

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin
Rostock

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Emmert

Untersuchung zur Häufigkeit postoperativer Blutungen nach
dermatochirurgischen Eingriffen von Patienten unter antithrombotischer
Medikation – eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Johanna Brosin

geboren am 01.10.1995 in Rostock

Rostock 2021

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Steffen Emmert

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Zutt

Datum der Verteidigung: 11.05.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Dermatochirurgie..... | 1 |
| 1.1.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie | 2 |
| 1.1.2 Einfache Exzisions- und Rekonstruktionstechniken | 3 |
| 1.1.3 Plastisch-rekonstruktive Operationsverfahren..... | 4 |
| 1.1.4 Laserchirurgie..... | 5 |
| 1.2 Lokalanästhesie | 5 |
| 1.3 Komplikationen bei operativen Eingriffen an der Haut | 6 |
| 1.4 Antithrombotika | 7 |
| 1.4.1 Umgang mit Antithrombotika in der Dermatochirurgie..... | 10 |
| 1.4.2 Blutungskomplikationen unter antithrombotischer Medikation in der Dermatochirurgie..... | 11 |
| 2 Zielsetzung | 14 |
| 3 Patienten und Methoden | 15 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 15 |
| 3.2 Erhobene Daten | 15 |
| 3.3 Statistische Analyse..... | 17 |
| 4 Ergebnisse..... | 19 |
| 4.1 Patientenkollektiv | 19 |
| 4.1.1 Patienten, Geschlecht, Alter | 19 |
| 4.1.2 Alter und Medikation | 19 |
| 4.2 Operatives Vorgehen | 20 |
| 4.2.1 Diagnose und Lokalisation der Hautveränderung | 20 |
| 4.2.2 Operativer Eingriff, Lokalanästhesie und Defektverschluss | 22 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.3 | Antithrombotische Medikation..... | 23 |
| 4.3.1 | Patienten mit einem Antithrombotikum | 23 |
| 4.3.2 | Patienten mit zwei Antithrombotika..... | 26 |
| 4.4 | Postoperative Blutungen..... | 27 |
| 4.4.1 | Blutungen nach Anzahl der Antithrombotika..... | 27 |
| 4.4.2 | Blutungen nach Wirkstoffen der Antithrombotika..... | 30 |
| 4.5 | Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit..... | 39 |
| 4.5.1 | Univariate logistische Regression | 39 |
| 4.5.2 | Multivariate logistische Regression..... | 46 |
| 4.6 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 50 |
| 4.6.1 | Patientenkollektiv | 50 |
| 4.6.2 | Operatives Vorgehen | 50 |
| 4.6.3 | Antithrombotische Medikation..... | 50 |
| 4.6.4 | Postoperative Blutungen..... | 51 |
| 4.6.5 | Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit..... | 52 |
| 5 | Diskussion | 54 |
| 5.1 | Diskussion der Methoden | 54 |
| 5.1.1 | Patientenkollektiv | 54 |
| 5.1.2 | Erhobene Daten | 54 |
| 5.1.3 | Statistische Methoden..... | 54 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 55 |
| 5.2.1 | Patientenkollektiv und operatives Vorgehen..... | 55 |
| 5.2.2 | Antithrombotische Medikation..... | 56 |
| 5.2.3 | Postoperative Blutungen..... | 58 |
| 5.2.4 | Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit..... | 65 |
| 6 | Zusammenfassung | 68 |
| 7 | Literatur | 70 |
| 8 | Anhang | 78 |

| | | |
|-----|--|----|
| 8.1 | Thesen..... | 78 |
| 8.2 | Eidesstattliche Versicherung | 79 |
| 8.3 | Publikationen..... | 79 |
| 8.4 | Stellungnahme der Ethikkommission..... | 80 |
| 8.5 | Klinikinterner Standard | 83 |
| 8.6 | Lebenslauf | 85 |
| 8.7 | Danksagung | 86 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersverteilung | 19 |
| Abbildung 2: Altersstruktur der Patientengruppen..... | 20 |
| Abbildung 3: Diagnose..... | 21 |
| Abbildung 4: Lokalisation | 21 |
| Abbildung 5: Wundverschluss | 22 |
| Abbildung 6: Patienten mit einem Antithrombotikum..... | 23 |
| Abbildung 7: Präoperatives medikamentöses Management..... | 24 |
| Abbildung 8: Patienten mit zwei Antithrombotika..... | 26 |
| Abbildung 9: Postoperative Blutungen | 28 |
| Abbildung 10: Postoperative Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern ... | 30 |
| Abbildung 11: Postoperative Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten | 32 |
| Abbildung 12: Postoperative Blutungen unter F.-Xa-Hemmern..... | 34 |
| Abbildung 13: Postoperative Blutungen unter Dabigatran | 36 |
| Abbildung 14: Postoperative Blutungen unter zwei Antithrombotika | 38 |
| Abbildung 15: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 1..... | 80 |
| Abbildung 16: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 2..... | 81 |
| Abbildung 17: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 3..... | 82 |
| Abbildung 18: Klinikinterner Standard vor Veröffentlichung der Dissertation..... | 83 |
| Abbildung 19: Klinikinterner Standard nach Veröffentlichung der Dissertation..... | 84 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht klinisch wichtiger Antithrombotika | 8 |
| Tabelle 2: Relevante Empfehlungen aus der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“ | 10 |
| Tabelle 3: Erhobene Daten | 15 |
| Tabelle 4: Präoperative Pause der antithrombotischen Medikamente | 16 |
| Tabelle 5: Interpretation der Effektstärke | 18 |
| Tabelle 6: Präoperatives Management von Thrombozytenaggregationshemmern und Vitamin-K-Antagonisten | 24 |
| Tabelle 7: Präoperatives Management von Faktor-Xa-Hemmern und direkten Thrombininhibitoren | 24 |
| Tabelle 8: Präoperatives Management bei doppelter antithrombotischer Medikation .. | 26 |
| Tabelle 9: Schweregrad der postoperativen Blutungen | 29 |
| Tabelle 10: Zeitliches Auftreten der postoperativen Blutungen | 29 |
| Tabelle 11: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern | 31 |
| Tabelle 12: Präoperatives Management von Thrombozytenaggregationshemmern | 31 |
| Tabelle 13: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten | 33 |
| Tabelle 14: Präoperatives Management von Vitamin-K-Antagonisten | 33 |
| Tabelle 15: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter F.-Xa-Hemmern | 35 |
| Tabelle 16: Präoperatives Management von F.-Xa-Hemmern | 36 |
| Tabelle 17: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Dabigatran | 37 |
| Tabelle 18: Präoperatives Management von Dabigatran | 37 |
| Tabelle 19: Präoperatives Management und Auftreten von Nachblutungen bei doppelter antithrombotischer Medikation | 38 |
| Tabelle 20: Univariate Analyse des Faktors Geschlecht | 40 |
| Tabelle 21: Univariate Analyse des Faktors Alter | 40 |
| Tabelle 22: Univariate Analyse des Faktors Diagnose | 41 |
| Tabelle 23: Univariate Analyse des Faktors Lokalisation | 41 |
| Tabelle 24: Univariate Analyse der Lokalisation „Extremität“ vs. „Kopf“ | 42 |
| Tabelle 25: Univariate Analyse des Faktors Operationsverfahren | 42 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 26: Univariate Analyse des Faktors zeitliches Operationsvorgehen | 43 |
| Tabelle 27: Univariate Analyse des Faktors Defektverschluss | 43 |
| Tabelle 28: Univariate Analyse des Defektverschlusses „Lappenplastik“ vs. „Hauttransplantat“ | 44 |
| Tabelle 29: Univariate Analyse des Faktors Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum ... | 44 |
| Tabelle 30: Patienten mit Nachblutung unter verschiedenen Antithrombotika | 45 |
| Tabelle 31: Univariate Analyse der Antithrombotika vs. keine antithrombotische Medikation..... | 45 |
| Tabelle 32: Univariate Analyse der Antithrombotika vs. Thrombozytenaggregations- hemmer | 46 |
| Tabelle 33: Multivariate Analyse in der gesamten Stichprobe..... | 47 |
| Tabelle 34: Multivariate Analyse in der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation..... | 48 |
| Tabelle 35: Multivariate Analyse in der Patientengruppe mit antithrombotischer Medikation..... | 49 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AT | Antithrombotika |
| DESSI-..... | Dermatosurgical Study Initiative |
| DOAK..... | Direkte orale Antikoagulanzen |
| DTI | Direkte Thrombininhibitoren |
| FXaH | Faktor-Xa-Hemmer |
| GP | Glykoprotein |
| H. p. s..... | Heilung per secundam |
| i. d. R. | in der Regel |
| INR | International Normalized Ratio |
| KI..... | Konfidenzintervall |
| MKC | Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie |
| NB..... | Nachblutung |
| NMH..... | Niedermolekulare Heparine |
| NSAIDs | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs |
| OR..... | Odds Ratio |
| PAUSE | Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation |
| RR..... | Relatives Risiko |
| TAH | Thrombozytenaggregationshemmer |
| TE | Totalexzision |
| TNF..... | Tumornekrosefaktor |
| VKA | Vitamin-K-Antagonisten |
| WV | Wundverschluss |

1 Einleitung

1.1 Dermatochirurgie

Die operative Dermatologie ist seit der Eigenständigkeit des Gesamtfachs im 19. Jahrhundert traditionell in der Dermatologie und Venerologie enthalten (1, 2). Sie umfasst Eingriffe an der Epidermis, Kutis und Subkutis, einschließlich der darin enthaltenen Strukturen, sowie Eingriffe an den hautnahen Schleimhäuten (1). Diese beinhalten diagnostische und ästhetisch-korrektive Interventionen, die operative Behandlung angeborener oder erworbener Fehlbildungen der Haut, die operative Korrektur narbiger, inflammatorischer sowie postinflammatorischer Zustände der Haut, die Laserchirurgie, die Kryochirurgie, die Elektrochirurgie sowie die operative Proktologie und Phlebologie (3). Einen weiteren wesentlichen Bestandteil stellen die therapeutischen Eingriffe bei benignen und malignen Hauttumoren dar, die ein breites Spektrum plastisch-operativer Operationsverfahren beinhalten (1).

Schon seit vielen Jahren gewinnt die operative Dermatologie stetig an Bedeutung. Im Zeitraum von 1984 bis 1991 kam es in den dermatologischen Kliniken im deutschsprachigen Raum zu einem Anstieg der operativen Eingriffe um insgesamt 58 % (4). Bereits 1994 prognostizierten Petres und Rempel auch eine in Zukunft weiterwachsende Bedeutung der operativen Dermatologie sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich (4). In einer Analyse des Leistungsspektrums deutscher Universitätshautkliniken im Jahr 2010 glich die Dermatochirurgie in ihrem Anteil (31,4 %) den allgemeinen dermatologischen Leistungen (32,1 %) (5).

Dies geschieht insbesondere vor dem Hintergrund stetig wachsender Inzidenzen von Hauttumoren (6, 7), denn sowohl beim Plattenepithelkarzinom (8) als auch beim Basalzellkarzinom (9) und dem malignen Melanom (10) stellt die operative Entfernung des Primärtumors mit histologischer Kontrolle die Standardtherapie dar. Seit 1970 hat sich die Inzidenz des malignen Melanoms mehr als verfünffacht (7) und auch für den nicht-melanozytären Hautkrebs zeigt sich eine ansteigende Neuerkrankungsrate, die in den kommenden Jahrzehnten enorm zunehmen wird (6). Als Ursache dafür wird ein verändertes Freizeitverhalten mit zunehmender Beliebtheit von Outdooraktivitäten und Nutzung natürlicher und künstlicher UV-Quellen sowie eine alternde Bevölkerung und die Einführung des sogenannten Hautkrebs-Screenings im Jahr 2008 gesehen (6, 7).

Die ambulante und stationäre operative Versorgung von Hautkrebs wird in Deutschland hauptsächlich durch Dermatologen geleistet (11). So wurden 76 % der stationären operativen Eingriffe beim malignen Melanom der Haut durch dermatologische Abteilungen durchgeführt, bei Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen waren es 59 % (11).

All diese Entwicklungen werden sich in den nächsten Jahren fortsetzen und der Bedarf an Leistungen der operativen Dermatologie wird weiter steigen (12).

1.1.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) hat zum Ziel, maligne Tumoren unter histologischer Kontrolle vollständig zu entfernen (R0-Resektion) und dabei die gesunde Umgebung größtmöglich zu schonen (13). Die Schnittränder des markierten Operationspräparates werden dreidimensional histologisch aufgearbeitet und untersucht, wodurch in situ verbliebene Tumorreste exakt lokalisiert werden können (1). Diese Eingriffe können ein-, zwei- oder mehrzeitig durchgeführt werden. Die Einzelschritte werden so lange wiederholt, bis die Schnittränder tumorfrei sind (13). Bis dahin wird die Operationswunde temporär nicht operativ verschlossen und mittels synthetischer Hautmaterialien abgedeckt. Der endgültige Defektverschluss erfolgt anschließend bei sichergestellter R0-Resektion mittels plastisch-rekonstruktiver Verfahren, freier Hauttransplantation oder Sekundärheilung (13).

Zu den häufigsten Indikationen der MKC zählen das Basalzellkarzinom, das Plattenepithelkarzinom, die Lentigo maligna, das maligne Melanom (v. a. in Problemlokalisationen wie akral, Schleimhäute, Lidbereich), der Morbus Bowen und die Erythroplasie Queyrat, der extramammäre Morbus Paget, das Dermatofibrosarkoma protuberans sowie das Merkelzellkarzinom (1, 14, 15). Insbesondere in anatomischen Regionen mit hohem ästhetischen und funktionellen Anspruch wie dem Kopf-Hals-Bereich, dem Genitoanalbereich und den Akren, kommt dieses chirurgische Verfahren zum Einsatz (1). Ebenso wird die MKC angewendet, wenn aufwendige Verschlusstechniken erwartbar sind, die eine restlose Tumorentfernung voraussetzen (13).

1.1.2 Einfache Exzisions- und Rekonstruktionstechniken

Primärer Wundverschluss und Heilung per secundam

Benigne, kleine Hautveränderungen werden meist spindelförmig mit kleinem Sicherheitsabstand entfernt und mit einfacher primärer Naht verschlossen (1). Die Adaption der Wundränder kann mittels Einzelknopf- oder fortlaufender Naht erfolgen, ggf. sind auch einige Subkutannähte notwendig (15). Für die Schnittführung dienen als allgemeine Orientierung die Hautspannungslinien (1). In einigen Fällen kann es notwendig und sinnvoll sein, die Wunde sekundär, also mittels Heilung per secundam, heilen zu lassen. Diese kommt insbesondere bei Operationen im Augenninnenwinkel, am Nasenflügel, am Finger oder in axillären, inguinalen und genitoanalen Bereichen zum Einsatz (1, 15). Die Schnittführung orientiert sich hier eher an der Form der zugrundeliegenden Hautveränderung und dem jeweiligen erforderlichen Sicherheitsabstand (1). Bis zur kompletten Reepithelisation wird die offene Wunde mit synthetischem inerten Material abgedeckt (1).

Dehnungsplastik

Die Dehnungsplastik ist ein einfaches Rekonstruktionsverfahren, bei dem mittels Unterminierung der seitlichen Wundränder ein Gewebedefekt überbrückt werden kann. Auch hier liegt in der einfachsten Form eine spindelförmige Exzision zugrunde, die an die Hautspannungslinien orientiert ist (1). Zu beachten sind die unterschiedlichen Ebenen der Mobilisierung. So erfolgt diese im Gesicht in der oberen Subkutis zwischen Korium und mimischer Muskulatur und an der Extremität auf Höhe der Muskelfaszie (1). Nach ausreichender Unterminierung der Wundränder kann die Wunde spannungsfrei mittels Pflasterstreifen oder individuell gewählter Hautnaht verschlossen werden. So können auch relativ große Defekte spannungsfrei versorgt werden (15). Die Dehnungsplastik kann mittels Anpassung der Schnitttechnik modifiziert werden. Daraus resultieren die VY-Plastik, die WY-Plastik und ihre Varianten (1). Der erste Buchstabe steht dabei für die Form der Exzision (z. B. V-förmig). Nach Mobilisation der lateralen Wundränder wird die Wunde anschließend in Form des zweiten Buchstabens (z. B. Y-förmig) verschlossen (15). Die VY-Plastik bietet sich besonders für die Lippen-, Kinn-, Periorbitalregion sowie die weiblichen Genitale und den Perianalbereich an, die doppelte VY-Plastik ist günstig für den Defektverschluss größerer Wunden am Rücken und Bauch, während die WY-Plastik besonders an der Lippe, am Lid und am Ohr Anwendung findet (1).

1.1.3 Plastisch-rekonstruktive Operationsverfahren

Bei ausgedehnten Gewebedefekten reichen einfache Methoden wie der primäre Wundverschluss, die Dehnungsplastik oder die Heilung per secundam nicht aus, sodass komplexere Verfahren wie Lappenplastiken und Hauttransplantationen zum Einsatz kommen (15).

Lappenplastiken

Bei den Lappenplastiken kann zwischen lokalen und regionären Lappenplastiken und Fernlappen unterschieden werden, wobei insbesondere erstere zu den häufigsten Rekonstruktionsverfahren in der Dermatochirurgie zählen (1). Diese Nahlappenplastiken lassen sich anhand der Grundprinzipien ihrer Verlagerungstechnik darstellen und einteilen: Verschiebeplastik, Rotationsplastik und Transpositionsplastik (15). Bei der Verschiebeplastik erfolgt eine eindimensionale Verschiebung von Gewebe aus dem unmittelbar angrenzenden Bereich. Sie stellt somit das einfachste Prinzip der lokalen Lappenplastiken dar (1). Die Rotationsplastik kann als Erweiterung der Verschiebeplastik angesehen werden, da eine zweite Dimension der Gewebeverlagerung hinzukommt. Dabei wird die Schnittführung bogenförmig verlängert, woraus sich eine rotierende Verlagerung des mobilisierten Lappens ergibt (1, 15). Die Transpositionsplastik (auch Schwenklappenplastik genannt) beinhaltet die dritte Dimension der Gewebeverlagerung. Dabei wird ein gestielter Lappen über eine dazwischenliegende Brücke von normalem Gewebe in den Operationsdefekt eingeschwenkt. Dieses Verfahren wird häufig im zentrofazialen Bereich angewendet (1). Auf diesen drei Grundprinzipien basieren zahlreiche Modifikationen der Lappenplastik wie die U- und H-Plastik oder die doppelte Rotations- und Schwenklappenplastik, um nur einige Beispiele zu nennen (1, 15).

