 30).

2.1.2 Direkt wirkende orale Antikoagulantien (DOAKs)

DOAKs wirken hochselektiv und inhibieren die aktive Form des Gerinnungsfaktors II (Thrombin) oder X (Stuart-Power-Faktor), sodass die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die sekundäre Hämostase gehemmt werden. Die gerinnungshemmende Wirkung ist unmittelbar nach Resorption der Arzneistoffe

nachweisbar. Derzeit (Stand April 2020) befinden sich der Thrombin-Inhibitor Dabigatran sowie die drei Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban in Deutschland im Handel. Dabigatran wird in Form von Dabigatranetexilat als Prodrug verabreicht und durch Hydrolyse in Leber und Blutplasma in seine aktive Form umgewandelt (7, 18). Faktor-Xa-Inhibitoren werden hingegen bereits in ihrer aktiven Form verabreicht. Die Ausscheidung der DOAKs findet Präparat spezifisch renal und hepatisch statt (*Tabelle 1*). Dies führt zu einer Abhängigkeit der Halbwertszeit (HWZ) des Wirkstoffs von der Nieren- beziehungsweise Leberfunktion. Da sich eine pathologisch verminderte Nierenfunktion im Labor in einer Creatinin-Clearance (CrCl) unterhalb des Referenzbereichs widerspiegelt, bedeutet eine derart geringe CrCl eine verlängerte HWZ der DOAKs. Trotz der primär hepatischen Elimination gilt dies neben Dabigatran und Edoxaban auch für Apixaban, allerdings nicht für den Wirkstoff Rivaroxaban (18, 31, 32).

Tabelle 1: Pharmakologie von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (7, 18-20)

Pharmakologie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
HWZ bei CrCl>80 ml/min	12-14h	11-13h	12-18h	10-14h
HWZ bei CrCl 30-50 ml/min	18,7h	9h	18,2h	16,5h
Anteil der renalen Elimination	85%	25%	25%	35%
Anteil der hepatischen Elimination	15%	75%	75%	65%
Zeit bis zum Wirkungsmaximum	1,5h	1,9h	1,0-3,3h	1,3h

2.1.3 Indirekt wirkende Faktor Xa-Inhibitoren

Das Pentasaccharid Fondaparinux ist ein synthetischer Faktor Xa-Inhibitor, der über die Bindung an Antithrombin eine spezifische Faktor-Xa-Hemmung bewirkt (21).

Appliziert wird Fondaparinux parenteral und die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal mit einer HWZ von circa 17-21 Stunden. Damit es unter Anwendung von

Fondaparinux nicht zu vermehrten Blutungen kommt, ist die Applikation zulassungskonform frühestens sechs Stunden postoperativ zu beginnen (23, 24).

2.1.4 Heparine

Es werden drei Untergruppen unterschieden: Unfraktionierte Heparine (UFH), Niedermolekulare Heparine (NMH) und Heparinoide. NMH und Heparinoide werden subkutan, UFH darüber hinaus auch intravenös verabreicht (24, 33).

Bei UFH handelt es sich um ein Gemisch aus Mukopolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge von porcinem Ursprung (23). Der antikoagulatorische Effekt beruht auf der Funktion als Kofaktor von Antithrombin und resultiert in der Hemmung von Thrombin und Faktor Xa in etwa gleichem Verhältnis. Die Hemmung weiterer Gerinnungsfaktoren, beispielsweise XIa und XIIa, spielt für den Effekt eine untergeordnete Rolle (22). UFH wird unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion mit einer HWZ von circa zwei Stunden eliminiert (23) und heutzutage primär zur Behandlung von akuten Thrombosen mit Folgetherapie durch VKA, NMH oder DOAKs eingesetzt (32). Erwähnenswert ist zudem das Risiko der Entwicklung einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ (HIT II), die mit einem schnellen und drastischen Abfall der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50% des Ausgangswertes einhergeht. Eine Auslösung dieser Nebenwirkung ist durch UFH wahrscheinlicher als durch NMH (22).

NMH werden aus UFH durch verschiedene Fragmentierungsverfahren gewonnen und sind damit ebenfalls porcinen Ursprungs (23). NMH wirken über den Antithrombin-III-Komplex und hemmen Faktor Xa deutlich stärker als Thrombin. Aufgrund der vorwiegend renalen Elimination mit einer HWZ von circa vier Stunden (23), gilt es bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis zu reduzieren (22).

Heparinoide wirken, trotz anderer Molekülstruktur, analog zu den Heparinen über eine antithrombinvermittelte Faktor-Xa-Inhibition. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal und die HWZ beträgt in Bezug auf Danaparoid, einem Gemisch aus niedermolekularen Glykosaminglykanen, 24 Stunden (23, 24). Angewendet wird Danaparoid als Alternative zu Heparin bei Patienten mit Heparinunverträglichkeiten oder HIT II in der Anamnese (22, 24).

2.1.5 Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

Acetylsalicylsäure (ASS) wird seit den 1980er Jahren routinemäßig zur Prävention von Herzinfarkten eingesetzt und ist damit der am längsten verwendete TAH (6). Der Wirkstoff wird oral verabreicht und inaktiviert die Cyclooxygenase (COX) der Thrombozyten durch irreversible Acetylierung eines Serinrestes. Die COX 1 ist essentiell für die Thromboxan-Synthese der Thrombozyten. Da Thrombozyten im reifen Stadium keinen Zellkern besitzen und daher nicht zur Regeneration beschädigter Enzyme, und damit auch nicht zur Regeneration der durch ASS irreversibel inaktivierten COX, fähig sind, hält die Wirkung trotz kurzer HWZ des Wirkstoffs an, bis neue Thrombozyten ausgereift sind (circa sieben bis zehn Tage (24, 34)) (24).

Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin und Ticagrelor sind Antagonisten des thrombozytären Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptors P2Y₁₂, der die Aktivierung des Glykoprotein(GP)-II/III-Komplexes und darüber die Thrombozytenaggregation vermittelt. Daher resultiert dessen Hemmung in einer Inhibition der primären Hämostase. Bei Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin handelt es sich um Thienopyridine, die als Prodrug oral verabreicht werden und durch Metabolisierung in der Leber in ihre aktive Form übergehen. Da die Plättchenhemmung irreversibel ist, sind die Präparate, analog zu ASS, für die Überlebensdauer der betroffenen Thrombozyten wirksam (18, 24).

Clopidogrel ist in Deutschland sowohl zur Monotherapie als auch in Kombination mit ASS zugelassen. Nach Resorption wird es zu 95% reversibel an Plasmaproteine gebunden und hepatisch mit einer HWZ von circa sechs bis acht Stunden eliminiert. Durch die Umwandlung der Prodrug in die aktive Form des Wirkstoffs in der Leber setzt die Wirkung von Clopidogrel nur verzögert ein und erreicht erst nach drei bis sieben Tagen ihr Maximum. Bei schnell erforderlicher Hemmung der primären Hämostase kann daher bei Therapiebeginn eine zusätzliche Loading Dose indiziert sein (6).

In Deutschland beschränkt sich die Zulassung für Prasugrel auf die Kombinationstherapie mit ASS. Auch dieser Wirkstoff bindet zu 95% reversibel an Plasmaproteine und weist bei einer hepatischen sowie renalen Elimination eine HWZ von etwa sieben Stunden auf (6). Die Inhibition der primären Hämostase ist bei Prasugrel schneller und stärker als bei Clopidogrel. Folglich existiert bei Einnahme

dieses Wirkstoffs auch ein höheres Blutungsrisiko (35, 36). Ticlopidin wurde primär zwischen 1993 und 1999 in Kombination mit ASS zur Verhinderung von Stent-Thrombosen angewendet. Aufgrund unerwünschter Wirkung auf das Blutbild wurde es mit der Zulassung von Clopidogrel jedoch zunehmend aus der antithrombotischen Therapie verdrängt und spielt heute eine eher untergeordnete Rolle (6).

Ticagrelor gehört zu den Cyclopentyltriazolopyrimidinen und wird bereits in aktiver Form, ebenfalls oral, verabreicht. Der Wirkstoff antagonisiert die ADP-Signalkette durch reversible Bindung an den P2Y₁₂-Rezeptor (37) und hat daher im Vergleich zu ASS, Clopidogrel und Prasugrel den Vorteil einer schnelleren Aufhebung der Plättchenhemmung. Es bestehen allerdings Anhaltspunkte für ein höheres Blutungsrisiko, insbesondere intrakraniell und gastrointestinal (36, 38). Ticagrelor bindet nach Resorption zu 99% an Plasmaproteine und wird mit sieben bis acht Stunden HWZ sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Eine Dosisanpassung der Medikation mit ADP-Antagonisten bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist in der Regel nicht erforderlich (6).

Darüber hinaus sind in Deutschland derzeit (Stand April 2020) drei weitere TAH zugelassen: Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid. Dabei handelt es sich um GP-IIb/IIIa-Antagonisten, die parenteral verabreicht werden. Diese Substanzen hemmen die Endstrecke der Thrombozytenaggregation unabhängig vom auslösenden Agens durch die antagonistische Wirkung an den GP-IIb/IIIa-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Thrombozyten. *Tabelle 2* bietet einen Überblick über die wichtigsten Eigenschaften dieser Substanzen (24, 37).

Tabelle 2: Eigenschaften von Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid (24, 37)

Eigenschaft	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatid
Art des Moleküls	Fragment eines monoklonalen Antikörpers	Nicht-peptidischer niedermolekularer GP-IIb/IIIa-Hemmer	Synthetisches cyclisches Heptapeptid
Spezifität für GP IIb/IIIa	Nein	Ja	Ja
Rezeptoraffinität	Hoch	Niedrig	Niedrig
Halbwertszeit	2 Tage	2 Stunden	2 Stunden
Dauer	2 Tage	4–8 Stunden	4 Stunden

Wiederherstellung der Plättchenfunktion nach Therapieende			
Hinweise für Antigenität	Ja	Nein	Nein
Gefahr für Thrombozytopenie	Ja	Ja	Nein

Der Vollständigkeit halber gilt es zu erwähnen, dass noch weitere thrombozytenaggregationshemmende Präparate auf dem deutschen Markt existieren, die in der antithrombotischen Therapie im Rahmen kardiovaskulärer Komorbiditäten allerdings eine untergeordnete Rolle spielen und deren detaillierte Beschreibung daher zur Zielführung dieser Arbeit nicht weiter beiträgt. Diese Präparate umfassen Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Dipyridamol und Cilostazol. Darüber hinaus zählen auch Epoprostenol, Illoprost, Treprostinil und Cangrelor zu den TAH (24, 39).

2.2 Indikationen für gerinnungshemmende Medikamente

2.2.1 Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE)

Eine Prophylaxe der VTE mit Antikoagulantien erfolgt bei immobilen Patienten, beispielsweise für den Zeitraum absoluter körperlicher Ruhe nach einem operativen Eingriff, wenn deren Risiko für das Entwickeln einer VTE durch den behandelnden Arzt als mittel bis hoch eingeschätzt wurde. Zum Einsatz kommen hier parenteral verabreichtes NMH und Fondaparinux sowie zur oralen Behandlung DOAKs und VKA (7). In der Literatur finden sich zunehmend Stimmen, die die Anwendung von DOAKs einer Medikation mit VKA vorziehen, da sich eine Überlegenheit in der Prävention thrombembolischer Ereignisse bei gleichem bis reduziertem Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin zeigte (40-42).

2.2.2 Therapie der VTE und Lungenembolie

Die Initialtherapie erfolgt in der Regel subkutan beziehungsweise parenteral durch NMH oder Fondaparinux mit anschließender Erhaltungstherapie durch orale Antikoagulantien für mindestens drei Monate. Unter Umständen kann eine lebenslange Fortführung der Therapie mit oralen Antikoagulation erforderlich sein (7).

2.2.3 Prävention von Apoplex und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern

Die Therapie kann grundsätzlich sowohl mit DOAKs als auch mit VKA erfolgen, wobei DOAKs bevorzugt Anwendung finden sollten (43).

2.2.4 Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

Nach Implantation einer künstlichen Herzklappe besteht die Indikation einer zeitlich begrenzten Therapie mit TAH sowie eine lebenslange orale Antikoagulation mit VKA. DOAKs sind hier kontraindiziert (7).

2.2.5 Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom

Zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom ist in der Regel eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor indiziert. Zugelassen ist auch eine Dreifach-Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban mit ASS und Clopidogrel (7, 43).

2.3 Antidots

2.3.1 VKA

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 erwähnt, existieren derzeit (Stand April 2020) mehr Untersuchungen bezüglich des Einflusses einer Einnahme von Warfarin auf postoperative Komplikationen bei Operationen an der Haut als unter Medikation mit Phenprocoumon. Bezüglich der Antagonisierung der Wirkung von Cumarinderivaten wurden folgende Erkenntnisse auf Basis einer Einnahme von Warfarin gewonnen:

Dem gerinnungshemmenden Effekt von VKA kann durch eine orale oder intravenöse Gabe von Vitamin K entgegen gewirkt werden. Dabei wird der INR nach 24 Stunden unabhängig von der Applikationsform gleichermaßen verringert. Da der Effekt bei intravenöser Gabe schneller eintritt, ist diese Form der Applikation des Vitamins bei blutenden Patienten vorzuziehen (44).

Eine weitere Möglichkeit, die jedoch Notfällen vorbehalten bleiben sollte, ist das Ersetzen der durch die Antagonisierung von Vitamin K gehemmten

Gerinnungsfaktoren. Durch die Verwendung von Vier-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentraten (PCC), die die Faktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und Protein S enthalten, kann so ein schnelles Aufheben der Wirkung von Warfarin erreicht werden. Die Dosierung sollte 25-50 units/kg Körpergewicht betragen. Diese Präparate sind sowohl den Drei-Faktor-PCC, die einen reduzierten Anteil an Faktor VII enthalten, als auch dem gefrorenen Frischplasma vorzuziehen (45). Die Beschränkung auf Notfallsituationen bleibt jedoch, da es sich zum einen um ein aus Plasma gewonnenes Produkt handelt und somit Risiken, wie beispielsweise die Übertragung von Infektionen, beinhaltet und zum anderen mit einem Thromboserisiko für den Patienten einhergeht (19).

2.3.2 DOAKs

2.3.2.1 Thrombininhibitoren

Seit Januar 2016 steht ein Antidot für Dabigatran zur Verfügung (7). Dabei handelt es sich um das humanisierte Antikörperfragment Idarucizumab mit dem üblichen Handelsnamen Praxabind (7, 46). Der Wirkstoff bindet spezifisch an Dabigatran, da seine Affinität zu Dabigatran etwa 350fach höher ist als zu Thrombin (46). In einer prospektiven Studie zeigte sich eine schnelle und vollständige Antagonisierung der Wirkung von Dabigatran durch die intravenöse Gabe von 5mg Idarucizumab (47).

2.3.2.2 Direkte Faktor Xa Inhibitoren

Nach der Erstzulassung in den USA im Mai 2018 (48, 49) erfolgte im April 2019 mit dem Wirkstoff Andexanet alfa (Handelsnamen: AndexXa, Ondexxya (49, 50)) nun auch in Europa die Zulassung eines Antidots direkter Faktor Xa Inhibitoren durch die Europäische Kommission (51). Dabei handelt es sich um eine abgewandelte Form des humanen Faktor Xa Proteins, das keine antikoagulatorische Wirkung mehr besitzt. Durch den Austausch einer Aminosäure im aktiven Zentrum des Moleküls wurde dem Protein die Fähigkeit zur Spaltung und Aktivierung von Prothrombin entzogen. Auch zur Bildung des Prothrombinkomplexes ist es durch die Entfernung der γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne nicht mehr in der Lage. Andexanet alfa wirkt dem antikoagulatorischen Effekt der Faktor Xa Inhibitoren primär durch die Bindung und Sequestrierung des Faktor Xa Inhibitors entgegen (50).

Die Indikation des Präparates beschränkt sich auf die Anwendung bei erwachsenen Patienten, die sich unter Medikation mit Apixaban oder Rivaroxaban befinden und aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen einer Aufhebung der Antikoagulation bedürfen. Andexanet alfa soll Notfallsituationen vorbehalten bleiben und ist nicht zur Prävention von Blutungsereignissen bei dringenden Operation geeignet. Die Verabreichung des Wirkstoffs besteht aus einer intravenösen Bolusgabe, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten. Die Dosierung des Antidots gilt es dabei der Dosis des eingenommenen Faktor Xa Inhibitors (jeweils spezifisch für Apixaban oder Rivaroxaban) sowie dem Zeitpunkt der letzten Einnahme anzupassen. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird nicht empfohlen, da keine Daten zum Einfluss einer Nierenerkrankung auf die Präparatwirksamkeit existieren und von einer überwiegenden Elimination des Wirkstoffs durch endogene Proteasen im Plasma auszugehen ist (50).

Die Anwendung von Andexanet alfa bei Patienten unter Einnahme von Edoxaban wird von der Europäischen Arzneimittel Agentur nicht empfohlen, da in Bezug auf diese Patientengruppe ein Mangel an Daten besteht (50). Damit steht in Deutschland kein Antidot für Edoxaban zur Verfügung. In lebensbedrohlichen Situationen könnte hier eine Gabe von PCC in Erwägung gezogen werden (19).

2.3.3 Indirekte Faktor Xa Inhibitoren

Derzeit (Stand April 2020) existiert kein lizenziertes Antidot für Fondaparinux. In Notfallsituationen ist die Substitution von aktiviertem Faktor VII eine Therapieoption (52).

2.3.4 Heparine

2.3.4.1 UFH

Die Wirkung von UFH kann durch die intravenöse Gabe von Protaminsulfat antagonisiert werden. 1mg Protaminsulfat neutralisiert dabei 80-100 Einheiten des in den letzten zwei Stunden zugeführten UFHs (19).

2.3.4.2 NMH

Da NMH stärker mit dem Faktor Xa interagiert als mit Thrombin und die antagonistische Wirkung von Protaminsulfat primär aus dessen Effekt auf die Antithrombin-Aktivität resultiert, ist Protaminsulfat weniger wirksam zur Antagonisierung von NMH als von UFH. Mangels Alternativen ist Protaminsulfat dennoch das empfohlene Antidot (19).

2.3.4.3 Heparinoide

Bei schweren Blutungskomplikationen unter Medikation mit Danaparoid wird die Gabe von gefrorenem Frischplasma, jedoch nicht von Protaminsulfat empfohlen (53).

2.3.5 TAH

Da sowohl die Hemmung der COX durch ASS als auch die antagonisierende Wirkung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin am Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptor irreversibel ist, hält der Effekt der Präparate für die Überlebenszeit der Thrombozyten an und es existiert kein Antidot. Auch für die weiteren zugelassenen TAH ist kein klassisches Antidot in der Literatur beschrieben (Stand April 2020). Dennoch kann eine Abschwächung der Hämostasehemmung durch Desmopressin erreicht werden. Desmopressin aktiviert die Thrombozyten und führt so zur Freisetzung des Von-Willebrand-Faktors. Das Präparat sollte langsam und in Kombination mit Tranexamsäure infundiert werden, um dessen gering fibrinolytischer Wirkung entgegenzuwirken (54).

Sollte dies beim Auftreten von manifestierter Blutung bei Patienten, die bis zum Operationstermin ASS oder einen anderen TAH eingenommen haben, keinen ausreichenden Effekt zeigen, besteht die Möglichkeit der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (54).

2.3.6 Weitere Antidots

Derzeit laufen Studien zu weiteren Antidots, für die bisher (Stand April 2020) noch keine Zulassung in Deutschland erfolgt ist. Erwähnenswert erscheint der Wirkstoff Ciraparantag. Ciraparantag ist ein synthetisches, kationisches Molekül, das das Antikoagulant direkt über Wasserstoffbrückenbindungen und Ladungswechselwirkungen bindet. Auf diese Weise antagonisiert es die Wirkung von Heparin, Faktor IIa- und Faktor-Xa-Inhibitoren (48). Unter Medikation mit Endoxaban

zeigte sich in der Phase-1-Studie von Ansell et al. 2017 durch Ciraparantag eine Wiederherstellung des Ausgangswertes der Hämostase innerhalb von 10 bis 30 Minuten nach intravenöser Gabe (55). Weitere Studien unter Medikation mit Apixaban und Rivaroxaban laufen derzeit in den USA in Phase zwei (Stand April 2020) (56, 57). Zudem wird, basierend auf einer Variation in der Rekombination des Faktor Xa, an einem Wirkstoff geforscht, der bei Kontakt mit Faktor Va aktiviert wird. Man verspricht sich davon eine Antagonisierung von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (48). Die Ergebnisse einer ersten Phase-1-Studie von Pearson-Rich et al. 2017 beschrieben das Medikament als sicher und effektversprechend, so dass weitere Studien folgen sollen (58).

Zusammenfassend sind die Angriffspunkte der Antikoagulantien sowie deren Antidots in der sekundären Hämostase in *Abbildung 2* graphisch dargestellt.

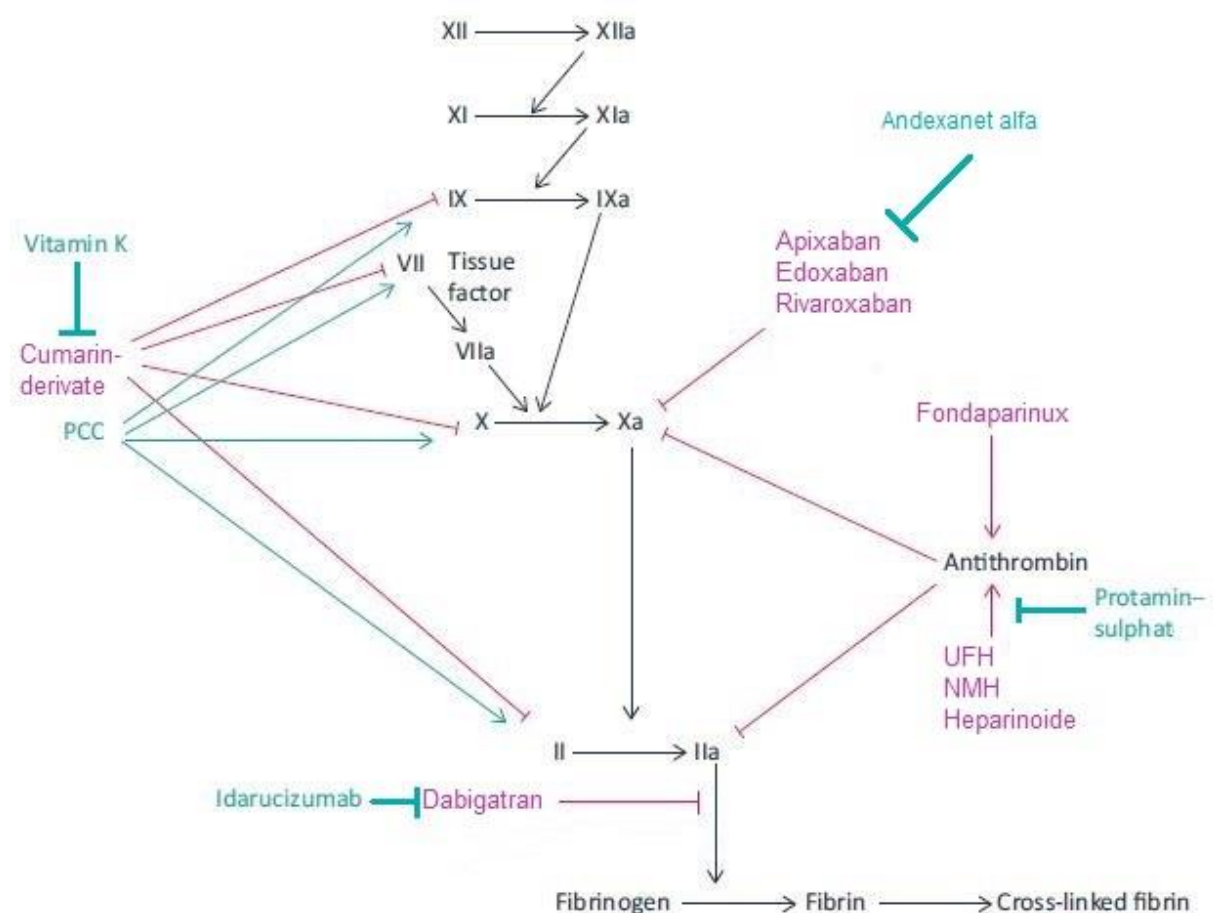


Abbildung 2: Angriffspunkte der Antikoagulantien und deren Antidots in der sekundären Hämostase (7, 19, 22, 47, 50)

2.4 Perioperatives Management

2.4.1 VKA

Die S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, verfasst von Sporbeck et al. 2014, empfiehlt, dass unter Medikation mit VKA präoperativ die Bestimmung des International Normalized Ratio (INR)-Wertes erfolgen sollte, sofern es sich um eine Operation mit höherem Blutungsrisiko handelt. Zu den Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko werden gezählt (27):

- Schichtübergreifende Eingriffe
z. B. Einbeziehung von Faszie, Muskulatur, Periost, Knorpel, Knochen
- Stark durchblutete Gewebe
z. B. Kopfschwarte, Nase, Lippe, periorbital, Genitalbereich
- Eingriffe mit geringerer Übersicht des Operationssitus
z. B. Liposuktion, Schweißdrüsenkürettage, Phlebochirurgie, Proktochirurgie, Lymphknotenchirurgie
- Großflächige (>4cm²) mehrzeitige Eingriffe
- Großflächige (>4cm²) ablativ Eingriffe
z. B. Dermabrasion, Laserablation
- Großflächiger (>4cm²) Hauttransfer
z. B. lokale, gestielte oder mikrovaskuläre Lappenplastiken, Hauttransplantationen

Bezüglich des INRs finden sich in der Literatur sowohl Studien, die dessen Relevanz für das Auftreten von Blutungskomplikationen bejahen als auch Studien, die diesen Laborwert nicht als Einflussparameter auf das Blutungsrisiko identifizieren konnten. Nast et al. stellten 2014 vermehrt postoperative Blutungen bei Patienten mit einem INR-Wert über 3,5 fest. Der Einfluss eines derart erhöhten INR-Wertes auf das Auftreten von Nachblutungen zeigte sich jedoch nicht als statistisch signifikant (59). Darüber hinaus stellten weder Blasdalt et al. 2008 noch Eichhorn et al. 2014 eine Korrelation zwischen dem INR und dem postoperativen Blutungsrisiko fest (60, 61). Koenen et al. befanden 2017 den INR jedoch als signifikanten Einflussparameter auf das Auftreten postoperativer Komplikationen (62). Als weiteren potentiell relevanten Laborwert beschreiben Ah-Weng et al. 2003 sowie Thomas et al. 2018 auch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) zur präoperativen

Einschätzung der Suffizienz der Hämostase von Patienten unter Medikation mit VKA als sinnvoll (19, 63).

Nach der Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut von Sporbeck et al. 2018 sollte das perioperative Umstellen der Medikation mit VKA auf Heparin, das sogenannte Bridging, wegen Operationen an der Haut nicht erfolgen (27).

Auch Douketis et al. vertraten in einer 2015 veröffentlichten Studie diese Ansicht, da die Autoren unter Durchführung des Bridgings ein erhöhtes Risiko für Nachblutungen bei gleichem Risiko für das Auftreten einer thrombembolischen Komplikation feststellten. Verglichen wurden 934 Patienten, deren Antikoagulation perioperativ auf Heparin umgestellt wurde mit einer 950 Patienten umfassenden Kohorte, deren Medikation mit Warfarin fünf Tage präoperativ abgesetzt und 24 Stunden postoperativ wieder begonnen wurde. Die durchgeführten chirurgischen Eingriffe waren elektiv sowie invasiv (64). Unter Einbezug von ausschließlich dermatologischen Operationen kamen Fioranelli et al. 2016, Sugden et al. 2008 und Alcalay et al. 2001 zu dem Ergebnis, dass ein Bridging von VKA im Rahmen chirurgischer Eingriffe an der Haut nicht indiziert sei (65-67). 2012 stellten Siegal et al. anhand einer Meta-Analyse verschiedener Studien zu elektiven chirurgischen Eingriffen ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen bei gleichem Risiko für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse unter Einbezug von Patienten fest, deren Medikation mit VKA perioperativ auf Heparin umgestellt wurde im Vergleich zu Patienten, deren antithrombotische Therapie ohne ein Bridging perioperativ unterbrochen wurde (68). Analog wurde auch in der Leitlinie von Douketis et al. 2012 zum perioperativen Management antithrombotischer Medikamente ein Bridging im Rahmen dermatochirurgischer Eingriffe nicht empfohlen (69). Liu et al. verglichen 2015 die Blutungsraten bei Operationen an der Haut von Patienten, deren Medikation mit VKA perioperativ ohne Bridging unterbrochen wurde mit Patienten unter fortgeführter Medikation. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sich ein perioperatives Umstellen der Medikation mit VKA gegenüber einer Unterbrechung der Präparateinnahme nicht als überlegen darstellte (70). Analog resultierten auch die Ergebnisse von Fioranelli et al. 2016 (65).

Eine deutliche Mehrheit der Autoren, die das perioperative Management einer Medikation mit VKA im Rahmen von Operationen an der Haut in der Vergangenheit

untersuchten, resultierten in der Empfehlung der perioperativen Fortführung der Medikation (Stand April 2020). *Tabelle 3* gibt einen Überblick über die betreffenden Veröffentlichungen sowie den untersuchten Wirkstoff.

Tabelle 3: Studien, die die Fortführung einer Medikation mit VKA im dermatochirurgischen Kontext empfehlen (Stand April 2020)

Autoren	Jahr	Wirkstoff
Arguello-Guerra et al. (71)	2018	Warfarin
Koenen et al. (62)	2017	Phenprocoumon
Harbottle et al. (72)	2014	Warfarin
O'Neill et al. (12)	2014	Warfarin
Nelms et al. (73)	2009	Warfarin
Sugden et al. (66)	2008	Warfarin
Shalom et al. (74)	2008	Warfarin
Blasdale et al. (60)	2008	Warfarin
Alcalay et al. (75)	2004	Warfarin
Ah-Weng et al. (63)	2003	Warfarin
Alcalay et al. (67)	2001	Warfarin
Lam et al. (76)	2001	Warfarin
Otley et al. (77)	1996	Warfarin

Der Studie von Gaskins et al. zufolge, die 2017 die Evaluation des Verhaltens im perioperativen Management von gerinnungshemmenden Medikamenten durch deutsche Dermatologen nach dem Erscheinen der Leitlinie zum Gegenstand hatte, wurde die Umstellung des VKA auf Heparin dennoch in einer erwähnenswerten Häufigkeit durchgeführt. So beschrieben die Autoren, dass bei größeren Exzisionen, beispielsweise der eines Melanoms, von 19,7% der Dermatologen in Praxen und 27,9% derer in Kliniken die Medikation mit VKA auf Heparin umgestellt wurde. Bei von Klinikmitarbeitern durchgeführten Sentinel-Lymphknoten-Dissektionen wurden sogar bei 37,7% der Patienten ein perioperatives Bridging durchgeführt (78).

Neben dem perioperativen Fortführen einer Medikation mit VKA und dem Bridging mit Heparin wäre die dritte Option des perioperativen Managements das Pausieren der Präparateinnahme ohne Umstellung auf Heparin zur antithrombotischen Prophylaxe. In Bezug auf die perioperative Unterbrechung der Medikation mit

Warfarin beschrieben Schanbacher et al. 2000, Otley et al. 2003 und Kovich et al. 2003 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer thrombembolischer Komplikationen (79-81).

2.4.2 DOAKS

Die Empfehlung der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 für den Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut besagt, dass die letzte DOAK-Einnahme 24 Stunden präoperativ und die nächste Dosisapplikation eine Stunde postoperativ erfolgen sollte. Notwendigkeit oder Methoden eines Monitorings sind nicht beschrieben (27).

Unter Evaluation der derzeitigen (Stand April 2020) Studienlage lässt sich im Konsens feststellen, dass ein routinemäßiges Monitoring von DOAKs nicht für notwendig erachtet wird. Bestimmte Situationen können jedoch ein Monitoring der Medikation erfordern. Indikationen für die Durchführung eines Monitorings können Patienten mit einem BMI außerhalb des Normbereichs oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sein. Auch bei fragwürdiger Compliance kann dies indiziert sein, wenn eine Überdosierung des Wirkstoffs durch übermäßige Präparateeinnahme vermutet wird. Die Messung der DOAK-Plasmakonzentration ermöglicht in einem solchen Fall die Identifizierung einer Wirkstoffkonzentration außerhalb des therapeutischen Bereichs (21, 32, 82). Rottenstreich et al. empfahlen 2018 in diesem Zusammenhang die estimated glomerular filtration rate (eGFR) als Nierenfunktionsparameter, das beim Annehmen eines Wertes außerhalb des Referenzbereichs eine Indikation für das perioperative Monitoring der DOAK-Medikation darstellen könnte (82). Auch Amiral et al. empfahlen 2017 das Monitoring bei eingeschränkter Nierenleistung aufgrund der dadurch veränderten Plasmahalbwertszeit der Präparate. Die Autoren legten die Bestimmung des Medikamentenspiegels im citrate-theophylline-adenosine-dipyridamole (CTAD)-Plasma und die Durchführung des chirurgischen Eingriffs bei einem Wert unter 30-50ng/ml nahe (32).