Freie Hauttransplantation

Wenn ein primärer Wundverschluss oder eine lokale oder regionale Lappenplastik nicht möglich sind, kann eine Hauttransplantation durchgeführt werden. Dafür wird aus einem Donorareal ein Hauttransplantat entnommen und in die Rezeptorstelle eingefügt (15). Die Transplantate besitzen keine eigene Gefäßversorgung und sind auf eine Ernährung per diffusionem und nachfolgende Vaskularisation angewiesen (1). Es kann zwischen Spalthauttransplantaten, Gittertransplantaten (Mesh Graft) und Vollhauttransplantaten unterschieden werden. Spalthauttransplantate setzen sich aus Epidermis und oberflächlicher Dermis zusammen und enthalten keine Hautanhangsgebilde. Das Nekroserisiko ist

gegenüber Vollhauttransplantaten deutlich verringert. Aufgrund der unterschiedlichen Oberflächenstruktur und Pigmentierung der Haut von Entnahme- und Empfängerareal, eignen sich Spalthauttransplantate nicht für ästhetische Regionen wie Gesicht oder Hals. Sie kommen aber besonders bei der Deckung von Ulcera crurum und größeren Defekten an Rumpf und Rücken zum Einsatz (15). Um ausgedehntere Defekte zu decken, werden bevorzugt Gittertransplantate eingesetzt. Diese werden durch gleichmäßige Schlitzung von Spalthauttransplantaten gewonnen, wodurch eine bessere Dehnung des Transplantates erfolgen kann (15). Vollhauttransplantate hingegen bestehen aus der gesamten Dermis inklusive der Hautanhangsgebilde. So gewährleisten sie eine funktionelle und ästhetische Defektversorgung, müssen aber auch sorgsam vorbereitet und verpflanzt werden (1).

1.1.4 Laserchirurgie

Bei zahlreichen Hautveränderungen führt die Laserchirurgie unter Berücksichtigung von Indikation und Auswahl des geeigneten Lasertyps zu ästhetisch hervorragenden Ergebnissen (3). Grundlage der Lasertherapie ist das Prinzip der stimulierten Emission elektromagnetischer Strahlung (LASER = Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation). In Abhängigkeit von den Laserparametern verursacht der Laserstrahl im Gewebe thermisch-destruktive Effekte wie eine selektive Photothermolyse, semiselektive Effekte, Vaporisation und Ablation sowie unspezifische Koagulation. Es gibt verschiedene Lasermedien wie Festkörper (z. B. Rubin), Flüssigkeiten (z. B. Farbstofflösung) oder Gase (z. B. CO₂), für die unterschiedliche Indikationen gelten. So eignet sich der Rubinlaser zur Behandlung melaninhaltiger Zielstrukturen und exogener Pigmente, während der ablativ CO₂-Laser vorrangig für nicht-vaskuläre Veränderungen wie beispielsweise Condylomata acuminata eingesetzt wird (1).

1.2 Lokalanästhesie

Die meisten der dermatochirurgischen Eingriffe können in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Diese hat den Vorteil einer effektiven Analgesie in einem umschriebenen Hautareal sowie die fehlende Beeinflussung des Bewusstseins im Vergleich zur Allgemeinanästhesie (16). Sie ermöglicht so eine Operation am wachen und kommunikationsfähigen Patienten und auch postoperative Risiken wie das Auftreten einer Thromboembolie oder Pneumonie sind vermindert (15). Lokalanästhetika wirken über eine lokale und reversible Hemmung von spannungsabhängigen Natriumkanälen, sodass die Bildung und Weiterleitung von Schmerzreizen verhindert wird (16). In der Reihenfolge Schmerz, Temperatur, Berührung, Druck werden die Empfindungen ausgeschaltet. Generell

werden anhand der chemischen Bindungen zwei Typen von Lokalanästhetika unterschieden: ein Ester- und ein Amid-Typ. Der Einsatz des Amid-Typs ist in der Dermatochirurgie aufgrund des geringeren Risikos allergischer Reaktionen gebräuchlicher (15). In Abhängigkeit von Lokalisation, Dauer der Operation, Körpergewicht und Zustand des Patienten wird ein Lokalanästhetikum gewählt (15). Um die Effektivität der Lokalanästhetika zu steigern, können vasokonstriktorische Substanzen wie Epinephrin zugefügt werden (16). Epinephrin reduziert die lokale Durchblutung und die systemische Aufnahme, wodurch eine längere Wirkung des Lokalanästhetikums erzielt und die intraoperative Blutungsneigung verringert werden kann (15, 16). Ein Nachteil ist, dass die Gefahr von Nachblutungen durch postoperativ nachlassende Wirkung der vasokonstriktorisches Zusätze erhöht ist (1, 15). Weiterhin sollten diese laut Lehrbüchern und Fachinformation in Gebieten von Endarterien (Finger, Zehen, Nasenspitze, Penis) und bei Vorerkrankungen mit verminderter Durchblutung, wie bei einer diabetischen Mikroangiopathie, aufgrund der Gefahr einer Minderperfusion dieser Bereiche nicht angewendet werden (15–17). Im klinischen Alltag kommt der Adrenalinzusatz in der Lokalanästhesie bei Operationen an Fingern und Penis jedoch regelmäßig zum Einsatz. Schnabl et al. (17) sehen aufgrund der klinischen Erfahrung und verschiedener Studien und Übersichtsarbeiten keinen Zusammenhang zwischen einem vasokonstriktorisches Zusatz in dem Lokalanästhetikum und der Entwicklung von Nekrosen in Endstromgebieten und stufen die Anwendung eines Adrenalinzusatzes auch an Fingern und Penis als sicher ein.

1.3 Komplikationen bei operativen Eingriffen an der Haut

Wie bei jedem chirurgischen Eingriff können auch bei operativen Eingriffen an der Haut Komplikationen auftreten. Diese können in allgemeine Komplikationen wie die postoperative Reduktion des Allgemeinzustands, Kreislaufdysregulation und die Aggravation von Vorerkrankungen sowie lokale Komplikationen eingeteilt werden (15). Zu den lokalen Komplikationen zählen die zwangsläufige intraoperative Gewebeverletzung, die insbesondere bei aberranten Verläufen von Gefäßen und Nerven mit ausgedehnten Blutungen oder motorischen und sensiblen Ausfällen einhergehen kann (1). Weiterhin kann es zu postoperativen Hämatomen und Blutungen, Wundinfektionen, Wundrandnekrosen, Nahtdehiszenzen und der Ausbildung von Seromen kommen. Im späteren Verlauf können sich störende Narben, Mismatch-Phänomene, Dyspigmentierungen, Kontrakturen und Nekrosen ausbilden (15). Ursächlich für die Ausbildung postoperativer Hämatome und Blutungen können Gefäßfragilität, Gerinnungsstörungen, unzureichende Ruhigstellung oder die postoperativ nachlassende Wirkung vasokonstriktorisches Zusätze

sein (1). Insgesamt sind die Komplikationsraten bei der MKC jedoch als relativ niedrig anzusehen (18). Blutungskomplikationen treten laut Literatur in 0,89 bis 7,14 % der Fälle auf, wovon den größten Anteil milde Blutungskomplikationen einnehmen, die mittels Verbandswechsel oder Druckapplikation beherrscht werden können. Schwere Blutungskomplikationen sind bei dermatochirurgischen Eingriffen selten (18–21).

1.4 Antithrombotika

Viele Patienten nehmen aufgrund verschiedener Erkrankungen sogenannte Blutverdünner ein, die medikamentös den Hämostaseprozess beeinflussen. Dieser kann in einen primären und sekundären Abschnitt eingeteilt werden. Zunächst kommt es in der primären Hämostase zu einer Thrombozytenaggregation und damit zur Ausbildung eines Thrombozytenthrampus (22). Dieser Vorgang kann medikamentös mittels Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel gehemmt werden. Diese werden insbesondere zur Prävention arterieller Thromben sowie bei akutem Koronarsyndrom, Stentimplantation und diagnostischen intraarteriellen Eingriffen eingesetzt (23). In der sekundären Hämostase kommt es durch plasmatische Gerinnungsfaktoren zur Ausbildung eines Fibrinnetzes, das den Thrombozytenthrampus stabilisiert (22). Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon hemmen die Biosynthese dieser Gerinnungsfaktoren und somit die plasmatische Gerinnung. Die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie Heparine und Heparinoide interagieren direkt mit den Gerinnungsfaktoren und hemmen so die Gerinnungskaskade (23). Diese Antikoagulanzen kommen insbesondere zur Therapie und Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien sowie zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern, künstlichen Herzklappen und nach Hüft- oder Kniegelenkersatz zum Einsatz (24). Eine Übersicht klinisch wichtiger Antithrombotika bietet Tabelle 1 in Anlehnung an Löser et al. (25).

Tabelle 1: Übersicht klinisch wichtiger Antithrombotika – Darstellung mit einer Auswahl an Handelsnamen (25).

| Primäre Hämostase (Thrombozytenaggregationshemmer) | Sekundäre Hämostase (Antikoagulanzen) |
|---|--|
| <p><i>Cyclooxygenasehemmstoffe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetylsalicylsäure (Aspirin®) <p><i>ADP-Hemmstoffe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) - Prasugrel (Efient®) - Ticagrelor (Brilique®) - Ticlopidin (Ticlopidin-neuraxpharm®) <p><i>GP-IIb/IIIa-Antagonisten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abciximab (ReoPro®) - Eptifibatid (Integrilin®) - Tirofiban (Aggrastat®) | <p><i>Vitamin-K-Antagonisten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Phenprocoumon (Falithrom®, Marcumar®) - Warfarin (Coumadin®) <p><i>Heparine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - unfraktioniert - niedermolekular (NMH): Certoparin (Mono-Embolex®), Dalteparin (Fragmin®), Enoxaparin (Clexane®), Nadroparin (Fraxiparin®), Reviparin (Clivarin®), Tinzaparin (Innohep®) <p><i>Heparinoide:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Danaparoid-Natrium (Orgaran®) - Pentosanpolysulfat (Fibrezym®) <p><i>Pentasaccharid:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fondaparinux (Arixtra®) <p><i>Direkte Thrombininhibitoren:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran (Pradaxa®) <p><i>Faktor-Xa-Hemmer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban (Xarelto®) - Apixaban (Eliquis®) - Edoxaban (Lixiana®) |

Die Normalisierung der Gerinnungsfunktion ist bei den TAH aufgrund der irreversiblen Hemmung erst wieder durch neu entstandene Plättchen möglich und tritt nach ca. fünf bis sieben Tagen ein (23). Das Ausmaß der Gerinnungshemmung von VKA wird mittels INR (International Normalized Ratio) gemessen. Für die meisten Indikationen wird ein Wert von 2–3 angestrebt (Normwert 1) (23). Nach Absetzen der Medikamente wird zwischen vier und sieben Tagen eine subtherapeutische INR erreicht (26). Bei den DOAK kommt es, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, ein bis zwei Tage nach Absetzen zu einer Normalisierung der Gerinnungsfunktion (25).

Gemeinsame Nebenwirkung dieser Medikamente ist das Auftreten von unerwünschten Blutungen (23). Somit stellt sich insbesondere vor chirurgischen Eingriffen die Frage, ob TAH und Antikoagulanzen präoperativ abgesetzt werden sollten. Ein Absetzen kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen, andererseits kann es bei Weiterführung der Medikation im perioperativen Verlauf zu Blutungskomplikationen kommen (26).

Patienten sind immer häufiger auf die Einnahme dieser gerinnungshemmenden Medikamente angewiesen (27, 28). Seit 2010 sind die Verordnungen für orale Antikoagulanzen auf fast das Doppelte gestiegen, wobei inzwischen der Anteil der DOAK fast dreimal so groß ist wie der Anteil der VKA. Die Verordnungen der TAH Acetylsalicylsäure und Clopidogrel haben seit 2010 um ca. 15 % zugenommen, während die der VKA deutlich um 40 % zurück ging (29). Unter Versicherten der BARMER Krankenkasse zählen die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban hinter dem TNF-Antikörper Adalimumab zu den umsatzstärksten Arzneimitteln. Ebenso sind die DOAK im Jahr 2017 wie auch im Jahr 2018 die Medikamentengruppe, die den größten absoluten und relativen Zuwachs (18,2 %) behandelter Patienten aufweist (30).

Insbesondere ältere Menschen benötigen häufig aufgrund von Multimorbidität eine vielfältige Begleitmedikation, die oft Antithrombotika beinhaltet. In einer deutschen Versorgungsanalyse waren 86,5 % der mit DOAK und Phenprocoumon behandelten Patienten älter als 65 Jahre (31). Der Anteil alter Menschen in der Bevölkerung steigt (32) und somit auch die Bedeutung altersassoziierter Hauterkrankungen (33). Diese Entwicklungen stellen auch die operative Dermatologie vor Herausforderungen, denn viele dermatochirurgischen Patienten werden mit Antithrombotika, insbesondere Phenprocoumon, ASS und Clopidogrel vorstellig (20, 28).

1.4.1 Umgang mit Antithrombotika in der Dermatochirurgie

Vor Publikation der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“ zeigte sich in Deutschland in einer Befragung ein sehr heterogener Umgang mit VKA und TAH bei chirurgischen Eingriffen in dermatologischen Praxen und Kliniken (28). Ob die Medikation abgesetzt, auf eine andere Medikation umgestellt oder fortgeführt wurde, war kaum standardisiert und von vielen Einzelfaktoren abhängig (25, 28). Insbesondere bei mittelgroßen und großen Operationen war die Varianz im perioperativen Management groß. Bei kleinen Interventionen zeigten sich nur geringe Unterschiede, hier wurde weitestgehend eine antithrombotische Therapie belassen. Falls eine präoperative Umstellung der Medikamente erfolgte, war der präoperative Zeitpunkt ebenfalls sehr uneinheitlich gewählt und lag in einer Zeitspanne von null bis mehr als acht Tage präoperativ (28).

Im Jahr 2014 erschien die oben genannte S3-Leitlinie mit Handlungsempfehlungen hinsichtlich des Umgangs mit gerinnungshemmenden Medikamenten in der Dermatochirurgie (Tab. 2) (27).

Tabelle 2: Relevante Empfehlungen aus der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“. KKP = Klinischer Konsenspunkt. (27).

Umstellung von VKA auf Heparin Bridging

| | | |
|------------|--|--|
| Empfehlung | Eine Umstellung der Medikation mit VKA auf Heparin (Bridging) wegen einer Operation an der Haut <i>sollte</i> nicht erfolgen. | Evidenz: + Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| ASS | | |
| Empfehlung | Bei Eingriffen an der Haut <i>soll</i> eine medizinisch notwendige Medikation mit ASS weitergeführt werden. | Evidenz: + Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| Empfehlung | Bei einer höher dosierten Einnahme (> 500 mg ASS) innerhalb der letzten 72 h präoperativ <i>sollte</i> erwogen werden, einen elektiven Eingriff an der Haut mit hohem Blutungsrisiko zu verschieben. | KKP Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

Clopidogrel

| | | |
|------------|---|--|
| Statement | In der Regel besteht eine absolute Indikation zur Fortführung einer kardiovaskulär protektiven Medikation mit Clopidogrel. | KKP Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| Empfehlung | Eine Veränderung der Medikation bei Eingriffen an der Haut <i>sollte</i> daher schon aufgrund der Grunderkrankung nicht erfolgen. | Evidenz: + Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| DOAK | | |
| Empfehlung | Die letzte Einnahme einer Medikation mit DOAK <i>sollte</i> 24 h präoperativ erfolgen. | KKP Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| Empfehlung | Die Wiederaufnahme der Medikation mit DOAK <i>sollte</i> frühestens 1 h postoperativ erfolgen. | KKP Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

Nach Erscheinen der Leitlinie wurde dieselbe Stichprobe erneut befragt (34). Diese Untersuchung ergab eine deutliche Tendenz zur leitliniennahen Handhabung der Antithrombotika, zeigte jedoch den weiterhin sehr heterogenen Umgang bei größeren Eingriffen hinsichtlich des Belassen, Absetzen oder Umstellen der Medikation. So belassen 29,9 % der niedergelassenen Dermatologen Phenprocoumon vor großen Exzisionen, 19,7 % stellen auf Heparin um und 17 % setzen die Medikation ganz aus. Ähnlich heterogen zeigte sich der Umgang mit Phenprocoumon unter Klinikärzten (34).

1.4.2 Blutungskomplikationen unter antithrombotischer Medikation in der Dermatochirurgie

Die chirurgische Versorgung von Patienten mit antithrombotischer Medikation geht oft mit der Sorge vor Blutungskomplikationen einher. Es stellt sich die Frage, ob die Einnahme von VKA, TAH oder DOAK zu einer höheren Blutungswahrscheinlichkeit während oder nach dermatochirurgischen Eingriffen führt (25). In Deutschland wird zur Antikoagulation mit VKA meist Phenprocoumon verwendet, die meisten Studien untersuchen jedoch das Blutungsrisiko unter Warfarin und Acenococoumarol (27). Da sich diese Vertreter vor allem in den Halbwertszeiten unterscheiden (Phenprocoumon 72–270 h, Warfarin 36–42 h, Acenocoumarol 8–24 h) können die Studienergebnisse nur indirekt auf Phenprocoumon übertragen werden (24).

In der prospektiven Untersuchung von Komplikationen bei dermatochirurgischen Eingriffen von Bordeaux et al. (19) war die Einnahme von Warfarin signifikant mit dem Auftreten von Blutungen assoziiert. Auch die Metaanalyse von Nast et al. (35) zeigte ein erhöhtes gepooltes Risiko unter Warfarin für milde Blutungen (RR 3,2; 95 %-KI: 1,42–7,06) und für schwere Blutungen (RR 14,81; 95 %-KI: 2,73–80,4) im Gegensatz zu Patienten ohne antikoagulative Medikation. In der prospektiven Studie von Kargi et al. (36) kam es unter Therapie mit Warfarin signifikant häufiger zu schweren postoperativen Komplikationen wie persistierenden Blutungen oder Wundinfektionen. Studien zur Untersuchung des postoperativen Blutungsrisikos bei dermatochirurgischen Eingriffen unter Phenprocoumon existieren nur wenige. Eichhorn et al. (37) beobachteten bei dermatochirurgischen Eingriffen in der Kopf-Hals-Region ein signifikant höheres Blutungsrisiko bei Patienten unter Therapie mit Phenprocoumon gegenüber Patienten ohne antikoagulative Medikation.

Unter Therapie mit ASS zeigt sich in der Literatur kein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko (19, 27, 38). Nach Nast et al. (35) beträgt das gepoolte Blutungsrisiko unter ASS bei dermatochirurgischen Eingriffen für milde Blutungen 1,1 (95 %-KI: 0,52–2,31) und für schwere Blutungen 0,9 (95 %-KI: 0,18–4,57). Während die Studie von Kramer et al. (39) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des postoperativen Blutungsrisikos zwischen einer Medikation mit Clopidogrel und keiner antithrombotischen Therapie zeigte, ergaben die Untersuchungen von Bordeaux et al. (19) und Cook-Norris et al. (40), dass das Blutungsrisiko unter Einnahme von Clopidogrel bei dermatochirurgischen Eingriffen steigt.

In der prospektiven multizentrischen DESSI-Studie von Koenen et al. (20) zeigte sich, dass unter Medikation mit einem antithrombotischen Medikament das Risiko für schwere Blutungen signifikant erhöht war. Das höchste Blutungsrisiko ergab sich in dieser Studie mit 9,3 % für Patienten, bei denen Phenprocoumon präoperativ im Rahmen des Bridgings auf niedermolekulares Heparin umgestellt wurde, gefolgt mit 2,9 % für Clopidogrel, 2,3 % für Phenprocoumon und 1,4 % für ASS (20).

Hinsichtlich des Blutungsrisikos bei dermatochirurgischen Eingriffen unter Medikation mit DOAK fehlen bis jetzt großangelegte Studien. In einer Analyse von Chang et al. (41) kam es bei 41 Eingriffen an 27 Patienten unter Dabigatran in einem Fall zu einer milden Nachblutung. Bei vier Patienten unter Rivaroxaban mit fünf Eingriffen kam es zu keinen Blutungskomplikationen. Die retrospektiven Studie von Antia et al. (42) ergab eine

Blutungsrate von 1,3 % bei Eingriffen an Patienten mit Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban. Ein Patient erlitt unter Rivaroxaban eine milde Nachblutung. In der retrospektiven Analyse von Eilers et al. (21) zeigte sich, dass Patienten unter Medikation mit DOAK eine signifikant höhere Rate an postoperativen Blutungskomplikationen aufwiesen als Patienten unter Therapie mit ASS oder Warfarin. In der Hautklinik in Ludwigshafen kam es seit der Zulassung der DOAK im Jahr 2010 zu keiner lebensbedrohlichen Blutung bei dermatochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit dieser Medikation. Dennoch können die Autoren eine geringe Zunahme des Blutungsrisikos nicht ausschließen (43).

Insgesamt ist das Risiko, eine schwere postoperative Blutung bei dermatochirurgischen Eingriffen zu erleiden, sehr gering (18, 20). Dennoch weisen einige Studien auf ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern hin (19, 20, 36, 37).

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der Häufigkeit postoperativer Blutungen nach dermatochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation an der Hautklinik Rostock. Es soll untersucht werden, unter welchen Antithrombotika postoperative Blutungen gehäuft auftreten und wie eine präoperative Pausierung oder Umstellung dieser Therapie einen Einfluss auf die Häufigkeit von Nachblutungen hat. Weiterhin sollen zusätzliche Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit herausgearbeitet werden. Daraus soll ein klinikinterner Standard zum perioperativen Umgang mit Antithrombotika abgeleitet werden.

Dazu werden Patienten, die sich einem operativen Eingriff in der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock unterzogen haben und in stationärer Behandlung waren, nach Aktenlage ausgewertet.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Untersuchungskollektiv dieser Querschnittstudie umfasst 484 volljährige Patienten, die in der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2017 operiert wurden. Bei den Operationen handelte es sich um dermatochirurgische Eingriffe zur Entfernung benignen und malignen Hautveränderungen. Die Eingriffe erfolgten in Lokalanästhesie und in einem stationären Rahmen. Ambulante Operationen, Operationen in Allgemeinanästhesie und einfache Probeexzisionen gingen nicht in die Analyse ein. Die Patienten, die diese Kriterien (stationärer Aufenthalt, Operation in Lokalanästhesie) erfüllten, wurden anhand des geführten OP-Buches der Station gelistet. Anschließend wurden die Daten retrospektiv aus den Patientenakten erhoben.

3.2 Erhobene Daten

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Ethikantrag zum Forschungsprojekt an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Rostock gestellt und bewilligt (siehe Anhang). Die Datenerhebung erfolgte anschließend retrospektiv aus den Patientenakten. Dafür wurden Aufnahmebögen, Arztbriefe, Hausmedikationslisten, OP-Berichte, Patientenkurven und Pflegeprotokolle gesichtet. Folgende Parameter in Tabelle 3 wurden erfasst, kategorisiert und anonymisiert (Alter, Geschlecht).

Tabelle 3: Erhobene Daten.

| Bezeichnung | Kategorien |
|----------------------------------|--|
| Geschlecht | männlich/weiblich |
| Alter zum OP-Zeitpunkt | |
| OP-Diagnose | Basalzellkarzinom (<i>einschließlich aller histologischen Subtypen</i>)/Plattenepithelkarzinom (<i>einschließlich aktinische Keratose, Morbus Bowen, Bowen-Karzinom</i>)/malignes Melanom (<i>einschließlich Lentigo maligna und aller histologischen Subtypen</i>)/Sonstiges (<i>Zusammenfassung aller Diagnosen, die selten in diesem Zeitraum operiert wurden, z.B. Hämangiom, Phimose u. a.</i>) |
| Lokalisation der Hautveränderung | Kopf/Stamm/Extremitäten/äußeres Genitale |

| | |
|---|---|
| Art der chirurgischen Intervention | kleine Totalexzision (<i>Wundfläche < 4 cm²</i>)/große Totalexzision (<i>Wundfläche ≥ 4 cm²</i>)/CO ₂ -Laser/ Zirkumzision |
| zeitliches operatives Vorgehen | einzeitig/mehrzeitig |
| Art des Defektverschlusses | primärer Wundverschluss oder Heilung per secundam/Nahlappenplastik (<i>Dehnungs-, Ver- schiebe-, Rotations-, Transpositionsplastik</i>)/Haut- transplantation (<i>Spalt-, Vollhauttransplantat</i>) |
| Lokalanästhesie | mit Adrenalinzusatz/ohne Adrenalinzusatz |
| Auftreten und Anzahl postoperati- ver Blutungen | leicht (<i>Verbandwechsel ausreichend</i>)/ schwer (<i>ärztliche Handlung zur Blutstillung war nötig</i>)/vor dem endgültigen Wundverschluss/nach dem endgültigen Wundverschluss |
| Anzahl und Wirkstoff der anti- thrombotischen Medikamente in der Hausmedikation | TAH/VKA/Faktor-Xa-Hemmer/ Direkte Thrombininhibitoren/NMH |
| präoperatives Management der anti- thrombotischen Medikation | pausiert/nicht pausiert/pausiert seit unbekanntem Zeitpunkt/Umstellung auf ein NMH (<i>Bridging</i>) |

Die Festlegung der präoperativen medikamentösen Pause (Tab. 4) erfolgte in Anlehnung an das Merkblatt der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Rostock „Antikoagulation bei OP-Patienten“ (siehe Anhang).

Tabelle 4: Präoperative Pause der antithrombotischen Medikamente.

| Medikament | pausiert | nicht pausiert |
|------------|--------------|----------------------------------|
| TAH | ≥ 7 Tage | < 7 Tage bzw. nicht pausiert |
| VKA | ≥ 7 Tage | < 7 Tage bzw. nicht pausiert |
| DOAK | ≥ 24 Stunden | < 24 Stunden bzw. nicht pausiert |
| NMH | ≥ 12 Stunden | < 12 Stunden bzw. nicht pausiert |

Einige Patienten wurden mehrfach in diesem Zeitraum von zwei Jahren operiert, sodass bei mehreren Operationen pro Patient eine zufällige Auswahl der Operation erfolgte. Da die maximale Anzahl pro Patient sechs Operationen betrug, wurde für die zufällige

Auswahl ein Würfel gewählt. Das Würfeln erfolgte über die Website <https://online-wuerfel.de> mit den Einstellungen Anzahl der Würfel = 1 und Anzahl der Seiten = sechsseitig. Folgendes Prinzip wurde angewandt:

- Die erste gewürfelte Zahl entscheidet über die Operation.

Beispiel: Sechs Operationen pro Patient. Der Würfel zeigt die Zahl 4. Die vierte Operation des Patienten wird ausgewählt.

- Übersteigt die gewürfelte Zahl die OP-Anzahl, so wird so lange gewürfelt, bis eine Zahl erscheint, die verwendet werden kann.

Beispiel: Zwei Operationen pro Patient. Es wird so lange gewürfelt, bis die Zahl 1 oder 2 erscheint. Auswahl der ersten oder zweiten Operation des Patienten.

3.3 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2010 tabellarisch erfasst und danach in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 überführt und statistisch ausgewertet. Die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel 2019.

Zunächst erfolgte eine ausführliche deskriptive Datenanalyse. Die Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Bei metrischen Daten erfolgte zusätzlich die Berechnung des arithmetischen Mittels sowie der Standardabweichung. Balkendiagramme sowie Histogramme und Boxplots wurden zur graphischen Veranschaulichung erstellt.

Zur Prüfung der Unabhängigkeit der qualitativen Merkmale bzw. zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt, so wurde exakt mit dem Exakten Test nach Fisher getestet.

Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Wenn diese nicht angenommen werden konnte, wurden anschließend Tests für nicht-parametrische Daten angewendet. Zunächst wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests für k-unverbundene Stichproben auf Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen geprüft. Bei einem Ergebnis $p < 0,05$ erfolgte die Post-hoc-Analyse mit jeweils paarweisem Vergleich aller Gruppen gegeneinander per Mann-Whitney-U-Test. Da es sich um multiples Testen handelte, musste das Signifikanzniveau mittels der Bonferroni-Korrektur

(p^* = alpha-Fehler/Anzahl der Gruppenvergleiche) an die jeweilige Gruppenstärke angepasst werden.

Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ als signifikant angenommen. Zur Einschätzung der praktischen Bedeutsamkeit wurde die Effektstärke d von Cohen (1988) herangezogen, die auch geeignet ist, um Mittelwertunterschiede zweier verschieden großer Gruppen zu interpretieren (Tab. 5).

Tabelle 5: Interpretation der Effektstärke.

| d | Interpretation nach Cohen (1988) |
|-----------------|----------------------------------|
| 0–0,1 | kein Effekt |
| 0,2–0,4 | kleiner Effekt |
| 0,5–0,7 | mittlerer Effekt |
| 0,8– $\geq 1,0$ | großer Effekt |

Um die Abhängigkeit der dichotomen Variable „Nachblutung ja/nein“ von anderen unabhängigen Variablen zu untersuchen, wurde die binär logistische Regression angewendet. Dafür wurde zunächst jede Kontrollvariable im univariaten Modell getestet. Zeigte sich hier ein p -Wert $< 0,2$, so wurde die Variable in das Gesamtmodell eingeschlossen. Aussagen über die Güte des Modells wurden mit Hilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests getroffen. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte über die Signifikanz der Wald-Statistik und die Effektgröße $\text{Exp}(B)$. Auch hier wurde ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Patienten, Geschlecht, Alter

Es wurden insgesamt Daten von 484 Patienten erfasst, die in dem Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2017 in der Hautklinik Rostock operiert wurden. Davon waren 262 Patienten (54,1 %) männlich und 222 Patienten (45,9 %) weiblich. Im Durchschnitt waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation 75,1 Jahre ($\pm 10,93$ Jahre, Median 77 Jahre) alt.

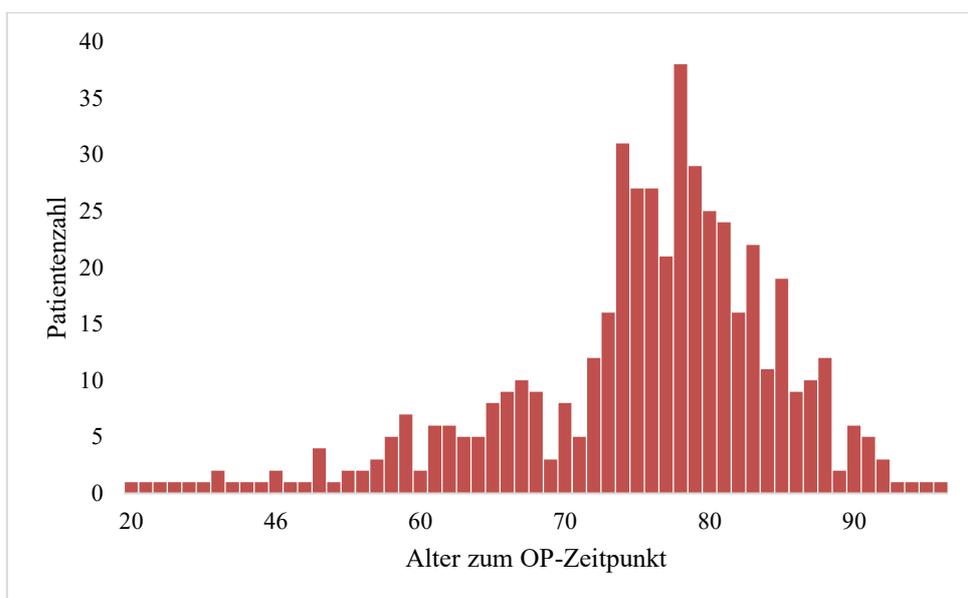


Abbildung 1: Altersverteilung – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 20 Jahre und die älteste Patientin 98 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 74,8 Jahre ($\pm 10,7$ Jahre, Median 77 Jahre), das der weiblichen Patienten 75,3 Jahre ($\pm 11,2$ Jahre, Median 77 Jahre).

4.1.2 Alter und Medikation

Von den 484 Patienten nahmen 243 Patienten (50,2 %) kein antithrombotisches Medikament ein, 231 Patienten (47,7 %) hatten genau ein antithrombotisches Medikament und 10 Patienten (2,1 %) eine Kombination aus zwei Antithrombotika in ihrer Hausmedikation.

Die Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation waren durchschnittlich 71,2 Jahre ($\pm 12,6$ Jahre, Median 74 Jahre) alt, die Patienten mit einem Antithrombotikum in der Hausmedikation durchschnittlich 79,1 Jahre ($\pm 7,0$ Jahre, Median 79 Jahre). Dieser Unterschied ist im U-Test nach Mann und Whitney statistisch signifikant ($U(243, 231) = 7,94; p < 0,001$). Die Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation waren im Durchschnitt 77,3 Jahre ($\pm 5,8$ Jahre, Median 77 Jahre) alt (Abb. 2).

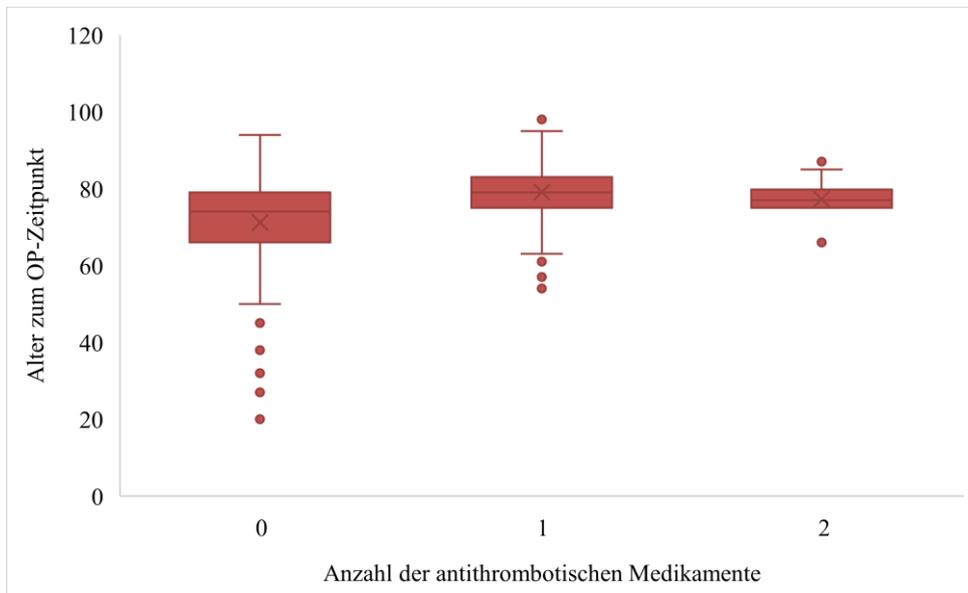


Abbildung 2: Altersstruktur der Patientengruppen – Darstellung nach Anzahl der Antithrombotika in der Hausmedikation.

4.2 Operatives Vorgehen

4.2.1 Diagnose und Lokalisation der Hautveränderung

Die Gruppenzuordnung der Diagnosen erfolgte nach Hauttumoren (Abb. 3). Die Kategorien der Hauttumoren beinhalten sowohl das jeweilige Karzinom mit dessen histologischen Subtypen als auch deren Präkanzerosen und Carcinoma in situ. Unter „Sonstiges“ wurden alle Diagnosen zusammengefasst, die selten in dem Studienzeitraum operiert wurden (z. B. Hämangiom, Phimose u. a.).

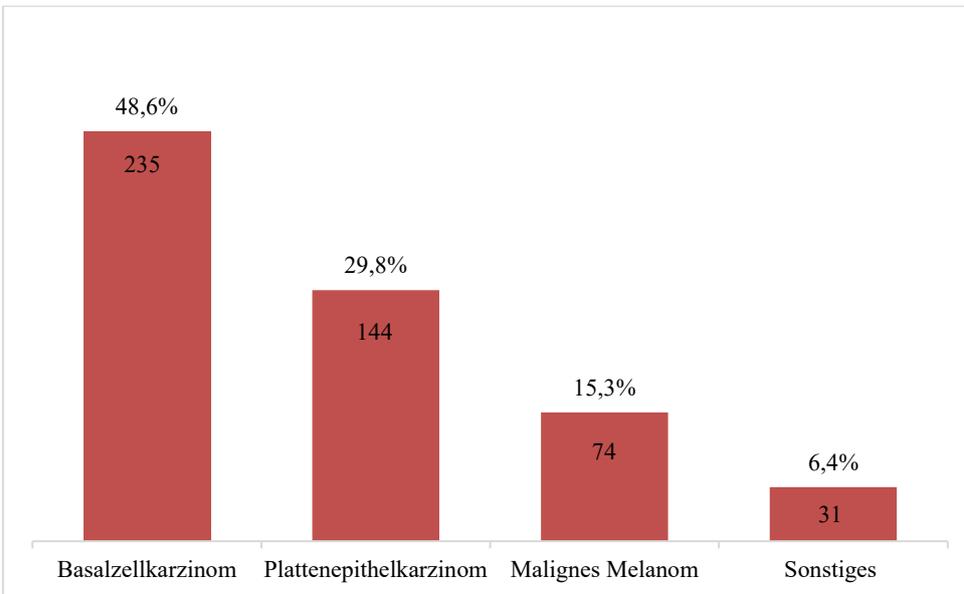


Abbildung 3: Diagnose – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl je Diagnose.

335 Patienten (69,2 %) wurden am Kopf und 70 Patienten (14,5 %) am Stamm operiert. Bei 74 Patienten (15,3 %) erfolgte die Operation an einer Extremität und bei den restlichen fünf Patienten (1,0 %) am äußeren Genitale. Es wurde eine weitere Untergliederung der Körperregion „Kopf“ in Kapillitium, Stirn, Schläfe, Lider und Augenbrauen, Wange, Nase, Lippen und periorale Region, Kinn, Ohr, Hals und Nacken vorgenommen. Die dazugehörigen Häufigkeiten sind Abbildung 4 zu entnehmen.