Als mögliche Parameter zur Einschätzung der Präparatewirksamkeit von DOAKs eignen sich PT und aPTT nicht, da deren Aussage aufgrund vieler möglicher Einflussfaktoren ungenau sein kann (32). Dennoch ist die PT unter Medikation mit Faktor-XI-Inhibitoren erhöht. Für die aPTT gilt dies sowohl unter Medikation mit Faktor-XI-Inhibitoren als auch Thrombin-Inhibitoren (48).

Eine Möglichkeit für eine aussagekräftigere Beurteilung der Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren bietet die Bestimmung der Faktor-Xa-Aktivität. Bezüglich Thrombin-Inhibitoren wird die thrombinclotting time oder die Anti-Faktor-IIa-Aktivität empfohlen (21, 32, 83). Byron et al. beschrieben 2017 in Bezug auf Dabigatran einen Fall, in welchem sich ein präoperatives Monitoring der Medikation mithilfe des ecarinohomogeneticassay als erfolgreich zeigte. Hier wurde mit dem Eingriff abgewartet, bis sich der Wert unter 50ng/ml befand (84).

Die in der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 formulierte Empfehlung eines zeitlichen Abstandes von circa 24 Stunden zwischen der Einnahme der letzten Medikation und der Durchführung des chirurgischen Eingriffes geht auch mit neueren Studien konform (83, 85). Shahet al. empfahlen dies 2019 für die Einnahme von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban in Bezug auf Operationen mit geringem Blutungsrisiko. Bei Dabigatran wurde ein Abstand von bis zu 48 Stunden in Erwägung gezogen. Bezüglich chirurgischer Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko rieten die Autoren zur letzten Einnahme von Apixaban und Edoxaban 48 Stunden, Dabigatran betreffend von bis zu 72 Stunden und Rivaroxaban volle 72 Stunden präoperativ (83).

2018 veröffentlichten Shaw et al. eine Meta-Analyse bezüglich des Auftretens von Komplikationen bei perioperativem Pausieren der Einnahme von DOAKs. Diese bezog sich zwar nicht ausschließlich auf dermatologische Operationen, dennoch scheint es erwähnenswert, dass unter Einbezug von 14446 Patienten keine signifikanten Unterschiede im Operationsergebnis zwischen Patienten unter pausierter und fortgeführter Medikation zu verzeichnen waren (86). Unter Betrachtung ausschließlich dermatochirurgischer Eingriffe resultierten Chang et al. 2015 in der Empfehlung zur perioperativen Fortführung einer Medikation mit Dabigatran, da es unter beibehaltener Präparateinnahme nicht zu schweren Blutungskomplikationen kam (20).

Buerke und Hoffmeister empfahlen in ihrem 2017 veröffentlichten Artikel „Steuerung der NOAK-Gabe bei invasiven oder operativen Interventionen“ den perioperativen Umgang mit der Antikoagulation durch DOAKs vom Blutungsrisiko des Eingriffes abhängig zu machen. Operationen an der Haut zählten die Autoren unter die Kategorie der Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko und empfahlen die Durchführung unter Fortführung der Medikation. Die letzte Einnahme müsste

demnach nicht zwangsläufig 24 Stunden präoperativ, sondern könnte gegebenenfalls auch in einem kürzeren Zeitabstand erfolgen. Zudem legten die Autoren nahe, die Nierenfunktion des Patienten beim perioperativen Management zu berücksichtigen. Unter bestimmten Umständen, zu denen Eingriffe minimalen Blutungsrisikos jedoch in der Regel nicht gezählt wurden, schlossen sie es nicht aus, dass ein Bridging von DOAKs sinnvoll sein kann (31). Klare Empfehlungen für ein Bridging von DOAKs finden sich im Rahmen der derzeit (Stand April 2020) veröffentlichten Studien nicht, wohl aber Stimmen, die ein Bridging durch die klare Pharmakokinetik der Medikamentengruppe als grundsätzlich nicht indiziert sehen (87). Douketis et al. verglichen 2015 das Auftreten von perioperativen Komplikationen bei Patienten, deren Medikation mit Dabigatran operationsbedingt auf Heparin umgestellt wurde mit Patienten, die sich unter antithrombotischer Therapie mit Warfarin befanden und perioperativ mit Heparin gebridgt wurden. Die Autoren stellten signifikant mehr Blutungskomplikationen beim Bridging von Dabigatran fest und empfahlen daher kein perioperatives Umstellen der Medikation auf Heparin (88).

Der im Jahre 2018 erschienene Studie von Gaskins et al. zufolge schien dies dem Vorgehen der Mehrheit der Dermatologen im Jahre 2017 zu entsprechen. So ließen die Behandler die Medikation bei Kürettagen, Laserbehandlungen, Biopsien und kleinen Exzisionen überwiegend unverändert, lediglich bei großen Exzisionen, beispielsweise der eines Melanoms, ging der Trend zum Pausieren der Medikation. Die Teilnehmer der Studie wurden allerdings nicht nach der Durchführung eines Bridgings von DOAKs befragt (78).

2.4.3 Fondaparinux

Da dem antikoagulatorischen Effekt von Fondaparinux ausschließlich die Hemmung des Faktor Xa zugrunde liegt, sollte ein Monitoring mithilfe der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen (21). Eine spezifische Empfehlung für Operationen an der Haut ist in der S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 nicht aufgeführt (27).

2.4.4 Heparin

Bezüglich des Monitorings der Behandlung mit UFH und NMH gilt die Anti-Faktor-Xa-Aktivität als die gängigste Methode, zu beachten ist hier allerdings die abweichende therapeutische Breite (21, 32). Auch die activated clotting time stellt eine mögliche

Methode des perioperativen Monitorings der Medikation mit Heparin dar und zeigte sich, insbesondere im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe, als hilfreich (54).

Vor dem Hintergrund des Risikos einer HIT II als bedrohliche Komplikation einer Heparintherapie, kann eine regelmäßige Thrombozytenzählung in den zwei Wochen vor Durchführung des operativen Eingriffs sinnvoll sein, um eine eintretende Antikörperbildung frühzeitig zu diagnostizieren (32). Darüber hinaus sollte mittels Bestimmung der aPTT ein Monitoring der antithrombotischen Therapie mit UFH erfolgen. Zur Beurteilung einer Behandlung mit NMH ist die aPTT jedoch nicht geeignet, da NMH stark den Faktor Xa hemmen und die Anti-Faktor-Xa-Aktivität demzufolge geeigneter zur Beurteilung der Wirksamkeit des Präparates ist (22).

Auch die Behandlung mit Heparinoiden kann durch die Anti-Faktor-Xa-Aktivität überprüft werden. Dies ist allerdings nur selten notwendig, beispielsweise bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (23).

2.4.5 TAH

In der Leitlinie zum Umgang mit TAH in der Hausarztpraxis von Egidi et al. 2015 wird ein Monitoring der Medikation mit TAH in der Regel nicht als notwendig erachtet (6). Bein et al. beschrieben 2018, dass grundsätzlich die Möglichkeit der Beurteilung der Medikamentenwirksamkeit von COX-Hemmern, ADP-Antagonisten und GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten mithilfe des Multiplate Systems, das mittels Impedanzaggregometrie die Thrombozytenfunktion bestimmt, besteht. Überwiegend bleibt dies den Autoren zufolge jedoch ohne therapeutische Konsequenz, da ein Therapieversagen, mit Ausnahme von 20% Low-Respondern auf Clopidogrel, praktisch nicht mehr auftritt. Eine Analyse der Thrombozytenzahl wird von den Autoren nicht als sinnvoll erachtet, da diese lediglich eine quantitative und keine qualitative Aussage zulässt (54).

Die S3-Leitlinie zum perioperativen Umgang mit gerinnungshemmenden Substanzen bei Eingriffen an der Haut von Sporbeck et al. 2014 empfiehlt, dass eine medizinisch notwendige Medikation mit ASS perioperativ fortgeführt werden sollte. Bei der Einnahme einer Dosis von über 500mg ASS innerhalb der letzten 72 Stunden vor Operationsdurchführung legen die Autoren nahe, das Verschieben eines elektiven Eingriffs zu erwägen (27).

Die Empfehlung des Fortführens der Medikation mit ASS bei dermatochirurgischen Eingriffen findet in der Literatur breiten Konsens. Das Risiko für perioperative Blutungskomplikationen war in diversen Studien unter beibehaltener Medikation mit ASS im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme antithrombotischer Präparate nicht signifikant erhöht (14, 74, 80, 89-95). Otley et al. 2003 kamen zu dem Ergebnis, dass eine perioperative Unterbrechung der Medikation das Risiko thrombembolischer Komplikationen, bei gleich bleibendem Risiko postoperativer Blutungskomplikationen, steigert. Damit resultierten die Autoren darin, dass von einer Unterbrechung der Medikation nicht nur aufgrund eines mangelnden Vorteils abzuraten war, sondern sogar ein erhöhtes Risiko für den Patienten darstellen würde (80). Aktuellere Studien, die das Fortführen der Einnahme von ASS im Rahmen von Operationen an der Haut empfahlen, stammen von Sun et al. 2017 und Arguello-Guerra et al. 2018 (71, 96). Auch in der 2012 erschienenen Leitlinie von Douketis et al. legten die Autoren bei der Durchführung elektiver chirurgischer Eingriffe eine Fortführung der Medikation mit ASS nahe (69).

Bezüglich der Medikation mit Clopidogrel sollte der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 zufolge keine Veränderung der Medikation im Rahmen von Eingriffen an der Haut erfolgen, da in der Regel eine absolute Indikation zur Fortführung zwecks Vermeidung thrombembolischer Komplikationen besteht. Eine absolute Indikation zum perioperativen Beibehalten der Präparateeinnahme sehen die Autoren auch für Patienten unter Kombinationstherapie mit Clopidogrel und einem weiteren TAH. Zur Vermeidung von Komplikationen gilt es leitlinienkonform jedoch zu prüfen, ob ein Verschieben des Eingriffes an der Haut bis zu einem Zeitpunkt, an dem sich der Patient unter Monotherapie befindet, möglich ist (27). Auch Kramer et al. 2010 empfahlen eine perioperative Fortführung von Clopidogrel, da kein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate zwischen Patienten unter Fortführung der Präparateeinnahme und Patienten, deren Medikation perioperativ pausiert wurde, festgestellt werden konnte (97). Eichhorn et al. 2015 kamen, trotz vermehrt verzeichneter postoperativer Blutungen, zu der gleichen Schlussfolgerung bezüglich des perioperativen Managements (13).

Spezifische Empfehlungen des perioperativen Managements weiterer Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen, beispielsweise eines TAH und Antikoagulans, finden sich weder in der S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation

bei Operationen an der Haut von Sporbeck et al. 2014 (27) noch in derzeit (Stand April 2020) veröffentlichten Studien.

Der Studie von Gaskins et al. 2017 zufolge zeigte sich das perioperative Management einer Medikation mit TAH durch die operativ tätigen Dermatologen in Deutschland sehr leitliniengetreu. So wurde die Medikation der in stationären Einrichtungen behandelten Patienten überwiegend fortgeführt und lediglich bei großen Exzisionen zu einem Anteil von circa 10% unterbrochen. In Praxen war der Anteil der Patienten mit perioperativ pausierter TAH-Einnahme zwar größer als im stationären Sektor, aber die Mehrheit der Behandler veranlasste ein Fortführen der Präparateeinnahme (78).

2.5 Komplikationen

Das Risiko des Auftretens großer postoperativer Komplikationen, wie Tod, Herzinfarkt, Apoplex oder lebensbedrohlichem Blutverlust ist bei Operationen an der Haut gering (80, 98-100). Lokale Komplikationen, wie postoperative Blutungen, Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen, treten im Vergleich zu schweren Komplikationen häufiger auf und spielen offensichtlich im Kontext der gesamtoperativen Patientenversorgung eine wichtige Rolle (10, 59, 62, 101, 102).

2.5.1 Nachblutungen

Postoperative Nachblutungen umfassen eine persistierende oder postoperativ einsetzende Blutung der Operationswunde sowie die Präsenz eines Hämatoms (71). Grundsätzlich wird das Risiko des Auftretens einer Nachblutung nach Art des chirurgischen Eingriffs unterteilt. Dermatologische Operationen zählen in diesem Zusammenhang zu den Eingriffen mit geringem Risiko (103). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer postoperativen Nachblutung ist in den ersten 48 Stunden nach dem dermatochirurgischen Eingriff am höchsten (104). Tritt ein solches Ereignis ein, so sollte bei kleineren Blutungen eine konservative Behandlung, beispielsweise mittels Wundkompression, erfolgen (103). Bei starkem Blutverlust gilt es Gerinnungsfaktor-Mangelzustände frühzeitig und zielgerichtet zu therapieren (54).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass Hämatome den Erfolg des operativen Eingriffs gefährden können. Denn diese bilden einen möglichen Nährboden für infektionsverursachendes Wachstum von Mikroorganismen und können die Blutversorgung von Lappenplastiken verschlechtern oder zur Hochhebung von

Transplantaten führen. Bei einer periorbitalen oder zervikalen Lokalisation kann es sich zudem um einen medizinischen Notfall handeln, da unterliegende Vitalstrukturen beschädigt werden können (104).

2.5.2 Wundinfektion/ Wundheilungsstörung

Eine Wundinfektion liegt bei einer Invasion von Mikroorganismen, die durch metabolische Aktivität pathophysiologische Einflüsse auf das angrenzende Gewebe haben, vor. Es kommt zu den klassischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz und Funktionsstörung (103). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Wundinfektion wird nachweislich durch eine Vielzahl von extrinsischen und intrinsischen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Adipositas, Mangelernährung oder Immunsuppression sowie perioperative Faktoren, wie die Dauer des stationären Aufenthalts, Art und Dauer des Eingriffs, die angewendete Operationstechnik und postoperativ durchgeführte Maßnahmen (105). Eine Wundinfektion sollte durch eine Kombination lokaler Maßnahmen der Wundreinigung und Wundantiseptik sowie mit regelmäßigen Verbandswechseln therapiert werden. Bei systemischer Beteiligung ist eine antibiotische Therapie und gegebenenfalls eine Mitbehandlung eines prädisponierenden Grundleidens indiziert (103).

Wundinfektionen sind die Hauptursache für Wundheilungsstörungen, in deren Rahmen es zur Chronifizierung der Wunde kommen kann. Doch auch ohne Infektion ist es möglich, dass der Heilungsprozess gestört oder verzögert ist. Eine solche nicht infektiöse Wundheilungsstörung wird durch Nahtdehiszenzen, eine Traumatisierung der Wundränder oder eine beeinträchtigte Blutversorgung der Wunde begünstigt (103, 104).

2.5.3 Nahtdehiszenz

Als Nahtdehiszenz wird das spontane Öffnen eines Wundverschlusses ohne bestehende Gewebnekrose bezeichnet (71). Begünstigt wird dies durch eine große Spannung auf den Wundrändern sowie Spannungen, die durch Hämatome und Serome erzeugt werden. Daher sollte immer ein möglichst spannungsfreier Wundverschluss, gegebenenfalls durch Lappenplastiken, angestrebt werden (103).

2.5.4 Komplikationsrisiko

Einige Studien beschreiben ein signifikant erhöhtes Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Patienten unter Einnahme verschiedener gerinnungshemmender Medikamente im Vergleich zu Patienten, die sich perioperativ nicht unter antithrombotischer Therapie befanden (10, 11, 13, 14, 17, 70, 94, 106).

In Bezug auf eine Medikation mit VKA haben die meisten Studien die perioperativen Auswirkungen einer Einnahme des Wirkstoffs Warfarin untersucht, während kaum Daten zu Phenprocoumon vorliegen (Stand April 2020). Bei Untersuchung der Patienten unter Medikation mit Warfarin unterschied sich das Risiko postoperativer Blutungen mehrheitlich nicht von dem Risiko der Patienten ohne antithrombotische Therapie (63, 66, 67, 72-77). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von O'Neill et al. 2014, Dixon et al. 2007 und Syed et al. 2004, die, verglichen mit Patienten ohne Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten, ein signifikant häufigeres Auftreten von postoperativen Blutungen bei Patienten unter Einnahme von Warfarin beschrieben (12, 14, 17). Lewis et al. veröffentlichten 2008 eine Meta-Analyse, die die Patientenfälle von sechs Studien im Rahmen dermatochirurgischer Eingriffe umfasste und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten unter Medikation mit Warfarin ein fast siebenfaches Risiko für das Auftreten einer postoperativen Blutungskomplikation, verglichen mit Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate, haben (107). Koenen et al. 2017 bezogen sich auf den Wirkstoff Phenprocoumon. Bei einer Untersuchung von 657 Patienten betrug das Risiko einer Blutungskomplikation 2,28% und war damit signifikant höher als das der Patientenkohorte ohne Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (62).

In Bezug auf Patienten unter Medikation mit ASS im Kontext von Operationen an der Haut wich das Risiko für das Auftreten postoperativer Blutungen in bisherigen (Stand April 2020) Publikationen überwiegend nicht signifikant von dem Risiko der Patienten ohne antithrombotische Therapie ab (12, 71, 74, 89, 91, 92, 94). Gleichwohl beschrieben Dhiwakar et al. 2006 eine geringe aber signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten eines postoperativen Blutungsereignisses bei Patienten unter Einnahme von ASS im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme eines gerinnungshemmenden Medikaments, insbesondere im Zusammenhang einer Defektrekonstruktion durch eine lokale Lappenplastik (108). Auch Lewis et al. resultierten 2008 in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer

Nachblutung bei Patienten unter Medikation mit ASS (107). Shalom et al. 2003 untersuchten das Risiko für das Auftreten einer Nahtdehiszenz bei Patienten unter Einnahme von ASS und stellten keinen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne antithrombotische Therapie fest (92).

Eichhorn et al. 2015 evaluierten Daten von Patienten unter Medikation mit Clopidogrel und resultierten in einem erhöhten Risiko für postoperative Blutungen bei Operationen an der Haut verglichen mit Patienten, die sich nicht unter antithrombotischer Therapie befanden (13). Demgegenüber stehen Kramer et al. 2010 und Cook-Norris et al. 2011, die bei Monotherapie mit Clopidogrel keine signifikant erhöhte Komplikationsrate unter Einbezug von Blutungen, Nahtdehiszenzen und Nekrosen feststellen konnten (97, 106). Hier gilt es anzumerken, dass deutlich weniger Studien das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Operationen an der Haut bei Patienten unter Medikation von Clopidogrel untersucht haben als unter Einnahme von ASS.

Zu den weiteren in Deutschland zugelassenen TAH fehlt es im dermatochirurgischen Kontext derzeit (Stand April 2020) an Studien, die ein Auftreten postoperativer Komplikationen untersucht haben.

Im Hinblick auf Patienten, die sich unter Kombinationstherapie mit mehr als einem gerinnungshemmenden Präparat befanden, zeigte sich in bisherigen Studien überwiegend eine Risikoerhöhung für das Auftreten einer postoperativen Komplikation durch die antithrombotische Therapie. So stellten Koenen et al. 2017 eine Zunahme des Risikos für eine postoperative Blutung mit zunehmender Anzahl an eingenommenen blutverdünnenden Medikamenten fest. Bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Präparatekombinationen beschrieben die Autoren ein Risiko für Nachblutungen von 3,57% bei Patienten unter Medikation mit ASS und Clopidogrel sowie ein Risiko von 2,13% für die Kombinationstherapie von ASS und Phenprocoumon. Erstere Kombinationstherapie hatte damit das größte Risiko unter allen betrachteten blutverdünnenden Medikationen (62). Auch Cook-Norris et al. 2011 beschrieben bei Patienten unter Therapie mit ASS und Clopidogrel eine signifikant erhöhte Komplikationsrate. Hier wurden neben Nachblutungen auch Nahtdehiszenzen und Nekrosen erfasst (106). Bordeaux et al. 2011 stellten ein um das 40-fache erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen bei Patienten unter Kombinationstherapie mit Clopidogrel und Warfarin, im Vergleich zu Patienten ohne

gerinnungshemmende Medikation, fest. Das Risiko einer Wundinfektion lag hier bei 1,3% (10). Shimizu et al. 2008 evaluierten das Komplikationsrisiko von Patienten unter Kombinationstherapie mit verschiedenen gerinnungshemmenden Medikamenten. Auch diese Studie ergab eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer postoperativen Komplikation unter Einnahme von mindestens zwei antithrombotischen Präparaten verglichen mit Patienten unter Monotherapie (11).

Derzeit (Stand April 2020) existieren kaum Studien, die das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit DOAKs oder einer Kombinationstherapie, die DOAKs und weitere gerinnungshemmende Medikamente umfasst, bei Operationen an der Haut analysieren. Die erste diesbezügliche Publikation erschien 2015 von Chang et al. und untersuchte den perioperativen Verlauf bei Patienten unter Medikation mit Rivaroxaban und Dabigatran. Da nur bei einem der 27 Patienten unter Einnahme von Dabigatran und bei keinem Patienten unter Einnahme von Rivaroxaban eine postoperative Blutungskomplikation zu verzeichnen war, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Fortführung der Medikation empfehlenswert sei. Ein Vergleich der Komplikationsrate zu Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate fand in dieser Untersuchung nicht statt (20). Heard et al. 2017 resultierten hingegen in einem erhöhten Risiko für postoperative Blutungen bei Patienten unter Medikation mit Rivaroxaban. Doch auch bei dieser Untersuchung handelte es sich nicht um eine Kohortenstudie, die einen Vergleich im Auftreten postoperativer Komplikationen von Patienten unter Medikation mit Rivaroxaban und Patienten ohne antithrombotische Therapie ermöglichte (109).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die seit 2009 (Stand April 2020) veröffentlichten Studien, die verschiedene gerinnungshemmende Medikamente und deren Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen im Kontext von Operationen an der Haut untersucht haben. Referenz war in allen aufgeführten Studien eine Kontrollgruppe mit Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs keine Indikation zu einer antithrombotischen Therapie bestand.

Tabelle 4: Medikation und Signifikanz des Unterschiedes in der Komplikationsrate vorheriger Studien (33)

Zitat	Betrachtete Medikation	Signifikanz des Einflusses auf die Komplikationsrate

Nelms 2009 (73)	Warfarin	Nein ($p > 0,05$)
Kramer 2010 (97)	Clopidogrel	Nein ($p > 0,05$)
Bordeaux 2011 (10)	ASS Clopidogrel Warfarin	ASS nein ($p > 0,05$) Clopidogrel ja ($p = 0,004$) Warfarin ja ($p < 0,0001$)
Cook-Norris 2011 (106)	Clopidogrel	Ja ($p < 0,001$)
Harbottle 2014 (72)	Warfarin	Nein ($p > 0,05$)
O'Neill 2014 (12)	ASS Warfarin	ASS nein ($p = 0,05$) Warfarin ja ($p = 0,005$)
Eichhorn 2014 (91)	ASS	Nein ($p = 0,6$)
Shipkov 2015 (90)	ASS Clopidogrel Warfarin	Nein unter Einschluss aller Präparate ($p = 0,063$)
Eichhorn 2015 (13)	Clopidogrel	Ja ($p = 0,046$)
Liu 2015 (70)	TAH (nicht weiter differenziert) VKA Doppelmedikation mit TAH-TAH / TAH-VKA	Keine Angabe bezüglich Signifikanz, aber mehr Blutungskomplikationen unter Medikation
Chang 2015 (20)	Rivaroxaban Dabigatran	Nein unter Einschluss beider Präparate ($p > 0,05$)
Engheta 2016 (89)	ASS	Nein ($p = 0,107$)
Koenen 2017 (62)	ASS Clopidogrel Phenprocoumon NMH	Ja unter Einschluss aller Präparate ($p < 0,0001$)
Arguello-Guerra 2018 (71)	ASS Clopidogrel Warfarin DOAKs	Nein unter Einschluss aller Präparate (keine p-Wert- Angabe)

2.5.5 Einflussfaktoren auf das Komplikationsrisiko

Neben der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten zeigen bisherige Studien auch weitere Faktoren, die Einfluss auf die Komplikationsrate von Operationen an der Haut nahmen. Chossat et al. 2018 stellten in Bezug auf Patienten, die aufgrund eines Basalzellkarzinoms operativ therapiert wurden eine Hospitalisierung, die Durchführung einer Vollnarkose, das Vorhandensein von mindestens einer weiteren Komorbidität sowie ein Patientenalter von über 85 Jahren als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Komplikation fest (110). Auch Koenen et al. 2017 bewerteten das Patientenalter als signifikanten Einflussfaktor auf das Auftreten von Nachblutungen. Des Weiteren zeigten sich die Parameter Geschlecht, INR-Wert, eine perioperativ erfolgte Antibiotikabehandlung, die Defektgröße und die Durchführung einer Lappenplastik als signifikante Einflussfaktoren auf die postoperative Komplikationsrate (62). 2007 beschrieben Dixon et al. neben der Defektdeckung mittels Lappenplastik oder Transplantat auch die Defektlokalisierung in der Region des Ohres sowie ein Patientenalter von über 67 Jahren als unabhängige Risikofaktoren für ein postoperatives Blutungsereignis (14).

2.6 Postoperative Komplikationen unter ökonomischer

Betrachtung

Wie bereits in Kapitel 2.5 ausgeführt, erfordern postoperative Komplikationen je nach Art und Schweregrad bestimmte therapeutische Maßnahmen. Um diese erfolgreich durchführen zu können, bedarf es ausreichender Ressourcen im Bereich Personal, Räumlichkeiten und Material, deren Bereitstellung offensichtlich mit Kosten verbunden ist. So beschrieben Krinko et al. 2007 einen Anstieg der sozioökonomischen Kosten durch Wundinfektionen (105). Auch de Lissovoy et al. 2009 stellten erhöhte Kosten für die behandelnde Einrichtung durch komplikationsbedingte therapeutische Maßnahmen fest. Darüber hinaus sahen die Autoren auch eine signifikant verlängerte Hospitalisierungsdauer der Patienten mit postoperativen Komplikationen als Kostenfaktor (111).

Seit in Deutschland im Jahre 2003 das Vergütungssystem der diagnose-related-groups (DRG) eingeführt wurde, richtet sich die Vergütung der therapeutischen Leistungen im stationären Sektor nach der Diagnose des Patienten. Diese Fallpauschale setzt sich aus einem Basisfallpreis und einem Relativgewicht,

bestimmt durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder weitere, teilweise komplexe Kriterien zusammen (28).

Nun stellt sich die Frage, ob der ökonomische Aufwand, der durch die Behandlung postoperativer Komplikationen entsteht, im DRG-System ausreichend berücksichtigt ist. Bei einem signifikant erhöhten Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patienten unter gerinnungshemmender Therapie könnte diese Patientengruppe eine finanzielle Belastung für die behandelnden Einrichtungen bedeuten, wenn die Vergütung eines komplikationsbedingt erforderlichen therapeutischen Mehraufwandes nicht ausreichend gewährleistet ist.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Untersuchung wurden retrospektiv die Daten von zwei Patientenkohorten betrachtet. Alle Patienten unterzogen sich im Jahre 2016 in der Dermatologie der Universitätsmedizin Mainz einer Operation an der Haut. Die operativen Eingriffe wurden in der Regel in Lokalanästhesie durchgeführt und erfolgten je nach Indikation ein- oder zweizeitig. Indikationen der operativen Interventionen waren die Exzision von tumorösen Veränderungen an der Haut und des darunterliegenden Weichgewebes, das gesamte Integument betreffend.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der Erhebung waren für Kohorte 1 eine zum Zeitpunkt der Durchführung des operativen Eingriffs bestehende Medikation mit VKA, DOAKs, TAH oder einer Kombination verschiedener blutverdünnender Präparate. Insgesamt umfasste dieses Kollektiv 228 Patienten in einem Zeitraum von 12 Monaten (Januar bis Dezember 2016).

Kohorte 2 bildete die Kontrollgruppe. Voraussetzung für die Aufnahme in Kohorte 2 war, dass der Patient zum Zeitpunkt der Durchführung des operativen Eingriffs sowie im Zeitintervall unmittelbar präoperativ nicht unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten aufgrund kardiovaskulärer Komorbiditäten stand. Diese Kontrollgruppe umfasste 100 Patienten ohne antithrombotische Therapie.

Ausschlusskriterium war ein vorzeitiger Abbruch der operativen Behandlung. Potentielle Gründe waren hier Tod, Inoperabilität durch einen sich verschlechternden Allgemeinzustand oder die Entscheidung des Patienten gegen die Therapiefortführung. Auch Patienten mit diagnostizierter Koagulopathie wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

3.3 Verwendete Software

Tabelle 5: verwendete Software zur Studiendurchführung

Software name	Herausgeber
SAP Net Waver und SAP GUI für Windows Version 7300.1.3.1079	SAP
Microsoft Office 2007 und 2010	Microsoft
EndNote X7 und X9	Thomson Reuters
IBM SPSS Statistics Version 23 und 24	IBM

3.4 Datenerfassung

An der Universitätsmedizin Mainz werden die Patientendaten grundsätzlich im Programm SAP Net Waver/SAP GUI für Windows des Herausgebers SAP dokumentiert. Im Rahmen der Durchführung dieser Untersuchung wurden diese Daten abgerufen und mittels Microsoft Excel 2010 erfasst.

3.5 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten sowie deren graphische Darstellung erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms IBM SPSS Statistics Version 23 der Firma IBM. Nach Überprüfung des Datensatzes auf Plausibilität erfolgte eine deskriptive Analyse und die metrischen Variablen wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Je nach Variablentyp und Zusammenhang wurden folgende statistische Tests angewendet:

- Chi-Quadratstest nach Pearson
- Phi-Koeffizient
- Cramers-V-Test
- Mann-Whitney-U-Test

- T-Test
- Cohen's d
- Binäre Regression

Unter Betrachtung der „zweiseitigen Signifikanz“ wurde für jeden dieser durchgeführten Tests festgelegt, dass bei einem p-Wert kleiner als 0,05 das Ergebnis als „signifikant“ bezeichnet wurde.

Ziel der Studie war es in diesem Rahmen folgende Zusammenhänge zu evaluieren:

3.6 Hauptfragestellung

Wirkt sich die Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten auf das Auftreten von Komplikationen aus?

Das Hauptaugenmerk der Untersuchung lag darauf zu evaluieren, ob es bei Patienten, die sich zum Zeitpunkt eines operativen Eingriffes an der Haut unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten befanden, häufiger zu postoperativen Komplikationen, im speziellen Nachblutungen, Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen kam als in einer Kontrollgruppe, die sich nicht unter antithrombotischer Therapie band.

Tabelle 4 in Abschnitt 2.5.4 zeigt eine genaue Auflistung der dermatochirurgischen Studien seit 2009 (Stand April 2020), die den perioperativen Einfluss gerinnungshemmender Medikamente bei Operationen an der Haut untersucht haben. Zwar haben viele Studien eine erhöhte Komplikationsrate bei operativen Eingriffen bei Patienten unter blutverdünnender Medikation gezeigt (10-15, 17). Dennoch ist *Tabelle 4* zu entnehmen, dass die Studienlage in Bezug auf die Signifikanz des Einflusses der Einnahme antithrombotischer Präparate auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen unterschiedliche Ergebnisse präsentiert. Darüber hinaus wurden neben Nachblutungen kaum weitere postoperative Komplikationen evaluiert und es existieren kaum Studien, die die Medikation mit DOAKs berücksichtigen (vergleiche Abschnitt 2.5.4). Es besteht somit ein Bedarf für weitere Untersuchungen bezüglich des Einflusses blutverdünnender Medikamente auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei Operationen an der Haut.

3.7 Nebenfragestellungen

3.7.1 Gibt es unter Betrachtung der Patienten, die sich perioperativ unter antithrombotischer Medikation befanden, patientenspezifische Parameter, die einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen haben?