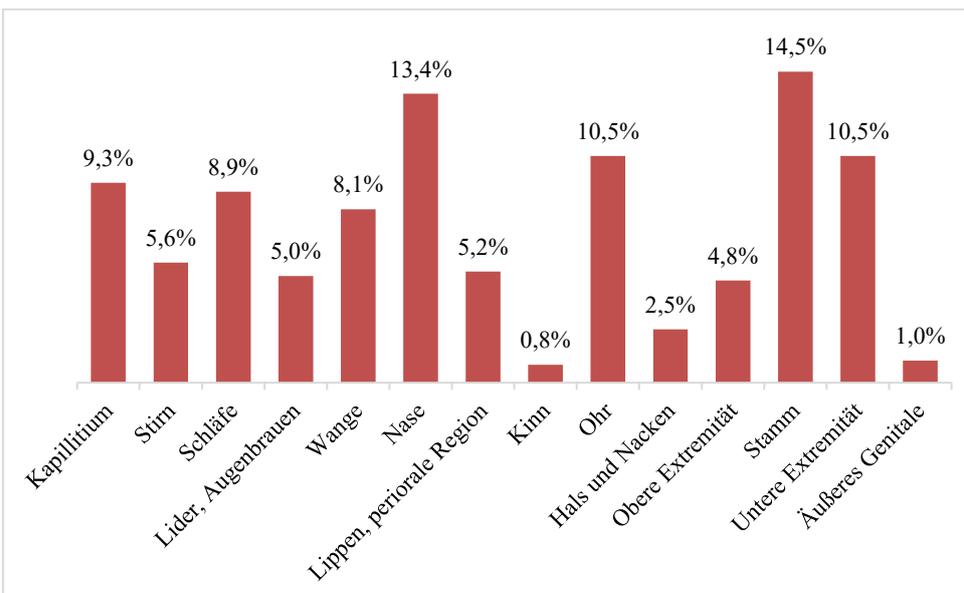


Abbildung 4: Lokalisation – Darstellung der relativen Patientenzahl je Lokalisation der operierten Hautveränderung.

4.2.2 Operativer Eingriff, Lokalanästhesie und Defektverschluss

Bei 279 Patienten (57,6 %) wurde die Hautveränderung durch eine große Totalexzision (Wundfläche $\geq 4 \text{ cm}^2$) entfernt. Bei 188 Patienten (38,8 %) war das zu exzidierende Areal kleiner als 4 cm^2 und es wurde eine kleine Totalexzision durchgeführt. Mit Hilfe eines CO_2 -Lasers wurde bei 14 Patienten (2,9 %) die Hautveränderungen entfernt. Drei Patienten (0,6 %) erhielten eine Zirkumzision. Diese Operationen erfolgten in einem unterschiedlichen zeitlichen Rahmen. 158 Patienten (32,6 %) wurden einzzeitig operiert. Bei 307 Patienten (63,4 %) erfolgte die Operation zweizeitig, es wurden zwei chirurgische Zyklen bis zur Tumorfreiheit benötigt, und 19 Patienten (3,9 %) wurden drei- oder mehrzeitig operiert. Bei 416 Patienten (86,0 %) wurde ein Lokalanästhetikum mit Adrenalinzusatz verwendet, die restlichen 68 Patienten (14,0 %) wurden mit einem Lokalanästhetikum ohne Adrenalinzusatz operiert. Mittels einer Nahlappenplastik (Dehnungs-, Verschiebe-, Rotations-, Transpositions-lappenplastik) wurde bei 370 Patienten (76,4 %) die Wunde verschlossen. Am zweithäufigsten erfolgte bei 55 Patienten (11,4 %) der Defektverschluss mittels Vollhauttransplantat. Bei 54 Patienten (11,2 %) kam der primäre Wundverschluss mittels Einzelknopfnah oder die Heilung per secundam zum Einsatz. Fünf Patienten (1 %) erhielten zur Defektdeckung ein Spalthauttransplantat (Abb. 5).

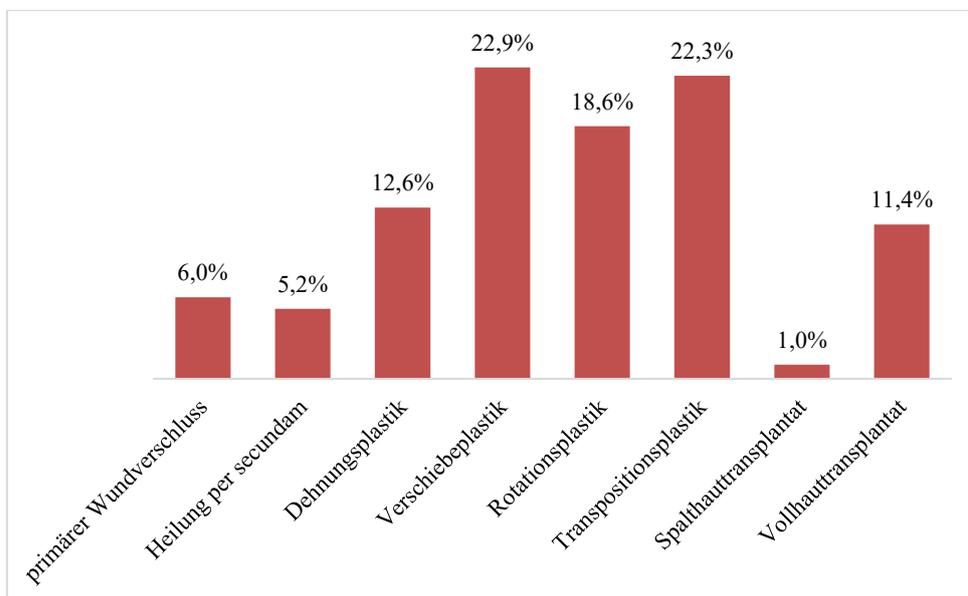


Abbildung 5: Wundverschluss – Darstellung der relativen Patientenzahl je Wundverschluss.

4.3 Antithrombotische Medikation

4.3.1 Patienten mit einem Antithrombotikum

Insgesamt hatten 231 Patienten genau ein Antithrombotikum zum Zeitpunkt der Operation in ihrer Hausmedikation. Davon nahmen 154 Patienten (66,7 %) die TAH Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel ein. 32 Patienten (13,9 %) hatten den VKA Phenprocoumon in ihrer Hausmedikation. Weitere 34 Patienten (14,7 %) nahmen die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban ein. Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran war bei neun Patienten (3,9 %) in der Hausmedikation und die niedermolekularen Heparine Tinzaparin und Enoxaparin bei den restlichen zwei Patienten (0,9 %) enthalten.

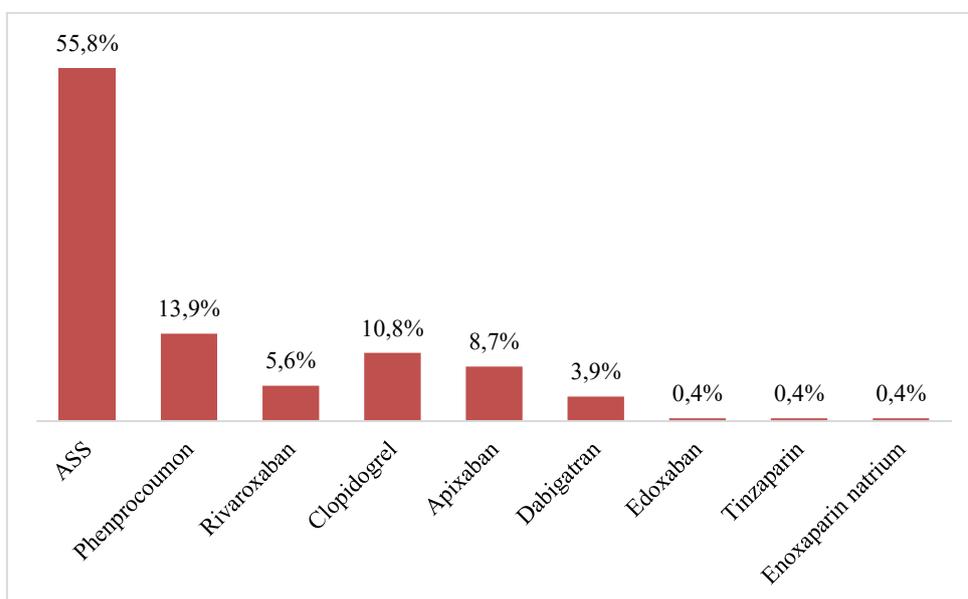


Abbildung 6: Patienten mit einem Antithrombotikum – Darstellung der relativen Patientenzahl je Medikament.

Der präoperative Umgang mit den Medikamenten stellte sich sehr heterogen dar (Abb. 7). So wurde beispielsweise der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon bei einigen Patienten erst am OP-Tag selbst pausiert, bei anderen Patienten schon 20 Tage zuvor.

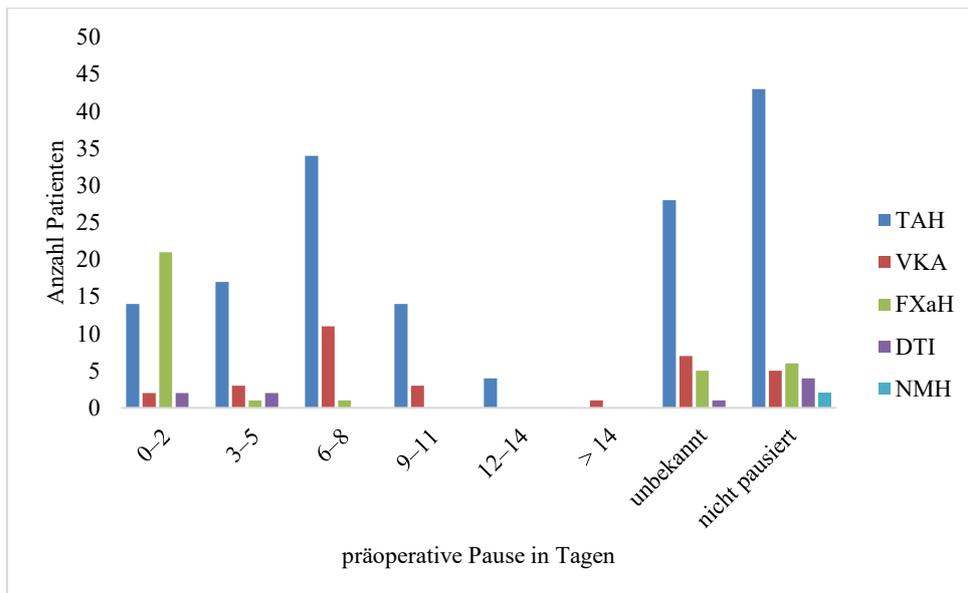


Abbildung 7: Präoperatives medikamentöses Management – Darstellung des Zeitraums, den die einzelnen Medikamente präoperativ pausiert wurden. *0 Tage = Medikament wurde am Tag der Operation abgesetzt. TAH: Thrombozytenaggregationshemmer, VKA: Vitamin-K-Antagonisten, FXaH: Faktor-Xa-Hemmer, DTI = Direkte Thrombininhibitoren, NMH: Niedermolekulare Heparine.

Insgesamt haben 171 (74 %) der 231 Patienten das Medikament präoperativ pausiert. Für eine bessere Übersicht und Interpretation wurden die Zeiträume zusammengefasst (Tab. 6 und 7).

Tabelle 6: Präoperatives Management von Thrombozytenaggregationshemmern und Vitamin-K-Antagonisten – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen.

| | TAH | VKA |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| nicht pausiert oder < 7 d pausiert | 79 (51,3 %) | 15 (46,9 %) |
| ≥ 7 d pausiert | 47 (30,5 %) | 10 (31,3 %) |
| pausiert seit unbekanntem Zeitpunkt | 28 (18,2 %) | 7 (21,9 %) |

Tabelle 7: Präoperatives Management von Faktor-Xa-Hemmern und direkten Thrombininhibitoren – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen.

| | F.-Xa-Hemmer | DTI |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| nicht pausiert oder < 24 h pausiert | 14 (41,2 %) | 4 (44,4 %) |
| ≥ 24 h pausiert | 15 (44,1 %) | 4 (44,4 %) |
| pausiert seit unbekanntem Zeitpunkt | 5 (14,7 %) | 1 (11,1 %) |

Beide Patienten mit niedermolekularem Heparin haben das Medikament vor der Operation nicht pausiert.

Insgesamt wurde bei 33 Patienten das Medikament präoperativ auf ein subkutan appliziertes Heparin umgestellt. Davon hatten zehn Patienten einen TAH, 20 Patienten Phenprocoumon, zwei Patienten einen Faktor-Xa-Hemmer und ein Patient Dabigatran als ursprüngliche Medikation. Am häufigsten wurden auf das niedermolekulare Heparin Enoxaparin natrium (16/33), gefolgt von Tinzaparin (9/33), Certoparin (6/33) und Dalteparin (2/33) umgestellt.

4.3.2 Patienten mit zwei Antithrombotika

Zehn Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation zwei Antithrombotika in der Hausmedikation. Die Kombinationen der Wirkstoffe sind Abbildung 8 zu entnehmen. Der präoperative Umgang mit diesen Medikamenten ist in Tabelle 8 dargestellt.

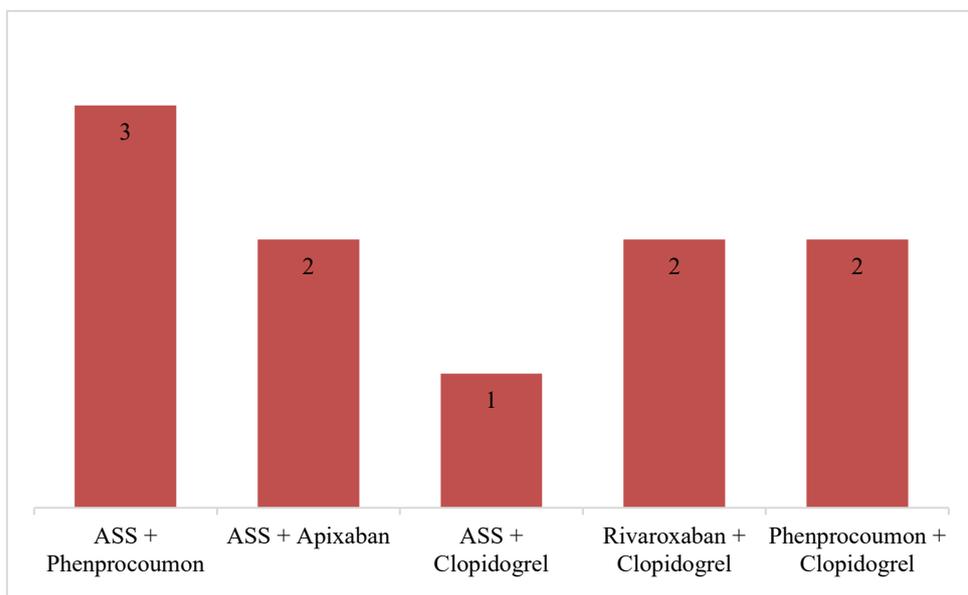


Abbildung 8: Patienten mit zwei Antithrombotika – Darstellung der Patientenzahl je Wirkstoffkombination.

Tabelle 8: Präoperatives Management bei doppelter antithrombotischer Medikation – Darstellung des medikamentösen Umgangs bei den 10 Patienten mit zwei Antithrombotika.

| Medikament 1 | präoperativ | Medikament 2 | präoperativ |
|---------------|----------------|---------------|----------------|
| ASS | nicht pausiert | Phenprocoumon | Bridging |
| ASS | pausiert | Phenprocoumon | pausiert |
| ASS | pausiert | Phenprocoumon | nicht pausiert |
| ASS | pausiert | Apixaban | pausiert |
| ASS | pausiert | Apixaban | nicht pausiert |
| ASS | pausiert | Clopidogrel | nicht pausiert |
| Rivaroxaban | pausiert | Clopidogrel | pausiert |
| Rivaroxaban | nicht pausiert | Clopidogrel | nicht pausiert |
| Phenprocoumon | Bridging | Clopidogrel | nicht pausiert |
| Phenprocoumon | Bridging | Clopidogrel | pausiert |

Bei drei Patienten mit Phenprocoumon wurde dieses präoperativ auf Enoxaparin natrium umgestellt.

4.4 Postoperative Blutungen

Im folgenden Abschnitt soll untersucht werden, wie sich die Anzahl der Antithrombotika, die einzelnen Medikamente sowie deren präoperatives Pausieren auf das Auftreten von Nachblutungen auswirken. Dafür wurden zunächst zum Vergleich der Häufigkeiten der Chi-Quadrat-Test bzw. der Exakte Test nach Fisher angewendet. Anschließend wurde auf Mittelwertunterschiede zwischen den Vergleichsgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test geprüft. Zeigte dieser ein signifikantes Ergebnis, so wurden die Gruppen jeweils paarweise per Mann-Whitney-U-Test gegeneinander getestet und das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Korrektur an die jeweilige Gruppenstärke angepasst. Als Maß für den standardisierten Mittelwertunterschied zweier Gruppen wurde die Effektstärke d von Cohen herangezogen.

4.4.1 Blutungen nach Anzahl der Antithrombotika

Von den insgesamt 484 Patienten haben 101 Patienten mindestens ein postoperatives Blutungsereignis erlitten. Somit beträgt die Nachblutungswahrscheinlichkeit in der gesamten Stichprobe 20,9 % (95 %-Konfidenzintervall: 17,5–24,7 %).

Wird das Auftreten postoperativer Blutungen anhand der Anzahl der Antithrombotika betrachtet, so ergibt sich Folgendes: In der Patientengruppe ohne gerinnungshemmende Medikation beträgt die Nachblutungswahrscheinlichkeit 16,5 % (95 %-KI: 12,4–21,5 %), in der Patientengruppe mit einem Antithrombotikum 23,8 % (95 %-KI: 18,9–29,6 %) und in der Patientengruppe mit doppelter gerinnungshemmender Medikation 60,0 % (95 %-KI: 38,6–75,9 %), siehe Abbildung 9.

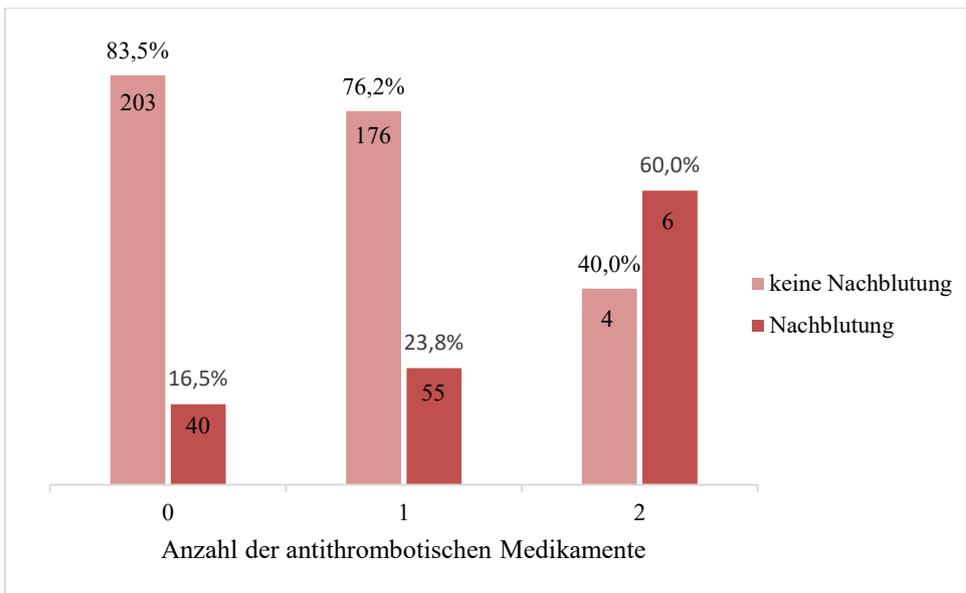


Abbildung 9: Postoperative Blutungen – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit Nachblutung nach Anzahl der antithrombotischen Medikamente in der Hausmedikation.