Die Identifikation weiterer Einflussfaktoren auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie ist wichtig, um das individuelle Komplikationsrisiko des Patienten bestmöglich einschätzen zu können. Denn diese Einflussfaktoren können einen Beitrag zum Erarbeiten eines patientenspezifischen Risikoprofils leisten. Dies kann dem Behandler ermöglichen, bei Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Komplikation den Heilungsverlauf frühzeitig durch präventive Maßnahmen positiv zu beeinflussen. Solche Maßnahmen könnten beispielsweise eine ausgedehnte intraoperative Kauterisierung, ein ausgiebiger Defektverschluss oder eine perioperative Antibiose sein.

3.7.2 Hat das Management des gerinnungshemmenden Medikaments einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen?

Sollte dem Management der gerinnungshemmenden Medikation ein Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei Operationen an der Haut nachgewiesen werden, so wäre dies ein Parameter im perioperativen Prozess, das der Behandler direkt in der Hand hat. Ziel ist es daher eine Strategie im Umgang mit blutverdünnenden Präparaten zu erarbeiten, die sich positiv auf einen komplikationslosen postoperativen Verlauf auswirkt. Die S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 bietet bereits Empfehlungen für den Umgang mit antithrombotischen Medikamenten bei dermatochirurgischen Eingriffen (27). Es gilt nun zu hinterfragen, ob das Management dieser Medikation einerseits tatsächlich einen nennenswerten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen hat und andererseits, ob die Ergebnisse dieser Untersuchung die empfohlenen Strategien der Autoren ebenfalls als überlegen bestätigen.

3.7.3 Hat die Einnahme von DOAKs einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und wie sollte mit dieser Medikation umgegangen werden?

Da es sich bei DOAKs um die neuste Gruppe der blutverdünnenden Medikamente handelt, sind die Auswirkungen einer Präparateeinnahme im Kontext von Operationen an der Haut bisher (Stand April 2020) weniger untersucht worden als die Einnahme von VKA oder TAH. Um einen Beitrag zu einem sicheren Umgang mit der Medikation mit DOAKs zu leisten, wurden die Daten der betroffenen Patienten im Rahmen dieser Untersuchung besonders detailliert ausgewertet.

So wurde ein Vergleich zwischen der postoperativen Komplikationsrate von Patienten unter antithrombotischer Therapie mit DOAKs und der Patientenkohorte ohne Einnahme blutverdünnender Medikation durchgeführt. Ziel war es herauszufinden, ob das Risiko für Nachblutungen, Nahtdehiszenzen, Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen unter DOAK-Einnahme erhöht ist und die betroffenen Patienten demzufolge einer besonderen Aufmerksamkeit im perioperativen Prozess bedürfen. Darüber hinaus fand ein Vergleich der Komplikationsrate von Patienten unter Medikation mit DOAKs mit denen unter Einnahme von VKA statt. Grund dafür ist, dass bei einigen Indikationen, wie der VTE Prophylaxe oder der Prävention eines Apoplexes, die einst mit VKA therapiert wurden, mittlerweile zunehmend DOAKs Anwendung finden (7, 43). Daher ist es interessant, ob diese Entwicklung eine Veränderung des Risikos für das Auftreten postoperativer Komplikationen bei den betroffenen Patienten bedeutet.

Die Fragestellung 3.7.2 nach dem Einfluss des Managements des gerinnungshemmenden Medikamentes auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei Operationen an der Haut gilt es analog auch für die Einnahme von DOAKs zu klären.

3.7.4 Sind Parameter, die einen ökonomischen Mehraufwand für die behandelnde Klinik bedeuten können, bei Patienten unter Medikation mit antithrombotischen Präparaten im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert?

Anhand dieser Fragestellung sollte untersucht werden, ob es durch die Behandlung von Patienten unter blutverdünnender Medikation im Kontext von Operationen an der Haut zu einem finanziellen Mehraufwand für die therapeutische Einrichtung kommt. Zu diesem Zweck wurden die Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten sowie der erforderliche therapeutische Aufwand bei Auftreten einer postoperativen Komplikation als ökonomisch relevante Parameter definiert. Deren Häufigkeit wurde

zwischen der Kohorte unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate und der Kohorte ohne antithrombotische Therapie verglichen. In Bezug auf den komplikationsbedingten therapeutischen Aufwand wurde die Häufigkeit der Indikation zur operativen Wundrevision aufgrund postoperativer Blutungen, Wundinfektionen und Nahtdehiszenzen verglichen, da ein operativer Eingriff offensichtlich gewisse finanzielle Ressourcen zur Bereitstellung von Personal, Räumlichkeiten und Material erfordert. Sollten sich diese ökonomisch relevanten Parameter zwischen beiden Kohorten signifikant unterscheiden, so galt es zu hinterfragen, ob dieser finanzielle Mehraufwand bei Behandlung von Patienten unter antithrombotischer Therapie durch das DRG-System in ausreichendem Maße widergespiegelt ist.

4 Ergebnisse

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 328 Patienten, die sich im Jahre 2016 einer Operation an der Haut in der Dermatologie der Universitätsmedizin Mainz unterzogen, ausgewertet.

Davon befanden sich 228 Patienten (69,5%) zum Zeitpunkt der Operation unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Diese wurden in Kohorte 1 zusammengefasst. 100 Patienten (30,5%) nahmen zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs keine antithrombotischen Präparate ein und bildeten eine Kontrollgruppe (Kohorte 2).

4.1 Deskriptive Analyse der Patientengruppen

4.1.1 Geschlecht

Insgesamt wurden die Daten von 221 Männern (67,4%) und 107 Frauen (32,6%) ausgewertet. Der Männeranteil in Kohorte 1 war mit 73,2% höher als in Kohorte 2 mit 54%. Die genaue Geschlechterverteilung innerhalb der Kohorten ist *Anhang 1* zu entnehmen.

4.1.2 Alter

In Kohorte 1 betrug das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 78 Jahre, in der Kontrollgruppe 67 Jahre. Patienten, die sich unter antithrombotischer Medikation befanden waren damit im Durchschnitt 11 Jahre älter.

Anhand des Kolmogorov-Smirnow-Tests wurde ermittelt, dass die Altersverteilung weder in Kohorte 1 ($p=0,000$) noch in Kohorte 2 ($p=0,035$) normalverteilt war.

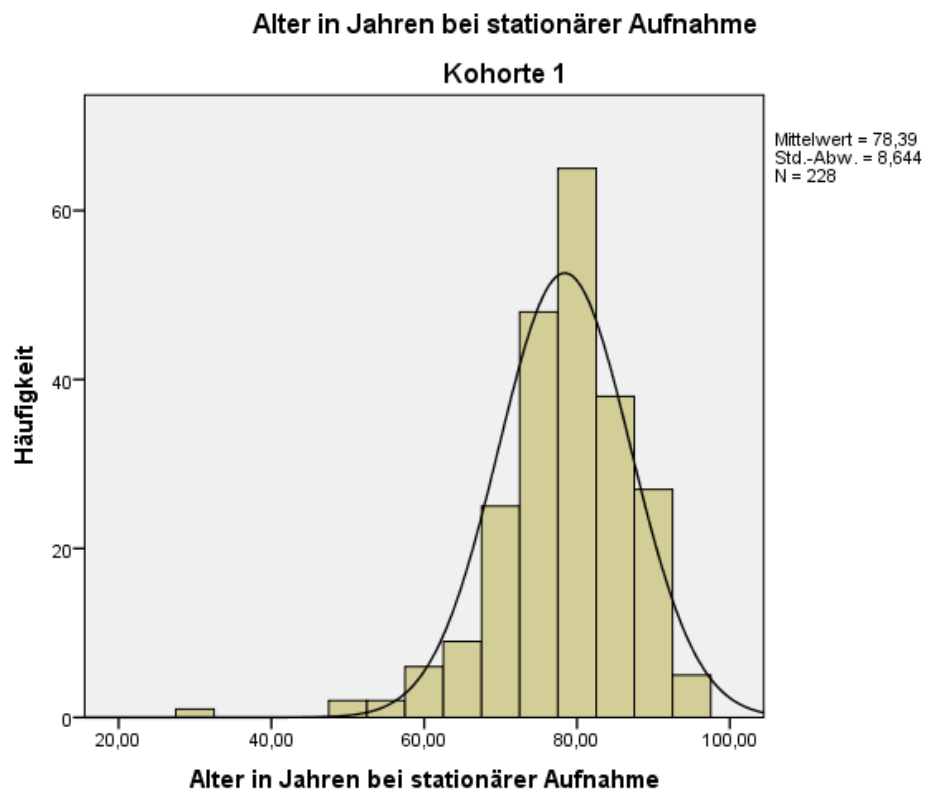


Abbildung 3: Altersverteilung bei stationärer Aufnahme in Kohorte 1

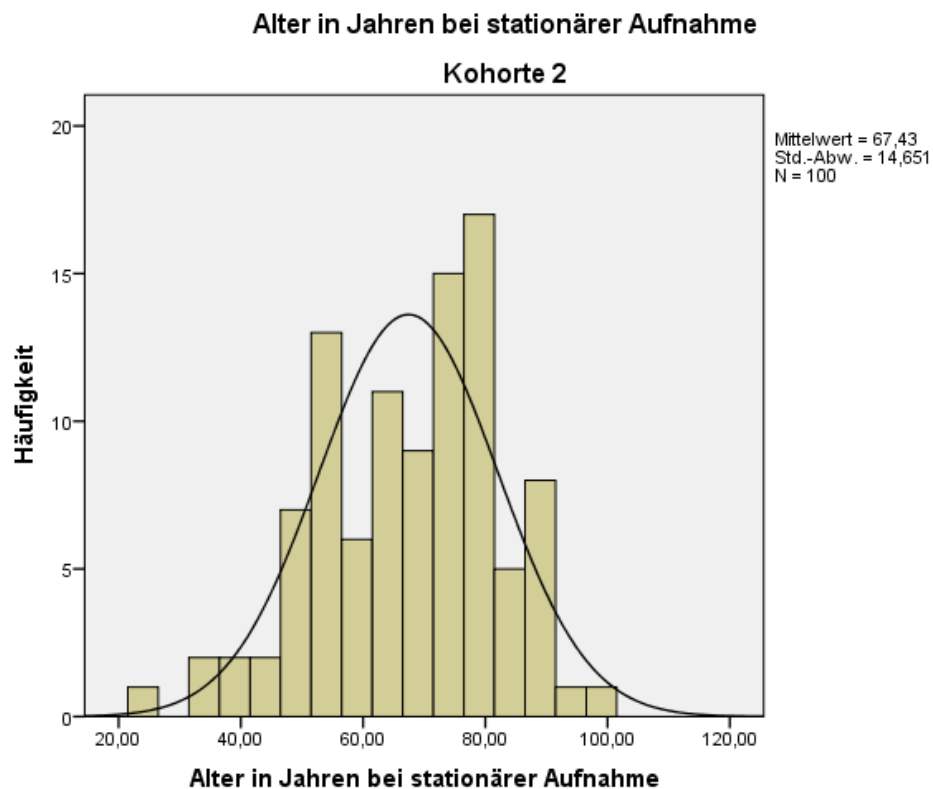


Abbildung 4: Altersverteilung bei stationärer Aufnahme in Kohorte 2

4.1.3 Diagnose

Die Indikation zum operativen Eingriff an der Haut wurde in die Kategorie „Diagnose eines malignen Melanoms an der Haut“ (29,6% aller einbezogenen Patienten) und die „Diagnose einer malignen Neoplasie an der Haut unter Ausschluss eines malignen Melanoms“ (70,4% aller einbezogenen Patienten) unterteilt (vergleiche *Anhang 2*). Die meisten Tumore (59,1% aller einbezogenen Patienten) waren am Kopf lokalisiert und es handelte sich überwiegend (64,3% aller Patienten) um multiple auftretende Tumore. *Anhang 3* zeigt die genaue Verteilung der Tumorlokalisationen in den beiden Patientengruppen und die Häufigkeitsverteilung von soliden und multiplen Tumoren zwischen Kohorte 1 und 2 ist in *Anhang 4* dargestellt.

4.1.4 Hämoglobinwert in g/dl

Der Mittelwert des präoperativ bestimmte Hämoglobinwertes der Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten betrug 13,55g/dl, bezüglich der Patienten ohne antithrombotische Therapie 14,25g/dl. Der Hämoglobinwert von

Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate war damit im Durchschnitt 0,7g/dl niedriger. In Kohorte 1 zeigte der Kolmogorov-Smirnow-Test, dass die Werte sich nicht normalverteilt darstellten ($p=0,049$), während in Kohorte 2 von einer Normalverteilung auszugehen ist ($p=0,162$).

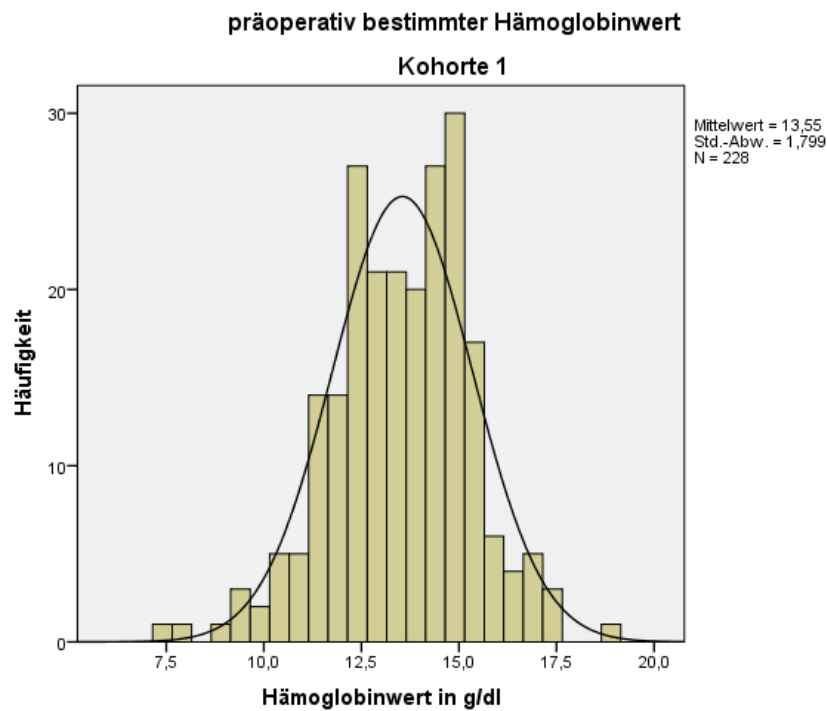


Abbildung 5: präoperativ bestimmter Hämoglobinwert in Kohorte 1

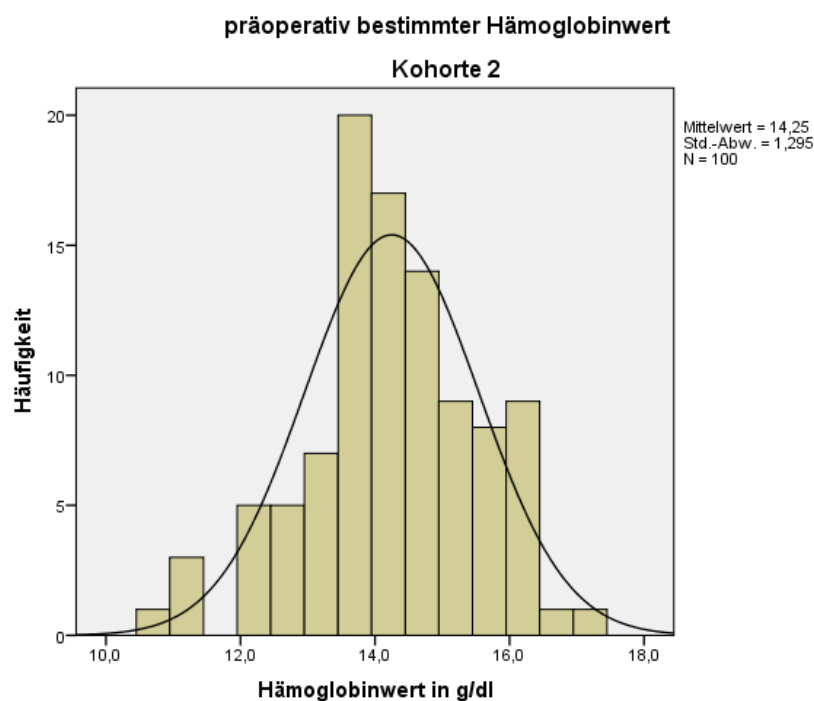


Abbildung 6: präoperativ bestimmter Hämoglobinwert in Kohorte 2

4.1.5 Antibiotikaprophylaxe

Eine Antibiotikaprophylaxe wurde präoperativ bei 151 Patienten durchgeführt. In Kohorte 1 erhielten 50% der Patienten perioperativ eine Antibiose, in Kohorte 2 lediglich 37%. Die genaue Verteilung ist in *Anhang 5* dargestellt.

4.1.6 Dauer des stationären Aufenthalts

Der Mittelwert der Dauer des primären stationären Aufenthalts betrug in Kohorte 1 4,95 Tage, in Kohorte 2 4,96 Tage (vergleiche *Abbildung 7* und *Abbildung 8*). In beiden Kohorten kann nicht von einer Normalverteilung der Messwerte ausgegangen werden (Kolmogorov-Smirnow-Test jeweils mit $p=0,000$).

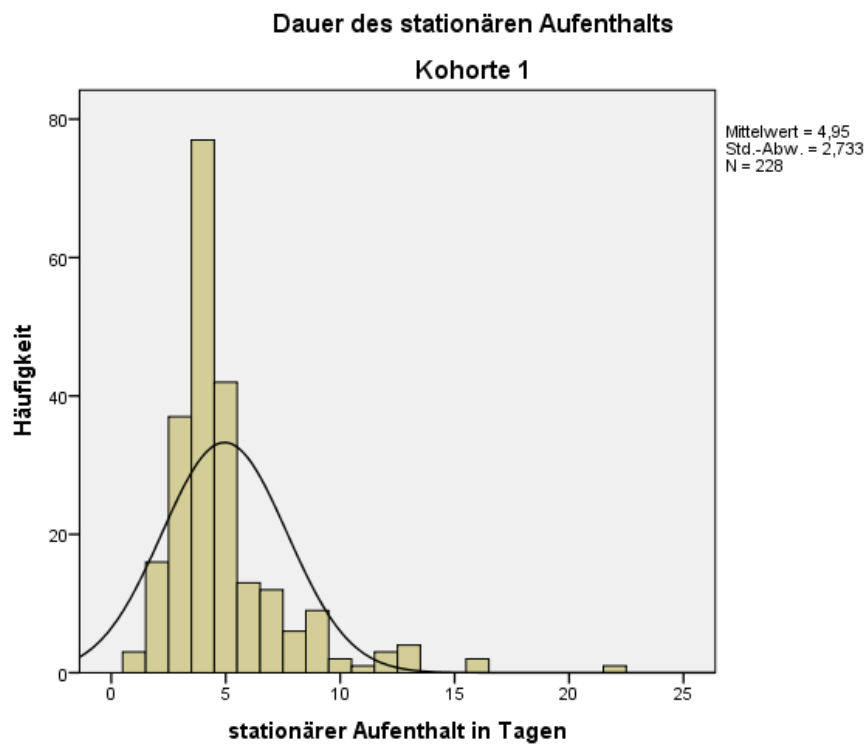


Abbildung 7: Dauer des stationäre Aufenthalts Kohorte 1

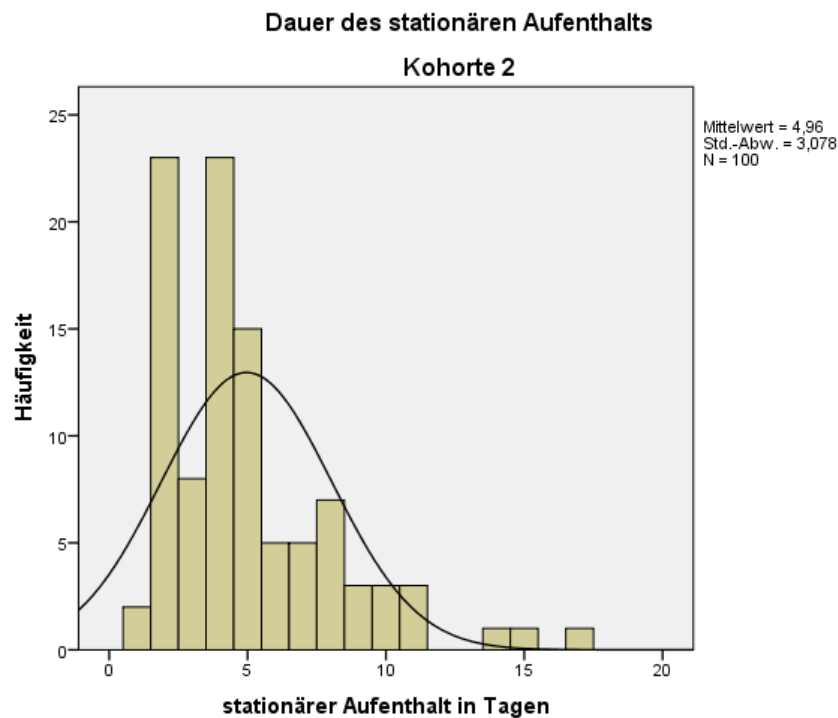


Abbildung 8: Dauer des stationären Aufenthalts Kohorte 2

Nach Entlassung mussten 18 Patienten komplikationsbedingt erneut stationär aufgenommen werden. Alle betroffenen Patienten befanden sich unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten. Eine komplikationsbedingte stationäre Wiederaufnahme war damit bei 8,3% der Patienten unter antithrombotischer Therapie erforderlich. Die Verteilung der Dauer des sekundären stationären Aufenthaltes ist in *Abbildung 9* dargestellt.

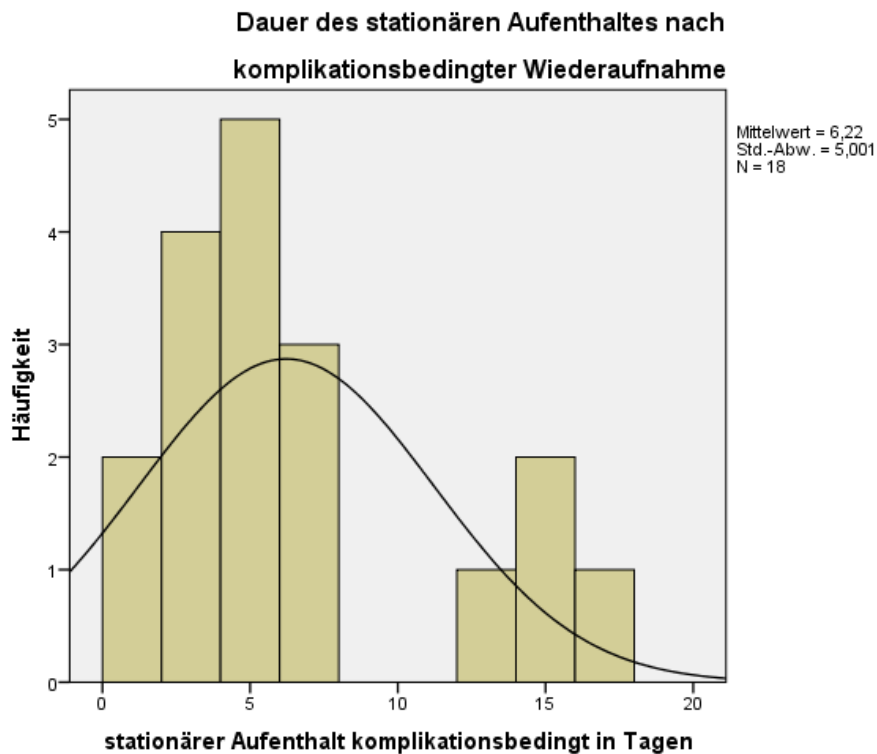


Abbildung 9: Dauer des stationären Aufenthaltes nach komplikationsbedingter Wiederaufnahme

4.1.7 Intraoperative Parameter

Die intraoperativen Parameter umfassten die Gabe von Hämostyptika, das Anlegen einer Vakuumpumpe oder eines Druckverbandes, die Verwendung eines Elektrokauters und die Art des Wundverschlusses. Hämostyptika fanden bei keinem der einbezogenen Patienten Verwendung, eine Vakuumpumpe jeweils dreimal in jeder Kohorte. Die intraoperative Blutstillung mittels Elektrokauter erfolgte in der ersten Kohorte bei 192 Patienten (84,2%) und in der zweiten Kohorte bei 78 Patienten (78%). Auch die Häufigkeit der Anwendung eines Druckverbandes unterschied sich zwischen den Kohorten nur wenig. In Kohorte 1 wurden 190 Patienten (83,3%) und in Kohorte 2 87 Patienten (87%) mit einem Druckverband therapiert. Die Verteilung der Wundverschlüsse ist in *Anhang 6* aufgeführt.

4.1.8 Gerinnungshemmende Medikation in Kohorte 1

4.1.8.1 Art und Häufigkeitsverteilung der gerinnungshemmenden Medikation

Unterschieden wurden hier die Einnahme von VKA (49 Patienten), DOAKs (32 Patienten), TAH (122 Patienten) sowie eine Kombinationstherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten (25 Patienten). *Abbildung 10* gibt einen

Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Einnahme der verschiedenen gerinnungshemmenden Präparate in Kohorte 1. *Abbildung 11* stellt die eingenommenen Präparatkombinationen der Patienten unter Mehrfachtherapie und die Häufigkeit der Patientenfälle unter entsprechender Medikation dar.

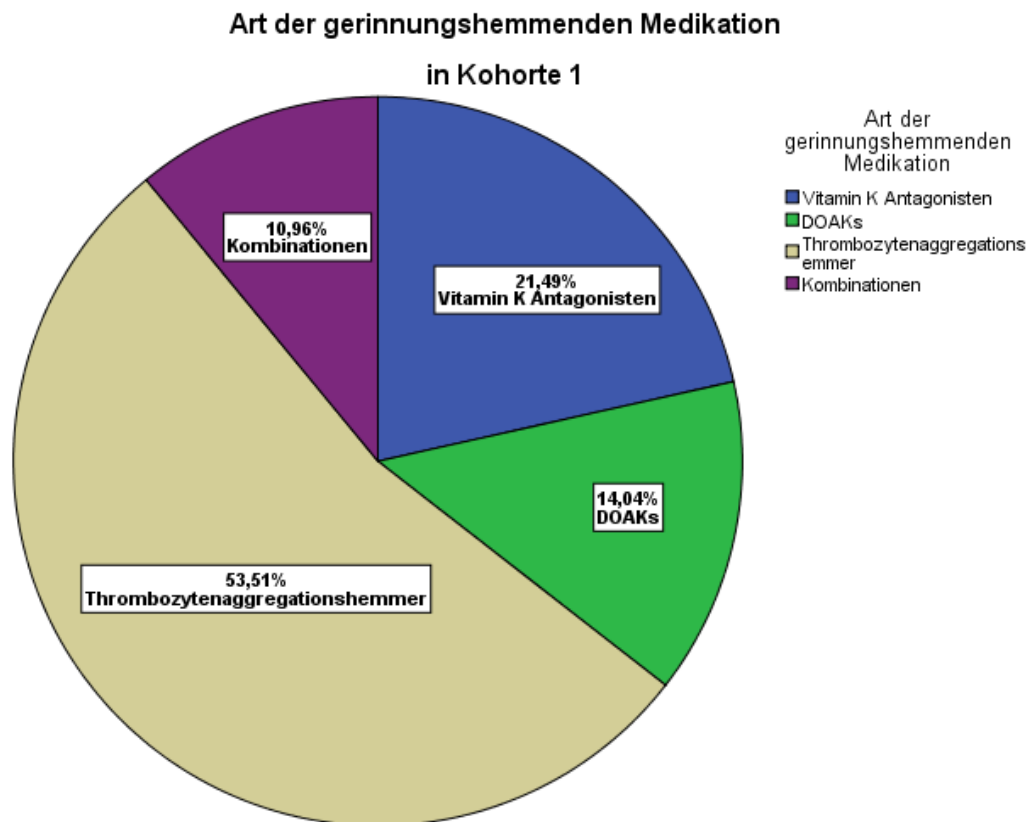


Abbildung 10: Art der gerinnungshemmenden Medikation in Kohorte 1

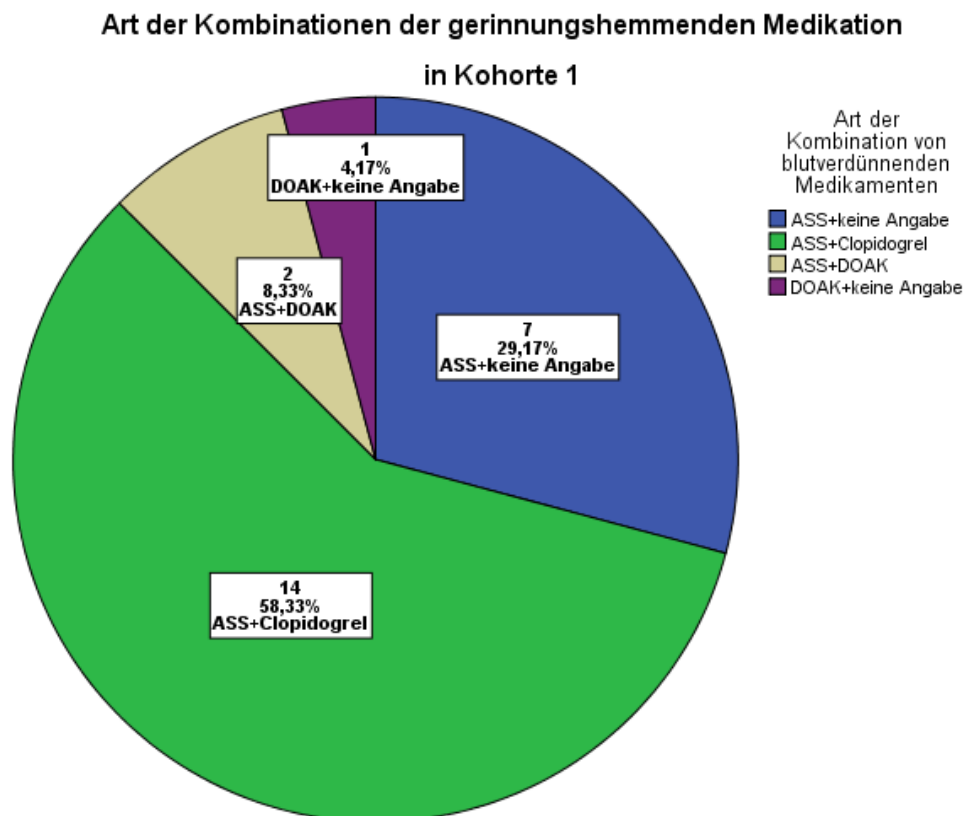


Abbildung 11: Art der Kombinationen der gerinnungshemmenden Medikation

4.1.8.2 Dosis der eingenommenen TAH

Die meisten Patienten unter Medikation mit TAH nahmen eine tägliche Dosis von 100mg ASS ein (114 Patienten und damit 93,4% der Patienten aus Kohorte 1). Ein Patient nahm eine tägliche Dosis von 300mg ASS ein, während sich 7 Patienten (5,7%) unter täglicher Medikation von 75mg Clopidogrel befanden.

4.1.8.3 Perioperatives Management der antithrombotischen Medikation

Die Medikation der gerinnungshemmenden Präparate wurde bei 89 Patienten (39%) perioperativ unverändert beibehalten, 125 Patienten (54,8%) wurden auf Heparin umgestellt und in 14 Fällen (6,1%) erfolgte das Pausieren der Medikation. Bei Differenzierung des perioperativen Managements nach Art der Medikation war festzustellen, dass Patienten, die VKA oder DOAKs einnahmen perioperativ überwiegend auf Heparin umgestellt wurden (95,9% und 75%). Die Medikation mit TAH wurde hingegen überwiegend perioperativ beibehalten (57,4%). Patienten, die Kombinationen von mindestens zwei antithrombotischen Präparaten einnahmen, wurden in nahezu gleichem Verhältnis perioperativ auf Heparin umgestellt oder es

erfolgte eine Fortführung der Einnahme der gerinnungshemmenden Medikamente (52% und 48%). Die genaue Verteilung des perioperativen Managements ist *Anhang 7* zu entnehmen.

4.2 Hauptfragestellung

Wirkt sich die Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten auf das Auftreten von Komplikationen aus?

4.2.1 Aufgetretene Komplikationen

Unter allen in die Untersuchung einbezogenen Patienten war in 63 Fällen (19,2%) mindestens eine postoperative Komplikation in Form einer Nachblutung, einer Infektion, einer Nahtdehiszenz oder einer Wundheilungsstörung zu verzeichnen. Davon befanden sich 51 Patienten (81%) in Kohorte 1 und 12 Patienten (19%) in Kohorte 2. Damit beträgt die Komplikationsrate von Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten 22,4% und die der Kontrollgruppe 12%.

Im Vergleich der Komplikationsraten aus Kohorte 1 und 2 zeigte sich der Chi-Quadratstest nach Pearson als signifikant ($p=0,028$). Zur Einschätzung der Effektstärke wurde der Phi-Koeffizient ermittelt. Anhand dessen ließ sich der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation zwar als schwach bezeichnen, das Auftreten einer postoperativen Komplikation war unter Einnahme blutverdünnender Medikamente jedoch begünstigt ($\phi= -0,121$). Damit konnte ein statistisch signifikanter Einfluss der Einnahme gerinnungshemmender Präparate auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation nachgewiesen werden.

Das relative Risiko für das Auftreten einer postoperativen Komplikation war dabei bei Patienten unter antithrombotischer Therapie um den Faktor 1,864 höher als bei Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen postoperativen Komplikationen Nachblutung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz und Wundheilungsstörung zwischen den zwei Kohorten ist in *Anhang 8* zu entnehmen und in *Abbildung 12* dargestellt.

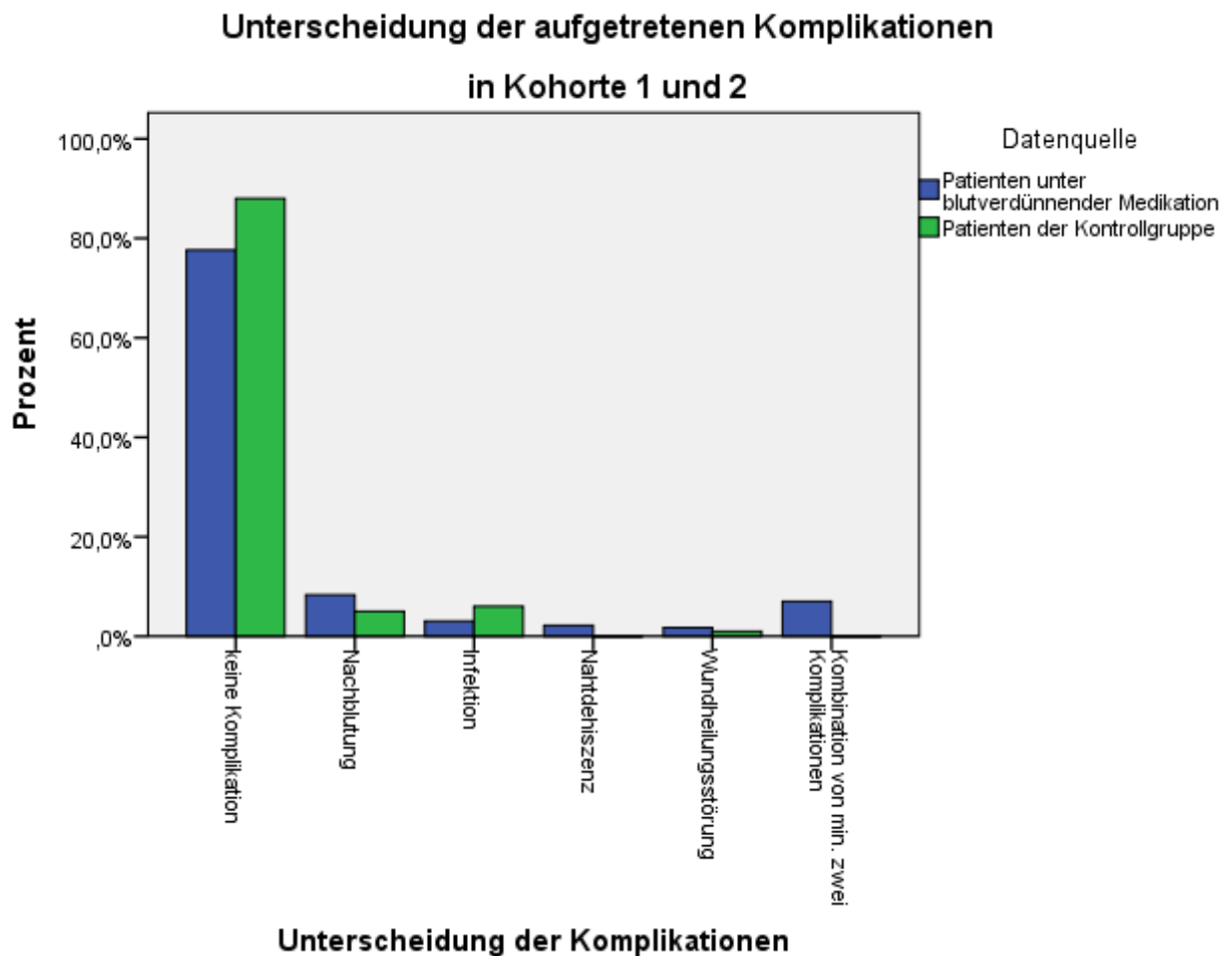


Abbildung 12: Unterscheidung der aufgetretenen Komplikationen

Anhand des Chi-Quadrattests zeigte sich, dass sich die Art der postoperativen Komplikationen signifikant zwischen den Kohorten unterschieden ($p=0,024$). Der Phi-Koeffizient ließ hier auf einen schwachen Effekt des Zusammenhangs zwischen Kohortenzugehörigkeit und der Art der auftretenden Komplikation schließen ($\phi=0,199$).

Bei separater Durchführung des Chi-Quadrattests für die einzelnen Komplikationen Nachblutung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz und Wundheilungsstörung konnte lediglich in Bezug auf das Auftreten von Nahtdehiszenzen eine Signifikanz festgestellt werden. Bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten kam es signifikant häufiger zum Auftreten von Nahtdehiszenzen als bei Patienten ohne antithrombotischer Therapie ($p=0,019$).

Zudem kam es in Kohorte 1 nach erstmaligem Auftreten einer Nachblutung signifikant häufiger zu weiteren Nachblutungen (Chi-Quadratstest nach Pearson $p=0,027$). Bei allen fünf in Kohorte 2 aufgetretenen postoperativen Blutungen handelte es sich um eine einmalig aufgetretene Komplikation, während es in Kohorte 1 bei 11 der 20 Patienten mit postoperativem Blutungsereignis (55%) zu mehrmaligen Nachblutungen kam. Die Effektstärke der Kohortenzugehörigkeit auf das Auftreten von multiplen Nachblutungen, bestimmt anhand des Phi-Koeffizienten, ließ sich hier als mittelstark bezeichnen, wobei die Einnahme gerinnungshemmender Präparate das Auftreten multipler Nachblutungen begünstigte ($\phi=0,443$). Damit ist das Risiko, dass nach aufgetretener postoperativer Blutung die Operationswunde noch mindestens ein weiteres Mal nachblutet, bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten höher als bei Patienten ohne antithrombotische Therapie.

4.2.2 Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

Es stellte sich nun die Frage, ob der signifikante Unterschied in der Komplikationsrate zwischen Kohorte 1 und 2 ausschließlich auf die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten zurückzuführen war, oder ob sich die Signifikanz unter Einbezug weiterer Parameter möglicherweise ändert.

Zu diesem Zweck wurden die in beiden Patientenkohorten erhobenen Parameter miteinander verglichen. Es galt festzustellen, ob sich gewisse Parameter in den Kohorten signifikant voneinander unterschieden.

Signifikant unterschiedliche Parameter wurden dann mithilfe einer binären Regression in die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten postoperativer Komplikationen einbezogen. Dies ermöglichte ein Urteil darüber, ob der zwischen den Patientengruppen signifikant abweichende Parameter den Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen beeinflusste.

Zur Veranschaulichung dieses Vorgehens wird im Folgenden das Patientenalter betrachtet: Wie Abschnitt 4.1.2 zu entnehmen, waren Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten im Durchschnitt 11 Jahre älter als Patienten, die sich nicht unter antithrombotischer Therapie befanden. In diesem Teil der

Untersuchung erfolgte nun zunächst eine Überprüfung, ob der Altersunterschied zwischen den Kohorten statistisch signifikant ist. War dies der Fall, so wurde die Frage gestellt, ob der Altersunterschied in den Kohorten einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Einnahme gerinnungshemmender Präparate und dem Auftreten einer postoperativen Komplikation hat. Treten unter antithrombotischer Therapie unabhängig von der Altersverteilung der Patienten in den Kohorten mehr postoperative Komplikationen auf? Würden unter antithrombotischer Therapie auch signifikant mehr postoperative Komplikationen auftreten, wenn die Verteilung des Patientenalters in den Kohorten anders wäre als in dieser Untersuchung?

Zwecks Ermittlung der Parameter, die sich zwischen Kohorte 1 und 2 signifikant voneinander unterscheiden, wurde in Bezug auf qualitative Parameter der Chi-Quadratstest nach Pearson durchgeführt.

Die metrischen Parameter wurden wie folgt verglichen: Das Patientenalter wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests evaluiert, da sich dieser Parameter nicht als normalverteilt darstellte (siehe Abschnitt 4.1.2). Die Ermittlung einer eventuell signifikanten Abweichung der Messwerte zwischen den beiden Kohorten in Bezug auf den Hämoglobinwert der Patienten erfolgte anhand des T-Tests, da sich die Laborparameter in Kohorte 1 als annähernd normalverteilt und in Kohorte 2 als normalverteilt darstellten (siehe Abschnitt 4.1.4). Als signifikant unterschiedlich zwischen beiden Kohorten zeigten sich die Parameter Geschlecht ($p=0,001$), Alter ($p=0,000$), Hämoglobinwert ($p=0,000$), Antibiotikaprophylaxe ($p=0,031$), Tumordiagnose ($p=0,005$), das Vorliegen multipler Tumore ($p=0,008$) sowie deren Lokalisation ($p=0,005$) und die Art des Wundverschlusses ($p=0,034$).

Anschließend erfolgte eine binäre Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit (Kohorte 1/ Kohorte 2), dem Auftreten einer Komplikation (ja/ nein) und jeweils einem der sich zwischen Kohorte 1 und 2 signifikant voneinander unterscheidenden Parametern.

Besonders erwähnenswert zeigten sich in diesem Zusammenhang das Alter der Patienten, deren Hämoglobinwert, die Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe, die Tumordiagnose und das Vorliegen multipler Tumore. Diese Parameter konnten als Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen identifiziert werden.

4.2.2.1 Alter

Die Durchführung einer binären Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit, dem Auftreten einer Komplikation und dem Patientenalter zeigte bei $p=0,104$ und $B=0,014$ keine Signifikanz.

Demzufolge galt der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation als nicht mehr signifikant, wenn man das stark abweichende Patientenalter der beiden Kohorten berücksichtigte. Das Alter der Patienten hatte somit einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Anhand des Regressionskoeffizienten galt es festzustellen, dass das Auftreten einer postoperativen Komplikation mit zunehmendem Patientenalter wahrscheinlicher wurde ($B=0,014$). Dieses Ergebnis zeigte zudem, dass für einen absolut korrekten Vergleich des Auftretens von Komplikationen zwischen Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Medikamenten und Patienten ohne gerinnungsbeeinflussende Medikation die Altersverteilung der Patienten in beiden Kohorten gleich sein müsste.

4.2.2.2 Hämoglobinwert

Die Durchführung einer binären Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit, dem Auftreten einer Komplikation und dem Hämoglobinwert der Patienten zeigte bei $p=0,147$ und $B=-0,303$ keine Signifikanz.

Der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation stellte sich somit unter Berücksichtigung der zwischen den Patienten der beiden Kohorten stark abweichenden Hämoglobinwerte als nicht mehr signifikant dar. Auch der Hämoglobinwert hatte somit einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Dabei galt, dass das Auftreten einer Komplikation durch einen niedrigen Hämoglobinwert begünstigt war ($B=-0,303$). Zwecks eines absolut korrekten Vergleichs des Auftretens von Komplikationen zwischen Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation müsste auch hier die Verteilung der Hämoglobinwerte in beiden Kohorten gleich sein.

4.2.2.3 Antibiotikaprophylaxe

Die Durchführung einer binären Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit, dem Auftreten einer Komplikation und der Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe zeigte bei $p=0,055$ und $B=-0,656$ keine Signifikanz.

Der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation zeigte sich unter Berücksichtigung der Frage, ob präoperativ eine Antibiotikaprophylaxe erfolgte als nicht mehr signifikant. Der Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe war in dieser Untersuchung somit einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation zuzuschreiben.

Anhand des Regressionskoeffizienten ließ sich feststellen, dass es bei Patienten ohne erfolgte Prophylaxe eher zu einer postoperativen Komplikation kam als bei Patienten mit durchgeführter Antibiotikaprophylaxe. Die Durchführung bedeutete somit einen statistischen Vorteil für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Darüber hinaus bedeutete dies, dass zum absolut korrekten Vergleich des Auftretens von Komplikationen zwischen Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten und Patienten ohne blutungsbeeinflussende Medikation in beiden Kohorten die Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe in gleichem Verhältnis erfolgen müsste um bei der Ergebnisinterpretation diesen Einflussfaktor eliminieren zu können.

4.2.2.4 Tumordiagnose

Die Durchführung einer binären Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit, dem Auftreten einer Komplikation und der Tumordiagnose zeigte bei $p=0,123$ und $B=-0,969$ keine Signifikanz.

Folglich stellte sich der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation als nicht mehr signifikant dar, wenn der Unterschied in den Tumordiagnosen der Patienten der beiden Kohorten berücksichtigt wurde. Die Tumordiagnose wurde somit als Einflussfaktor auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation erkannt. In dieser Untersuchung zeigte sich das Auftreten einer postoperativen Komplikation als begünstigt, wenn der Patient aufgrund eines malignen Melanoms, verglichen mit einem nicht-melanozytären Tumor, operiert wurde. Das Risiko einer postoperativen Komplikation unter Einbezug aller Patienten war bei Resektion eines malignen Melanoms somit höher als bei einem nicht-

melanozytären Tumor ($B=-0,969$). Zur Optimierung der Vergleichbarkeit des Auftretens von Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten und Patienten ohne antithrombotische Therapie müssten die Patienten der beiden Kohorten somit aufgrund identischer Tumordiagnosen chirurgisch therapiert werden.

4.2.2.5 Vorliegen multipler Tumore

Die Durchführung einer binären Regression unter Einbezug der Kohortenzugehörigkeit, dem Auftreten einer Komplikation und dem Vorliegen multipler Tumore zeigte bei $p=0,062$ und $B=-0,624$ keine Signifikanz.

Daraus resultierte, dass der Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer Komplikation nicht mehr signifikant war, wenn berücksichtigt wurde, ob die Patienten unter einzelnen oder multiplen Tumoren litten. Die Unterscheidung zwischen einzelnen und multiplen Tumoren zeigte in dieser Studie somit einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen, wobei ein komplikationsloser postoperativer Verlauf bei chirurgischen Eingriffen aufgrund von multiplen Tumoren wahrscheinlicher war ($B=-0,624$). Für eine absolut korrekte Vergleichbarkeit des Auftretens von Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit antithrombotischen Präparaten und Patienten ohne Einnahme blutungsbeeinflussender Medikamente müsste das Verhältnis von Patienten mit einzelnen beziehungsweise multiplen Tumoren in beiden Kohorten gleich sein.

4.2.2.6 Parameter ohne Einfluss

Keinen Einfluss auf die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen ergab die Durchführung der binären Regression unter Berücksichtigung der folgenden Parameter: Geschlecht der Patienten, Tumorlokalisation und Art des durchgeführten Wundverschlusses. Es war demzufolge nicht davon auszugehen, dass die Verteilung von Geschlecht, Tumorlokalisation und der Art des Wundverschlusses zwischen beiden Kohorten einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen bei Patienten mit und ohne antithrombotische Therapie hatte.

4.3 Nebenfragestellungen

4.3.1 patientenspezifische Parameter

Gibt es unter Betrachtung der Patienten, die sich perioperativ unter antithrombotischer Medikation befanden, weitere patientenspezifische Parameter, die einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen haben?

Um dieser Frage nachzugehen wurden nur die erhobenen Daten aus Kohorte 1 betrachtet.

4.3.2 Art und Dosis der gerinnungshemmenden Medikation

Unter Betrachtung der Art der gerinnungshemmenden Medikation bei Patienten mit postoperativen Komplikationen zeigte sich zunächst, dass in jeder Präparategruppe in etwa gleich viele Komplikationen auftraten. Denn aus jeder Präparategruppe stammten etwa 20-30% der Patienten mit aufgetretenen postoperativen Komplikationen, veranschaulicht in *Abbildung 13*. Dies bedeutete jedoch nicht, dass das Risiko des Auftretens einer postoperativen Komplikation für jede Präparategruppe gleich war. Denn die Häufigkeiten der Patienten unter Einnahme der verschiedenen blutverdünnenden Medikamente unterschieden sich stark. Folglich war die Komplikationsrate bezogen auf die einzelnen Präparategruppen sehr wohl unterschiedlich. Unter Medikation mit VKA kam es in 28,6% der Fälle (14 aufgetretene Komplikationen bei n=49) zu einer postoperativen Komplikation, Patienten unter Einnahme von DOAKs in 34,4% (11 aufgetretene Komplikationen bei n=32) und bei Patienten unter antithrombotischer Therapie mit TAH in 12,3% (15 aufgetretene Komplikationen bei n=122). Bei Patienten unter Kombinationstherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten belief sich die Komplikationsrate sogar auf 44% (11 aufgetretene Komplikationen bei n=25), vergleiche *Anhang 9*.

Art der gerinnungshemmenden Medikation bei Patienten mit Komplikationen in Kohorte 1

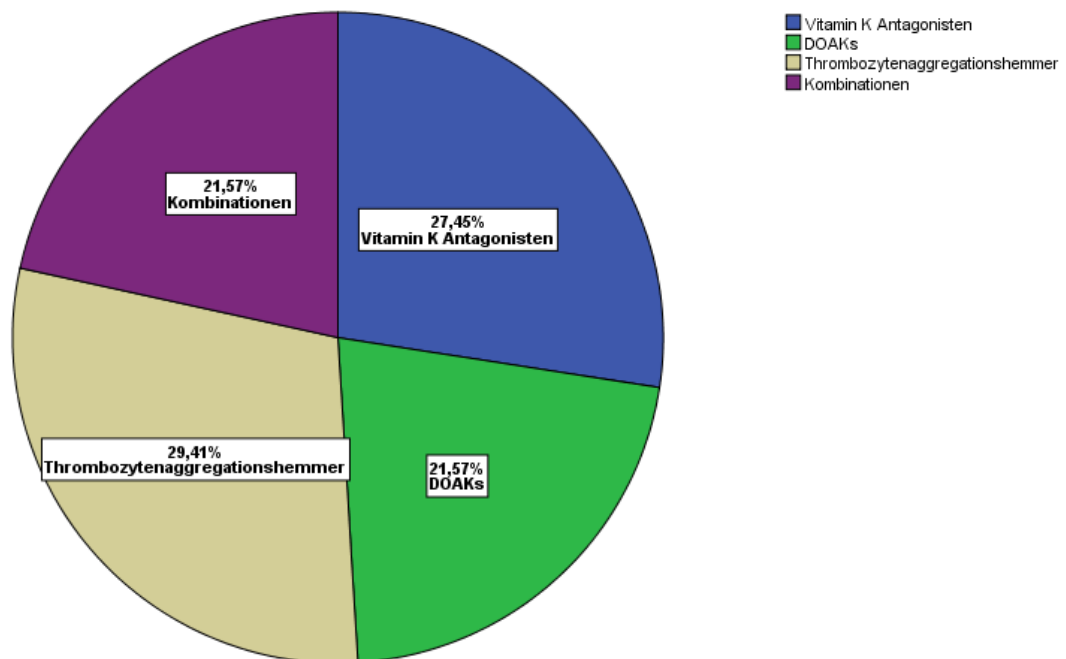


Abbildung 13: Art der gerinnungshemmenden Medikation bei Patienten mit Komplikation in Kohorte 1

Das Auftreten einer Komplikation unter Berücksichtigung der Art der Medikation stellte sich mittels Chi-Quadratstest nach Pearson signifikant dar ($p=0,001$). Auch der Cramers-V Test ergab bei einem Wert von 0,278 eine Signifikanz mit $p=0,001$. Damit kann von einem mittelstarken Zusammenhang zwischen der Art der Medikation und dem Auftreten einer Komplikation ausgegangen werden.

Mit der niedrigsten Komplikationsrate innerhalb der Präparategruppen stellte sich die Medikation mit TAH (12,3%) als besonders günstig für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf dar. Anhand der Durchführung einer binären Regression konnte ermittelt werden, dass bei Patienten unter Medikation mit TAH signifikant weniger Komplikationen auftraten als bei Patienten unter Medikation mit VKA, DOAKs und Kombinationstherapie ($p=0,000$ und $B=-1,724$).

Die Patientengruppen unter Einnahme von TAH sowie unter Kombinationstherapie werden im Folgenden genauer betrachtet.

Die Medikation mit TAH kann weiter differenziert werden in Patienten unter Einnahme von ASS ($n=115$) und Patienten unter Medikation mit Clopidogrel ($n=7$). Unter Clopidogrel-Therapie stellte sich der postoperative Verlauf bei allen betroffenen Patienten komplikationslos dar. Alle 15 Patientenfälle mit postoperativer

Komplikation in der Kategorie der Therapie mit TAH traten somit im Rahmen einer Medikation mit ASS auf. Die Komplikationsrate in Bezug auf die Einnahme von ASS betrug damit 13% (15 von 115 Patienten).

Die Verteilung der aufgetretenen Komplikationen nach Art der Kombinationstherapie mit zwei oder mehr antithrombotischen Präparaten ist in

Anhang 10 dargestellt. Der Einfluss der Art der durchgeführten Kombinationstherapie zeigte sich anhand des Chi-Quadrattests als signifikanter Einflussfaktor auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation ($p=0,012$). Mehrfachtherapien mit antithrombotischen Medikamenten wirken sich somit je nach Präparatkombination signifikant unterschiedlich auf das Auftreten postoperativer Komplikationen aus. Besonders hervorzuheben gilt es, dass bei jedem der drei Patienten, deren Kombinationstherapie die Medikation mit DOAKs beinhaltete, eine postoperative Komplikation auftrat.

Eine Analyse der verabreichten Medikamentendosen erfolgte bei Patienten, die mit VKA antikoaguliert wurden, nicht, da hier die verabreichte Dosis je nach INR des Patienten variierte. Bezogen auf Patienten unter Medikation mit TAH nahmen alle 15 Patienten, bei denen es zum Auftreten einer Komplikation kam, eine tägliche Dosis von 100mg ASS ein. Der Chi-Quadrattest nach Pearson zeigte hier keine Signifikanz ($p=0,549$). Auch bezüglich der Dosis des eingenommenen DOAKs konnte kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer Komplikation festgestellt werden (Chi-Quadrattest nach Pearson $p=0,421$).

Ein Einfluss der Dosis des gerinnungshemmenden Medikaments auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen konnte in dieser Untersuchung somit nicht nachgewiesen werden.

4.3.2.1 Hämoglobinwert und INR

Der Mittelwert des Hämoglobinwertes war bei Patienten mit postoperativer Komplikation niedriger als bei Patienten mit unauffälligem postoperativem Verlauf. Die Verteilung der Hämoglobinwerte ist in **Error! Reference source not found.** dargestellt. Anhand der Durchführung einer binären Regression konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei dem Hämoglobinwert um einen signifikanten Einflussfaktor auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation handelte ($p=0,003$). Der Regressionskoeffizient B betrug $-0,27$. Somit stieg statistisch das Risiko für das Auftreten einer postoperativen Komplikation bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation mit abfallendem Hämoglobinwert. Bereits in Abschnitt 4.2.2.2 konnte unter Einbezug der Daten beider Kohorten ein analoger Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen und dem Hämoglobinwert festgestellt werden. Da sich die Hämoglobinwerte annähernd normalverteilt darstellten, konnte die Durchführung eines T-Tests erfolgen und

anhand der daraus resultierenden Parameter die Effektstärke des Zusammenhangs mittels Cohen's d bestimmt werden. Der T-Test zeigte analog zu der durchgeführten binären Regression einen signifikanten Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation ($p=0,002$). Die Effektstärke dieses Laborparameters auf das Auftreten von Komplikationen ist als schwach anzusehen, da Cohen's $d=0,014$.

Die Analyse des INRs umfasste in dieser Untersuchung die 49 Patienten, die sich unter Medikation mit VKA befanden. Die Laborwerte wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft und stellten sich mit $p=0,000$ als nicht normalverteilt dar. Der Mittelwert des INRs war bei Patienten mit Komplikation niedriger und die Werte divergierten weniger, als bei Patienten mit komplikationsfreiem postoperativem Verlauf (siehe **Error! Reference source not found.**). Der INR-Wert zeigte anhand der Durchführung einer binären Regression keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Auftreten einer Komplikation ($p=0,183$).

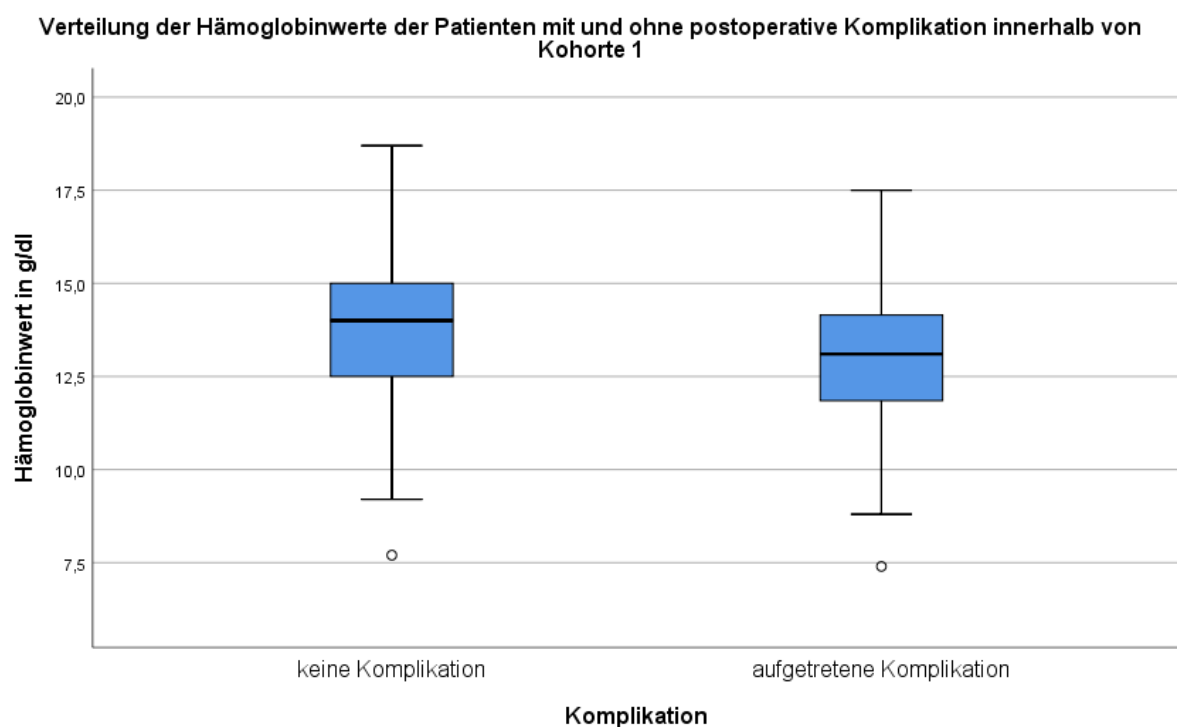


Abbildung 14: Verteilung der Hämoglobinwerte der Patienten mit und ohne postoperative Komplikation innerhalb von Kohorte 1

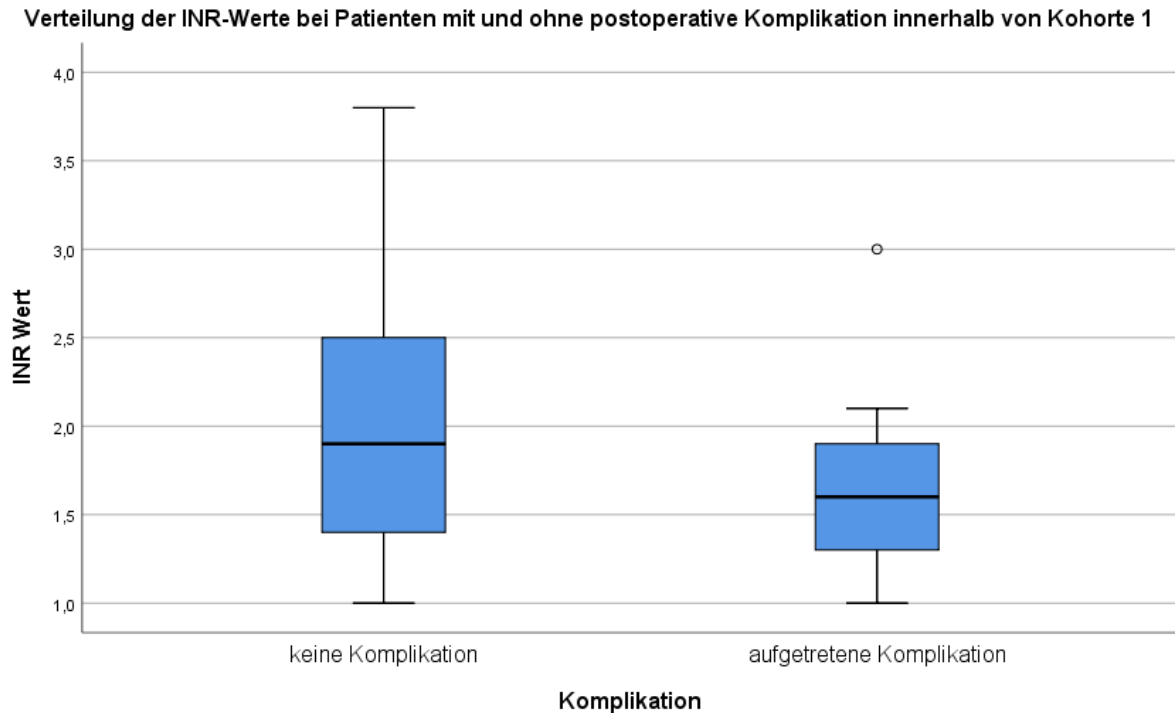


Abbildung 15: Verteilung der INR-Werte bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikation innerhalb von Kohorte 1

4.3.2.2 Tumordiagnose und Tumorlokalisierung

Die Diagnose eines malignen Melanoms im Vergleich zu einem nicht-melanozytären Tumor zeigte sich als signifikanter Einfluss-Parameter in Bezug auf das Auftreten postoperativer Komplikationen (Chi-Quadratstest $p=0,018$). Anhand der Durchführung einer binären Regression zeigte sich, dass Patienten, die aufgrund eines malignen Melanoms operiert wurden, im Vergleich zu Patienten, deren Indikation des chirurgischen Eingriffs ein nicht-melanozytärer Tumor war, ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen hatten ($p=0,023$ und $B=-1,143$). In Abschnitt 4.2.2.4 wurde ein analoger Zusammenhang bereits unter Einbezug der Daten aller Patienten dieser Untersuchung, also sowohl Patienten mit als auch ohne antithrombotische Therapie, beschrieben.

Einen signifikanten Einfluss des Parameters Tumorlokalisierung auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation ergab die Durchführung einer binären Regression nur in Bezug auf die Tumorlokalisierung am Rumpf ($p=0,005$). Der Regressionskoeffizient B betrug hier $-2,342$. Es galt also, dass das Auftreten einer Komplikation statistisch wahrscheinlicher ist, wenn sich der Tumor nicht am Rumpf

befindet. Eine Tumorlokalisation am Rumpf bedeutete somit einen statistischen Vorteil für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

4.3.3 Management des gerinnungshemmenden Medikaments

Hat das Management des gerinnungshemmenden Medikaments einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen?

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Medikation mit VKA perioperativ entweder auf Heparin umgestellt (47 Patientenfälle) oder nicht verändert (2 Patientenfälle). Bei durchgeführtem Bridging traten bei 14 Patienten (29,8%) postoperative Komplikationen auf, während bei den beiden Patienten ohne perioperative Veränderung der Medikation ein komplikationsloser Verlauf des operativen Eingriffs zu verzeichnen war. Der Chi-Quadratstest zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Komplikation und dem perioperativen Management der Einnahme von VKA ($p=0,361$). Eine detailliertere Darstellung des perioperativen Managements der Medikation mit VKA in Bezug auf postoperative Komplikationen findet sich in *Anhang 11*.