Der Unterschied in der Häufigkeit der Nachblutungen zwischen der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation und der Patientengruppe mit einem antithrombotischen Medikament stellte sich im Pearson-Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant dar (χ^2 (1, $N = 474$) = 3,99; $p = 0,046$). Der Exakte Test nach Fisher zeigte zwischen der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation und der Patientengruppe mit doppelter antithrombotischer Medikation einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Nachblutungen (χ^2 (1, $N = 253$) = 12,34; $p = 0,003$).

Im Vergleich zu Patienten ohne Medikation war die Chance einer Nachblutung (NB) unter einfacher antithrombotischer Medikation 1,6-mal (95 %-KI: 1,01–2,50) und unter doppelter antithrombotischer Medikation 7,6-mal (95 %-KI: 2,05–28,31) so groß.

Einige Patienten haben während ihres stationären Aufenthaltes mehrere NB erlitten. Diese wurden in leichte (ein Verbandswechsel war ausreichend) und in schwere NB (eine ärztliche Handlung zwecks Blutstillung war notwendig) eingeteilt. Unter allen Patienten traten 144 NB auf, davon waren 26,4 % (38/144) schwer und 73,6 % (106/144) leicht. Patienten ohne antithrombotische Medikation haben insgesamt 49 NB erlitten, wovon 41 NB als leicht und acht NB als schwer eingestuft wurden. Es traten insgesamt 84 NB unter den Patienten mit einem Antithrombotikum und 11 NB bei Patienten mit doppelter gerinnungshemmender Medikation auf (Tab. 9).

Tabelle 9: Schweregrad der postoperativen Blutungen – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT).

| | kein AT | ein AT | zwei AT |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Patienten | 243 | 231 | 10 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) | 84 (100 %) | 11 (100 %) |
| | $\bar{x} = 0,20$ | $\bar{x} = 0,36$ | $\bar{x} = 1,1$ |
| <i>davon leichte NB</i> | 41 (83,7 %) | 59 (70,2 %) | 6 (54,5 %) |
| | $\bar{x} = 0,17$ | $\bar{x} = 0,26$ | $\bar{x} = 0,60$ |
| <i>davon schwere NB</i> | 8 (16,3 %) | 25 (29,8 %) | 5 (45,5 %) |
| | $\bar{x} = 0,03$ | $\bar{x} = 0,11$ | $\bar{x} = 0,50$ |

Die Gruppen wurden paarweise mittels U-Test nach Mann und Whitney und Adjustierung des p -Wertes mit der Bonferroni-Methode gegeneinander getestet. Hier zeigte sich zwischen den Gruppen „kein AT“ und „zwei AT“ ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der schweren NB ($U(243,10) = 4,15$; $p = 0,001$; $d = 1,97$). Patienten mit doppelter gerinnungshemmender Medikation haben signifikant mehr schwere NB erlitten als Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation. Mit $d = 1,97$ entspricht dies einem großen Effekt. Die übrigen Gruppenvergleiche erbrachten keine signifikanten Unterschiede.

Weiterhin wurde erfasst, ob die Blutungen vor oder nach dem endgültigen Wundverschluss auftraten (Tab. 10).

Tabelle 10: Zeitliches Auftreten der postoperativen Blutungen – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT) und dem Auftreten in Bezug auf den endgültigen Wundverschluss (WV).

| | kein AT | ein AT | zwei AT |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Patienten | 243 | 231 | 10 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) | 84 (100 %) | 11 (100 %) |
| | $\bar{x} = 0,20$ | $\bar{x} = 0,36$ | $\bar{x} = 1,1$ |
| <i>davon vor dem endgültigem WV</i> | 40 (81,6 %) | 40 (47,6 %) | 3 (27,3 %) |
| | $\bar{x} = 0,16$ | $\bar{x} = 0,17$ | $\bar{x} = 0,30$ |
| <i>davon nach dem endgültigem WV</i> | 9 (18,4 %) | 44 (52,4 %) | 8 (72,7 %) |
| | $\bar{x} = 0,04$ | $\bar{x} = 0,19$ | $\bar{x} = 0,80$ |

Bei Patienten mit antithrombotischer Medikation trat der überwiegende Anteil der NB erst nach dem endgültigen Wundverschluss auf. Im Vergleich zu den Patienten ohne antithrombotische Medikation ist dieser Unterschied sowohl in der Patientengruppe mit einem Antithrombotikum ($U(243,231) = 3,61; p < 0,001; d = 0,36$) als auch in der Patientengruppe mit doppelter antithrombotischer Medikation signifikant ($U(243,10) = 5,24; p < 0,001; d = 2,68$). Ebenso traten bei Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation signifikant mehr NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf, als bei Patienten mit einem Antithrombotikum ($U(231,10) = 2,62; p = 0,009; d = 1,01$).

4.4.2 Blutungen nach Wirkstoffen der Antithrombotika

Thrombozytenaggregationshemmer

Von den 154 Patienten mit den TAH ASS und Clopidogrel erlitten 22 Patienten (14,3 %) mindestens ein postoperatives Blutungsereignis (Abb. 10). Damit existiert im Vergleich zu den Patienten ohne antithrombotische Medikation kein signifikanter Unterschied ($\chi^2(1, N = 397) = 0,34; p = 0,561$).

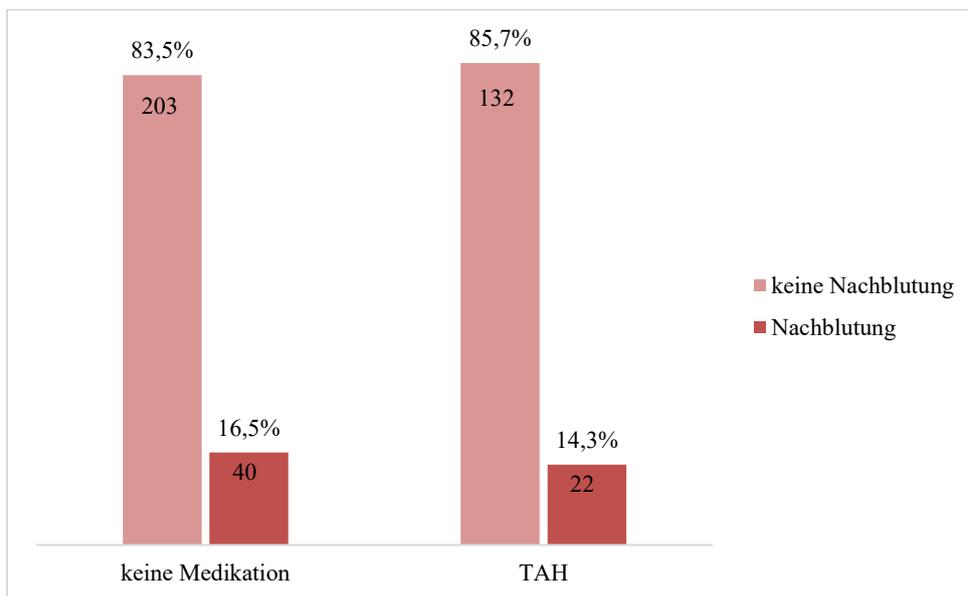


Abbildung 10: Postoperative Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit und ohne Nachblutung.

Insgesamt traten unter den 154 Patienten 26 NB auf. Die Anzahl der leichten und schweren NB sowie die Verteilung der NB vor und nach dem endgültigen Wundverschluss ist in Tabelle 11 dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des

Schweregrads und des zeitlichen Auftretens der NB stellen sich im U-Test nach Mann und Whitney nicht signifikant dar.

Tabelle 11: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT) und dem Auftreten in Bezug auf den endgültigen Wundverschluss (WV).

| | kein AT | ein AT (TAH) |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Patienten | 243 | 154 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) $\bar{x} = 0,20$ | 26 (100 %) $\bar{x} = 0,17$ |
| <i>davon leichte NB</i> | 41 (83,7 %) $\bar{x} = 0,17$ | 19 (73,1 %) $\bar{x} = 0,12$ |
| <i>davon schwere NB</i> | 8 (16,3 %) $\bar{x} = 0,03$ | 7 (26,9 %) $\bar{x} = 0,05$ |
| <i>davon vor dem endgültigen WV</i> | 40 (81,6 %) $\bar{x} = 0,16$ | 11 (42,3 %) $\bar{x} = 0,07$ |
| <i>davon nach dem endgültigen WV</i> | 9 (18,4 %) $\bar{x} = 0,04$ | 15 (57,7 %) $\bar{x} = 0,10$ |

Weiterhin wurde betrachtet, ob das Medikament mindestens sieben Tage vor der Operation pausiert wurde und ob dies einen Einfluss auf das Auftreten von NB zeigt. 28 Patienten gingen aufgrund fehlender Angaben zu dem Zeitraum der präoperativen Pause nicht in diese Analyse ein (Tab. 12).

Tabelle 12: Präoperatives Management von Thrombozytenaggregationshemmern – Darstellung der Patientenzahl mit und ohne Nachblutung (NB) nach Dauer der präoperativen medikamentösen Pause. Fehlende Daten = 28.

| | NB | keine NB | Summe |
|------------------------------|----|----------|-------|
| nicht oder < 7 Tage pausiert | 10 | 69 | 79 |
| ≥ 7 Tage pausiert | 7 | 40 | 47 |
| Summe | 17 | 109 | 126 |

Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem präoperativen Pausieren der TAH und dem Auftreten von NB ($\chi^2(1, N = 126) = 0,35; p > 0,05$).

Vitamin-K-Antagonisten

Den VKA Phenprocoumon hatten 32 Patienten in der Hausmedikation. Davon haben 14 Patienten (44 %) mindestens eine postoperative Blutung erlitten (Abb. 11). Im Vergleich zu den Patienten ohne Medikation ist dieser Unterschied signifikant ($\chi^2(1, N = 275) = 13,34; p < 0,001$). Die Chance einer NB ist unter Einnahme von Phenprocoumon um den Faktor 3,9 (95 %-KI: 1,82–8,58) erhöht.

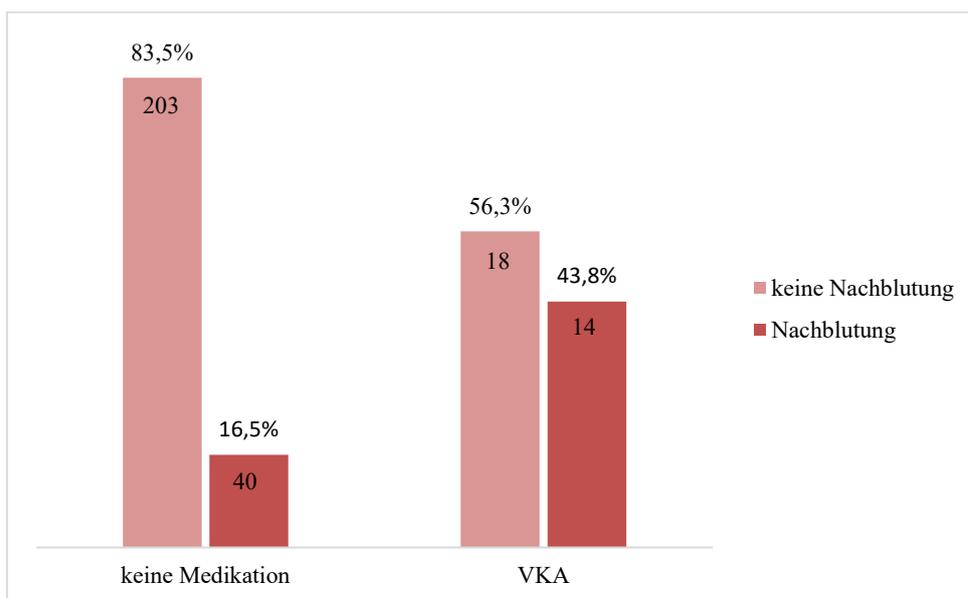


Abbildung 11: Postoperative Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit und ohne Nachblutung.

Unter den 32 Patienten traten insgesamt 19 NB auf, wovon 12 NB als leicht und sieben NB als schwer eingestuft wurden. 11 NB traten vor und acht NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf (Tab. 13). Die beiden Gruppen unterscheiden sich in ihren Mittelwerten im U-Test nach Mann und Whitney und nach Adjustierung des p -Wertes mittels der Bonferroni-Methode signifikant voneinander. Patienten mit Phenprocoumon haben signifikant mehr schwere NB ($U(243, 32) = 3,76; p = 0,001; d = 0,804$) und mehr NB nach dem endgültigen Wundverschluss ($U(243, 32) = 3,57; p = 0,001; d = 0,804$) erlitten, als Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation. Beide Effektstärken sprechen nach Cohen für einen großen Effekt.

Tabelle 13: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT) und dem Auftreten in Bezug auf den endgültigen Wundverschluss (WV).

| | kein AT | ein AT (VKA) |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Patienten | 243 | 32 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) $\bar{x} = 0,20$ | 19 (100 %) $\bar{x} = 0,59$ |
| <i>davon leichte NB</i> | 41 (83,7 %) $\bar{x} = 0,17$ | 12 (63,2 %) $\bar{x} = 0,39$ |
| <i>davon schwere NB</i> | 8 (16,3 %) $\bar{x} = 0,03$ | 7 (36,8 %) $\bar{x} = 0,22$ |
| <i>davon vor dem endgültigen WV</i> | 40 (81,6 %) $\bar{x} = 0,16$ | 11 (57,9 %) $\bar{x} = 0,34$ |
| <i>davon nach dem endgültigen WV</i> | 9 (18,4 %) $\bar{x} = 0,04$ | 8 (42,1 %) $\bar{x} = 0,25$ |

Auch im Vergleich zu Patienten mit TAH haben Patienten mit VKA eine um den Faktor 4,7 erhöhte Chance eine NB zu erleiden (95 %-KI: 2,03–10,72; $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von NB im Vergleich zu den restlichen Wirkstoffgruppen lassen sich in dieser Stichprobe nicht nachweisen.

In dieser Gruppe wurde ebenso betrachtet, ob das Auftreten der NB abhängig von der präoperativen Pausierung des Medikaments ist (Tab. 14). Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 (1, N = 25) = 1,73; p > 0,05$). Sieben Patienten gingen aufgrund fehlender Angaben zu dem Zeitraum der Pause nicht in diese Analyse ein.

Tabelle 14: Präoperatives Management von Vitamin-K-Antagonisten – Darstellung der Patientenanzahl mit und ohne Nachblutung (NB) nach Dauer der präoperativen medikamentösen Pause. Fehlende Daten = 7.

| | NB | keine NB | Summe |
|------------------------------|----|----------|-------|
| nicht oder < 7 Tage pausiert | 5 | 10 | 15 |
| ≥ 7 Tage pausiert | 6 | 4 | 10 |
| Summe | 11 | 14 | 25 |

Bei 20 (62,5 %) der 32 Patienten wurde die Medikation mit Phenprocoumon präoperativ auf ein subkutan appliziertes NMH umgestellt (sogenanntes Bridging). Von diesen Patienten erlitten 50 % (10/20) eine NB. Von den 12 Patienten, deren Medikation mit

Phenprocoumon nicht auf Heparin umgestellt wurde, erlitten vier Patienten (33,3 %) eine NB. Dieser Unterschied ist im Exakten Test nach Fisher nicht signifikant ($p = 0,471$).

Faktor-Xa-Hemmer

Insgesamt hatten 34 Patienten die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban zum Zeitpunkt der Operation in ihrer Hausmedikation. Davon haben 16 Patienten (47 %) nachgeblutet (Abb. 12).

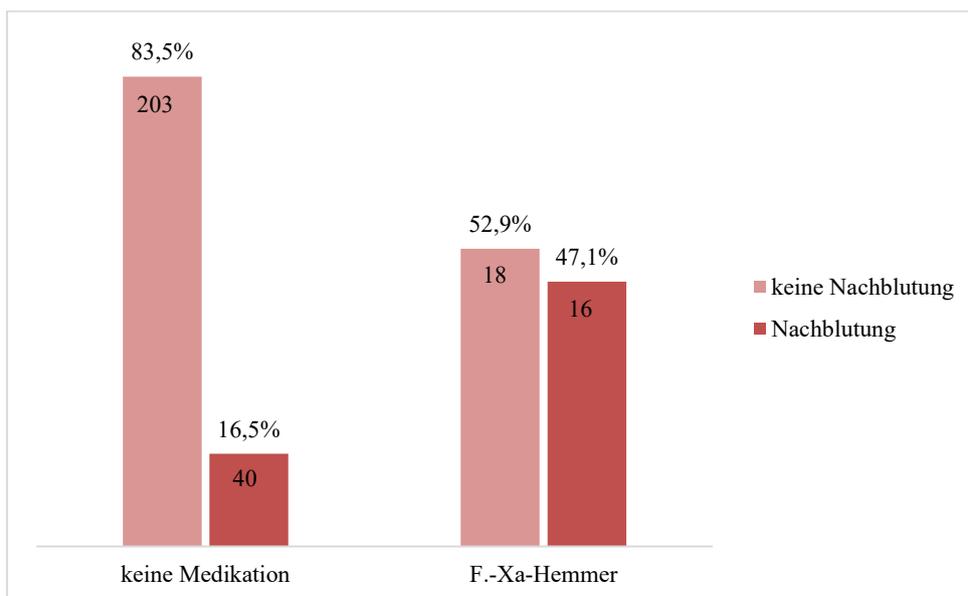


Abbildung 12: Postoperative Blutungen unter F.-Xa-Hemmern – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit und ohne Nachblutung.

Dieser Unterschied ist signifikant ($\chi^2 (1, N = 277) = 17,31; p < 0,001$). Die Chance einer NB ist unter Medikation mit Faktor-Xa-Hemmern im Vergleich zu Patienten ohne anti-thrombotische Medikation um den Faktor 4,5 (95 %-KI: 2,12–9,59) erhöht.

Von den 13 Patienten mit Rivaroxaban haben acht Patienten eine NB erlitten (61,5 %), unter Medikation mit Apixaban waren es 40 % der Patienten (8/20). Der eine Patient mit Edoxaban erlitt keine NB.

Insgesamt traten in dieser Patientengruppe 35 NB auf, wovon 26 NB leicht und neun NB als schwer klassifiziert wurden. 14 NB traten vor, 21 NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf (Tab. 15).

Tabelle 15: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter F.-Xa-Hemmern – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT) und dem Auftreten in Bezug auf den endgültigen Wundverschluss (WV).

| Patienten | kein AT | ein AT (F.-Xa-Hemmer) |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | 243 | 34 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) $\bar{x} = 0,20$ | 35 (100 %) $\bar{x} = 1,03$ |
| <i>davon leichte NB</i> | 41 (83,7 %) $\bar{x} = 0,17$ | 26 (74,3 %) $\bar{x} = 0,76$ |
| <i>davon schwere NB</i> | 8 (16,3 %) $\bar{x} = 0,03$ | 9 (25,7 %) $\bar{x} = 0,26$ |
| <i>davon vor dem endgültigen WV</i> | 40 (81,6 %) $\bar{x} = 0,16$ | 14 (40,0 %) $\bar{x} = 0,41$ |
| <i>davon nach dem endgültigen WV</i> | 9 (18,4 %) $\bar{x} = 0,04$ | 21 (60,0 %) $\bar{x} = 0,62$ |

Der U-Test nach Mann und Whitney mit Bonferroni-Korrektur ergab signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es traten signifikant mehr leichte NB ($U(243, 34) = 4,21; p < 0,001; d = 1,01$), aber auch signifikant mehr schwere NB ($U(243, 34) = 3,02; p = 0,001; d = 0,77$) unter Patienten mit Faktor-Xa-Hemmern auf. Ebenso traten signifikant mehr NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf ($U(243, 34) = 6,17; p = 0,001; d = 1,44$). Die Effekte sind mittel bis groß nach Cohen.