Patienten unter Einnahme von TAH betreffend, zeigte sich die Komplikationsrate mit 14,6% (6 von 41 Patienten) am höchsten, wenn die Medikation perioperativ auf Heparin umgestellt wurde. Bei 70 Patienten wurde die Einnahme von TAH perioperativ nicht verändert und es kam bei 9 Patienten (12,9%) zu einer postoperativen Komplikation. Alle 11 Patienten, deren Medikation aufgrund des chirurgischen Eingriffs pausiert wurde, zeigten einen komplikationslosen perioperativen Verlauf (siehe auch *Anhang 12*). Der Chi-Quadratstest zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Komplikation und dem perioperativen Management der Einnahme von TAH ($p=0,413$).

Patienten, die sich unter Medikation mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten befanden, wurden in der vorliegenden Untersuchung entweder perioperativ auf Heparin umgestellt (13 Patienten) oder es fand im Kontext des chirurgischen Eingriffs keine Veränderung der Einnahme der Präparate statt (12 Patienten). Die Komplikationsrate bei durchgeführtem Bridging betrug 38,5% (5 von 13 Patientenfällen), unter Beibehaltung der Medikation 50% (6 von 12 Patientenfällen) (siehe auch *Anhang 13*). Der Chi-Quadratstest zeigte keinen

signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Komplikation und dem perioperativen Management der gerinnungshemmenden Medikation von Patienten unter Kombinationstherapie ($p=0,561$).

Das perioperative Management einer Medikation mit DOAKs wird im Folgenden (Abschnitt 4.3.4) evaluiert.

4.3.4 Einfluss von DOAKs

Hat die Einnahme von DOAKs einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und wie sollte mit dieser Medikation umgegangen werden?

4.3.4.1 Komplikationen unter Medikation mit DOAKs

Unter Medikation mit DOAKs kam es bei 11 der 32 Patienten zu einer postoperativen Komplikation, die Komplikationsrate betrug somit 34%. Verglichen mit den Patienten der Kohorte 2, die keine gerinnungshemmenden Präparate einnahmen und in 12% der Fälle (12 von 100 Patienten) eine Nachblutung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz oder Wundheilungsstörung entwickelten, traten bei Patienten unter Medikation mit DOAKs signifikant mehr postoperative Komplikationen auf (Chi-Quadratstest $p=0,004$).

In Bezug auf die Patienten, die VKA einnahmen, ließ sich eine Komplikationsrate von 28,6% feststellen (14 von 40 Patienten mit postoperativer Komplikation). Zum Vergleich hinsichtlich des postoperativen Komplikationsrisikos dieser Patientengruppe mit dem der Patienten, die sich unter Medikation mit DOAKs befanden, erfolgte die Durchführung des Chi-Quadratstests. Die um 5,4% höhere Komplikationsrate der Patienten unter Einnahme von DOAKs im Vergleich zu Patienten unter Medikation mit VKA zeigte sich nicht als statistisch signifikant ($p=0,58$). Demzufolge ist das Risiko der Entwicklung einer postoperativen Komplikation bei Operationen an der Haut unter Medikation mit DOAKs, verglichen mit dem postoperativen Komplikationsrisiko unter Einnahme von VKA, nicht signifikant erhöht oder verringert.

Im Folgenden wurde das Auftreten von Nachblutungen separat ausgewertet, ohne weitere postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen einzubeziehen. Der Vergleich des Risikos postoperativer Blutungen bei Patienten unter Einnahme von DOAKs mit dem der Patienten unter

Medikation mit VKA sowie ohne antithrombotische Therapie zeigte sich ähnlich der Risikoauswertung bezüglich allgemeiner postoperativer Komplikationen. So unterschied sich das Auftreten postoperativer Blutungen zwischen Patienten unter Einnahme von DOAKs mit einem Auftreten in 15,6% der Fälle (5 von 32 Patienten, die DOAKs einnahmen) signifikant von der Nachblutungsrate der Patienten, die sich nicht unter Therapie mit gerinnungshemmenden Präparaten befanden (5%, 5 von 100 Patienten mit postoperativer Blutung, Chi-Quadratstest $p=0,048$).

Bei Patienten unter Medikation mit VKA kam es in 14,3% der Fälle zu postoperativen Blutungsereignissen, betroffen waren 7 der 49 Patienten. Analog zur Evaluation des postoperativen Komplikationsrisikos unter Berücksichtigung von Nachblutungen, Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen konnte auch in Bezug auf das Risiko des Auftretens postoperativer Blutungen keine statistisch signifikante Risikoerhöhung oder –verringerung bei Patienten unter Medikation mit DOAKs, verglichen mit Patienten unter Einnahme von VKA, festgestellt werden (Chi-Quadratstest $p=0,868$).

4.3.4.2 Perioperatives Management

Es gilt besonders hervorzuheben, dass unter Fortführung der DOAK Einnahme bei keinem der fünf Patienten eine postoperative Komplikation aufgetreten ist. Bei Pausieren der Medikation waren hingegen bei zwei der drei Patienten postoperative Komplikationen zu verzeichnen. Die Unterbrechung der DOAK Medikation bedeutete im Vergleich zur Fortführung in dieser Studie somit sogar einen Nachteil in Bezug auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Anhand des Chi-Quadratstests konnte allerdings keine Signifikanz des Zusammenhangs zwischen dem perioperativen Management der Einnahme von DOAKs und dem Auftreten einer Komplikation nachgewiesen werden ($p=0,128$). Die Häufigkeiten mit denen unter Anwendung der jeweiligen Strategien des perioperativen Handlings der Präparateeinnahme postoperative Komplikationen auftraten findet sich in *Anhang 14*.

4.3.5 Parameter des finanziellen Mehraufwandes

Sind Parameter, die einen ökonomischen Mehraufwand für die behandelnde Klinik bedeuten können, bei Patienten unter Medikation mit antithrombotischen Präparaten im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert?

4.3.5.1 Dauer des stationären Aufenthalts

Mittelwert und Verteilung der Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten in Kohorte 1 und 2 sind bereits in Abschnitt 4.1.6 beschrieben. *Abbildung 16* stellt ergänzend nochmals die deutlich breitere Streuung des stationären Aufenthalts (Primäraufenthalt ohne Einbezug einer komplikationsbedingten sekundären Hospitation) der Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten bei nahezu identischem Mittelwert in Kohorte 1 und 2 dar.

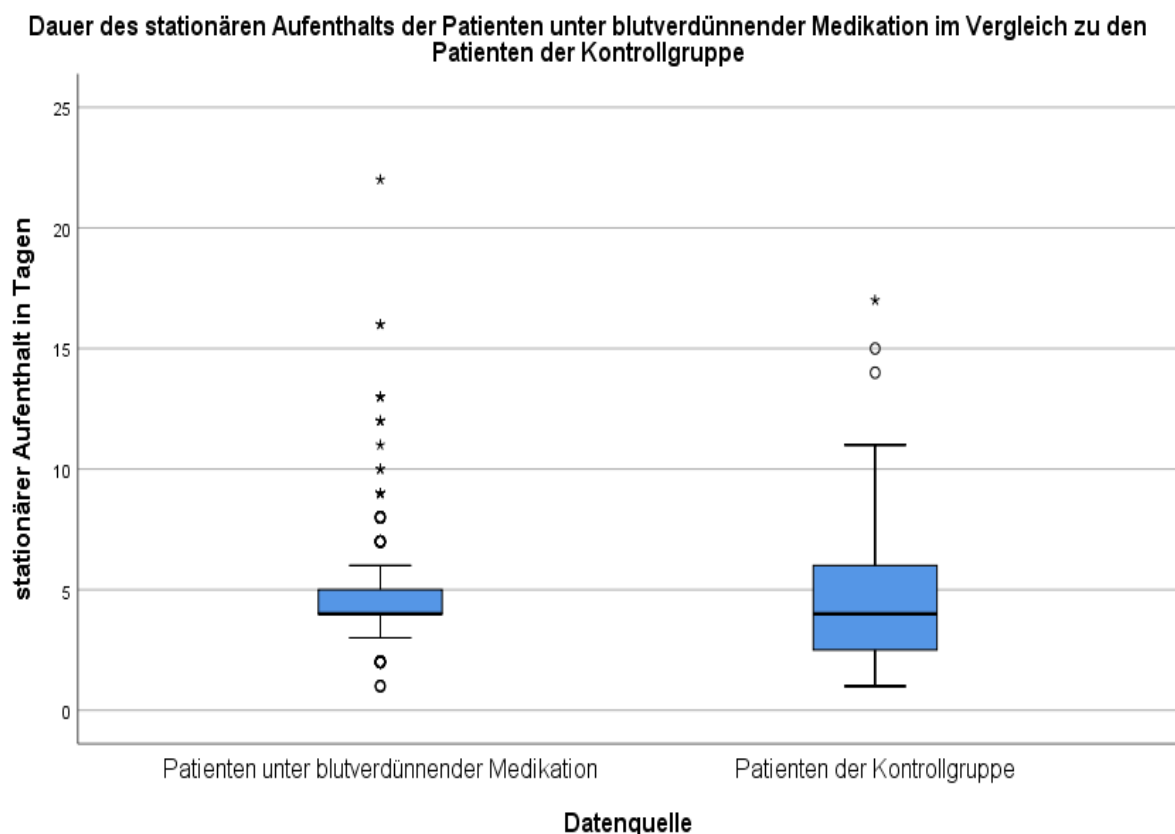


Abbildung 16: Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten unter blutverdünnender Medikation im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe

Zum Vergleich der beiden Kohorten wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser zeigte sich mit $p=0,559$ als nicht signifikant. Somit konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer des stationären Aufenthalts der Patientengruppen mit und ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate nachgewiesen werden.

Dennoch erfolgte bei 8,3% der Patienten unter antithrombotischer Therapie eine komplikationsbedingte stationäre Wiederaufnahme, während dies bei Patienten ohne blutverdünnende Medikation in keinem Fall erfolgte (vergleiche Abschnitt 4.1.6 mit Darstellung der Dauer des stationären Aufenthalts nach komplikationsbedingter

Wiederaufnahme in *Abbildung 9*). Der Chi-Quadratstest zeigte, dass bei Patienten unter antithrombotischer Therapie signifikant häufiger eine komplikationsbedingte stationäre Wiederaufnahme erforderlich war, als bei Patienten ohne Einnahme blutverdünnender Präparate ($p=0,003$).

Anhand des Phi-Koeffizienten ist von einem schwachen Effekt dieses Zusammenhangs auszugehen ($\phi=-0,165$). *Abbildung 17* veranschaulicht, unter Einnahme welcher Präparategruppen eine stationäre Wiederaufnahme aufgrund postoperativer Komplikationen erforderlich war. Es gilt hervorzuheben, dass lediglich bei einem Patienten unter Medikation mit DOAKs eine erneute Hospitalisierung erfolgte.

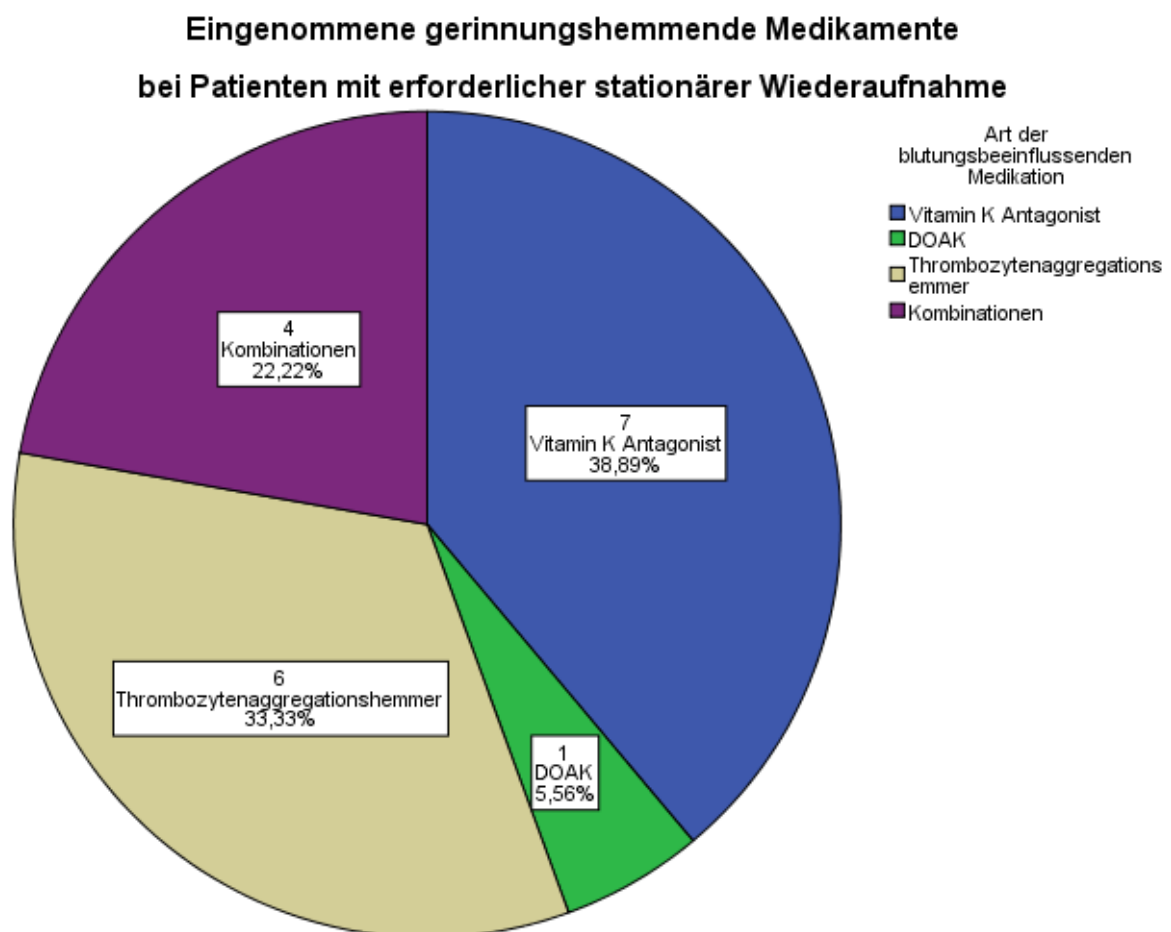


Abbildung 17: Eingenommene gerinnungshemmende Medikamente bei Patienten mit erforderlicher stationärer Wiederaufnahme

Im Folgenden galt es zu analysieren, ob ein Zusammenhang zwischen der Erforderlichkeit einer stationären Wiederaufnahme und dem perioperativen Management der blutverdünnenden Medikation bestand. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Durchführung einer perioperativen Umstellung der Medikation auf Heparin auf eine komplikationsbedingte stationäre Wiederaufnahme festgestellt

werden (Chi-Quadratstest $p=0,108$). Auffällig war allerdings, dass 72,2% (13 Patienten) der erneut hospitalisierten Patienten (18 Patienten) im Rahmen des chirurgischen Eingriffs einem Bridging unterzogen wurden, während die blutverdünnende Medikation von 27,8% (5 von 18 Patienten) der erneut stationär aufgenommenen Patienten perioperativ fortgeführt oder pausiert wurde. Es ließ sich also feststellen, dass die deutliche Mehrheit der Patienten, die komplikationsbedingt erneut stationär aufgenommen werden mussten, bei der Durchführung des operativen Eingriffs auf Heparin gebridgt wurden, dieser Zusammenhang allerdings nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadratstest $p=0,108$).

Darüber hinaus wurde die Gesamtdauer der Hospitalisierung der Patienten mit erforderlicher stationärer Wiederaufnahme aufgrund postoperativer Komplikationen beider Kohorten ermittelt und verglichen, da bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten signifikant häufiger eine erneute Hospitalisierung erforderlich war als bei Patienten ohne antithrombotische Therapie (s.o.).

Zu diesem Zweck wurden die Dauer des Primäraufenthalts und die Dauer einer komplikationsbedingten sekundären Hospitation addiert und zwischen beiden Kohorten verglichen. Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte festgestellt werden, dass sich die Gesamtaufenthaltsdauer weder in Kohorte 1 ($p=0,000$) noch in Kohorte 2 ($p=0,000$) normalverteilt darstellte. Zum Vergleich beider Patientengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der keine Signifikanz zeigte ($p=0,292$). Damit unterschied sich die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts auch unter Berücksichtigung der Dauer der komplikationsbedingten stationären Wiederaufnahme nicht signifikant zwischen den Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten und den Patienten, die sich nicht unter antithrombotischer Therapie befanden.

4.3.5.2 erforderliche Therapie bei aufgetretener Komplikation

Aufgrund von postoperativen Blutungen war bei 10 von insgesamt 32 Patienten mit verzeichneten Nachblutungen eine operative Revision der Wunde erforderlich. Alle betroffenen Patienten befanden sich unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Welche Präparategruppen in diesen 10 Fällen eingenommen wurden, stellt **Error! Reference source not found.** dar. Kam es zu einer postoperativen Blutung, so war eine chirurgische Therapie der Komplikation signifikant häufiger erforderlich, wenn der betroffene Patient sich unter Medikation

mit antithrombotischen Präparaten befand (Chi-Quadratstest $p=0,02$). Der Einfluss der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente auf die Erforderlichkeit einer operativen Wundrevision als Folge von Nachblutungen konnte anhand des Phi-Koeffizienten als schwach identifiziert werden ($\phi = -0,495$).

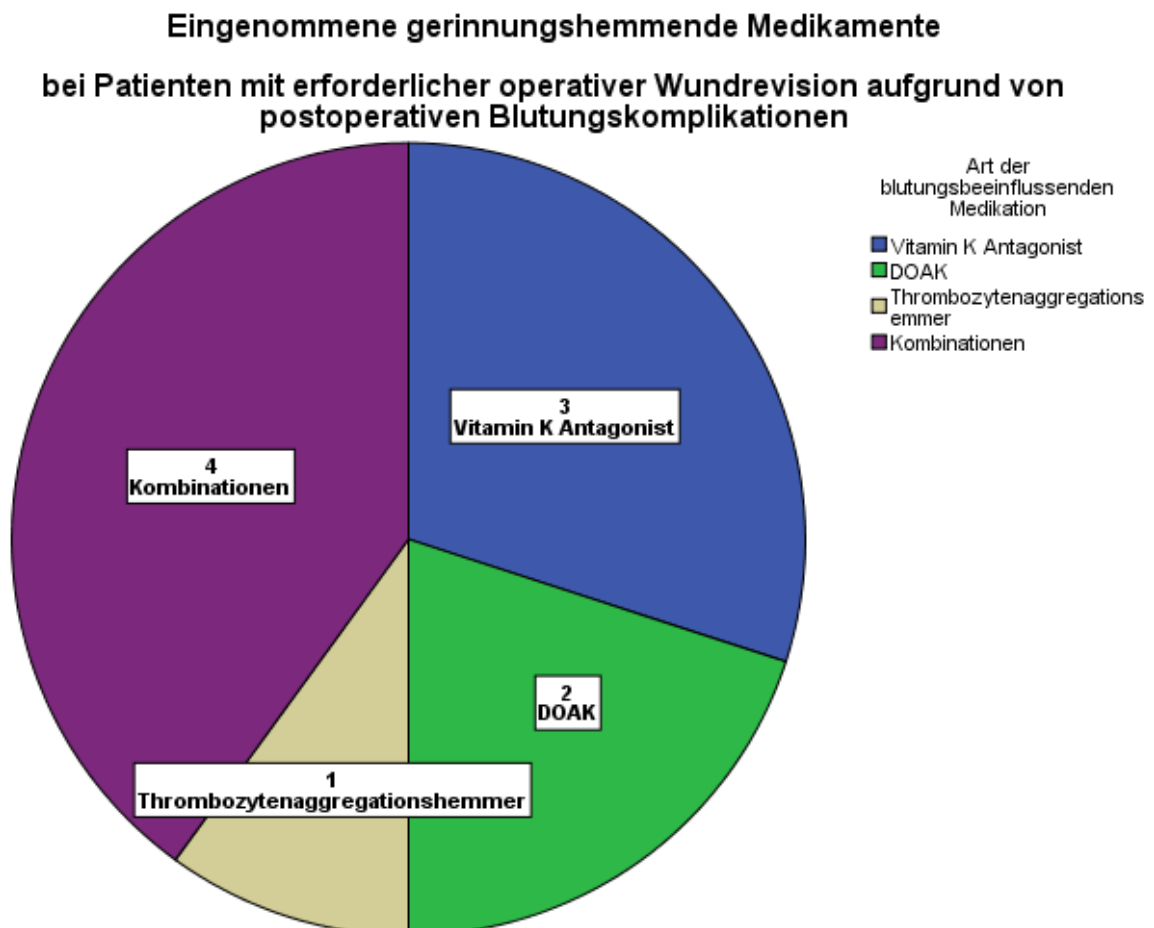


Abbildung 18: Eingenommene gerinnungshemmende Medikamente bei Patienten mit erforderlicher operativer Wundrevision aufgrund von postoperativen Blutungskomplikationen

Bei aufgetretener Infektion war neben der Durchführung einer Antibiose in 5 von 20 Fällen auch eine operative Wundrevision erforderlich. 80% der betroffenen Patienten (4 von 5 Patienten) nahmen blutverdünnende Medikamente ein und nur ein Patient befand sich nicht unter antithrombotischer Therapie. Damit nahm zwar die deutliche Mehrheit der Patienten mit Indikation einer chirurgischen Therapie nach aufgetretener Wundinfektion gerinnungshemmende Medikamente ein, der Chi-Quadratstest zeigte bezüglich diesen Zusammenhangs jedoch keine Signifikanz ($p=0,573$).

Nahtdehiszenzen bedurften bei 3 von 12 Patienten einer erneuten operativen Intervention. In der vorliegenden Untersuchung traten Nahtdehiszenzen ausschließlich bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten auf. Daher konnte keine Analyse dahingehend erfolgen, ob eine operative Therapie von Nahtdehiszenzen bei Patienten unter Einnahme antithrombotischer Präparate im Vergleich zu Patienten ohne blutverdünnende Medikation häufiger erforderlich war.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es stellte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate zwischen Patienten unter antithrombotischer Therapie (22,4%) und der Patientenkohorte ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate (12%) dar. Das relative Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Komplikation war bei Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Medikamenten, verglichen mit den Patienten der Kontrollgruppe, um den Faktor 1,864, erhöht. Bei separater Betrachtung der einzelnen erfassten postoperativen Komplikationen (Nachblutung, Wundinfektion, Wundheilungsstörung, Nahtdehiszenz) zeigte sich, dass Nahtdehiszenzen bei Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate signifikant häufiger auftraten als bei Patienten, die sich nicht unter antithrombotischer Therapie befanden. Darüber hinaus stellte sich der Vergleich des Auftretens multipler Nachblutungen zwischen den Kohorten als signifikant dar. So kam es bei Patienten unter Medikation mit blutungsbeeinflussenden Medikamenten signifikant häufiger zu wiederholten (mehr als einmal auftretenden) postoperativen Blutungen.

Ein Einfluss der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen im Rahmen von Operationen an der Haut konnte somit nachgewiesen werden.

Darüber hinaus konnten Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer postoperativen Komplikation identifiziert werden. Diese waren Patientenalter, Hämoglobinwert, Durchführung einer Antibiotikaphylaxe, Tumordiagnose und das Vorliegen multipler Tumore. Um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich des Auftretens postoperativer Komplikationen zwischen Patienten mit und ohne antithrombotische Therapie zu

erreichen, sollten die Patienten beider Kohorten sich in diesen Parametern so ähnlich wie möglich sein. Die Qualität der Zusammenhänge zeigte sich folgendermaßen:

- Je älter die Patienten, desto eher traten postoperative Komplikationen auf
- Je niedriger der Hämoglobinwert der Patienten, desto eher traten postoperative Komplikationen auf
- Unter Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe stellte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf als wahrscheinlicher dar
- Bei Vorliegen der Tumordiagnose eines malignen Melanoms war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer postoperativen Komplikation größer als bei einem nicht-melanozytären Tumor
- Bei Exzision eines einzelnen Tumors kam es eher zu postoperativen Komplikationen als bei Exzision multipler Tumore.

Bei Analyse der Patientenkohorte unter Medikation mit antithrombotischen Präparaten zeigte sich, dass die Art der Medikation einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation hatte. Unter Einnahme von TAH waren signifikant weniger postoperative Komplikationen zu verzeichnen als unter Medikation mit VKA, DOAKs oder einer Kombinationstherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten. Die höchste postoperative Komplikationsrate zeigte sich bei Patienten unter Mehrfachtherapie.

Das perioperative Management der antithrombotischen Präparate zeigte weder in Bezug auf VKA, TAH noch einer Kombinationstherapie einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Dennoch war bei Patienten unter Medikation mit VKA sowie unter Medikation mit TAH die Komplikationsrate am höchsten bei perioperativer Umstellung der antithrombotischen Therapie auf Heparin.

Bei separater Untersuchung der Daten der Patienten unter blutverdünnender Medikation zur Identifikation weiterer, neben der Einnahme antithrombotischer Präparate relevanter patientenspezifischer Parameter mit Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen, zeigten sich der HB-Wert, die Tumordiagnose und eine Tumorlokalisierung am Rumpf als signifikante Faktoren. Das Risiko des Auftretens einer postoperativen Komplikation stieg mit sinkendem HB-Wert sowie bei Diagnose eines multiplen Melanoms. Bei Lokalisation des Tumors am Rumpf zeigten sich signifikant weniger postoperative Komplikationen als bei Lokalisation an Kopf

oder Extremitäten. Der INR-Wert stellte sich hingegen nicht als signifikantes Einflussparameter dar.

Unter separater Betrachtung von Patienten unter Einnahme von DOAKs zeigte sich, dass diese, verglichen mit Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate, ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen hatten. Dies galt einerseits für das Risiko postoperativer Komplikationen, die Nachblutungen, Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen umfassten, andererseits auch unter separater Betrachtung des Auftretens von Nachblutungen.

Das Risiko des Auftretens einer postoperativen Komplikation unter Einbezug von Nachblutungen, Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen und auch das alleinige Risiko postoperativer Blutungen der Patienten unter Medikation mit DOAKs unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem Risiko der Patienten unter Medikation mit VKA.

Das perioperative Management der Medikation mit DOAKs zeigte, analog zu den Ergebnissen bei Einnahme anderer gerinnungshemmender Präparate, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Unter Fortführung der Medikation mit DOAKs kam es bei keinem der fünf Patienten zu einer postoperativen Komplikation.

Bezüglich Patienten unter Kombinationstherapie mit einem DOAK und einem weiteren antithrombotischen Präparat entwickelten alle drei betroffenen Patienten eine postoperative Komplikation.

Die Analyse der Dauer des stationären Aufenthalts ergab weder bei dem Vergleich des primären stationären Aufenthalts, noch der gesamten Hospitationsdauer (Primäraufenthalt und komplikationsbedingter Sekundäraufenthalt addiert) zwischen Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten und Patienten ohne antithrombotische Therapie einen signifikanten Unterschied. Die Dauer des Primäraufenthalts zeigte bei Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate jedoch eine breitere Streuung als bei Patienten der Kontrollgruppe. Bezüglich der Erforderlichkeit einer komplikationsbedingten stationären Wiederaufnahme war eine erneute Hospitalisierung ausschließlich bei Patienten unter Einnahme antithrombotischer Medikamente und damit signifikant häufiger indiziert als bei Patienten ohne gerinnungshemmende Therapie.

Die Durchführung einer perioperativen Umstellung der Medikation mit antithrombotischen Präparaten auf Heparin zeigte sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf eine erforderliche stationäre Wiederaufnahme. Dennoch war bei 72,2% der komplikationsbedingt erneut hospitalisierten Patienten zuvor perioperativ ein Bridging erfolgt.

Wenn eine postoperative Blutung aufgetreten war, zeigte sich eine chirurgische Therapie der Komplikation bei Patienten unter antithrombotischer Medikation, verglichen mit Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Präparate, als signifikant häufiger indiziert. Auch Patienten, die aufgrund einer Wundinfektion operativ behandelt werden mussten, nahmen überwiegend (80%) antithrombotische Präparate ein, dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nicht als signifikant.

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

5.1.1 Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung erfolgte auf der Basis von „real-world“-Daten, die retrospektiv ausgewertet wurden. Der Vorteil dieses Studiendesigns liegt in einem pragmatischen Ansatz, der es ermöglicht die Einflüsse gerinnungshemmender Medikamente unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. Es bedeutet allerdings auch, dass die Richtigkeit der Ergebnisse direkt von der korrekten und genauen Dokumentation der betrachteten Patientenfälle abhängig ist. Zum Zeitpunkt der erfolgten Behandlung standen die später betrachteten Parameter nicht im Fokus der Aufmerksamkeit. Unter anderem wurden Informationen aus als Freitext verfassten Arztbriefen entnommen, daher variierte die Qualität der Dokumentation in einigen Fällen.

Zudem wurden die betrachteten chirurgischen Eingriffe von unterschiedlichen Operateuren mit individueller Erfahrung durchgeführt. Die praktische Erfahrung des Chirurgen könnte Einfluss auf den Ablauf des Eingriffs gehabt haben, beispielsweise auf die Dauer der Operation oder die angewandte Technik. Krinko et al. 2007 beschrieben sowohl die Operationsdauer als auch die Operationstechnik als signifikante Einflussfaktoren auf postoperativ auftretende Wundinfektionen (105).

Somit könnten der Erfahrungsschatz der agierenden Chirurgen einen Einfluss auf die beobachteten postoperativen Komplikationen gehabt haben.

Darüber hinaus gilt es zu erwähnen, dass bei der Datenerhebung dieser Untersuchung die Anzahl der erforderlichen chirurgischen Eingriffe, die zur erfolgreichen Therapie der betrachteten Indikation erforderlich waren, nicht differenziert wurde. So erfolgte keine Unterscheidung dahingehend, ob sich ein Patient einer ein- beziehungsweise zweizeitigen Operation oder gar einer weiteren Operation, aufgrund einer erforderlichen Nachexzision, unterziehen musste. Es bleibt also zu klären, ob ein mehrzeitiges Vorgehen einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen hat.

5.1.2 Patientenkollektiv

Die Anzahl der betrachteten Patientenfälle war mit $n=228$ unter Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten und $n=100$ Patienten ohne Einnahme entsprechender Präparate grundsätzlich ausreichend um eine signifikanzbasierte Aussage treffen zu können. Jedoch gestaltete sich die Verteilung der eingenommenen Wirkstoffgruppen in Kohorte 1 sehr unterschiedlich. So umfasste beispielsweise die Gruppe der Patienten, die sich unter Medikation mit ASS befanden 122 Fälle, während lediglich 32 Patienten mit DOAKs therapiert wurden. Da die Häufigkeiten in der Einnahme der verschiedenen gerinnungshemmenden Präparate deutlich divergierten, waren die Wahrscheinlichkeiten, bei der Evaluation dieser Patientengruppen einen Zusammenhang als statistisch signifikant identifizieren zu können, für die Patientengruppen nicht gleich. Darüber hinaus sind auf einer größeren Patientenzahl basierende Erkenntnisse als aussagekräftiger anzusehen als solche, die nur anhand einer geringen Fallzahl erarbeitet werden konnten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs sind in Abschnitt 3.2 dargestellt. Wie dort bereits beschrieben, wurden nur Patientenfälle der Dermatologie an der Universitätsmedizin Mainz betrachtet. Da es sich hier um ein Zentrum der Maximalversorgung handelt, gelangen viele Patienten durch Überweisung eines niedergelassenen Dermatologen zur Behandlung an der Universitätsmedizin. Hier ist eine gewisse Selektion der Patienten nicht ausgeschlossen. Denn niedergelassene Dermatologen neigen möglicherweise eher dazu, komplexe Fälle einem Zentrum der Maximalversorgung zuzuweisen, während einfache Exzisionen in Praxen

durchgeführt werden können und deren Häufigkeit im Klinikum daher vergleichsweise geringer sein könnte. In diesem Zusammenhang ist es nicht auszuschließen, dass es bei komplizierteren beziehungsweise größeren Exzisionen häufiger zu postoperativen Komplikationen kommt als bei kleineren Exzisionen. So beschrieben Koenen et al. 2017 die Wundgröße als signifikanten Einflussfaktor für das Auftreten einer postoperativen Blutung (62). Sollte also tatsächlich der Anteil an Exzisionen von fortgeschrittenen beziehungsweise größeren Läsionen, die in einer größeren Wundfläche nach Exzision resultieren, an einer Universitätsklinik vergleichsweise hoch sein, so könnte dies auch ein vermehrtes Auftreten postoperativer Komplikationen zur Folge haben.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es weitere patientenspezifische Faktoren geben mag, die einen Einfluss auf die perioperative Komplikationsrate haben und in dieser Untersuchung nicht einbezogen werden konnten.

So wurden weitere Komorbiditäten des Patienten nicht betrachtet. Eine potentiell relevante Nebendiagnose könnte in diesem Zusammenhang eine eingeschränkte Nierenfunktion sein. Denn eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst nachweislich die Pharmakokinetik von DOAKs und erfordert gegebenenfalls eine Dosisanpassung (112). Eine aufgrund von Komorbiditäten veränderte Präparatewirksamkeit konnte bei der Evaluation des perioperativen Einflusses der antithrombotischen Präparate nicht berücksichtigt werden.

Nicht nur in Bezug auf die Präparatewirksamkeit können Komorbiditäten eine Rolle spielen. Denn mit einem eingeschränkten gesundheitlichen Allgemeinzustand gehen häufig auch die Suppression des Immunsystems und damit eine Verschlechterung der physiologischen Wundheilung sowie ein folglich erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen einher (113). Da in dieser Untersuchung auch Wundheilungsstörungen in der Komplikationsrate berücksichtigt sind, könnte die Anzahl der Patienten mit Komorbiditäten indirekt einen Einfluss auf die beobachtete Komplikationsrate gehabt haben.

Neben Wundheilungsstörungen können sich die Begleiterkrankungen der Patienten auch in einem Risiko anderer postoperativer Komplikationen, wie Nachblutungen, widerspiegeln. Brown et al. 2015 beschrieben ein erhöhtes perioperatives

Blutungsrisiko bei Patienten unter Einnahme von Warfarin, die an Diabetes litten sowie nach aufgetretenem Herzinfarkt (18).

Auch weitere Medikamente, die die Patienten zeitgleich einnahmen und die mit der antithrombotischen Medikation interagieren könnten, wurden nicht erfasst.

Liu et al. 2017 untersuchten das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen bei Patienten unter Medikation mit Antikoagulantien während eines stationären Aufenthaltes. Interaktionen wurden unter anderem beobachtet bei Komedikation mit Kortikosteroiden, Antibiotika sowie NSAIDs, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative Blutungen korrelierten (114).

Zudem stellten Jankel et al. im Jahre 1994 einen verlängerten stationären Aufenthalt bei Patienten fest, die neben Warfarin noch ein weiteres potentiell interagierendes Medikament einnahmen (115). Chossat et al. beschrieben 2018 eine Hospitalisierung von Patienten, die aufgrund eines Basalzellkarzinoms an der Haut operiert wurden, als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Komplikation (110). Demzufolge gilt es zu untersuchen, ob auch ein verlängerter stationärer Aufenthalt, der Jankel et al. 2018 zufolge durch die Einnahme weiterer Medikamente neben Warfarin begünstigt ist, einen Einfluss auf die Komplikationsrate der Patienten hat (115).

Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, konnten die Patienten zudem präoperativ nicht nach der Einnahme von anderen blutungsbeeinflussenden Wirkstoffen befragt werden, die natürlicher Bestandteil von Lebensmitteln sind. Als die Koagulation hemmende Lebensmittel beschrieben Brown et al. 2015 unter anderem Knoblauch, Ingwer, Ginko und Fischöl. Auch Ethanolkonsum konnte den Autoren zufolge zu einer verlängerten Blutungszeit führen (18). Ein eventueller Einfluss des Verzehrs großer Mengen derartiger Lebensmittel sowie Regelmäßigkeit und Ausmaß des Konsums alkoholhaltiger Getränke wurden in dieser Untersuchung nicht evaluiert.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Hauptfragestellung

Wirkt sich die Medikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten auf das Auftreten von Komplikationen aus?

Diskussion

In dieser Untersuchung wurde ein signifikanter Unterschied im Auftreten von postoperativen Komplikationen zwischen Patienten unter Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten mit einer Komplikationsrate von 22,4% und Patienten ohne antithrombotische Therapie mit aufgetretenen Komplikationen in 12% der Fälle beobachtet (Chi-Quadrattest $p=0,028$). Das Risiko des Auftretens einer postoperativen Komplikation nach einem chirurgischen Eingriff an der Haut ist somit bei Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten signifikant höher.

Wie in Abschnitt 2.5.4 beschrieben, wurde bereits in vorherigen Studien ein signifikanter Einfluss der Einnahme von antithrombotischen Medikamenten auf die postoperative Komplikationsrate im Rahmen dermatochirurgischer Eingriffe festgestellt (10, 11, 13, 14, 17, 70, 94, 106).

Um die Komplikationsraten vorheriger Studien mit dieser Untersuchung zu vergleichen, gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass einerseits die betrachteten gerinnungshemmenden Präparate und andererseits die erfassten Komplikationen variierten.

Sinnvoll erscheint ein genauerer Vergleich mit der Studie von Koenen et al. 2017 (62). Denn unter Einbezug von 9154 Patientenfällen im Kontext dermatochirurgischer Eingriffe entspricht die Medikation der in dieser Studie betrachteten Patientengruppe zu einem relevanten Anteil denjenigen Patienten, die in der vorliegenden Untersuchung evaluiert wurden. Die Autoren betrachteten allerdings keine Daten von Patienten unter Medikation mit DOAKs und unter postoperativen Komplikationen wurden lediglich Nachblutungen erfasst. Dennoch resultierten Koenen et al. innerhalb der Patientenkohorte unter gerinnungshemmender Medikation mit einem Vorkommen von Nachblutungen in 7,14% in einem Ergebnis, das dem im Rahmen dieser Untersuchung festgestellten Risiko für postoperative Blutungen unter antithrombotischer Therapie von 8,3% sehr nahe kommt. Darüber hinaus zeigte sich in der Studie von Koenen et al. 2017, analog zu der vorliegenden Untersuchung, das Risiko für eine postoperative Komplikation (wenn auch nur unter Betrachtung postoperativer Blutungen) bei Patienten unter antithrombotischer Medikation als signifikant höher, verglichen mit Patienten ohne Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (62).

Auch die 2018 erschienene Studie von Arguello-Guerra et al. (71) evaluierte die Daten von Patienten, die sich unter Medikation mit ähnlichen Präparategruppen befanden wie die in dieser Untersuchung betrachteten Patienten. Im Gegensatz zu Koenen et al. 2017 umfasste die Studie von Arguello-Guerra et al. 2018 auch Patienten, die sich unter Medikation mit DOAKs befanden (62, 71).

Zudem erfassten Arguello-Guerra et al. 2018 neben postoperativen Blutungen auch weitere Komplikationen, wie Wundinfektionen und Nekrosen. Die beschriebenen Komplikationsraten mit 3,8% unter gerinnungshemmender Medikation und 4,19% bei Patienten ohne Einnahme entsprechender Präparate zeigten sich hier deutlich niedriger und unterschieden sich, im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung, nicht signifikant zwischen den Kohorten. Anzumerken gilt es hier jedoch, dass der Anteil der Patienten unter Einnahme von ASS als antithrombotische Medikation bei Arguello-Guerra et al. 2018 stark dominierte (177 von 212 Patienten) und nur ein geringer Anteil der Patienten unter Medikation mit VKA (3 Patienten) oder DOAKs (8 Patienten) stand (71). In der vorliegenden Untersuchung wurde festgestellt, dass signifikant weniger postoperative Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit TAH im Vergleich zu Patienten unter Einnahme von VKA, DOAKs und Kombinationstherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten auftraten. Da der Anteil an Patienten unter TAH in der Studie von Arguello-Guerra et al. 2018 (71) derart dominierte und im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung deutlich höher war, könnte dies die vergleichsweise niedrigen Komplikationsraten erklären.

Ein detaillierter Vergleich mit weiteren Studien, die aufgetretene postoperative Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten im Rahmen von Operationen an der Haut untersucht haben, scheint an dieser Stelle nicht sinnvoll, da die Verteilung der eingenommenen Wirkstoffe stark von derjenigen in dieser Untersuchung abwichen (Stand April 2020). *Tabelle 4* in Abschnitt 2.5.4 gibt einen Überblick darüber, unter Einnahme welcher Präparate ein signifikanter Einfluss der Medikation auf das Auftreten postoperativer Komplikationen in vorherigen Studien festgestellt wurde.

Darüber hinaus wurde in dieser Untersuchung näher betrachtet ob es Faktoren gibt, die neben der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen haben. Um dies zu evaluieren wurden

die Daten beider Patientenkohorten, das Auftreten von Komplikationen sowie weitere fallspezifische Faktoren betrachtet. Als Einflussfaktoren zeigten sich das Patientenalter, der Hämoglobinwert, die Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe, die Tumordiagnose und die Unterscheidung zwischen einzelnen und multiplen Tumoren.

An dieser Stelle scheint es zunächst verwunderlich, dass die Tumordiagnose einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen zeigte. Bei Exzision eines malignen Melanoms kam es häufiger zu postoperativen Komplikationen als bei einem operativen Eingriff an der Haut aufgrund eines nicht-melanozytären Tumors. Es stellt sich nun die Frage, ob tatsächlich die Tumordiagnose der entscheidende Faktor ist, oder ob dieser Einfluss auf andere, durch den Tumor definierte Faktoren wie die Defektgröße zurückzuführen ist. So ist es durchaus möglich, dass in dieser Untersuchung Patienten mit malignen Melanomen bereits fortgeschrittene Stadien der malignen Neoplasie aufwiesen und demzufolge die Defektgröße bei Exzision größer war als die der Patienten mit nicht-melanozytären Tumoren. Einen Anhaltspunkt für die Relevanz der Defektgröße gibt die Studie von Koenen et al. 2017, da hier ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Nachblutungen beobachtet wurde (62). Bevor man in einem grundsätzlich erhöhten postoperativen Komplikationsrisiko maligner Melanome im Vergleich zu nicht-melanozytären Tumoren resultiert, gilt es diesbezüglich unter Berücksichtigung von Faktoren wie Tumorstadium und Defektgröße genauere Untersuchungen durchzuführen.

In Bezug auf die Unterscheidung zwischen einem einzelnen und einem multiplen Tumor zeigte sich ein vermehrtes Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patienten, die aufgrund eines einzelnen Tumors an der Haut operiert wurden. Auch diese Erkenntnis scheint zunächst überraschend, lässt sich aber durch die Verteilung der einzelnen beziehungsweise multiplen Tumore zwischen den zwei Kohorten relativieren. So war zunächst die Fallzahl der Patienten, die aufgrund eines einzelnen Tumors operiert wurden, mit 211 Fällen deutlich größer als die der Patienten mit multiplen Neoplasien (117 Patienten). Die Mehrheit dieser Patienten mit einem Befund nahmen gerinnungshemmende Medikamente ein (64,5%). Da bei Patienten unter blutverdünnender Medikation signifikant mehr postoperative Komplikationen auftraten, ist es demnach auch folgerichtig, dass mehr Komplikationen bei Patienten mit einem einzelnen Tumor verzeichnet wurden. Darüber hinaus könnte eine weitere

Ursache in der Definition dieses Parameters liegen. So wurden Patienten in der Kategorie „multiple Tumore“ erfasst, sobald mindestens an zwei Körperstellen ein Tumor diagnostiziert wurde. Es mussten allerdings nicht zwangsläufig alle diagnostizierten Tumorareale im Rahmen des betrachteten Eingriffs an der Haut chirurgisch therapiert worden sein. Dies stellt einen direkten Zusammenhang zwischen dem Parameter eines einzelnen beziehungsweise multiplen Tumors und dem Rückschluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation in Frage.

Beim Vergleich der in dieser Untersuchung ermittelten Einflussfaktoren auf das Auftreten postoperativer Komplikationen mit den Ergebnissen bisheriger Studien gilt es zu berücksichtigen, dass die Analyse unter Einschluss von Nachblutungen, Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen durchgeführt wurde. Einflussfaktoren auf postoperative Blutungen wurden also nicht separat betrachtet.

Koenen et al. 2017 berücksichtigten bei der Ermittlung relevanter Einflussfaktoren lediglich Nachblutungen als postoperative Komplikationen (62). Dabei beschrieben die Autoren den Einfluss von Geschlecht und Alter der Patienten, den INR-Wert, eine perioperative Antibiotikabehandlung sowie die Defektgröße und Defektdeckung mittels Lappenplastik als signifikant. Ein relevanter Einfluss des INR-Wertes und des Defektverschlusses auf das Auftreten postoperativer Komplikationen konnte bei dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Analog zu Koenen et al. 2017 zeigten sich bei der vorliegenden Untersuchung die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe und das Alter der Patienten als Einflussparameter (62).

Einen Einfluss des Patientenalters auf postoperative Komplikationen stellten auch Dixon et al. 2007 fest (14). Es gilt also bei operativen Eingriffen bei Patienten in fortgeschrittenem Alter besonders wachsam zu sein und eine Intensivierung blutstillender Maßnahmen in Erwägung zu ziehen. In diesem Rahmen könnte bei Bedarf beispielsweise eine entsprechend ausgiebige Kauterisierung das Risiko ästhetischer Einbußen durch nekrotisches Gewebe rechtfertigen. Darüber hinaus gilt es die Operationswunde engmaschig hinsichtlich postoperativer Komplikationen zu überprüfen, um diese gegebenenfalls frühzeitig therapieren zu können.

Mit der Durchführung einer Antibiotikaphylaxe wurde ein Parameter mit Auswirkungen auf das Auftreten postoperativer Komplikationen erkannt, welchen der

Behandler direkt beeinflussen kann. Dass sich unter durchgeführter Antibiotikaphylaxe weniger postoperative Komplikationen zeigten, würde zunächst für eine routinemäßige Antibiotikagabe sprechen. Doch es gilt die Risikosteigerung einer Resistenzentwicklung und damit einer zunehmenden Unwirksamkeit antibiotischer Präparate durch vermehrte Gabe zu berücksichtigen (116). Ob der Vorteil einer Risikosenkung in Bezug auf postoperative Komplikationen das Risiko einer zunehmenden Resistenzentwicklung bei routinemäßiger Verordnung von Antibiotika rechtfertigt, erscheint fraglich. Insbesondere weil alle aufgetretenen postoperativen Komplikationen absolut beherrschbar waren, scheint es wichtiger die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden antibiotischen Präparate so weit wie möglich zu wahren. Dennoch kann die Erkenntnis des verringerten Auftretens postoperativer Komplikationen bei durchgeführter Antibiotikaphylaxe von praktischer Relevanz sein. Sollte eine Operation an der Haut bei einem Patienten erforderlich sein, der einem in besonderem Maße erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen ausgesetzt ist, ist die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe anzuraten.

In Bezug auf Patienten unter antithrombotischer Medikation können die im Folgenden analysierten patientenspezifischen Faktoren bei der Einschätzung des individuellen Risikos für das Auftreten einer postoperativen Komplikation beitragen.

5.2.2 Nebenfragestellungen

5.2.2.1 patientenspezifische Parameter

Gibt es unter Betrachtung der Patienten, die sich perioperativ unter antithrombotischer Medikation befanden, patientenspezifische Parameter, die einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen haben?

Diskussion

5.2.2.1.1 gerinnungshemmendes Präparat

Die Präparategruppe des eingenommenen gerinnungshemmenden Medikaments zeigte sich in dieser Studie als signifikanter Einflussfaktor auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Signifikant weniger Komplikationen traten bei Patienten unter Medikation mit TAH im Vergleich zu Patienten unter Medikation mit VKA, DOAKs und Kombinationstherapie auf. Dabei gilt es anzumerken, dass im Rahmen

dieser Untersuchung der größte Anteil der Patienten unter antithrombotischer Medikation einen TAH einnahmen (n=122) und die anderen Präparategruppen deutlich weniger Patienten umfassten (VKA n=49, DOAKs n=32, Kombinationstherapie n=25). Diese ungleiche Fallzahl könnte das Ergebnis beeinflusst haben.

Bei genauerer Betrachtung der Patientengruppe unter Einnahme von TAH wurde die Medikation mit ASS (n=115 Patienten) und Clopidogrel (n=7 Patienten) unterschieden. Um die Komplikationsrate in Bezug zu vorherigen Studien setzen zu können, scheint es sinnvoll die Medikation mit ASS und Clopidogrel gesondert zu betrachten. Da alle Patienten mit postoperativen Komplikationen ASS einnahmen, ergab sich eine Komplikationsrate für die Medikation mit ASS von 13% (15 von 115 Patienten). Dieser Wert kommt der Komplikationsrate der Kontrollgruppe mit 12% sehr nahe. Dieses Ergebnis bestätigt vorherige Studien, die kein signifikant verändertes postoperatives Komplikationsrisiko durch Einnahme von ASS im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Medikation feststellten (vergleiche Abschnitt 2.5.4) (12, 71, 74, 89, 91, 92, 94). Eine Medikation mit ASS bedeutete somit sowohl in dieser Untersuchung als auch in vielen bisherigen Studien keine Risikoerhöhung für postoperative Komplikationen bei Operationen an der Haut.

Bei separater Analyse von Patienten unter Medikation mit Clopidogrel stellten Kramer et al. 2010, Bordeaux et al. 2011, Cook-Norris et al. 2011 und Eichhorn et al. 2015 ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme antithrombotischer Medikamente fest (10, 13, 97, 106). In der vorliegenden Untersuchung trat bei keinem der 7 Patienten unter Medikation mit Clopidogrel eine postoperative Komplikation auf. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass diese Fallzahl sehr klein und damit auch deutlich geringer als die der obigen Studien war. Die Analyse der Daten von lediglich 7 Patienten scheint zu gering um eine sichere Aussage über den Einfluss der Einnahme von Clopidogrel auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen an der Haut treffen zu können. Aufgrund des in vorherigen Studien beobachteten erhöhten Risikos (10, 13, 97, 106) gilt es Patienten unter Medikation mit Clopidogrel im perioperativen Kontext weiterhin besonders aufmerksam gegenüber zu treten.

Ein Vergleich der Komplikationsraten zwischen Patienten unter Einnahme verschiedener gerinnungshemmender Präparate findet sich in der Literatur zwischen

ASS und Warfarin. Billingsley et al. 1997, Karthikesalingam et al. 2008 sowie Shalom et al. 2008 konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen zwischen den Patienten unter Medikationen mit ASS und Patienten, die Warfarin einnahmen, nachweisen (74, 93, 117). Doch sowohl bei den Untersuchungen von Billingsley et al. 1997 als auch Koenen et al. 2017 kam es unter Warfarin-Therapie häufiger zu postoperativen Komplikationen als bei Patienten unter Einnahme von ASS (62, 117). Dixon et al. beschrieben 2007 die Medikation mit Warfarin im Gegensatz zur Einnahme von ASS als Risikofaktor für das Auftreten einer Komplikation und Kargi et al. stellten 2002 ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen unter Medikation mit Warfarin im Vergleich zu ASS fest (14, 94). Im Vergleich zur Einnahme von VKA zeigten somit bereits vorherige Studien, dass eine Medikation mit ASS einen geringeren Einfluss auf das postoperative Komplikationsrisiko hatte.

In der vorliegenden Untersuchung wurden neben einer Medikation mit TAH auch VKA, DOAKs und eine Kombinationstherapie von mindestens zwei antithrombotischen Präparaten separat erfasst. Eine Medikation mit TAH bedeutete also im Vergleich zu allen weiteren üblichen antithrombotischen Therapien die geringste Risikosteigerung für postoperative Komplikationen. Für den Alltag des Operateurs bedeutet dies eine besondere Umsicht im perioperativen Prozess bei Patienten, die mit anderen blutverdünnenden Präparaten als ASS therapiert sind.

Sollte ein Eingriff diskutiert werden, der mit einem besonderen Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert ist, scheint dieser unter Antikoagulation mit ASS eher beherrschbar als bei Patienten, die sich unter antithrombotischer Therapie mit anderen oder mehreren gerinnungshemmenden Präparaten befinden.

Darüber hinaus erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung eine genauere Analyse des Einflusses einer Kombinationstherapie auf postoperative Komplikationen bei Operationen an der Haut.

Die Art der kombinierten Präparate im Rahmen der antithrombotischen Mehrfachtherapie zeigte dabei einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Bei separater Evaluation der einzelnen Präparatekombinationen konnte jedoch keine Kombination mit statistisch signifikanter Auswirkung auf das Komplikationsrisiko festgestellt werden. Dabei

spielen sicherlich die geringen Fallzahlen bei separater Betrachtung der Präparatekombinationsgruppen eine Rolle. Auffällig war, dass alle drei Patienten, deren Therapie ein DOAK in Kombination mit mindestens einem weiteren antithrombotischen Medikament beinhaltete, an postoperativen Komplikationen litten. Es besteht somit ein Anhaltspunkt, dass Patienten, deren Mehrfachtherapie ein DOAK enthält, im Kontext von Operationen an der Haut eine besondere Aufmerksamkeit zukommen sollte. Derzeit (Stand April 2020) finden sich keine Studien, die diesbezüglich detaillierte Erkenntnisse bieten. Es besteht also weiterhin Untersuchungsbedarf, inwieweit und für welche Präparatekombinationen in besonderem Maße Auswirkungen auf das Auftreten von Komplikationen im perioperativen Kontext bei Patienten unter Mehrfachtherapie mit antithrombotischen Präparaten bestehen.

Bezüglich der Dosis der verabreichten Präparate konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen nachgewiesen werden. Derzeit (Stand April 2020) finden sich keine Studien in Bezug auf Operationen an der Haut, die dies genauer analysiert haben. Unter Einnahme der medizinisch üblichen Präparatedosen im Rahmen einer antithrombotischen Therapie scheint die Dosis des Wirkstoffs für das Auftreten postoperativer Komplikationen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

5.2.2.1.2 Hämoglobinwert

In dieser Untersuchung wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativ bestimmten Hämoglobinwert und dem Auftreten einer postoperativen Komplikation bei Patienten unter blutverdünnender Medikation festgestellt. Ein hoher Hämoglobinwert begünstigte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Daher scheint es sinnvoll, den Hämoglobinwert in die Einschätzung des individuellen Patientenrisikos für postoperative Komplikationen einzubeziehen. Insbesondere ein sehr niedriger Hämoglobinwert sollte als Parameter für eine Erhöhung des Risikos postoperativer Komplikationen berücksichtigt werden. Derzeit (Stand April 2020) finden sich keine Studien, die den Hämoglobinwert als Einflussparameter für das Risiko postoperativer Komplikationen bei Operationen an der Haut evaluiert haben. Weiterführende Untersuchungen zum Ausmaß der Relevanz dieses Laborparameters sowie zur quantitativen Analyse eines Referenzbereichs, der mit

kritischen Auswirkungen auf die postoperative Komplikationsrate einhergehen könnte, erscheinen demzufolge sinnvoll.

5.2.2.1.3 INR-Wert

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Komplikation und dem präoperativ bestimmten INR-Wert nachgewiesen werden. Dabei gilt es jedoch anzumerken, dass die Daten retrospektiv erfasst wurden. Dem chirurgisch agierenden Dermatologen war der INR-Wert präoperativ bekannt und es liegt keine Information darüber vor, ob dieser nach dem Ermessen des Behandlers bei der Planung des Zeitpunktes der Operation als relevant eingestuft wurde. So ist eine Selektion des Operationszeitpunktes unter Einbezug dieses Laborparameters nicht auszuschließen und es ist möglich, dass bei Patienten mit extremen INR-Werten der Eingriff verschoben wurde.

Die Analyse der INR-Werte ergab im Rahmen dieser Untersuchung bei Patienten mit komplikationslosem postoperativem Verlauf einen höheren Mittelwert und eine breitere Streuung als die INR-Werte der Patienten, die an einer postoperativen Komplikation litten. Es fand sich somit kein Anhaltspunkt dafür, dass ein hoher INR-Wert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer postoperativen Komplikation assoziiert ist.

Koenen et al. beobachteten 2017 einen signifikanten Einfluss des INR-Wertes auf das Auftreten postoperativer Blutungen (62). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte ein solcher Einfluss zwar nicht beobachtet werden, es gilt jedoch anzumerken, dass sich die Komplikationsrate unter Einbezug postoperativer Blutungen, Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen ermittelt wurde, während Koenen et al. 2017 (62) lediglich postoperative Blutungen betrachteten.

5.2.2.1.4 Diagnose und Tumorlokalisation

Im Vergleich zu Patienten mit einem diagnostizierten nicht-melanozytären Tumor traten postoperative Komplikationen in der vorliegenden Untersuchung signifikant häufiger auf, wenn die Indikation des operativen Eingriffs auf die Diagnose eines malignen Melanoms zurückzuführen war. Dieser Zusammenhang zeigte sich nicht nur bei Evaluation der Daten der Patientenkohorte unter Medikation mit

gerinnungshemmenden Präparaten, sondern wurde bereits im Rahmen der Hauptfragestellung als Einflussparameter auf den Zusammenhang zwischen Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten einer postoperativen Komplikation identifiziert. Wie bereits in Abschnitt 5.2.1 diskutiert gilt es bei der Interpretation der Relevanz der Tumordiagnose jedoch zu berücksichtigen, dass ein möglicher Einfluss des Tumorstadiums und der daraus resultierenden Defektgröße nicht berücksichtigt wurde. Dennoch deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass bei der Exzision eines malignen Melanoms besondere Vorsicht geboten sein dürfte.

In Bezug auf die Tumorlokalisierung zeigte sich das Auftreten einer postoperativen Komplikation als signifikant seltener, wenn sich der Tumor am Rumpf befand. Vergleichene Kategorien in der Tumorlokalisierung waren obere Extremität, untere Extremität und Kopf. Koenen et al. führten 2017 eine analoge Einteilung der Tumorlokalisierung durch, kamen allerdings zu dem Schluss, dass die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Blutungskomplikation bei Patienten unter Medikation mit VKA, TAH oder NMH habe (62). Auch wenn in dieser Untersuchung statistisch signifikant weniger postoperative Komplikationen bei Tumoren am Rumpf beobachtet wurden, scheint diese Erkenntnis für den praktischen Alltag des Operateurs nur von geringer Relevanz. Wichtiger scheint die Erkenntnis, dass keine Tumorlokalisierung mit einem besonders erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergeht. Bei der Einschätzung des individuellen Patientenrisikos kann die Lokalisation des Tumors somit primär vernachlässigt werden.

5.2.2.2 perioperatives Management

Hat das Management des gerinnungshemmenden Medikaments einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen?

Diskussion

In Bezug auf die Medikation mit VKA konnte kein signifikanter Einfluss des Medikamentenmanagements auf das Auftreten von Komplikationen festgestellt werden. Dabei gilt es anzumerken, dass in dieser Untersuchung die deutliche Mehrheit der Patienten (47 Patienten) perioperativ auf Heparin umgestellt wurde, während lediglich bei zwei Patienten die Medikation mit VKA beibehalten wurde und ein Pausieren der Präparateinnahme in keinem Fall erfolgte. Die Fallzahl in Bezug

auf das Management der VKA-Medikation war somit sehr ungleich verteilt, sodass die Aussagekraft des Vergleichs unter Vorbehalt zu betrachten ist. Insbesondere die Auswirkungen eines Pausierens der Medikation ohne perioperatives Bridging auf Heparin konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht beurteilt werden.

Wie in Kapitel 2.4.1 ausgeführt zeigen derzeit (Stand April 2020) veröffentlichte Studien einen breiten Konsens dahingehend, dass eine Medikation mit VKA bei Operationen an der Haut fortgeführt werden sollte (12, 14, 60, 62, 63, 66, 67, 71-77). Anzumerken ist allerdings, dass sich diese Erkenntnisse fast ausschließlich auf den Wirkstoff Warfarin beziehen, während im Rahmen dieser Untersuchung sowohl eine Medikation mit Warfarin als auch Phenprocoumon berücksichtigt wurde.

Aufgrund der Tatsache, dass eine perioperative Medikation mit VKA nur selten beibehalten wurde, war es im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, einen aussagekräftigen Vergleich des perioperativen Managements hinsichtlich der Komplikationen durchzuführen. Dennoch gilt es anzumerken, dass bei keinem der zwei Patienten mit perioperativ unveränderter Medikation eine postoperative Komplikation verzeichnet wurde. Vor dem Hintergrund des breiten evidenzbasierten Konsens veröffentlichter Studien darin, dass eine Fortführung der Medikation empfehlenswert sei (12, 14, 60, 62, 63, 66, 67, 71-77), kann die Fortführung einer Medikation mit VKA bei Operationen an der Haut als sicher angesehen und empfohlen werden.

Eine separate Betrachtung der Auswirkungen des Wirkstoffs Phenprocoumon bei Operationen an der Haut könnte sinnvoll sein, da sich dessen perioperative Auswirkungen aufgrund der im Vergleich zu Warfarin verlängerten Eliminationshalbwertszeit (7) von denen dieses Wirkstoffs unterscheiden könnten. Bislang (Stand April 2020) veröffentlichten lediglich Koenen et al. 2017 eine Empfehlung in Bezug auf das perioperative Management einer Medikation mit Phenprocoumon und beschrieben die Fortführung der Präparateinnahme als überlegene Strategie im dermatochirurgischen Kontext (62).

Auch bezüglich der Patientengruppe, die TAH einnahmen, konnte kein signifikanter Einfluss des perioperativen Handlings der Medikation auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen festgestellt werden. Dabei wurde in dieser Untersuchung hinsichtlich des Einflusses des perioperativen Managements nicht

zwischen Patienten unter Einnahme von ASS und Clopidogrel unterschieden. Grund dafür ist die geringe Fallzahl von Patienten unter Einnahme von Clopidogrel (n=7), sodass eine separate Evaluation nicht zu einem repräsentativen Ergebnis führen könnte.

Um die Vergleichbarkeit der Komplikationsraten bei unterschiedlichem perioperativen Management zu beurteilen, gilt es zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten mit beibehaltener Medikation (n=70), erfolgtem Bridging (n=41) und pausierter Medikation (n=11) stark differierte. Bei der Mehrheit der Patienten unter Medikation mit TAH wurde in dieser Untersuchung, analog zu den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27), die Präparateinnahme der TAH perioperativ fortgesetzt. Bei diesen Patienten trat mit 12,9% seltener eine postoperative Komplikation auf als bei Patienten, deren Medikation perioperativ auf Heparin umgestellt wurde (14,6%). Dieser Zusammenhang war zwar nicht statistisch signifikant, gibt aber dennoch einen Anhaltspunkt dafür, dass ein Bridging von Patienten unter Medikation mit TAH im Rahmen von Operationen an der Haut nicht empfehlenswert ist und ein Fortführen der Präparateinnahme die bessere Strategie des perioperativen Managements der Medikation mit TAH darstellt.

Ein Pausieren der Medikation mit TAH war mit 11 Patienten das am seltensten durchgeführte perioperative Management. Dennoch ist hervorzuheben, dass keiner der betroffenen Patienten unter einer postoperativen Komplikation litt. Bei Pausieren der Einnahme war in der vorliegenden Untersuchung die Komplikationsrate somit am niedrigsten, wobei es die Aussagekraft dieser Feststellung vor dem Hintergrund der niedrigen Fallzahl zu betrachten gilt. Bisherige Studien resultierten überwiegend in der Empfehlung eine Medikation mit TAH perioperativ fortzuführen. So empfahlen Arguello-Guerra et al. 2018, Koenen et al. 2017 und Shipkov et al. 2015 die Medikation mit ASS und Clopidogrel perioperativ beizubehalten (62, 71, 90). Lawrence et al. 1994, Otley et al. 1996, Billinsley et al. 1997, Bartlett et al. 1999, Kargi et al. 2002, Shalom et al. 2003, Dixon et al. 2007, Karthikesalingam et al. 2008, Eichhorn et al. 2014 sowie Engheta et al. 2016 empfahlen dies für ASS, während Kramer et al. 2010 und Eichhorn et al. 2015 ein analoges Management der Medikation mit Clopidogrel favorisierten (13, 14, 77, 89, 91-94, 97, 117-119). Wie erwähnt empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 eine perioperative Fortführung der Medikation (27).

Die vorliegende Untersuchung bestätigte, wenn auch nicht statistisch signifikant, die Überlegenheit der Fortführung der Medikation mit TAH im Vergleich zur perioperativen Umstellung auf Heparin. Ein Pausieren der Präparateinnahme zeigte zwar die niedrigste Komplikationsrate, wurde allerdings auch im Vergleich zur Fortführung und dem Bridging sehr selten durchgeführt. Um einen klaren Vergleich zwischen einer Fortführung der Medikation und dem perioperativen Pausieren durchzuführen, war die Fallzahl von Patienten mit pausierter Medikation im Rahmen dieser Untersuchung zu gering. Ein Fortführen kann jedoch als sicher angesehen werden und sollte, insbesondere vor dem Hintergrund obiger Studien, die Strategie der Wahl im Management einer Medikation mit TAH bei Operationen an der Haut sein.