Die Chance, eine NB zu erleiden, ist auch gegenüber Patienten mit TAH um den Faktor 5,3 erhöht (95 %-KI: 2,37–11,99; $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von NB im Vergleich zu den restlichen Wirkstoffgruppen lassen sich in dieser Stichprobe nicht nachweisen.

Tabelle 16 zeigt den präoperativen Umgang mit den Faktor-Xa-Hemmern. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen Pausieren dieser Medikation und dem Auftreten von Nachblutungen existiert nicht ($\chi^2(1, N = 29) = 0,03; p > 0,05$). Fünf Patienten gingen aufgrund fehlender Angaben zum Zeitraum der Pause nicht in die Analyse ein.

Tabelle 16: Präoperatives Management von F.-Xa-Hemmern – Darstellung der Patientenzahl mit und ohne Nachblutung (NB) nach Dauer der präoperativen medikamentösen Pause. Fehlende Daten = 5.

| | NB | keine NB | Summe |
|----------------------------|----|----------|-------|
| nicht oder < 24 h pausiert | 7 | 7 | 14 |
| ≥ 24 h pausiert | 7 | 8 | 15 |
| Summe | 14 | 15 | 29 |

Direkte Thrombininhibitoren

Neun Patienten hatten den direkten Thrombininhibitor Dabigatran in ihrer Hausmedikation. Von diesen Patienten haben zwei (22 %) eine NB erlitten. In dieser Stichprobe gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dabigatran und dem Auftreten von NB ($\chi^2(1, N = 252) = 0,21; p = 0,648$).

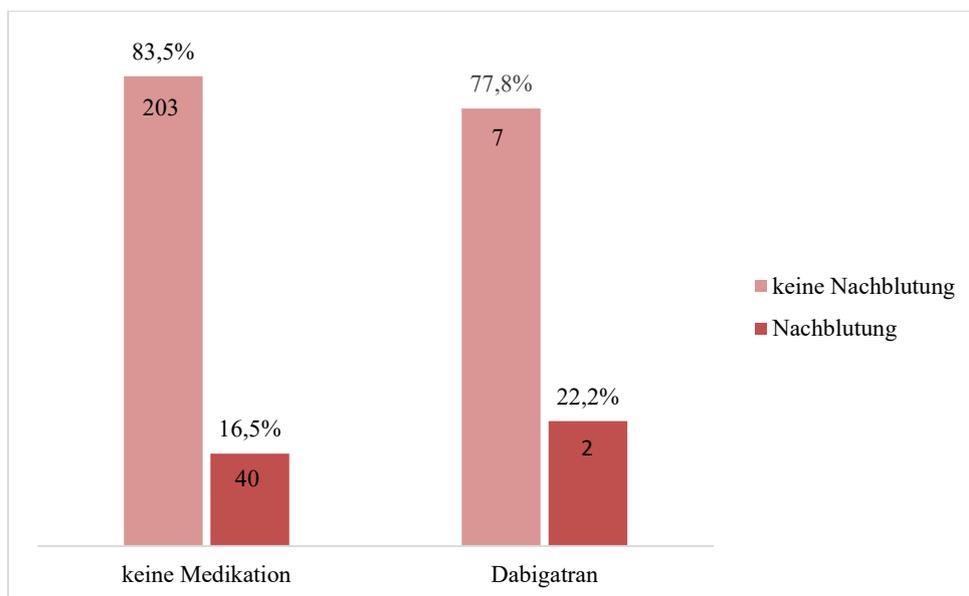


Abbildung 13: Postoperative Blutungen unter Dabigatran – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit und ohne Nachblutung.

Im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen existieren in dieser Stichprobe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Aufgrund der sehr kleinen Stichprobe wurde auf eine weitere statistische Analyse der Anzahl der NB sowie dem Zusammenhang zwischen Pausierung des Medikaments und Auftreten von NB verzichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind jedoch Tabelle 17 und 18 zu entnehmen. Aufgrund fehlender Angaben ging ein Patient nicht in Tabelle 18 ein.

Tabelle 17: Schweregrad und zeitliches Auftreten postoperativer Blutungen unter Dabigatran – Darstellung der Anzahl der Nachblutungen (NB) nach Anzahl der Antithrombotika (AT) und dem Auftreten in Bezug auf den endgültigen Wundverschluss (WV).

| Patienten | kein AT | ein AT (Dabigatran) |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | 243 | 9 |
| Anzahl der NB | 49 (100 %) $\bar{x} = 0,20$ | 2 (100 %) $\bar{x} = 0,22$ |
| <i>davon leichte NB</i> | 41 (83,7 %) $\bar{x} = 0,17$ | 2 (100 %) $\bar{x} = 0,22$ |
| <i>davon schwere NB</i> | 8 (16,3 %) $\bar{x} = 0,03$ | 0 (0 %) $\bar{x} = 0$ |
| <i>davon vor dem endgültigen WV</i> | 40 (81,6 %) $\bar{x} = 0,16$ | 2 (100 %) $\bar{x} = 0$ |
| <i>davon nach dem endgültigen WV</i> | 9 (18,4 %) $\bar{x} = 0,04$ | 0 (0 %) $\bar{x} = 0$ |

Tabelle 18: Präoperatives Management von Dabigatran – Darstellung der Patientenanzahl mit und ohne Nachblutung (NB) nach Dauer der präoperativen medikamentösen Pause. Fehlende Daten = 1.

| | NB | keine NB | Summe |
|----------------------------|----|----------|-------|
| nicht oder < 24 h pausiert | 1 | 3 | 4 |
| ≥ 24 h pausiert | 1 | 3 | 4 |
| Summe | 2 | 6 | 8 |

Niedermolekulare Heparine

Insgesamt hatten zwei Patienten ein NMH als einziges antithrombotisches Medikament in der Hausmedikation. Davon hat ein Patient eine NB erlitten. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl wurde diese Medikamentenuntergruppe statistisch nicht weiter analysiert.

Kombinationen aus zwei Antithrombotika

Von den insgesamt 484 Patienten hatten 10 Patienten (2,1 %) eine Kombination aus zwei gerinnungshemmenden Medikamenten zum Zeitpunkt der Operation in ihrer Hausmedikation. Davon haben sechs Patienten (60 %) eine NB erlitten (Abb. 14).

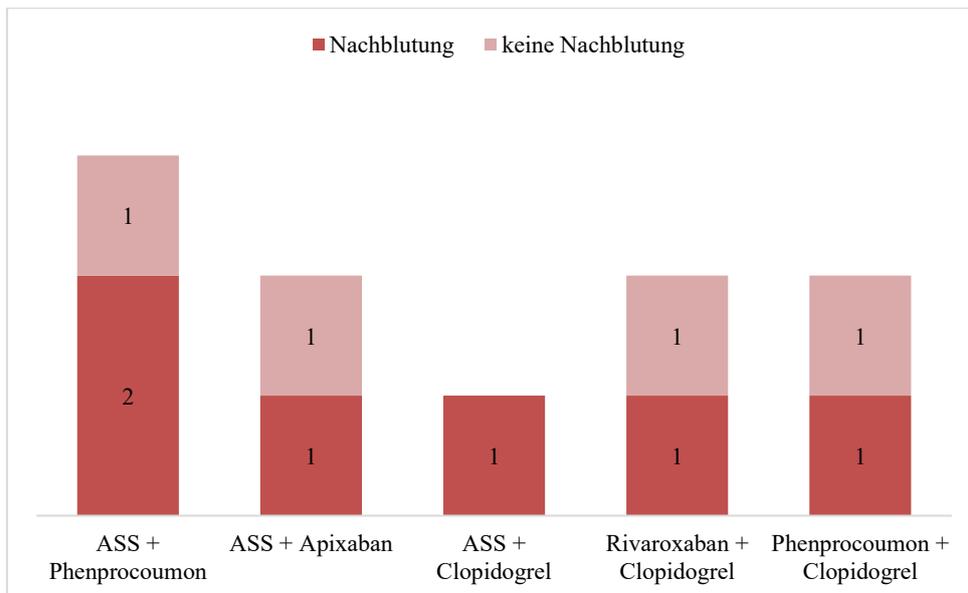


Abbildung 14: Postoperative Blutungen unter zwei Antithrombotika – Darstellung der Patientenzahl mit und ohne Nachblutung nach Wirkstoffkombination.

Der präoperative Umgang mit den Medikamentenkombinationen und das Auftreten von NB sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Präoperatives Management und Auftreten von Nachblutungen bei doppelter antithrombotischer Medikation – Darstellung des medikamentösen Umgangs bei den 10 Patienten mit zwei Antithrombotika.

| Medikament 1 | präoperativ | Medikament 2 | präoperativ | Nachblutung |
|---------------|----------------|---------------|----------------|-------------|
| ASS | nicht pausiert | Phenprocoumon | Bridging | ja |
| ASS | pausiert | Phenprocoumon | pausiert | nein |
| ASS | pausiert | Phenprocoumon | nicht pausiert | ja |
| ASS | pausiert | Apixaban | pausiert | ja |
| ASS | pausiert | Apixaban | nicht pausiert | nein |
| ASS | pausiert | Clopidogrel | nicht pausiert | ja |
| Rivaroxaban | pausiert | Clopidogrel | pausiert | ja |
| Rivaroxaban | nicht pausiert | Clopidogrel | nicht pausiert | nein |
| Phenprocoumon | Bridging | Clopidogrel | nicht pausiert | ja |
| Phenprocoumon | Bridging | Clopidogrel | pausiert | nein |

Aufgrund der kleinen Patientenzahl und Heterogenität wurde die Gruppe nicht weiter analysiert.

4.5 Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit

In den vorangegangenen Kapiteln wurde der Effekt der gerinnungshemmenden Medikation auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit in Einzelanalysen dargestellt. Ob ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen existiert, hängt aber möglicherweise auch von anderen Einflussfaktoren ab. Im folgenden Abschnitt wurden mittels der binär logistischen Regression die adjustierten Effekte unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren untersucht. Dafür wurde zunächst jede Kontrollvariable im univariaten Modell getestet. Zeigte sich hier ein p -Wert $< 0,2$, wurde die Variable in das Gesamtmodell eingeschlossen. Aussagen über die Güte des Modells wurden mit Hilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests getroffen. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte über die Signifikanz der Wald-Statistik und die Effektgröße $\text{Exp}(B)$ (\cong Odds Ratio (OR)). Auch hier wurde ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant angenommen. Dies erfolgte zum einen in der gesamten Stichprobe, die Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation sowie Patienten mit einem Antithrombotikum beinhaltete. Zum anderen wurden diese beiden Patientengruppen jeweils einzeln bezüglich Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit untersucht. Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation wurden bei dieser Untersuchung ausgeschlossen.

4.5.1 Univariate logistische Regression

Geschlecht

Das Geschlecht stellte sich in der gesamten Stichprobe und in der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation in der univariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor dar. Dieser Effekt zeigte sich in der Patientengruppe mit einem Antithrombotikum nicht. Die Chance einer NB war unter männlichen Patienten höher als unter weiblichen Patienten (Tab. 20).

Tabelle 20: Univariate Analyse des Faktors Geschlecht – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum.

| | männlich | weiblich | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 255 (53,8 %) <i>62 (24,3 %)</i> | 219 (46,2 %) <i>33 (15,1 %)</i> | 0,013 | 1,8 (1,13–2,89) |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 120 (49,4 %) <i>27 (22,5 %)</i> | 123 (50,6 %) <i>13 (10,6 %)</i> | 0,014 | 2,5 (1,20–5,03) |
| Pat. mit AT (n = 231) | 135 (58,4 %) <i>35 (25,9 %)</i> | 96 (41,6 %) <i>20 (20,8 %)</i> | 0,371 | 1,3 (0,71–2,49) |

Alter

Das Alter zeigte in keiner der drei Patientengruppen einen signifikanten Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit (Tab. 21). Da der *p*-Wert in der gesamten Stichprobe (Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation) kleiner 0,2 war, wurde die Variable dennoch in die multivariate Analyse aufgenommen. In der Patientengruppe mit antithrombotischer Medikation wurde aufgrund der geringen Anzahl jüngerer Patienten auf eine weitere statistische Analyse verzichtet.

Tabelle 21: Univariate Analyse des Faktors Alter – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum, n. a. = nicht analysiert.

| | < 60 Jahre | ≥ 60 Jahre | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 39 (8,2 %) <i>4 (10,3 %)</i> | 435 (91,8 %) <i>91 (20,9 %)</i> | 0,121 | 2,3 (0,80–6,68) |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 35 (14,4 %) <i>4 (11,4 %)</i> | 208 (85,6 %) <i>36 (17,3 %)</i> | 0,389 | 1,6 (0,54–4,88) |
| Pat. mit AT (n = 231) | 4 (1,7 %) <i>0 (0 %)</i> | 227 (98,3 %) <i>55 (24,2 %)</i> | n. a. | |

Diagnose

Der Gesamteinfluss des Faktors „Diagnose“ stellte sich weder in der gesamten Stichprobe noch in den Subgruppen als signifikant auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit dar (Tab. 22).

Tabelle 22: Univariate Analyse des Faktors Diagnose – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum.

| | BCC | SCC | MM | Sonstiges | p-Wert |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------|
| Pat. mit und ohne | 230 (48,5 %) | 140 (29,5 %) | 74 (15,6 %) | 30 (6,3 %) | 0,668 |
| AT (n = 474) | <i>48 (20,9 %)</i> | <i>29 (20,7 %)</i> | <i>11 (14,9 %)</i> | <i>7 (23,3 %)</i> | |
| Pat. ohne AT | 128 (52,7 %) | 58 (23,9 %) | 42 (17,3 %) | 15 (6,2 %) | 0,741 |
| (n = 243) | <i>24 (18,8 %)</i> | <i>9 (15,1 %)</i> | <i>5 (11,9 %)</i> | <i>2 (13,3 %)</i> | |
| Pat. mit AT | 102 (44,2 %) | 82 (35,5 %) | 32 (13,9 %) | 15 (6,5 %) | 0,752 |
| (n = 231) | <i>24 (23,5 %)</i> | <i>20 (24,4 %)</i> | <i>6 (18,8 %)</i> | <i>5 (33,3 %)</i> | |

Lokalisation

In der univariaten Analyse stellte sich der Gesamteinfluss des Faktors „Lokalisation“ auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit in der gesamten Stichprobe als signifikant dar, in den Subgruppen ergab sich kein signifikanter Effekt (Tab. 23).

Tabelle 23: Univariate Analyse des Faktors Lokalisation – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum.

| | Kopf | Stamm | Extremität | Genitale | p-Wert |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Pat. mit und ohne | 326 (68,8 %) | 69 (14,6 %) | 74 (15,6 %) | 5 (1,1 %) | 0,021 |
| AT (n = 474) | <i>77 (23,6 %)</i> | <i>12 (17,4 %)</i> | <i>5 (6,8 %)</i> | <i>1 (20 %)</i> | |
| Pat. ohne AT | 171 (70,4 %) | 38 (15,6 %) | 32 (13,2 %) | 2 (0,8 %) | 0,206 |
| (n = 243) | <i>34 (19,9 %)</i> | <i>5 (13,2 %)</i> | <i>1 (3,1 %)</i> | <i>0 (0 %)</i> | |
| Pat. mit AT | 155 (67,1 %) | 31 (13,4 %) | 42 (18,2 %) | 3 (1,3 %) | 0,131 |
| (n = 231) | <i>43 (27,7 %)</i> | <i>7 (22,6 %)</i> | <i>4 (9,5 %)</i> | <i>1 (33,3 %)</i> | |

Die einzelnen Lokalisationen wurden mit der Referenzkategorie „Kopf“ verglichen. Hier zeigte sich in allen drei Gruppen, dass Patienten, die an einer Extremität operiert wurden, eine signifikant geringere Nachblutungswahrscheinlichkeit aufweisen als Patienten, die am Kopf operiert wurden (Tab. 24).

Tabelle 24: Univariate Analyse der Lokalisation „Extremität“ vs. „Kopf“ – Darstellung des Einflusses einer Operation an einer Extremität auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer Operation am Kopf. AT = Antithrombotikum.

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|----------------------|--------------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT | 0,003 | 0,2 (0,09–0,60) |
| Pat. ohne AT | 0,048 | 0,1 (0,02–0,99) |
| Pat. mit AT | 0,020 | 0,3 (0,09–0,81) |

Operationsverfahren

Das Operationsverfahren bzw. die Größe des Defekts zeigte in der gesamten Stichprobe sowie in der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation einen signifikanten Effekt auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit (Tab. 25). Patienten, deren Wundfläche größer als 4 cm² war, hatten eine signifikant größere Chance für das Eintreten einer NB als Patienten mit einer Wundfläche kleiner 4 cm².

Tabelle 25: Univariate Analyse des Faktors Operationsverfahren – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum, TE = Totalexzision.

| | TE groß (≥ 4 cm ²) | TE klein (< 4 cm ²) | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 273 (57,6 %) | 184 (38,1 %) | 0,021 | 1,8 (1,09–2,90) |
| | <i>66 (24,2 %)</i> | <i>28 (15,2 %)</i> | | |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 129 (53,1 %) | 104 (42,8 %) | 0,044 | 2,1 (1,02–4,42) |
| | <i>28 (21,7 %)</i> | <i>12 (11,5 %)</i> | | |
| Pat. mit AT (n = 231) | 144 (62,3 %) | 80 (34,6 %) | 0,285 | 1,4 (0,74–2,78) |
| | <i>38 (26,4 %)</i> | <i>16 (20 %)</i> | | |

Von den insgesamt 14 Patienten (3 %), die mittels CO₂-Laser behandelt wurden, hat kein Patient eine NB erlitten. Einer der drei Patienten mit Zirkumzision hat nachgeblutet. Dieser Patient nahm zum Zeitpunkt der Operation ASS 100 mg ein. Diese beiden Subgruppen wurden aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht weiter analysiert.

Zeitliches Vorgehen der Operation

Das zeitliche operative Vorgehen zeigte in der gesamten Stichprobe und in der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation einen signifikanten Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Mit mehrzeitigem Vorgehen, also mit mehreren chirurgischen Zyklen bis zum gewünschten Ergebnis (i. d. R. Tumorfreiheit), stieg die Chance einer NB um dem Faktor 1,7 bzw. 4,7.

Tabelle 26: Univariate Analyse des Faktors zeitliches Operationsvorgehen – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum.

| | einzeitig | mehrzeitig | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|------------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 156 (32,9 %) 23 (14,7 %) | 318 (67,1 %) 72 (22,6 %) | 0,045 | 1,7 (1,01–2,83) |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 87 (35,8 %) 5 (5,7 %) | 156 (64,2 %) 35 (22,4 %) | 0,002 | 4,7 (1,78–12,62) |
| Pat. mit AT (n = 231) | 69 (29,9 %) 18 (26,1 %) | 162 (70,1 %) 37 (22,8 %) | 0,596 | 0,8 (0,44–1,61) |

Defektverschluss

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Gesamteinfluss der Art des Defektverschlusses auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit in der gesamten Stichprobe sowie eine Tendenz zur Signifikanz in der Patientengruppe mit einem antithrombotischen Medikament (Tab. 27). In diesen beiden Stichproben war unter Defektverschluss mittels Nahlappenplastik die Chance einer NB signifikant geringer als unter Defektverschluss mittels Hauttransplantat (Tab. 28).

Tabelle 27: Univariate Analyse des Faktors Defektverschluss – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum, WV = Wundverschluss, H. p. s. = Heilung per secundam.

| | Prim. WV/H. p. s. | Lappenplastik | Hauttransplantat | p-Wert |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 54 (11,4 %) 10 (18,5 %) | 362 (76,4 %) 66 (18,2 %) | 58 (12,2 %) 19 (32,8 %) | 0,040 |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 27 (11,1 %) 3 (11,1 %) | 194 (79,8 %) 32 (16,5 %) | 22 (9,1 %) 5 (22,7 %) | 0,558 |
| Pat. mit AT (n = 231) | 27 (11,7 %) 7 (25,9 %) | 168 (72,7 %) 34 (20,2 %) | 36 (15,6 %) 14 (38,9 %) | 0,063 |

Tabelle 28: Univariate Analyse des Defektverschlusses „Lappenplastik“ vs. „Hauttransplantat“ – Darstellung des Einflusses einer Lappenplastik auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer Hauttransplantation. AT = Antithrombotikum.

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|----------------------|--------------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT | 0,012 | 0,5 (0,25–0,84) |
| Pat. mit AT | 0,019 | 0,4 (0,19–0,86) |

Lokalanästhesie

Weder in der gesamten Stichprobe noch in den beiden Subgruppen zeigte der Adrenalin-zusatz im Lokalanästhetikum einen signifikanten Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit (Tab. 29).

Tabelle 29: Univariate Analyse des Faktors Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahlen in der jeweiligen Subgruppe sowie anteilig davon die *Patienten mit Nachblutung (kursiv)*. AT = Antithrombotikum.

| | ohne Adrenalin | mit Adrenalin | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|-----------------|
| Pat. mit und ohne AT (n = 474) | 67 (14,1%) <i>13 (19,4 %)</i> | 407 (85,9 %) <i>82 (20,1 %)</i> | 0,888 | 1,0 (0,55–2,01) |
| Pat. ohne AT (n = 243) | 27 (11,1 %) <i>3 (11,1 %)</i> | 216 (88,9 %) <i>37 (17,1 %)</i> | 0,431 | 1,7 (0,47–5,78) |
| Pat. mit AT (n = 231) | 40 (17,2 %) <i>10 (25 %)</i> | 191 (82,7 %) <i>45 (23,7 %)</i> | 0,846 | 0,9 (0,42–2,04) |

Antithrombotika

Von den 243 Patienten (51,3 %) ohne gerinnungshemmende Medikation haben 40 Patienten (16,5 %) eine NB erlitten. Unter den 231 Patienten (48,7 %) mit einem Antithrombotikum waren es 55 Patienten (23,8 %). Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,046$). Unter antithrombotischer Medikation war die Chance einer NB um den Faktor 1,6 (95 %-KI: 1,01–2,50) erhöht. Tabelle 30 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit NB anhand der Wirkstoffklassen dar.

Tabelle 30: Patienten mit Nachblutung unter verschiedenen Antithrombotika – Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl mit und ohne Nachblutung (NB).

| | N | NB | keine NB |
|------------------------------------|-----|-------------|--------------|
| keine antithrombotische Medikation | 243 | 40 (16,5 %) | 203 (83,5 %) |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 154 | 22 (14,3 %) | 132 (85,7 %) |
| Vitamin-K-Antagonisten | 32 | 14 (43,8 %) | 18 (56,3 %) |
| Faktor-Xa-Hemmer | 34 | 16 (47,1 %) | 18 (52,9 %) |
| Direkte Thrombininhibitoren | 9 | 2 (22,2 %) | 7 (77,8 %) |
| Niedermolekulare Heparine | 2 | 1 (50 %) | 1 (50 %) |

Die zugehörigen Chancenverhältnisse (Odds Ratio) mit Signifikanzniveau und Konfidenzintervall im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Medikation sind in Tabelle 31 dargestellt. Patienten mit VKA sowie Patienten mit Faktor-Xa-Hemmern zeigten im Einzelmodell eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB als Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen aus Kapitel 4.4.2.

Tabelle 31: Univariate Analyse der Antithrombotika vs. keine antithrombotische Medikation – Darstellung des Einflusses der einzelnen Antithrombotika auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu keiner antithrombotischen Medikation.

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|--------------------------------|--------------|------------------|
| Thrombozytenaggregationshemmer | 0,561 | 0,8 (0,48–1,49) |
| Vitamin-K-Antagonisten | 0,001 | 3,9 (1,82–8,58) |
| Faktor-Xa-Hemmer | 0,000 | 4,5 (2,12–9,59) |
| Direkte Thrombininhibitoren | 0,651 | 1,5 (0,29–7,24) |
| Niedermolekulare Heparine | 0,254 | 5,1 (0,31–82,83) |

Unter Medikation mit VKA oder Faktor-Xa-Hemmern stieg die Chance einer NB im Vergleich zu einer Medikation mit TAH um den Faktor 4,7 bzw. 5,3 (Tabelle 32).

Tabelle 32: Univariate Analyse der Antithrombotika vs. Thrombozytenaggregationshemmer – Darstellung des Einflusses der einzelnen Antithrombotika auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern.

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|-----------------------------|--------------|------------------|
| Vitamin-K-Antagonisten | 0,000 | 4,7 (2,03–10,72) |
| Faktor-Xa-Hemmer | 0,000 | 5,3 (2,37–12,00) |
| Direkte Thrombininhibitoren | 0,518 | 1,7 (0,33–8,79) |
| Niedermolekulare Heparine | 0,211 | 6,0 (0,36–99,49) |

4.5.2 Multivariate logistische Regression

Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation

In das multivariate Modell wurden alle Variablen aufgenommen, die im Einzelmodell einen p -Wert $< 0,2$ zeigten. Dies sind in aufsteigender Reihenfolge des p -Wertes die antithrombotische Medikation, das Geschlecht, die Lokalisation, das OP-Verfahren, der Defektverschluss, das zeitliche OP-Vorgehen und das Alter. Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine Signifikanz von $p = 0,891$ und lieferte somit keine Hinweise auf eine schlechte Modellanpassung. Im Vergleich zum Nullmodell stieg der richtige Vorhersagewert der Nachblutungen von null auf 18,9 %.

Im Vergleich zum Einzelmodell zeigte sich der Effekt des Geschlechts und des zeitlichen Operationsvorgehen im Gesamtmodell nicht mehr. Allerdings zeigten sich auch in der multivariaten Analyse, und dementsprechend kontrolliert für die anderen Variablen, weiterhin die Effekte der Lokalisation, des OP-Verfahrens, des Defektverschlusses und die Effekte der Medikation auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit (Tab. 33).

Patienten, die an einer Extremität operiert wurden, hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB als Patienten, die am Kopf operiert wurden. Eine große Totalexzision erhöhte signifikant die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Diese Effekte sind gegenüber dem Einzelmodell leicht verstärkt.

Der Defektverschluss mittels Nahlappenplastik verringerte signifikant die Nachblutungswahrscheinlichkeit gegenüber einem Defektverschluss mittels Hauttransplantat. Patienten mit VKA oder Faktor-Xa-Hemmern in der Hausmedikation zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB als Patienten ohne

gerinnungshemmende Medikation. Diese Effekte sind im Vergleich zum Einzelmodell leicht abgeschwächt.

Tabelle 33: Multivariate Analyse in der gesamten Stichprobe – Signifikante Prädiktoren für die Nachblutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation. Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall adjustiert für Geschlecht, Alter, Lokalisation, OP-Verfahren, zeitliches Vorgehen, Defektverschluss und Medikation.
* Referenzkategorie

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|---|--------------|------------------|
| Vit.-K.-Antagonisten | 0,004 | 3,5 (1,51–8,15) |
| Faktor-Xa-Hemmer | 0,000 | 4,4 (1,93–10,11) |
| <i>* keine antithrombotische Medikation</i> | | |
| Extremität | 0,001 | 0,2 (0,06–0,46) |
| <i>* Kopf</i> | | |
| große Totalexzision | 0,011 | 2,1 (1,2–3,7) |
| <i>* kleine TE</i> | | |
| Nahlappenplastik | 0,037 | 0,4 (0,21–0,95) |
| <i>* Hauttransplantat</i> | | |

Patienten ohne antithrombotische Medikation

In das multivariate Modell wurden alle Variablen aufgenommen, die im Einzelmodell einen p -Wert $< 0,2$ zeigten. Dies sind in aufsteigender Reihenfolge des p -Wertes das zeitliche OP-Vorgehen, das Geschlecht, das Operationsverfahren und die Lokalisation. Im Hosmer-Lemeshow-Test zeigte sich ein Signifikanzwert von $p = 0,899$, was gegen eine schlechte Modellanpassung spricht. Allerdings wurde der Gesamtprozentsatz der richtigen Vorhersagen für das Eintreten von Nachblutungen nicht besser und lag sowohl im Nullmodell als auch im Modell mit den Variablen bei 83,5 %. Im Gesamtmodell zeigte sich der Effekt der Lokalisation nicht mehr. Die Effekte der anderen Variablen sind in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Multivariate Analyse in der Patientengruppe ohne antithrombotische Medikation – Signifikante Prädiktoren für die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervall adjustiert für Geschlecht, Lokalisation, OP-Verfahren, zeitliches Vorgehen. * *Referenzkategorie*

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|---------------------|--------------|------------------|
| männlich | 0,010 | 2,8 (1,28–6,06) |
| * weiblich | | |
| große Totalexzision | 0,003 | 3,5 (1,54–7,75) |
| * kleine TE | | |
| mehrzeitig | 0,001 | 5,8 (2,01–16,74) |
| * einzeitig | | |

Männliche Patienten hatten, kontrolliert für den Einfluss des OP-Verfahrens, des zeitlichen OP-Vorgehens und den Einfluss der Lokalisation, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB als weibliche Patienten. Ebenso wiesen Patienten mit mehrzeitiger Operation und Patienten mit einer großen Totalexzision eine höhere Nachblutungswahrscheinlichkeit auf als Patienten, die einzeitig oder mittels kleiner Totalexzision operiert wurden. Diese Effekte sind im Vergleich zum Einzelmodell leicht verstärkt.

Patienten mit antithrombotischer Medikation

In das multivariate Modell wurden alle Variablen aufgenommen, die im Einzelmodell einen p -Wert $< 0,2$ zeigten. Dies sind in aufsteigender Reihenfolge des p -Wertes die antithrombotische Medikation, der Defektverschluss und die Lokalisation (Tab. 35). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine Signifikanz von $p = 0,411$, was gegen eine schlechte Modellanpassung spricht. Im Vergleich zum Nullmodell stieg der Gesamtprozentsatz der richtigen Vorhersagen von 76,2 auf 79,2 %. Der richtige Vorhersagewert der Nachblutungen stieg von null auf 20 %.

Tabelle 35: Multivariate Analyse in der Patientengruppe mit antithrombotischer Medikation – Signifikante Prädiktoren für die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervall adjustiert für Lokalisation, Defektverschluss, antithrombotische Medikation. *Referenzkategorie

| | p-Wert | OR (95 %-KI) |
|---|--------------|------------------|
| Extremität | 0,002 | 0,1 (0,04–0,50) |
| * <i>Kopf</i> | | |
| Nahlapfenplastik | 0,001 | 0,2 (0,08–0,55) |
| * <i>Hauttransplantation</i> | | |
| Vit.-K-Antagonisten | 0,000 | 5,0 (2,06–12,15) |
| Faktor-Xa-Hemmer | 0,000 | 6,4 (2,67–15,20) |
| * <i>Thrombozytenaggregationshemmer</i> | | |

Patienten mit VKA und Faktor-Xa-Hemmer hatten, kontrolliert für den Einfluss der Variablen Lokalisation und Defektverschluss, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB als Patienten mit TAH. Dieser Effekt ist im Gesamtmodell gegenüber dem Einzelmodell leicht verstärkt.

Weiterhin zeigten auch Patienten, die an einer Extremität operiert wurden, eine signifikant geringere Nachblutungswahrscheinlichkeit als Patienten, die am Kopf operiert wurden. Dieser Effekt ist kontrolliert für das Wirkprinzip der antithrombotischen Medikamente und die Art des Defektverschlusses und im Vergleich zum Einzelmodell leicht verstärkt.

Patienten, deren Wunde mittels Nahlapfenplastik verschlossen wurde, erlitten signifikant weniger wahrscheinlich eine NB als Patienten, die ein Hauttransplantat erhielten. Dieser Effekt ist kontrolliert für das Wirkprinzip und die Lokalisation und ist im Vergleich zum Einzelmodell ebenfalls leicht verstärkt.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.6.1 Patientenkollektiv

Von den 484 Patienten, die in einem Zeitraum von zwei Jahren stationär in der Hautklinik Rostock operiert wurden, waren 262 Patienten (54,1 %) männlich und 222 Patienten (45,9 %) weiblich. Die männlichen Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich $74,8 \pm 10,7$ Jahre und die weiblichen Patienten $75,3 \pm 11,2$ Jahre alt. Der jüngste Patient war 20 Jahre, die älteste Patientin 98 Jahre alt. 243 Patienten (50,2 %) nahmen keine gerinnungshemmende Medikation ein, sie waren durchschnittlich $71,2 \pm 12,6$ Jahre alt. Die 231 Patienten (47,7 %) mit einem Antithrombotikum in der Hausmedikation waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich $79,1 \text{ Jahre} \pm 7,0 \text{ Jahre}$ alt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Die 10 Patienten (2,1 %) mit doppelter Antikoagulation waren im Durchschnitt $77,3 \text{ Jahre} \pm 5,8 \text{ Jahre}$ alt.

4.6.2 Operatives Vorgehen

Die häufigste OP-Diagnose stellte mit 235 Patienten (48,6 %) das Basalzellkarzinom dar, gefolgt von dem Plattenepithelkarzinom (144 Patienten, 29,6 %) und dem malignen Melanom (74 Patienten, 15,3 %). Die Hautveränderungen wurden bei 57,6 % der Patienten durch eine große Totalexzision (Wundfläche $\geq 4 \text{ cm}^2$) und bei 38,8 % der Patienten durch eine kleine Totalexzision (Wundfläche $< 4 \text{ cm}^2$) entfernt. Die restlichen Patienten erhielten eine Therapie mittels CO₂-Laser oder Zirkumzision. Die Operationen wurden bei 158 Patienten (32,6 %) einzeitig und bei 326 Patienten (67,4 %) mehrzeitig durchgeführt. Dies erfolgte bei 86 % der Patienten mit Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum, bei den restlichen 14 % ohne Adrenalinzusatz. Am häufigsten wurde die Wunde mittels Nahlappenplastik verschlossen (370 Patienten, 76,4 %), gefolgt von dem Hauttransplantat als Defektverschluss (60 Patienten, 12,4 %).

4.6.3 Antithrombotische Medikation

Von den 231 Patienten mit einem Antithrombotikum in der Hausmedikation nahmen 154 Patienten (66,7 %) die Thrombozytenaggregationshemmer ASS oder Clopidogrel ein. Von ihnen haben 47 Patienten (30,5 %) das Medikament mind. sieben Tage präoperativ pausiert. 32 Patienten (13,9 %) hatten Phenprocoumon in der Hausmedikation. Davon haben 10 Patienten (31,3 %) den VKA mind. sieben Tage präoperativ pausiert und bei 20 Patienten (62,5 %) wurde Phenprocoumon präoperativ auf ein NMH umgestellt. Die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban wurden von 34 Patienten (14,7 %) eingenommen und von 15 Patienten (44,1 %) mind. 24 Stunden präoperativ

pausiert. Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran war bei neun Patienten (3,9 %) in der Hausmedikation enthalten und wurde von vier Patienten (44,4 %) mind. 24 Stunden präoperativ pausiert. Von den zwei Patienten (0,9 %) mit NMH hatte kein Patient das Medikament präoperativ abgesetzt.

Zehn Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation eine doppelte antithrombotische Medikation in ihrer Hausmedikation. Dabei war die Kombination aus ASS und Phenprocoumon mit drei Patienten am häufigsten vertreten, gefolgt von jeweils zwei Patienten mit den Kombinationen ASS und Apixaban, Rivaroxaban und Clopidogrel sowie Phenprocoumon und Clopidogrel. Ein Patient hatte die Kombination aus ASS und Clopidogrel in der Hausmedikation.

4.6.4 Postoperative Blutungen

Anzahl der Antithrombotika

Insgesamt haben 101 Patienten (20,9 %) mindestens ein postoperatives Blutungsereignis erlitten. Von den Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation haben 40 Patienten (16,5 %), von den Patienten mit einem Antithrombotikum 55 Patienten (23,8 %) und von den Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation sechs Patienten (60 %) nachgeblutet. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. Unter den 101 Patienten traten insgesamt 144 NB auf, wovon 106 (73,6 %) leicht und 38 (26,4 %) schwer waren. Bei Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation traten im Vergleich zu Patienten ohne Medikation signifikant mehr schwere NB und signifikant mehr NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf. Ebenso kam es bei Patienten mit einem Antithrombotikum signifikant häufiger zu NB nach dem endgültigen Wundverschluss als bei Patienten ohne antithrombotische Medikation.

Wirkstoffe der Antithrombotika

Von den 154 Patienten mit den Thrombozytenaggregationshemmern ASS oder Clopidogrel in der Hausmedikation erlitten 22 Patienten (14 %) mindestens ein postoperatives Blutungsereignis. Unter den 32 Patienten mit VKA waren 14 Patienten (44 %) mit NB und von den 34 Patienten mit Faktor-Xa-Hemmern haben 16 Patienten (47 %) nachgeblutet. Zwei der neun Patienten mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran und einer der zwei Patienten mit NMH in der Hausmedikation haben eine NB erlitten. Es zeigte sich, dass es unter Einnahme von VKA und Faktor-Xa-Hemmern signifikant

häufiger zu NB kam. Die Chance, eine NB zu erleiden, ist um den Faktor 3,9 (VKA) bzw. 4,5 (F.-Xa-Hemmer) erhöht. Ebenso traten unter dieser Medikation signifikant mehr schwere NB und signifikant mehr NB nach dem endgültigen Wundverschluss auf als bei Patienten ohne antithrombotische Medikation. Für die TAH und Dabigatran zeigten sich keine signifikanten Einflüsse auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Die Gruppe der NMH wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht weiter analysiert. Bei keiner Medikamentengruppe zeigte sich ein signifikanter Effekt des präoperativen Pausierens auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit.

4.6.5 Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit

Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation

Zunächst in der univariaten logistischen Regression und anschließend in der multivariaten Regression getestet, stellten sich in dieser Stichprobe folgende Variablen als signifikante Prädiktoren der Nachblutungswahrscheinlichkeit dar: die Lokalisation der Hautveränderung, das Operationsverfahren, die Art des Defektverschlusses und die Wirkstoffe der gerinnungshemmenden Medikamente.