Ein signifikanter Einfluss des perioperativen Managements der Medikation von Patienten unter Kombinationstherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation konnte nicht festgestellt werden.

Untersucht wurden hier 25 Patientenfälle, wobei die Medikation von 12 Patienten (48%) perioperativ beibehalten wurde, während bei 13 Patienten (52%) ein Bridging mit Heparin erfolgte. Die Komplikationsraten waren mit 50% unter Fortführung der Medikation und 38,5% bei erfolgtem Bridging, verglichen mit den Patientengruppen unter Einnahme anderer blutverdünnender Medikamente und unabhängig vom erfolgten perioperativen Management auffällig hoch. Dies geht mit den Ergebnissen bisheriger Studien konform. Shimizu et al. stellten 2008 ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen bei Patienten unter Medikation mit mindestens zwei antithrombotischen Medikamenten im Vergleich zu einer Patientenkohorte unter Monotherapie sowie einer Kohorte ohne Medikation mit blutverdünnenden Medikamenten fest. Alle Patienten, bei denen es zu Nachblutungen kam, nahmen ASS und Clopidogrel sowie in einem Fall zusätzlich Warfarin ein (11). Bordeaux et al. beschrieben 2011 ein vierzigfach erhöhtes postoperatives Komplikationsrisiko von Patienten unter dualer Therapie mit Clopidogrel und Warfarin verglichen mit Patienten ohne Medikation mit antithrombotischen Präparaten (10).

Ein Pausieren der Medikation erfolgte in keinem der Fälle, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung evaluiert wurden. Dies ist naheliegend, da eine Kombinationstherapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten aufgrund

schwerwiegender Komorbiditäten erfolgt. So ist beispielsweise die duale Hemmung der Thrombozyten nach Stentimplantation oder akutem Koronarsyndrom indiziert und ein Absetzen der Medikation würde in einem erheblichen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen resultieren (7-9). Eine antithrombotische Behandlung dieser Patientengruppe ist somit vor dem Hintergrund des Risikos kardiovaskulärer Komplikationen auch in operativen Situationen höchst relevant.

Es gilt zu evaluieren, ob diese erforderliche antithrombotische Behandlung durch Fortführung der Medikation oder eine perioperative Umstellung auf Heparin erfolgen sollte. In dieser Untersuchung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen zwischen erfolgtem Bridging und fortgeführter Medikation. Demzufolge sollten postoperative Komplikationen bei der Entscheidungsfindung zwischen einem perioperativen Beibehalten der Medikation und einem Bridging nur eine untergeordnete Rolle spielen und das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sollte ausschlaggebend sein. Eine perioperative Umstellung auf Heparin würde demnach nur sinnvoll sein, wenn dies mit einem geringeren Risiko kardiovaskulärer Komplikationen einherginge als die Fortführung der Medikation.

Ob durch ein Bridging von Patienten unter Mehrfachantikoagulation das perioperative Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gesenkt werden kann, wurde im Rahmen von Operationen an der Haut bisher (Stand April 2020) nicht untersucht. Studien, die das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen unter Medikation mit VKA untersuchten, resultierten mehrheitlich darin, dass ein Bridging, verglichen mit dem Absetzen der Medikation, mit einem analogen Risiko für thrombembolische Komplikationen einhergeht (64, 65, 68). Sicherlich ist dies nicht ohne weiteres auf Patienten unter Kombinationstherapie übertragbar. Dennoch geben die Studien zur Monotherapie mit VKA einen Anhaltspunkt dafür, dass auch unter Kombinationstherapie, die eventuell sogar einen VKA beinhaltet, die Durchführung eines Bridgings das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen nicht verringert. Demzufolge ist davon auszugehen, dass durch ein Bridging von Patienten unter Kombinationstherapie weder deren Risiko für postoperative Komplikationen noch deren Risiko für thrombembolische Komplikationen positiv beeinflusst werden kann. Die Fortführung der Medikation scheint somit die sinnvollste Strategie im perioperativen Management der Medikation.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte keine differenzierte Auswertung des perioperativen Managements nach den unterschiedlichen Präparaten, die im Rahmen einer Dual- oder Tripel-Therapie Anwendung fanden, stattfinden. Grund dafür war die geringe Fallzahl, sodass es bei weiterer Unterteilung nach Präparatekombinationen nicht zu einem aussagekräftigen Ergebnis hätte kommen können. Auffällig war jedoch, dass alle drei Patienten, deren Mehrfachtherapie unter anderem ein DOAK beinhaltete, an einer postoperativen Komplikation litten. Hier stellt sich die Frage, ob Patienten unter Mehrfachtherapie mit DOAKs und einem weiteren Antikoagulans eines besonderen perioperativen Managements im Rahmen von Operationen an der Haut bedürfen. Studien dazu existieren bisher (Stand April 2020) nicht und es besteht der Bedarf nach weiteren Untersuchungen.

5.2.2.3 Einfluss von DOAKs

Hat die Einnahme von DOAKs einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und wie sollte mit dieser Medikation umgegangen werden?

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigte bei Patienten unter Medikation mit DOAKs, verglichen mit Patienten ohne antithrombotische Therapie, ein signifikant häufigeres Auftreten sowohl von Nachblutungen als auch von allgemeinen postoperativen Komplikationen unter Einbezug von postoperativen Infektionen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen.

Im Vergleich zu Patienten unter Medikation mit VKA stellte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten allgemeiner postoperativer Komplikationen sowie separat evaluierter Nachblutungen dar.

Darüber hinaus zeigte das perioperative Management der Medikation mit DOAKs keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. In diesem Zusammenhang war jedoch auffällig, dass bei keinem der fünf Patienten unter perioperativer Fortführung der Medikation eine Komplikation auftrat.

Die erste veröffentlichte Studie, die das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Operationen an der Haut von Patienten unter Medikation mit DOAKs untersuchte, stammt von Chang et al. 2015 (20). Hier betrachteten die Autoren 27 Patienten unter Medikation mit Dabigatran und vier Patienten unter Medikation mit Rivaroxaban,

deren antithrombotische Therapie perioperativ fortgeführt wurde. Es wurde lediglich bei einem Patienten eine postoperative Komplikation in Form einer Nachblutung festgestellt. Dieser Patient befand sich unter Einnahme von Dabigatran und ASS. Die Autoren resultierten darin, dass die perioperative Medikation mit DOAKs sicher sei und daher nicht unterbrochen werden müsse (20). In der Literatur zu dermatochirurgischen Eingriffen findet sich derzeit (Stand April 2020) lediglich eine Studie in Bezug auf Patienten unter Einnahme von antithrombotischer Medikation und deren perioperative Komplikationen, die auch eine Medikation mit DOAKs einschließt und diese Patientenkohorte in Bezug zu einer Patientengruppe ohne antithrombotische Therapie setzt. Dabei handelt es sich um die 2018 erschienene Studie von Arguello-Guerra et al., die unter Betrachtung von 212 Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate acht Patienten unter Medikation mit DOAKs einschließt (71). In dieser Veröffentlichung findet sich allerdings keine separate Evaluation des Patientenanteils unter Einnahme von DOAKs. Lediglich unter Einschluss aller Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten (n=28) konnte kein erhöhtes Komplikationsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme von gerinnungshemmender Medikamente festgestellt werden (71).

Dass die postoperative Komplikationsrate einer Medikation mit DOAKs sich nicht signifikant von der Komplikationsrate der Patienten unter Einnahme von VKA unterschied, lässt darauf schließen, dass die Sicherheit der antithrombotischen Therapie mit DOAKs im Rahmen von Operationen an der Haut mit einer VKA-Therapie vergleichbar ist.

Darüber hinaus nahm lediglich einer der 18 Patienten, die aufgrund postoperativer Komplikationen einer stationären Wiederaufnahme bedurften und sich unter antithrombotischer Therapie befanden DOAKs ein. Dies spricht ebenfalls dafür, dass ein operativer Eingriff bei Patienten unter Antikoagulation mit DOAKs, verglichen mit Patienten unter Einnahme anderer gerinnungshemmender Präparate, nicht mit einer relevanten Erhöhung des Risikos für postoperative Komplikationen einhergeht und als sicher anzusehen ist.

Zwar gilt es zu berücksichtigen, dass die Fallzahl der Patienten unter Medikation mit DOAKs (32 Patienten) geringer war als die der Patienten, die TAH (122 Patienten) oder VKA (49 Patienten) einnahmen. Dennoch legt diese Beobachtung nahe, dass

auftretende postoperative Komplikationen unter DOAK-Therapie im Allgemeinen gut beherrschbar sind.

Darüber hinaus zeigte das perioperative Management der Medikation mit DOAKs in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Im Zuge dessen war jedoch auffällig, dass bei keinem der fünf Patienten unter perioperativer Fortführung der Medikation eine postoperative Komplikation auftrat.

Das Ausbleiben postoperativer Komplikationen unter Fortführung einer DOAK-Einnahme spricht für die Anwendung dieser Strategie im perioperativen Management der Medikation. Ein Pausieren der Medikation zeigte in der vorliegenden Untersuchung keinen Vorteil für das Auftreten postoperativer Komplikationen, da bei zwei der drei Patienten mit pausierter Medikation eine postoperative Komplikation auftrat. Auch unter perioperativer Umstellung der Medikation mit DOAKs auf den Wirkstoff Heparin zeigte sich die Komplikationsrate höher als unter Fortführung. Hier wurde bei neun der 24 betroffenen Patienten eine postoperative Komplikation diagnostiziert (37,5%). Darüber hinaus gilt es anzumerken, dass derzeit (Stand April 2020) keine Studien veröffentlicht sind, die eine eventuelle Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Komplikationen durch Veränderung der Medikation mit DOAKs im Rahmen dermatochirurgischer Eingriffe untersucht haben. Eine Erhöhung des Risikos für den Eintritt eines thromboembolischen Ereignisses durch perioperatives Pausieren oder Umstellen der Medikation mit DOAKs auf Heparin ist somit nicht auszuschließen.

Demzufolge gilt es im Rahmen dieser Untersuchung, analog zu Chang et al. 2015 (20), in der Empfehlung der perioperativen Fortführung einer Medikation mit DOAKs bei Operationen an der Haut zu resultieren.

5.2.2.4 finanzieller Mehraufwand

Sind Parameter, die einen ökonomischen Mehraufwand für die behandelnde Klinik bedeuten können, bei Patienten unter Medikation mit antithrombotischen Präparaten im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert?

Diskussion

Die Dauer des stationären Aufenthaltes von Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten unterschied sich nicht signifikant von der Dauer der Hospitalisierung der Patienten ohne antithrombotische Therapie. Dies galt sowohl für den stationären Primäraufenthalt als auch für die Dauer des Gesamtaufenthaltes, der durch Addition von Primäraufenthalt und komplikationsbedingter sekundärer Hospitalisierung errechnet wurde. Die Dauer des stationären Primäraufenthalts zeigte bei Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate eine breitere Streuung als bei Patienten ohne blutungsbeeinflussende Medikation. Dies bedeutet für die behandelnde Klinik einen erschwerenden Faktor in der effizienten Planung des klinischen Behandlungsablaufs. Denn somit ist bei Behandlung von Patienten unter antithrombotischer Therapie schwerer vorherzusagen, für welchen postoperativen Zeitraum klinische Ressourcen, wie z.B. ein Krankenhausbett, benötigt werden. Die Planung therapeutischer Eingriffe unter effizienter Nutzung der Ressourcen einer klinischen Einrichtung ist ein relevanter Faktor, um diese langfristig wirtschaftlich erfolgreich führen zu können. Vor diesem Hintergrund stellt die Behandlung von Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Medikamente wegen der mangelnden Vorhersagbarkeit des postoperativen Verlaufs und der damit verbundenen Herausforderungen für die Gewährleistung der Kapazitätsauslastung auch unter ökonomischen Gesichtspunkten einen erschwerenden Faktor dar.

Dass die Dauer des stationären Gesamtaufenthalts von Patienten mit und ohne antithrombotische Therapie nicht signifikant voneinander abwich, scheint zunächst dafür zu sprechen, dass der Unterschied im postoperativen Behandlungsaufwand zwischen den beiden Kohorten nicht allzu groß war. Bei Betrachtung der Patientenfälle, die einer komplikationsbedingten sekundären Hospitalisierung bedurften, fällt allerdings auf, dass es sich ausschließlich um Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate handelte. In absoluten Zahlen waren dies 18 Patienten, die Dauer des Sekundäraufenthalts ist *Abbildung 9* zu entnehmen. Bei der Berechnung der Gesamtdauer des stationären Aufenthalts wurde zu der Dauer des Primäraufenthalts somit in 18 Fällen eine sekundäre Hospitalisierungsdauer addiert. Vor dem Hintergrund der betrachteten Fallzahlen von 228 Patienten unter gerinnungshemmender Medikation und 100 Patienten ohne antithrombotische Therapie fielen diese 18 Patientenfälle nicht ausreichend ins Gewicht, um einen signifikanten Unterschied in der Dauer des stationären Gesamtaufenthalts darstellen zu können. Dass es ausschließlich bei Patienten unter

Einnahme blutverdünnender Präparate zu komplikationsbedingten stationären Wiederaufnahmen kam, spricht dennoch für einen erforderlichen therapeutischen Mehraufwand und damit auch für zusätzliche Kosten in dieser Patientenkohorte.

Die vermehrt erforderliche komplikationsbedingte stationäre Wiederaufnahme bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation deutet zudem auf einen schwerwiegenderen Verlauf auftretender postoperativer Komplikationen, verglichen mit Patienten ohne antithrombotische Therapie. Bei Betrachtung der Patienten mit postoperativen Blutungen zeigte sich, dass es unter Einnahme blutverdünnender Präparate signifikant häufiger zu einer erneuten Blutung der Operationswunde kam als bei Patienten ohne antithrombotische Therapie. Darüber hinaus erforderten Nachblutungen ausschließlich bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation eine operative Intervention, während die postoperativen Blutungen der Patienten der Kontrollgruppe durch lokale blutstillende Maßnahmen, wie beispielsweise einen erneuten Druckverband, erfolgreich behandelt werden konnten. Dies lässt darauf schließen, dass die Nachblutungen der Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate schwerwiegender verliefen als die der Patienten der Kontrollgruppe. Auch Koenen et al. 2017 kamen zu dem Ergebnis, dass postoperative Blutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie gravierender verliefen als bei Patienten, die keine blutverdünnenden Medikamente einnahmen (62).

Darüber hinaus erforderten postoperative Nahtdehiszenzen und Wundinfektionen bei Patienten unter Einnahme antithrombotischer Medikamente häufiger eine umfangreiche Behandlung als bei Patienten der Kontrollgruppe. Die Durchführung eines erneuten Wundverschlusses im Operationssaal aufgrund von Nahtdehiszenzen war ausschließlich bei Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten erforderlich und auch eine operative Wundrevision bei postoperativer Infektion wurde überwiegend (zu 80%) bei Patienten unter antithrombotischer Therapie durchgeführt.

Insbesondere operative Interventionen sind mit einem hohen Kostenaufwand für die therapeutische Einrichtung verbunden, da neben qualifiziertem Personal auch die Nutzung entsprechender Räumlichkeiten und Materialien sowie die Gewährleistung der Hygienestandards finanzielle Ressourcen erfordern. Da diese Untersuchung gezeigt hat, dass postoperative Komplikationen bei Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Medikamente häufiger einer operativen Therapie bedürfen

als bei Patienten ohne Medikation mit antithrombotischen Präparaten, ist bei der Behandlung dieser Patienten von einem ökonomischen Mehraufwand auszugehen. Die kostenaufwendigere Therapie postoperativer Komplikationen bei Patienten unter antithrombotischer Medikation scheint umso mehr relevant, da in dieser Patientengruppe ohnehin eine höhere Komplikationsrate beobachtet wurde als bei Patienten der Kontrollgruppe. Um eine Kostendeckung des bei Patienten unter antithrombotischer Therapie vermehrt und umfangreicher erforderlichen komplikationsbedingten Therapieaufwandes gewährleisten zu können, gilt es weiterführend zu überprüfen, ob im Rahmen des DRG-Systems eine ausreichende Differenzierung der Fallklassifikation für postoperative Komplikationen gewährleistet ist.

Dass postoperative Komplikationen bei Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate nicht nur signifikant häufiger auftreten, sondern auch öfter eine operative Therapie erfordern als bei Patienten, die sich nicht unter antithrombotischer Medikation befinden, verschärft die Anforderlichkeit der Entwicklung von perioperativen Strategien zur Komplikations-Prophylaxe. So könnten engmaschige postoperative Kontrollen der Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate eine frühzeitige Behandlung auftretender Komplikationen ermöglichen, um die Anzahl der Patientenfälle, die durch Fortschreiten der Komplikation eine operative Therapie benötigen, zu verringern. Um diese Prophylaxe zu ermöglichen, bedarf es finanzieller Ressourcen, die rechtzeitig, nämlich vor Auftreten der Komplikation, zur Verfügung stehen müssen. Anhand des derzeit gültigen Vergütungssystems, das eine fallspezifische Auszahlung nach erforderlicher Therapie vorsieht (28, 29), scheint dies zunächst schwer umsetzbar. Ein Entgegenkommen könnte eine Anpassung des Schweregrades in der Codierung von Patienten unter gerinnungshemmender Medikation sein, die die Finanzierung prophylaktischer Maßnahmen gewährleisten würde. Insbesondere Kliniken, die regelmäßig und vermehrt Patienten unter antithrombotischer Therapie behandeln, könnte so ein ökonomischer Spielraum für eine verbesserte postoperative Komplikations-Prophylaxe ermöglicht werden. Langfristig könnte man hierdurch eine Kostenreduzierung im stationären Sektor erzielen, weil teure operative Interventionen vermieden werden. Denn 17 der 18 Patienten mit komplikationsbedingt erforderlichen operativen Revisionen im Rahmen dieser Untersuchung befanden sich unter antithrombotischer Therapie. Ein Schlüssel zur Vermeidung dieser erneuten

operativen Eingriffe liegt offensichtlich in einem präventiven Umgang mit Patienten unter gerinnungshemmender Medikation.

Insgesamt zeigt diese Untersuchung allerdings, dass die Behandlung von Patienten unter antithrombotischer Therapie mit einem ökonomischen Mehraufwand verbunden ist. Einerseits durch das Erfordernis komplikations-prophylaktischer Maßnahmen bei signifikant häufigeren postoperativen Komplikationen und andererseits durch die Kosten bei häufig umfangreichen komplikationsbedingten therapeutischen Maßnahmen.

Folglich gilt es sicherzustellen, dass durch das DRG-System ausreichend finanzielle Ressourcen zur Verfügung stehen, damit die zunehmend erforderliche Behandlung von Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Präparate (26) nicht zu einer ökonomischen Belastung für die betroffenen therapeutischen Einrichtungen wird. Um dies zu überprüfen sind weitere Untersuchungen erforderlich.

5.3 Evaluation der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27)

5.3.1 Erforderlichkeit einer Leitlinie

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Patienten unter Medikation mit blutverdünnenden Präparaten bei Operationen an der Haut einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen, die Nachblutungen, Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen umfassen, ausgesetzt sind.

Um das erhöhte Komplikationsrisiko dieser Patientengruppe so gering wie möglich zu halten, ist es sinnvoll den Behandler mit klaren Handlungsempfehlungen im perioperativen Patientenmanagement zu unterstützen. Besonders bedeutsam wird dies vor dem Hintergrund der breiten Palette gerinnungshemmender Präparate, die im Rahmen einer antithrombotischen Therapie Anwendung finden und durch ihren präparatspezifischen Wirkungsmechanismus (7, 18-24) zu Unsicherheiten im perioperativen Management führen. Die Existenz einer Leitlinie ist demzufolge sinnvoll und erforderlich, um maximale Sicherheit und ein optimales Ergebnis hinsichtlich Funktion und Ästhetik des operativen Eingriffs an der Haut bei Patienten unter blutverdünnender Medikation gewährleisten zu können.

Da allerdings in dieser Untersuchung das perioperative Management der gerinnungshemmenden Präparate keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten

postoperativer Komplikationen bei den betroffenen Patienten hatte, ist es fraglich, ob die postoperative Komplikationsrate im Operationsalltag durch Empfehlungen, die sich primär auf die Anpassung der Präparateinnahme im Rahmen des perioperativen Eingriffs beschränken, merklich gesenkt werden kann. Auch wenn durch den Umgang mit der antithrombotischen Medikation kein signifikanter Einfluss auf die Komplikationsrate nachgewiesen werden konnte, so unterschieden sich die Komplikationsraten doch je nach durchgeführtem Management des jeweiligen Präparates. Es ist also nicht auszuschließen, dass mithilfe gewisser Strategien im Umgang mit der Präparateinnahme das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen beeinflusst werden kann. Daher scheint es sinnvoll die Strategie im perioperativen Management anzuwenden, die mit den geringsten Komplikationsraten assoziiert war, obwohl dieser Zusammenhang keine statistische Signifikanz zeigte. Eine Empfehlung dieser Vorgehensweisen im Rahmen einer Leitlinie ist demnach opportun.

Die präparatspezifischen Empfehlungen der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27) werden im Folgenden diskutiert.

5.3.2 Patienten unter Medikation mit VKA

Sporbeck et al. 2014 (27) empfehlen bezüglich einer Operation an der Haut mit höherem Blutungsrisiko (Kriterien siehe Abschnitt 2.4.1) und positiver Blutungsanamnese bei Patienten unter Medikation mit VKA präoperativ den INR-Wert zu bestimmen und den Eingriff ausschließlich bei Erreichen eines therapeutischen INR-Bereiches durchzuführen.

Die vorliegende Untersuchung konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem INR-Wert und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nachweisen und kann diese Empfehlung daher nicht bekräftigen.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte nicht berücksichtigt werden, ob sich die INR-Werte der Patienten im individuellen therapeutischen Bereich befanden. Die Relevanz des Erreichens eines therapeutischen INR-Bereichs für das Auftreten postoperativer Komplikationen konnte demzufolge nicht beurteilt werden.

Leitlinienkonform sollte die Umstellung der Medikation mit VKA auf Heparin (Bridging) aufgrund von dermatochirurgischen Eingriffen nicht erfolgen.

Bei Patienten mit durchgeführtem Bridging wurde im Rahmen dieser Untersuchung eine höhere postoperative Komplikationsrate beobachtet als bei perioperativer Fortführung der Medikation. Dieser Einfluss stellte sich zwar nicht statistisch signifikant dar, dennoch unterstützt dieses Ergebnis die Empfehlung der Leitlinie.

Eine klare Empfehlung dahingehend, ob eine Fortführung oder ein Pausieren der Medikation mit VKA zu bevorzugen ist, findet sich in der Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27) an dieser Stelle nicht. Da im Rahmen dieser Untersuchung ein Pausieren der Einnahme von VKA nicht stattgefunden hat, kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. In diesem Punkt scheinen weitere Untersuchungen erforderlich.

5.3.3 Patienten unter Medikation mit DOAKs

In der 2014 erschienenen S3-Leitlinie empfehlen Sporbeck et al. (27) die letzte DOAK-Einnahme 24 Stunden präoperativ und die Wiederaufnahme der Medikation frühestens eine Stunde postoperativ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion des Patienten.

Die vorliegende Untersuchung resultierte in der Empfehlung der perioperativen Fortführung einer Medikation mit DOAKs und geht damit in Bezug auf das Handling der Medikation mit DOAKs bei Operationen an der Haut grundsätzlich mit der Empfehlung der S3-Leitlinie konform. Der zeitliche Abstand zwischen dem operativen Eingriff und der letzten beziehungsweise ersten Dosisaufnahme wurde in dieser Untersuchung nicht genauer analysiert. Auch fanden sich diesbezüglich im Kontext von Operationen an der Haut keine Studien (Stand April 2020). Ob das Einhalten eines zeitlichen Abstandes von 24 Stunden zwischen der letzten Präparateinnahme und der Durchführung des chirurgischen Eingriffs tatsächlich einen relevanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hat, gilt es somit noch weiter zu untersuchen.

5.3.4 Patienten unter Medikation mit TAH

In Bezug auf Patienten unter Einnahme von ASS sowie Clopidogrel gilt es, der S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27) zufolge, eine Medikation mit TAH perioperativ fortzuführen.

Auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte in einer Empfehlung der perioperativen Fortführung der Medikation mit TAH resultiert werden.

5.3.5 Patienten unter Kombinationstherapie

Betreffend Patienten unter Mehrfachtherapie mit mindestens zwei antithrombotischen Präparaten findet sich in der 2014 erschienenen Leitlinie von Sporbeck et al. (27) die Empfehlung eine mögliche Verschiebung des Eingriffs auf einen Zeitpunkt zu prüfen, zu dem sich der Patient unter Monotherapie befindet. Sollte die operative Intervention aus gegebenem Anlass nicht verschoben werden können, wird dem Chirurgen eine Fortführung der Medikation nahe gelegt.

In dieser Untersuchung konnte beobachtet werden, dass eine Kombinationstherapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten im Vergleich zu einer Monotherapie mit deutlich höheren postoperativen Komplikationsraten einherging. Demzufolge ist es für einen komplikationsfreien Operationsverlauf von Vorteil, wenn sich der Patient unter Monotherapie befindet. Die Empfehlung der Leitlinie, den Zeitpunkt der Operation an der Haut nach Möglichkeit so zu wählen, dass sich der Patient nicht unter Mehrfach- sondern Monotherapie befindet, kann somit bestätigt werden.

Auch konnte im Rahmen dieser Untersuchung darin resultiert werden, dass, sofern eine Kombinationstherapie zum Operationszeitpunkt erforderlich ist, diese perioperativ fortgesetzt werden sollte.

Darüber hinaus wurden Anhaltspunkte dafür festgestellt, dass bestimmte Präparatekombinationen im Rahmen von Mehrfachtherapien aufgrund hoher Komplikationsraten eines besonderen postoperativen Managements bedürfen könnten. Dies bezieht sich insbesondere auf eine Kombinationstherapie, die DOAKs beinhaltet. Da in dieser Untersuchung die Fallzahlen der betroffenen Patienten niedrig waren und derzeit (Stand April 2020) keine weiteren Studien diesbezüglich veröffentlicht sind, gilt es hier weiterführende Studien durchzuführen und die Leitlinie gegebenenfalls um differenzierte Empfehlungen nach Präparatekombinationen zu ergänzen.

5.3.6 Umfang der Leitlinie

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut (27) zeigen einen starken Fokus auf die Strategie der perioperativen Präparateeinnahme der gerinnungshemmenden Therapeutika. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des perioperativen Managements der antithrombotischen

Medikation auf das Auftreten postoperativer Komplikationen festgestellt werden. Damit konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche operative Behandlung von Patienten unter antithrombotischer Medikation nicht allein durch eine spezifische Strategie in der perioperativen Präparateinnahme zu erreichen ist. Daher ist es sinnvoll, die Empfehlungen der Leitlinie um weitere Faktoren des perioperativen Handlings dieser Patientengruppe zu ergänzen und so die signifikant erhöhte postoperative Komplikationsrate bei Patienten unter Einnahme gerinnungshemmender Medikamente positiv zu beeinflussen.

So wurden beim qualitativen Vergleich der postoperativen Komplikationen von Patienten unter blutverdünnender Medikation im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Therapie signifikant mehr multiple Nachblutungen sowie ein häufig schwerwiegenderer Verlauf der postoperativen Komplikationen festgestellt.

Dem könnte durch prophylaktische sowie bei Auftreten einer Komplikation frühzeitige und umfangreiche Maßnahmen entgegengetreten werden. Im Rahmen der Leitlinie könnten bei Patienten unter antithrombotischer Therapie Empfehlungen zu engmaschigen postoperativen Kontrollen der Operationswunde und ein frühzeitiges intensives Vorgehen bei Anzeichen einer postoperativen Komplikation formuliert werden.

Darüber hinaus könnten die Patienten anhand eines individuellen Risikoprofils für das Auftreten postoperativer Komplikationen eingestuft werden. Denn die vorliegende Untersuchung zeigte, dass nicht nur alleine die Einnahme gerinnungshemmender Präparate einen Einfluss auf postoperative Komplikationen hat. Patienten, die neben einer antithrombotischen Medikation noch weitere risikobehaftete Kriterien erfüllen, bedürfen einer gesteigerten Aufmerksamkeit. Parameter, denen im Rahmen dieser Untersuchung ein Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate zuzuschreiben war, waren das Patientenalter, der Hämoglobinwert und die Tumordiagnose. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Einfluss der antithrombotischen Medikation auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation je nach eingenommenem Präparat unterschiedlich stark war. Unter Einnahme von TAH zeigte sich die postoperative Komplikationsrate signifikant geringer als bei Medikation mit anderen oder kombinierten antithrombotischen Präparaten (vergleiche 5.2.2.1).

Indizierte Maßnahmen könnten beispielsweise das frühzeitige Einleiten einer perioperativen Antibiose bei Patienten mit hohem individuellem Risikoprofil sein. Denn eine antibiotische Prophylaxe zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung als positiver Einflussfaktor für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

Um die praktische Relevanz der Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut zu steigern, ist es sinnvoll diese Leitlinie um Empfehlungen zur individuellen Risikoeinschätzung des Patienten unter antithrombotischer Therapie und je nach Risiko erforderlichen prophylaktischen Maßnahmen zu ergänzen. Zur Prävention eines schwerwiegenden Verlaufs auftretender postoperativer Komplikationen, sollten Hinweise für ein frühzeitiges und umfangreiches therapeutisches Eingreifen formuliert werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung postoperativer Komplikationen im Rahmen von Operationen an der Haut bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten. Analysiert wurde die Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei Patienten unter Einnahme blutverdünnender Therapeutika im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Therapie sowie der Einfluss verschiedener perioperativer beziehungsweise patientenspezifischer Faktoren. Darüber hinaus wurde das postoperative Komplikationsrisiko nach Präparategruppen und dem Management der jeweiligen Präparateeinnahme, insbesondere in Bezug auf DOAKs, evaluiert. Auf Basis dieser Ergebnisse galt es Empfehlungen für den perioperativen Umgang mit Patienten unter antithrombotischer Medikation zu erarbeiten und die S3-Leitlinie von Sporbeck et al. 2014 (27) hinsichtlich ihrer praktischen Relevanz und Qualität der Empfehlungen zu diskutieren.

Darüber hinaus wurden die Dauer des stationären Aufenthalts sowie die erforderliche Therapie bei aufgetretener postoperativer Komplikation bei Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate und Patienten ohne antithrombotische Therapie verglichen. Hintergrund dieses Vergleichs war die Frage, ob eine Behandlung von Patienten unter gerinnungshemmender Medikation mit einem ökonomisch relevanten therapeutischen Mehraufwand für die betroffene Klinik einhergeht.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 228 Patienten unter gerinnungshemmender Medikation und weiteren 100 Patienten ohne antithrombotische Therapie untersucht, die sich im Jahre 2016 in der Dermatologie der Universitätsmedizin Mainz einer Operation an der Haut unterzogen. Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv mittels IBM SPSS Statistics Version 23 und 24.

Die vorliegende Untersuchung zeigte signifikant mehr Komplikationen bei Patienten unter Medikation mit gerinnungshemmenden Präparaten als bei Patienten ohne antithrombotische Therapie. Als Einflussfaktoren auf diesen Zusammenhang wurden das Patientenalter, der HB-Wert, die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe, die Tumordiagnose und das Vorliegen multipler Tumore erkannt. Beim Vergleich der Präparategruppen zeigten sich signifikant weniger postoperative Komplikationen unter Medikation mit TAH als mit anderen Wirkstoffen, die höchste postoperative Komplikationsrate wurde bei Patienten unter Kombinationstherapie mit mindestens zwei blutverdünnenden Präparaten festgestellt. Die Strategie des perioperativen Managements der Präparateeinnahme zeigte bei keinem Medikament einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate.

Bei separater Auswertung der Daten der Patienten unter antithrombotischer Medikation zeigten die patientenspezifischen Faktoren HB-Wert, Tumordiagnose und Tumorlokalisierung einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Komplikation. Der INR-Wert war in diesem Zusammenhang jedoch nicht von Relevanz.

In Bezug auf die Medikation mit DOAKs unterschied sich das postoperative Komplikationsrisiko nicht signifikant von dem der Patienten unter Medikation mit VKA, war jedoch signifikant höher als bei Patienten ohne Einnahme antithrombotischer Präparate.

Bei der Untersuchung potentiell ökonomisch relevanter Faktoren konnte weder in der Dauer des primären noch des gesamten stationären Aufenthalts (primärer stationärer Aufenthalt und komplikationsbedingte sekundäre Hospitationsdauer addiert) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne antithrombotische Therapie festgestellt werden. Dennoch erforderten postoperative Komplikationen ausschließlich bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation und damit signifikant häufiger eine stationäre Wiederaufnahme als bei Patienten ohne

Einnahme blutverdünnender Präparate und die Dauer des primären stationären Aufenthalts zeigte eine breitere Streuung. Ein zuvor perioperativ erfolgtes Bridging zeigte keinen signifikanten Einfluss auf eine komplikationsbedingt erforderliche erneute Hospitalisierung. Darüber hinaus erforderten Nachblutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie signifikant häufiger eine operative Wundrevision und traten signifikant häufiger multipel auf. Komplikationsbedingte (Nachblutungen, Wundinfektionen und Nahtdehiszenzen eingeschlossen) operative Revisionen waren mit einer Ausnahme ausschließlich bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation erforderlich.

Fazit der Arbeit war die Erforderlichkeit einer Handlungsempfehlung für den Umgang mit Patienten unter antithrombotischer Therapie bei Operationen an der Haut, aufgrund des im Rahmen dieser Untersuchung nachgewiesenen Einflusses der gerinnungshemmenden Medikation auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie für den Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut von Sporbeck et al 2014 (27) zum perioperativen Management der Einnahme der verschiedenen gerinnungshemmenden Präparate konnten überwiegend bestätigt werden.

Um die praktische Relevanz der Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut zu steigern, scheint es sinnvoll, neben konkreten Empfehlungen zum Management der Präparateeinnahme auch Hinweise zu einer Bewertung des individuellen Patientenrisikos für postoperative Komplikationen zu formulieren. Darüber hinaus können Empfehlungen zum Umgang mit auftretenden postoperativen Komplikationen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie helfen, dem erhöhten Risiko eines schwerwiegenden Verlaufs der postoperativen Komplikation bei dieser Patientengruppe zu begegnen.

In Bezug auf die Frage nach einem ökonomischen Mehraufwand für die behandelnde Klinik bei der Therapie von Patienten unter gerinnungshemmender Medikation wurde konstatiert, dass durch vermehrt auftretende postoperative Komplikationen von häufig schwerwiegendem Verlauf mit vermehrt erforderlicher Sekundäroperation zusätzliche Kosten entstehen. Darüber hinaus bedeutet die Behandlung von Patienten unter gerinnungshemmender Therapie durch einen erschwert vorhersagbaren postoperativen Heilungsverlauf und einer dadurch stark variierenden Hospitalisierungsdauer Planungsunsicherheiten, die für eine wirtschaftlich effiziente

Kapazitätsauslastung der betroffenen Klinik von Nachteil sind. Um diesem ökonomischen Mehraufwand bei der Behandlung von Patienten unter gerinnungshemmender Medikation gerecht zu werden, gilt es eine angemessene Vergütung im Rahmen des DRG-Systems zu überprüfen. Da vermehrt schwerwiegende postoperative Komplikationen auftraten, ist eine ausreichende Differenzierung der Fallklassifikationen bei der Therapie postoperativer Komplikationen unbedingt relevant. Da teure Sekundäroperationen fast ausschließlich bei Patienten unter antithrombotischer Therapie erforderlich waren, scheint auch ein ökonomischer Gewinn in der Komplikationsprophylaxe bei Patienten unter gerinnungshemmender Medikation zu liegen. Eine Anpassung des Schweregrades in der Codierung im Rahmen des DRG-Systems von Patienten unter Einnahme blutverdünnender Präparate könnte finanziellen Spielraum für eine verbesserte Komplikationsprophylaxe gewährleisten und so langfristig eine Kostenreduzierung durch weniger erforderliche Sekundäroperationen bedeuten.

7 Literaturverzeichnis

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 10.3 Diagnostische und therapeutische Gebührenordnungspositionen Berlin2019 [updated 11/14/2019; cited 2019]. Available from: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>.
2. Lurati Buse G, Zellweger M, Scheidegger D, Seeberger M, Filipovic M, editors. Prävention kardialer Komplikationen im Rahmen nichtherzchirurgischer Eingriffe. Swiss Medical Forum; 2007: EMH Media.
3. Kümmerle F. 2. Der Einfluß der Risikofaktoren des Patienten auf chirurgische Indikationen. Langenbecks Archiv für Chirurgie. 1986;369(1):43-50.
4. Dhiwakar M, Khan NA, McClymont LG. Surgery for head and neck skin tumors in the elderly. Head & neck. 2007;29(9):851-6.
5. Members ATF, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). European Heart Journal. 2009;30(22):2769-812.
6. Egidi G, Wille H. Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer Einsatz in der Hausarztpraxis S2e-Leitlinie. Guideline. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.: 2015 Contract No.: AWMF-Reg-Nr. 053-041.
7. Schäfer P. Allgemeinpharmazie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH; 2017.
8. Löser C, Zeymer U, Nast A. Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen. Der Hautarzt. 2013;64(8):553-7.
9. Chechi T, Vecchio S, Vittori G, Giuliani G, Lilli A, Spaziani G, et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients. J Am Coll Cardiol. 2008;51(25):2396-402.
10. Bordeaux JS, Martires KJ, Goldberg D, Pattee SF, Fu P, Maloney ME. Prospective evaluation of dermatologic surgery complications including patients on multiple antiplatelet and anticoagulant medications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011;65(3):576-83.
11. Shimizu I, Jellinek NJ, Dufresne RG, Li T, Devarajan K, Perlis C. Multiple antithrombotic agents increase the risk of postoperative hemorrhage in dermatologic surgery. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(5):810-6.

12. O'Neill JL, Taheri A, Solomon JA, Pearce DJ. Postoperative hemorrhage risk after outpatient dermatologic surgery procedures. *Dermatol Surg.* 2014;40(1):74-6.
13. Eichhorn W, Haase M, Kluwe L, Zeuch J, Smeets R, Hanken H, et al. Increased Postoperative Bleeding Risk among Patients with Local Flap Surgery under Continued Clopidogrel Therapy. *BioMed research international.* 2015;2015:120903.
14. Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Bleeding complications in skin cancer surgery are associated with warfarin but not aspirin therapy. *Br J Surg.* 2007;94(11):1356-60.
15. Bota JP, LeBlanc KG, Jr., Sheehan DJ. Dabigatran etexilate: clinical implications in dermatologic surgery. *Dermatol Surg.* 2012;38(4):675-6.
16. Sporbeck B, Georges Bechara F, Hafner HM, Koenen W, Kolk A, Koscielny J, et al. S3 guidelines for the management of anticoagulation in cutaneous surgery. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2015;13(4):346-56.
17. Syed S, Adams BB, Liao W, Pipitone M, Gloster H. A prospective assessment of bleeding and international normalized ratio in warfarin-anticoagulated patients having cutaneous surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004;51(6):955-7.
18. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72(3):524-34.
19. Thomas S, Makris M. The reversal of anticoagulation in clinical practice. *Clin Med (Lond).* 2018;18(4):314-9.
20. Chang TW, Arpey CJ, Baum CL, Brewer JD, Hochwalt PC, Hocker TL, et al. Complications With New Oral Anticoagulants Dabigatran and Rivaroxaban in Cutaneous Surgery. *Dermatol Surg.* 2015;41(7):784-93.
21. Gehrie E, Laposata M. Test of the month: The chromogenic antifactor Xa assay. *Am J Hematol.* 2012;87(2):194-6.
22. Meurer M, Ständer S, Szeimies R-M. Antikoagulation in der Dermatologie. *Hautarzt.* 2010.
23. Encke A, Haas S, Kopp I. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage. 2015.
24. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2013.

25. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
26. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 425-45.
27. Sporbeck B, Georges Bechara F, Hafner HM, Koenen W, Kolk A, Koscielny J, et al. S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. 2014.
28. Orfanos CE. Einführung der DRGs: Auswirkungen und Konsequenzen für die stationäre Versorgung in der Dermatologie. *Akt Dermatol.* 2003;29(06):223-9.
29. Krankenhausfinanzierung: Bundesministerium für Gesundheit; 2019 [updated 2019/04/12]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhausfinanzierung.html#c2621>.
30. Rote Liste Service GmbH. [updated December 2018; cited 2019 06/04/19]. Available from: <https://www.rote-liste.de/suche/Acenocoumarol>.
31. Buerke M, Hoffmeister HM. Steuerung der NOAK-Gabe bei invasiven oder operativen Interventionen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2017;112(2):105-10.
32. Amiral J, Seghatchian J. Monitoring of anticoagulant therapy in cancer patients with thrombosis and the usefulness of blood activation markers. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis.* 2017;56(3):279-86.
33. Isted A, Cooper L, Colville RJ. Bleeding on the cutting edge: A systematic review of anticoagulant and antiplatelet continuation in minor cutaneous surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(4):455-67.
34. Baum H. Thrombozyten. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2295-6.
35. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 2007;116(25):2923-32.

36. Yusuf O, Bhatt DL. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(10):547-59.
37. Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999-3054.
38. Dib C, Hanna EB, Abu-Fadel MS. A new era for antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;340(5):407-11.
39. Redaktion Gelbe Liste Online. Gelbe Liste-Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin 2019 [01/12/2020]. Available from: https://www.gelbe-liste.de/atc/Thrombozytenaggregationshemmer-exkl-Heparin_B01AC.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
41. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):660-7, W204.
42. Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. *Clin Ther*. 2012;34(4):766-87.
43. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(3):407-77.
44. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *British journal of haematology*. 2001;115(1):145-9.
45. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British journal of haematology*. 2011;154(3):311-24.

46. Gressenberger P. Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling//Reversal strategies in patients treated with direct oral anticoagulants. Zeitschrift für Gefäßmedizin. 2019;10:0-.
47. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. The New England journal of medicine. 2015;373(6):511-20.
48. Palaiodimos L, Miles J, Kokkinidis DG, Barkolias C, Jonnalagadda AK, Papaconstantinou D, et al. Reversal of Novel Anticoagulants in Emergent Surgery and Trauma: A Comprehensive Review and Proposed Management Algorithm. Curr Pharm Des. 2018;24(38):4540-53.
49. Portola Pharmaceuticals Inc. South San Francisco CA 94080 USA. Andexanet alfa (AndexXa) [package insert] 2018 [updated 201801/02/2020].
50. European Medicines Agency. Ondexxya (andexanet alfa) An overview of Ondexxya and why it is authorised in the EU 2019 [updated 04-2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ondexxya-epar-medicine-overview_en.pdf.
51. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 26.4.2019 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Ondexxya - Andexanet alfa" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2019 [updated 04/26/201901/02/2020]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144471/dec_144471_de.pdf.
52. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in H. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. British journal of haematology. 2013;160(1):35-46.
53. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Elsevier GmbH; 2017.
54. Bein B, Schiewe R. Kardioanästhesie: Monitoring der Gerinnung und Gerinnungstherapie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018;53(05):364-79.
55. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. Thrombosis and haemostasis. 2017;117(2):238-45.

56. Perosphere I. Phase 2 Placebo-Controlled, Single-Site, Single-Blind Study of Rivaroxaban Reversal by Ciraparantag as Measured by WBCT 2017 [updated 2018/11/02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT3172910>.
57. Perosphere I. Phase 2 Placebo-Controlled, Single-Site, Single-Blind Study of Apixaban Reversal by Ciraparantag as Measured by WBCT 2017 [updated 2018/11/02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT3288454>.
58. Parsons-Rich D, Hua F, Li G, Kantaridis C, Pittman DD, Arkin S. Phase 1 dose-escalating study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a recombinant factor Xa variant (FXa(I16L)). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2017;15(5):931-7.
59. Nast A, Ernst H, Rosumeck S, Erdmann R, Jacobs A, Sporbeck B. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2014;28(12):1603-9.
60. Blasdale C, Lawrence CM. Perioperative international normalized ratio level is a poor predictor of postoperative bleeding complications in dermatological surgery patients taking warfarin. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):522-6.
61. Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, Grobe A, Smeets R, Eichhorn M, et al. Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2014;42(5):608-11.
62. Koenen W, Kunte C, Hartmann D, Breuninger H, Moehrle M, Bechara FG, et al. Prospective multicentre cohort study on 9154 surgical procedures to assess the risk of postoperative bleeding - a DESSI study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2017;31(4):724-31.
63. Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry JA. Preoperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol.* 2003;149(2):386-9.
64. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2015;373(9):823-33.
65. Fioranelli M, Rocchia MG, Lotti T. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation ongoing an elective surgical dermatologic therapy. *Dermatologic therapy.* 2016;29(4):289.

66. Sugden P, Siddiqui H. Continuing warfarin during cutaneous surgery. *Surgeon*. 2008;6(3):148-50.
67. Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg*. 2001;27(8):756-8.
68. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126(13):1630-9.
69. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-e50S.
70. Liu X, Lammers L, Nelemans PJ, Mosterd K, Kelleners-Smeets NW. Preoperative management of antithrombotic medication in Mohs micrographic surgery. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(7):845-7.
71. Arguello-Guerra L, Vargas-Chandomid E, Diaz-Gonzalez JM, Mendez-Flores S, Ruelas-Villavicencio A, Dominguez-Cherit J. Incidence of complications in dermatological surgery of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with multiple comorbidity and/or antiplatelet-anticoagulants. Five year experience in our Hospital. *Cirugia y cirujanos*. 2018;86(1):20-8.
72. Harbottle M, Telfer M, Hunjan PS, Knepil GJ, Singh RP. Bleeding complications in cutaneous surgery for patients on warfarin who have skin cancer of the head and neck. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2014;52(6):523-6.
73. Nelms JK, Wooten AI, Heckler F. Cutaneous surgery in patients on warfarin therapy. *Ann Plast Surg*. 2009;62(3):275-7.
74. Shalom A, Klein D, Friedman T, Westreich M. Lack of complications in minor skin lesion excisions in patients taking aspirin or warfarin products. *Am Surg*. 2008;74(4):354-7.
75. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg*. 2004;30(8):1091-4; discussion 4.
76. Lam J, Lim J, Clark J, Knox A, Poole MD. Warfarin and cutaneous surgery: a preliminary prospective study. *Br J Plast Surg*. 2001;54(4):372-3.

77. Otlew CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol.* 1996;132(2):161-6.
78. Gaskins M, Dittmann M, Eisert L, Werner RN, Dressler C, Loser C, et al. Management of antithrombotic agents in dermatologic surgery before and after publication of the corresponding German evidence-based guideline. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2018;16(3):297-305.
79. Schanbacher CF, Bennett RG. Postoperative stroke after stopping warfarin for cutaneous surgery. *Dermatol Surg.* 2000;26(8):785-9.
80. Otlew CC. Continuation of medically necessary aspirin and warfarin during cutaneous surgery. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1392-6.
81. Kovich O, Otlew CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003;48(2):233-7.
82. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, Raccach BH, Roth B, Da'as N, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2018;45(4):543-9.
83. Shah SB, Pahade A, Chawla R. Novel reversal agents and laboratory evaluation for direct-acting oral anticoagulants (DOAC): An update. *Indian J Anaesth.* 2019;63(3):169-81.
84. Byron M, Zochert S, Hellwig T, Gavozdea-Barna M, Gulseth MP. Successful use of laboratory monitoring to facilitate an invasive procedure for a patient treated with dabigatran. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(7):461-5.
85. Kai AM, Vadivelu N, Urman RD, Shukla S, Schonberger R, Banack T. Perioperative Considerations in the Management of Anticoagulation Therapy for Patients Undergoing Surgery. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(2):13.
86. Shaw JR, Woodfine JD, Douketis J, Schulman S, Carrier M. Perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):282-90.
87. Gary T. Perioperatives Management von neuen direkten oralen Antikoagulantien. 2016.
88. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or

- warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(3):625-32.
89. Engheta A, Hadadi Abianeh S, Atri A, Sanatkarfar M. Aspirin use and bleeding volume in skin cancer patients undergoing surgery: a randomized controlled trial. *Daru*. 2016;24(1):20.
90. Shipkov H, Irthum C, Seguin P, Mojallal A, Braye F. Evaluation of the risk of post-operative bleeding complications in skin cancer surgery without interruption of anticoagulant/antithrombotic medication: A prospective cohort study. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2015;49(4):242-6.
91. Eichhorn W, Kluwe L, Heiland M, Grobe A. Lack of evidence for increased risk of postoperative bleeding after cutaneous surgery in the head and neck in patients taking aspirin. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2014;52(6):527-9.
92. Shalom A, Wong L. Outcome of aspirin use during excision of cutaneous lesions. *Ann Plast Surg*. 2003;50(3):296-8.
93. Karthikesalingam A, Schumacher H. Bleeding complications in split skin grafting. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(7):855-6.
94. Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, Babuccu B, Altinyazar C. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(6):483-5.
95. Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):992-8; discussion 8.
96. Sun Y, Wang Y, Li L, Zhang Z, Wang N, Wu D. Continuous Aspirin Use Does Not Increase Bleeding Risk of Split-Thickness Skin Transplantation Repair to Chronic Wounds. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017;21(4):316-9.
97. Kramer E, Hadad E, Westreich M, Shalom A. Lack of complications in skin surgery of patients receiving clopidogrel as compared with patients taking aspirin, warfarin, and controls. *Am Surg*. 2010;76(1):11-4.
98. Council ML, Alam M, Gloster HM, Jr., Bordeaux JS, Carroll BT, Leitenberger JJ, et al. Identifying and defining complications of dermatologic surgery to be tracked in the American College of Mohs Surgery (ACMS) Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(4):739-45.
99. Alam M, Ibrahim O, Nodzanski M, Strasswimmer JM, Jiang SI, Cohen JL, et al. Adverse events associated with mohs micrographic surgery: multicenter

- prospective cohort study of 20,821 cases at 23 centers. *JAMA Dermatol.* 2013;149(12):1378-85.
100. Merritt BG, Lee NY, Brodland DG, Zitelli JA, Cook J. The safety of Mohs surgery: a prospective multicenter cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012;67(6):1302-9.
101. Kulichova D, Geimer T, Muhlstadt M, Ruzicka T, Kunte C. Surgical site infections in skin surgery: a single center experience. *J Dermatol.* 2013;40(10):779-85.
102. Sari E. Non-metastatic Non-melanoma Skin Cancers: Our 3 Years of Clinical Experiences. *World J Plast Surg.* 2017;6(3):305-12.
103. Schwenk W, Freys SM, Kalff JC. *Perioperative Medizin.* Georg Thieme Verlag KG 2017.
104. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatologic therapy.* 2011;24(6):537-50.
105. KRINKO. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Robert Koch-Institut; 2007.
106. Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, Phillips PK, Brewer JD, Roenigk RK, et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;65(3):584-91.
107. Lewis KG, Dufresne RG, Jr. A meta-analysis of complications attributed to anticoagulation among patients following cutaneous surgery. *Dermatol Surg.* 2008;34(2):160-4; discussion 4-5.
108. Dhiwakar M, Khan NA, McClymont LG. Surgical resection of cutaneous head and neck lesions: does aspirin use increase hemorrhagic risk? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(11):1237-41.
109. Heard LK, Shanahan C, Maggio KL. Complications With New Oral Anticoagulants Dabigatran and Rivaroxaban in Cutaneous Surgery. *Dermatol Surg.* 2017;43(4):597-9.
110. Chossat A, Marco O, Chaouat M, Mimoun M, Boccara D. [Complications with surgical treatment of basal cell carcinomas in individuals over 75 years of age: A retrospective study of prognostic factors in 158 cases]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique.* 2018;63(4):299-306.

111. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009;37(5):387-97.
112. Rali P, Gangemi A, Moores A, Mohrien K, Moores L. Direct acting oral anticoagulants (DOACs) in critically ill patients. *Chest*. 2019.
113. Kottra CJ. Wound healing in the immunosuppressed host. *AORN J*. 1982;35(6):1142-8.
114. Liu M, Melton BL, Ator G, Waitman LR. Integrating Medication Alert Data into a Clinical Data Repository to Enable Retrospective Study of Drug Interaction Alerts in Clinical Practice. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2017;2017:213-20.
115. Jankel CA, McMillan JA, Martin BC. Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51(5):661-6.
116. Tammer I, Geginat G, Lange S, Kropf S, Lodes U, Schluter D, et al. [Antibiotic Consumption and the Development of Antibiotic Resistance in Surgical Units]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2016;141(1):53-61.
117. Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg*. 1997;23(5):381-3; discussion 4-5.
118. Lawrence C, Sakuntabhai A, Tiling-Grosse S. Effect of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug therapy on bleeding complications in dermatologic surgical patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(6):988-92.
119. Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg*. 1999;52(3):214-6.

8 Anhang

I. Datensätze	8-2
Anhang 1: Geschlechterverteilung nach Kohortenzugehörigkeit	8-2
Anhang 2: Tumordiagnose nach Kohortenzugehörigkeit	8-2
Anhang 3: Tumorlokalisation nach Kohortenzugehörigkeit	8-3
Anhang 4: Auftreten einzelner/multipler Tumore nach Kohortenzugehörigkeit	8-4
Anhang 5: erfolgte Antibiotikaphylaxe nach Kohortenzugehörigkeit.....	8-4
Anhang 6: Wundverschluss nach Kohortenzugehörigkeit	8-5
Anhang 7: Art der gerinnungshemmenden Medikation und perioperatives Management	8-6
Anhang 8: unterschiedliche Komplikationen in Kohorte 1 und 2	8-6
Anhang 9: Art der gerinnungshemmenden Medikation in Bezug auf Komplikationen	8-7
Anhang 10: Art der Kombinationstherapie in Bezug auf Komplikationen	8-9
Anhang 11: Perioperatives Management von Patienten unter Medikation mit VKA und aufgetretene Komplikationen.....	8-10
Anhang 12: Perioperatives Management von Patienten unter Medikation mit TAH und aufgetretene Komplikationen.....	8-10
Anhang 13: Perioperatives Management von Patienten unter Kombinationstherapie und aufgetretene Komplikationen.....	8-11
Anhang 14: perioperatives Management der DOAKs und aufgetretene Komplikationen.....	8-11
II. Danksagung.....	8-13

I. Datensätze

Anhang 1: Geschlechterverteilung nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter gerinnungshemmender Medikation (Kohorte 1)	Patienten der Kontrollgruppe (Kohorte 2)	
Geschlecht	Männlich	Anzahl	167	54	221
		% innerhalb von Datenquelle	73,2%	54,0%	67,4%
	Weiblich	Anzahl	61	46	107
		% innerhalb von Datenquelle	26,8%	46,0%	32,6%
Gesamt		Anzahl	228	100	328
		% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 2: Tumordiagnose nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter gerinnungshemmender Medikation	Patienten der Kontrollgruppe	
Tumordiagnose	malignes Melanom	Anzahl	50	47	97
		% innerhalb von Datenquelle	21,9%	47,0%	29,6%
	sonstige Neubildungen der Haut	bösartige Anzahl	178	53	231
		% innerhalb von Datenquelle	78,1%	53,0%	70,4%
Gesamt		Anzahl	228	100	328

	% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0 %
--	-----------------------------------	--------	--------	------------

Anhang 3: Tumorlokalisation nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter gerinnungshemmender Medikation	Patienten der Kontrollgruppe	
Tumorlokalisation	Kopf	Anzahl	149	45	194
		% innerhalb von Datenquelle	65,4%	45,0%	59,1%
	obere Extremität	Anzahl	15	14	29
		% innerhalb von Datenquelle	6,6%	14,0%	8,8%
	Rumpf	Anzahl	39	24	63
		% innerhalb von Datenquelle	17,1%	24,0%	19,2%
	untere Extremität	Anzahl	25	17	42
		% innerhalb von Datenquelle	11,0%	17,0%	12,8%
Gesamt		Anzahl	228	100	328
		% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 4: Auftreten einzelner/multipler Tumore nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter blutverdünnender Medikation	Patienten der Kontrollgruppe	
Vorliegen multipler Tumore	nein	Anzahl	136	75	211
		% innerhalb von Vorliegen multipler Tumore	64,5%	35,5%	100,0%
		% innerhalb von Datenquelle	59,6%	75,0%	64,3%
	ja	Anzahl	92	25	117
		% innerhalb von Vorliegen multipler Tumore	78,6%	21,4%	100,0%
		% innerhalb von Datenquelle	40,4%	25,0%	35,7%
Gesamt		Anzahl	228	100	328
		% innerhalb von Vorliegen multipler Tumore	69,5%	30,5%	100,0%
		% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 5: erfolgte Antibiotikaphylaxe nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter gerinnungshemmender Medikation	Patienten der Kontrollgruppe	
Antibiotikaphylaxe	keine	Anzahl	114	63	177

Antibiotikaprophylaxe	% innerhalb von Datenquelle	50,0%	63,0%	54,0%
erfolgte Antibiotikaprophylaxe	Anzahl	114	37	151
	% innerhalb von Datenquelle	50,0%	37,0%	46,0%
Gesamt	Anzahl	228	100	328
	% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 6: Wundverschluss nach Kohortenzugehörigkeit

			Datenquelle		Gesamt
			Patienten unter gerinnungshemmender Medikation	Patienten der Kontrollgruppe	
Wundverschluss	Dehnungslappen	Anzahl	129	55	184
		% innerhalb von Datenquelle	57,1%	55,0%	56,4%
	lokaler Lappen	Anzahl	43	26	69
		% innerhalb von Datenquelle	19,0%	26,0%	21,2%
	gestielter Lappen	Anzahl	20	2	22
		% innerhalb von Datenquelle	8,8%	2,0%	6,7%
	Transplantat	Anzahl	31	12	43
		% innerhalb von Datenquelle	13,7%	12,0%	13,2%
	Primärnaht	Anzahl	3	5	8
		% innerhalb von Datenquelle	1,3%	5,0%	2,5%
Gesamt		Anzahl	226	100	326

% innerhalb von Datenquelle	100,0%	100,0%	100,0%
--------------------------------	--------	--------	--------

Anhang 7: Art der gerinnungshemmenden Medikation und perioperatives Management

	perioperatives Management			Total	
	keine Veränderung	Umstellung auf Heparin	Medikation pausiert		
Art der Vitamin K gerinnungshemmenden Antagonisten Medikation	Patientenanzahl	2	47	0	49
	Prozentualer Anteil	4,1%	95,9%	0,0%	100,0%
DOAKs	Patientenanzahl	5	24	3	32
	Prozentualer Anteil	15,6%	75,0%	9,4%	100,0%
Thrombozytenaggregationshemmer	Patientenanzahl	70	41	11	122
	Prozentualer Anteil	57,4%	33,6%	9,0%	100,0%
Kombinationen	Patientenanzahl	12	13	0	25
	Prozentualer Anteil	48,0%	52,0%	0,0%	100,0%
Total	Patientenanzahl	89	125	14	228
	Prozentualer Anteil	39,0%	54,8%	6,1%	100,0%

Anhang 8: unterschiedliche Komplikationen in Kohorte 1 und 2

	Kohorte		Total	
	Kohorte 1	Kohorte 2		
Unterscheidung der keine Komplikation	Patientenanzahl	177	88	265

Komplikationen	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	77,6%	88,0%	80,8%
Nachblutung	Patientenanzahl	19	5	24
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	8,3%	5,0%	7,3%
Infektion	Patientenanzahl	7	6	13
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	3,1%	6,0%	4,0%
Nahtdehiszenz	Patientenanzahl	5	0	5
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	2,2%	0,0%	1,5%
Wundheilungsstörung	Patientenanzahl	4	1	5
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	1,8%	1,0%	1,5%
Kombination von min. zwei Komplikationen	Patientenanzahl	16	0	16
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	7,0%	0,0%	4,9%
Total	Patientenanzahl	228	100	328
	Prozentualer Anteil innerhalb der Kohorten	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 9: Art der gerinnungshemmenden Medikation in Bezug auf Komplikationen

	Komplikation		Gesamt
	keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	

Art der gerinnungshemmenden Medikation	Vitamin K Antagonisten	Anzahl	35	14	49
		% innerhalb von Art der gerinnungshemmenden Medikation	71,4%	28,6%	100, 0%
		% innerhalb von Komplikation	19,8%	27,5%	21,5 %
DOAKs		Anzahl	21	11	32
		% innerhalb von Art der gerinnungshemmenden Medikation	65,6%	34,4%	100, 0%
		% innerhalb von Komplikation	11,9%	21,6%	14,0 %
Thrombozytenaggregation shemmer		Anzahl	107	15	122
		% innerhalb von Art der gerinnungshemmenden Medikation	87,7%	12,3%	100, 0%
		% innerhalb von Komplikation	60,5%	29,4%	53,5 %
Kombinationen		Anzahl	14	11	25
		% innerhalb von Art der gerinnungshemmenden Medikation	56,0%	44,0%	100, 0%
		% innerhalb von Komplikation	7,9%	21,6%	11,0 %
Gesamt		Anzahl	177	51	228
		% innerhalb von Art der gerinnungshemmenden Medikation	77,6%	22,4%	100, 0%
		% innerhalb von Komplikation	100,0%	100,0%	100, 0%

Anhang 10: Art der Kombinationstherapie in Bezug auf Komplikationen

			Komplikation		Gesamt
			keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	
Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	keine Kombinationstherapie	Anzahl % innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	164 80,4%	40 19,6%	204 100,0%
	ASS+keine Angabe	Anzahl % innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	4 57,1%	3 42,9%	7 100,0%
	ASS+Clopidogrel	Anzahl % innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	9 64,3%	5 35,7%	14 100,0%
	ASS+DOAK	Anzahl % innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
	DOAK+keine Angabe	Anzahl % innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%
Gesamt		Anzahl	177	51	228

% innerhalb von Art der Kombination von blutverdünnenden Medikamenten	77,6%	22,4%	100,0%
---	-------	-------	--------

Anhang 11: Perioperatives Management von Patienten unter Medikation mit VKA und aufgetretene Komplikationen

			Komplikation		Gesamt
			keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	
perioperatives Management	keine Veränderung	Anzahl	2	0	2
		% innerhalb von perioperatives Management	100,0%	0,0%	100,0%
	Umstellung auf Heparin	Anzahl	33	14	47
		% innerhalb von perioperatives Management	70,2%	29,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	35	14	49
		% innerhalb von perioperatives Management	71,4%	28,6%	100,0%

Anhang 12: Perioperatives Management von Patienten unter Medikation mit TAH und aufgetretene Komplikationen

			Komplikation		Gesamt
			keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	
perioperatives Management	keine Veränderung	Anzahl	61	9	70
		% innerhalb von perioperatives Management	87,1%	12,9%	100,0%
	Umstellung auf Heparin	Anzahl	35	6	41
		% innerhalb von perioperatives Management	85,4%	14,6%	100,0%
	Medikation pausiert	Anzahl	11	0	11
		% innerhalb von perioperatives Management	100,0%	0,0%	100,0%

Gesamt	Anzahl	107	15	122
	% innerhalb von perioperatives Management	87,7%	12,3%	100,0%

Anhang 13: Perioperatives Management von Patienten unter Kombinationstherapie und aufgetretene Komplikationen

			Komplikation		Gesamt
			keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	
perioperatives Management	keine Veränderung	Anzahl	6	6	12
		% innerhalb von perioperatives Management	50,0%	50,0%	100,0%
	Umstellung auf Heparin	Anzahl	8	5	13
		% innerhalb von perioperatives Management	61,5%	38,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	11	25
		% innerhalb von perioperatives Management	56,0%	44,0%	100,0%

Anhang 14: perioperatives Management der DOAKs und aufgetretene Komplikationen

			Komplikation		Gesamt
			keine Komplikation	aufgetretene Komplikation	
perioperatives Management	keine Veränderung	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von perioperatives Management	100,0%	0,0%	100,0%
	Umstellung auf	Anzahl	15	9	24

Heparin	% innerhalb von perioperatives Management	62,5%	37,5%	100,0 %
Medikation pausiert	Anzahl	1	2	3
	% innerhalb von perioperatives Management	33,3%	66,7%	100,0 %
Gesamt	Anzahl	21	11	32
	% innerhalb von perioperatives Management	65,6%	34,4%	100,0 %

II. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt [...] für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und [...] für die hervorragende Betreuung der Arbeit.

Mein Dank gilt meiner Familie und im Besonderen meinen Eltern. Bereits während des Studiums konnte ich mich immer auf eure volle Unterstützung verlassen.