Jeweils kontrolliert für die Einflüsse der anderen Variablen zeigte sich, dass Patienten, die an einer Extremität operiert wurden, eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB hatten als Patienten, die am Kopf operiert wurden. Ebenso erlitten Patienten mit Wundverschluss mittels Nahlappenplastik signifikant weniger wahrscheinlich eine NB, als Patienten mit Wundverschluss mittels Hauttransplantat. Die Chance einer NB war um den Faktor 0,2 (Extremität) bzw. 0,4 (Nahlappenplastik) verringert. Weiterhin ging die Durchführung einer großen Totalexzision (Wundfläche $\geq 4 \text{ cm}^2$) gegenüber einer kleinen Totalexzision (Wundfläche $< 4 \text{ cm}^2$) mit einer signifikant höheren Nachblutungswahrscheinlichkeit einher. Die Chance einer NB war um den Faktor 2,1 erhöht. Patienten mit VKA sowie Faktor-Xa-Hemmern wiesen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB auf als Patienten ohne antithrombotische Medikation. Unter Einnahme dieser Medikamente war die Chance einer NB um den Faktor 3,5 (VKA) bzw. 4,4 (F.-Xa-Hemmer) erhöht.

Patienten ohne antithrombotische Medikation

In dieser Patientengruppe erwiesen sich die Variablen Geschlecht, Lokalisation der Hautveränderung, Operationsverfahren sowie zeitliches Vorgehen der Operation als

signifikante Prädiktoren für die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Kontrolliert für die jeweils anderen Variablen zeigten männliche Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB. Die Chance einer Nachblutung war unter männlichen Patienten um den Faktor 2,8 erhöht. Ebenso hatten Patienten, die mittels großer Totalexzision und mehrzeitig operiert wurden, eine höhere Nachblutungswahrscheinlichkeit als Patienten, die mittels kleiner Totalexzision und einzeitig operiert wurden. Die Chance einer NB war um den Faktor 3,5 (große Totalexzision) bzw. 5,8 (mehrzzeitig) erhöht. Eine Operation an einer Extremität ging mit einer signifikant geringeren Nachblutungswahrscheinlichkeit einher als eine Operation am Kopf.

Patienten mit einem Antithrombotikum

Bei den Patienten mit einem antithrombotischen Medikament stellten sich die Variablen Lokalisation der Hautveränderung, Defektverschluss sowie Wirkstoff der Medikamente als signifikante Prädiktoren für die Nachblutungswahrscheinlichkeit dar. Auch in dieser Gruppe hatten Patienten mit einer Operation an einer Extremität eine signifikant geringere Nachblutungswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer Operation am Kopf. Ihre Chance, eine NB zu erleiden, war um den Faktor 0,1 erniedrigt. Der Wundverschluss mittels Nahlappenplastik ging ebenso mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer NB einher als der Wundverschluss mittels Hauttransplantat. Hier war die Chance einer NB um den Faktor 0,2 erniedrigt. Unter Einnahme von VKA und Faktor-Xa-Hemmern war die Nachblutungswahrscheinlichkeit signifikant höher als unter Einnahme von TAH. Die Chance einer NB war um den Faktor 5,0 (VKA) bzw. 6,4 (F.-Xa-Hemmer) erhöht.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Patientenkollektiv

Obwohl möglichst viele Patienten beiderlei Geschlechts in diese Querschnittsuntersuchung eingeschlossen wurden, spiegelt das untersuchte Kollektiv nicht das gesamte Spektrum der dermatochirurgischen Patienten wider. Es wurden nur volljährige Patienten, die sich einer Operation in Lokalanästhesie und in einem stationären Rahmen unterzogen haben, in diese Studie aufgenommen. Minderjährige Patienten, ambulante Operationen, Probiopsien und Eingriffe in Allgemeinanästhesie gingen nicht in die Analyse ein, sodass hier bereits eine Vorselektion der Daten erfolgte. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit ist somit nicht ohne Weiteres möglich.

5.1.2 Erhobene Daten

Die Patienten wurden zunächst nach dem geführten OP-Buch der Station gelistet und anschließend die Daten aus den Patientenakten erhoben. Dafür wurden Aufnahmebögen, Arztbriefe, Hausmedikationslisten, OP-Berichte, Patientenkurven und Pflegeprotokolle gesichtet. Es konnten nur die Daten erfasst werden, die auch dokumentiert wurden, eine Befragung der Patienten zur Vervollständigung der Daten war nicht mehr möglich. Qualität, Art und Vollständigkeit der Daten waren zum Zeitpunkt der Erhebung aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht mehr beeinflussbar. Aufgrund von Dokumentationslücken konnten in einigen Fällen einzelne Parameter nur generell erfasst und nicht genauer spezifiziert werden. So wurde oft nur dokumentiert, ob eine antithrombotische Medikation bestand und präoperativ pausiert wurde, jedoch nicht, zu welchem Zeitpunkt das Medikament abgesetzt wurde. Weiterhin wurden nur Blutungsereignisse während des stationären Aufenthaltes erfasst. Spätere Blutungsereignisse nach der Entlassung konnten nicht berücksichtigt werden.

5.1.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden sorgfältig erfasst und kategorisiert. Je nach Ausprägung und Skalenniveau der Merkmale wurden geeignete Tests zur statistischen Analyse ausgewählt. Bei kleiner Stichprobengröße wurde exakt getestet. Dennoch waren manche Subgruppen aufgrund kleiner und unausgewogener Patientenzahl nur bedingt analysierbar und die Teilergebnisse der statistischen Analyse nur eingeschränkt interpretierbar. Weiterhin können die aufgestellten Hypothesen nur geprüft, aber nicht bewiesen werden. Dadurch müssen die getroffenen Testentscheidungen nicht mit der tatsächlichen Situation

in der Population übereinstimmen. Bei Festlegung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,05$, können Fehler 1. Art (Nullhypothese wird fälschlicherweise abgelehnt) in 5 % aller Fälle begangen werden. Werden viele Vergleiche durchgeführt, kann eine Alphafehlerkumulation entstehen. Um dieser entgegenzuwirken, werden Korrekturmaßnahmen, wie auch in dieser Arbeit mit der Bonferroni-Korrektur, angewendet. Ebenso sind Fehler der 2. Art möglich, bei denen die Nullhypothese angenommen wird, obwohl sie eigentlich falsch ist. Bei dem in dieser Studie oft angewendeten Chi-Quadrat-Test können nur Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs, nicht aber über die Art und Richtung des Zusammenhangs gemacht werden (44). Da es sich um eine Querschnittsstudie und nicht um eine Fall-Kontroll-Studie mit Matched-Pairs-Technik (Bildung statistischer Zwillinge) handelt, ist aufgrund der fehlenden kompletten Strukturgleichheit der Gruppen die Analyse der Einflussfaktoren nur bedingt interpretierbar.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv und operatives Vorgehen

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie waren 54,1 % der Patienten männlich und 45,9 % weiblich. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug durchschnittlich 75 Jahre. Häufigste Diagnose war das Basalzellkarzinom (48,6 %), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (29,8 %) und dem malignen Melanom (15,3 %). Die meisten Patienten wurden in der Kopf-Hals-Region operiert (69,2 %), davon am häufigsten an der Nase (13,4 %) und am Ohr (10,5 %). Diese Ergebnisse der Geschlechts- und Altersverteilung sowie die Art und Lokalisation der Hauttumoren ähneln den Resultaten anderer Autoren (18–20, 45). Ebenso lassen sich diese Ergebnisse sehr gut vor dem Hintergrund einordnen, dass das Plattenepithelkarzinom der zweithäufigste Hauttumor nach dem Basalzellkarzinom in Deutschland ist (7) und die Prävalenzen der malignen Hautumoren und deren Vorstufen aufgrund kumulativer UV-Belastung mit zunehmendem Patientenalter steigen (6, 8). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt laut Literatur bei 70 bis 72 Jahren. Sowohl Basalzellkarzinome als auch Plattenepithelkarzinome treten am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich auf, da dies i. d. R. die Hautareale sind, die am meisten der UV-Strahlung ausgesetzt sind. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (6, 8, 9, 18, 45).

Bei 57,6 % Patienten war das zu exzidierende Areal größer als 4 cm². Dieser hohe Anteil könnte darin begründet sein, dass Patienten mit großflächigen Hautveränderungen zur chirurgischen Entfernung eher in die Klinik eingewiesen werden, während kleine

Hautveränderungen auch im ambulanten Rahmen und von niedergelassenen Dermatologen gut entfernt werden können. Es wurde am häufigsten zweizeitig operiert, d. h. es wurden zwei chirurgische Zyklen bis zur Tumorfreiheit benötigt. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur (18). Für den Defektverschluss kam am häufigsten die Nahlappenplastik zum Einsatz und bei 86 % der Patienten wurde ein Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum verwendet. Der Adrenalinzusatz hat den Vorteil, dass es durch den vasokonstriktorisches Effekt intraoperativ weniger blutet, das Operationsareal dadurch übersichtlicher wird und sich die Operationszeit verkürzt. Weiterhin hält die Wirkung des Lokalanästhetikums durch den verminderten Abstrom mit dem Blutfluss länger an und die Toxizität wird gesenkt (46). Auch wenn in älterer Literatur oft geschrieben steht, dass der Zusatz von Vasokonstriktoren in Operationsgebieten wie Akren, Nase und Ohrmuschel aufgrund von ischämischen Komplikationen kontraindiziert sei, so stellen die in dieser Studie gewonnenen Zahlen mit dem größten Anteil der Operationen im Kopf-Hals-Bereich, und davon am häufigsten an der Nase, sowie der Verwendung eines vasokonstriktorisches Zusatz in dem überwiegenden Teil der Operationen keinen Widerspruch dar. Wie Häfner, Röcken und Breuninger (47) in ihrer Veröffentlichung darlegten, kam es bei Operationen an der Nase und am Ohr mit Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum zu keiner höheren Komplikationsrate gegenüber einer Lokalanästhesie ohne Adrenalinzusatz. Sie schließen daraus, dass es keinen Einwand gegen die bedachte Verwendung vasokonstriktorisches Zusätze bei Operationen an Ohr und Nase gibt (47). Auch Schnabl et al. (17) stufen in ihrer Übersichtsarbeit den Adrenalinzusatz bei Lokalanästhesie an Fingern und Penis als sicher ein, da in der gesichteten Literatur kein Zusammenhang zwischen vasokonstriktorischem Zusatz mit Adrenalin und dem Auftreten von Finger- und Penisnekrosen belegt werden konnte.

5.2.2 Antithrombotische Medikation

50 % der Patienten (243/484) nahmen kein Antithrombotikum ein, während 48 % (231/484) ein antithrombotisches Medikament und 2 % (10/484) eine Kombination aus zwei Antithrombotika in ihrer Hausmedikation hatten. Diese Verteilung ähnelt den Veröffentlichungen anderer Autoren. Patienten ohne antithrombotische Medikation machen ca. 54 bis 69 % des dermatochirurgischen Patientenkollektivs aus, Patienten mit einem Antithrombotikum 31 bis 38 % und Patienten mit zwei Antithrombotika 0,6 bis 7 % (19, 20, 45). In dieser Untersuchung waren die Patienten mit einem Antithrombotikum durchschnittlich 79 Jahre alt und damit signifikant älter als Patienten ohne antithrombotische Medikation, deren Durchschnittsalter 71 Jahre betrug. Ursächlich hierfür ist vermutlich

die mit zunehmendem Alter steigende Anzahl an Begleiterkrankungen, die eine anti-thrombotische Medikation notwendig macht. Am häufigsten wurden mit 66,7 % die TAH eingenommen, wovon der größte Anteil auf ASS entfällt. Dies unterstreicht die Bedeutung von ASS als wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer (29). Die DOAK, welche die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie den direkten Thrombininhibitor Dabigatran beinhalten, waren insgesamt bei 19 % der Patienten in der Hausmedikation enthalten. Den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon nahmen 14 % der Patienten ein. Auch wenn die Daten dieser Arbeit aus den Jahren 2016 und 2017 stammen, zeigt sich damit schon ein Trend in Richtung der Dominanz der DOAK gegenüber den VKA, die sich in den Verordnungszahlen aus dem Jahr 2019 widerspiegelt (29).

Vor Erscheinen der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“ im Jahr 2014 herrschte große Unsicherheit unter Dermatologen im präoperativen Management (Fortführen/Pausieren/Umstellen) dieser Medikation (28). Im Jahr 2017 wurde dieselbe Stichprobe erneut zu diesem Thema befragt. Das Ergebnis war eine Zunahme des leitlinienkonformen Verhaltens. So wurden die meisten kleinen Eingriffe unter Fortführung der Medikation mit Phenprocoumon, ASS und Clopidogrel durchgeführt. Bei größeren Eingriffen wurde das Pausieren oder Umstellen der Medikation deutlich unterschiedlich gehandhabt (34). Auch in dieser Untersuchung wird der heterogene Umgang mit den Antithrombotika in der Dermatochirurgie deutlich. Obwohl in der Leitlinie eine Fortführung der Medikation mit ASS und Clopidogrel bei dermatochirurgischen Eingriffen empfohlen wird, wurde bei 72 % der Patienten mit TAH (111/154) das Medikament präoperativ pausiert. Ebenso sollte laut Leitlinie die Umstellung von VKA auf Heparin, das sogenannte Bridging, nicht erfolgen. Dennoch wurde dies bei 63 % der Patienten mit Phenprocoumon (20/32) in dieser Untersuchung durchgeführt. Die DOAK sollten 24 Stunden präoperativ pausiert werden. In dieser Studie war dies bei 44 % der Patienten mit DOAK (19/43) der Fall. Ein Grund für dieses geringe leitlinienkonforme Verhalten könnte die unterschiedliche Bekanntheit der Leitlinie bei Klinikärzten und niedergelassenen Dermatologen sein. Der Anteil der mit der Leitlinie vertrauten Klinikärzte war 2017 mehr als doppelt so hoch wie der Anteil der niedergelassenen Dermatologen (34). In dieser Studie wurden zwar operative Eingriffe in einer dermatologischen Klinik untersucht, dennoch ist auch hier das Management von der Mitarbeit der niedergelassenen Kollegen (Dermatologe/Hausarzt) abhängig. Oft sind es diese Ärzte, die mit dem Patienten die präoperative Handhabung seines antithrombotischen Medikaments besprechen. Weiterhin existierte zu dieser Zeit in der dermatologischen Klinik der

Universitätsmedizin Rostock ein klinikinterner Standard zur Antikoagulation bei OP-Patienten, der die Pausierung von VKA und TAH sieben bis zehn Tage präoperativ empfahl (siehe Anhang).

5.2.3 Postoperative Blutungen

In dieser Untersuchung kam es bei 20,9 % der Patienten (101/484) zu mindestens einem postoperativen Blutungsereignis. Damit liegt der Wert deutlich höher, als in den Veröffentlichungen anderer Autoren, die Blutungskomplikationen im Allgemeinen in 0,89 bis 7,1 % der Fälle angeben (18–21, 37, 38, 42, 48). Allerdings sind direkte Vergleiche schwierig, da in den einzelnen Studien die Blutungskomplikationen unterschiedlich definiert wurden. In der Publikation zu postoperativen Komplikationen bei dermatochirurgischen Patienten von Artamonova et al. (18) traten Blutungskomplikationen in 3,8 % der Fälle auf. Hier wurden diese jedoch als Blutungen definiert, die eine ärztliche Blutstillung mittels Elektrokauter und Wundrevision notwendig machten, während in der vorliegenden Arbeit auch milde Blutungen, die mittels Verbandwechsel beherrscht werden konnten, zu den Blutungskomplikationen gezählt wurden. Letztere stellen demnach oft keine wirkliche Blutungskomplikation dar, sondern können auch als eine Sickerung, die den Verband leicht durchnässt und oft selbstlimitierend ist, definiert werden. Dies könnte den vergleichsweise hohen Prozentsatz an Blutungskomplikationen in dieser Studie erklären. Hinzu kommt, dass aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht mehr nachzuvollziehen ist, welche Personengruppe (ärztliches oder pflegerisches Personal) diese milden Nachblutungen beurteilte und dokumentierte, wie ausgeprägt diese Sickerungen waren und ob der Verbandswechsel wirklich aufgrund der leichten Blutung erfolgte oder beispielsweise, weil sich der Patient davon gestört fühlte. Wie subjektiv die Einschätzung der Blutungsaktivität ist, zeigt auch die Untersuchung von West et al. (49). Dermatochirurgen sollten anhand von Filmaufnahmen von Operationen an der Haut an 110 Patienten beurteilen, ob der Patient gerinnungshemmende Medikamente einnahm oder nicht. Entgegen der verbreiteten Annahme, dass dies an der intraoperativen Blutungsaktivität erkennbar sei, wurden nur sieben der 43 Patienten, die TAH oder VKA einnahmen, als „definitiv unter Medikation“ richtig erkannt (Sensitivität 16,3 %). Von den 67 Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation wurde bei 11 Patienten aufgrund der intraoperativen Blutungsaktivität die Einnahme einer gerinnungshemmenden Medikation angenommen (Falsch-positiv-Rate 16,4 %) (49). Die oftmals unter antithrombotischer Medikation wahrgenommene verstärkte Blutungsaktivität wird demnach stark von der vorherigen Kenntnis einer Medikamenteneinnahme beeinflusst (25). Weiterhin sind die publizierten

Daten auch abhängig von der praktizierten chirurgischen Methode. In den europäischen Ländern wird hauptsächlich die MKC angewendet, während im angloamerikanischen Raum eher die Mohs-Chirurgie mit Frischgewebstechnik zum Einsatz kommt. Die beiden Praktiken entsprechen sich zwar in ihrem Grundprinzip, der dreidimensionalen histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates mit Schnitttrandbeurteilung, weisen aber insbesondere in der Exzisionstechnik des Tumors Unterschiede auf. Vor Anwendung der Mohs-Chirurgie werden die Tumoren in der Regel zunächst durch Kürettage entfernt und dann anschließend scheibenförmig exzidiert. Bei der MKC wird der Tumor im Ganzen entfernt. Weiterhin wird bei der Mohs-Chirurgie das histologische Präparat anschließend sofort am Kryostat- oder Paraffinschnitt beurteilt, sodass der Wundverschluss am gleichen Tag erfolgen kann. Da der Wundverschluss in der MKC erst am darauffolgenden Tag bzw. noch später erfolgt und die Wunden über eine längere Zeit nicht verschlossen werden, könnten hier eventuell Komplikationen wie Blutungen etwas häufiger auftreten (1, 13, 18). Auch wenn die Rate an Blutungskomplikationen in dieser Arbeit im Vergleich zu den bereits publizierten Daten höher liegt, so zeigt sich auch hier, dass schwere Blutungen seltener auftraten als leichte Blutungen (26,4 % vs. 73,6 %). Somit kann die in der Literatur beschriebene niedrige Rate an schweren Blutungen in der Dermatologie bestätigt werden (20, 35).

In dieser Arbeit war der Anteil an Patienten mit Nachblutung unter Patienten mit einem Antithrombotikum (23,8 %, 55/231) und Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation (60 %, 6/10) signifikant höher als unter Patienten ohne antithrombotische Medikation (16,5 %, 40/243). Während einige Publikationen die Einnahme von Antithrombotika nicht als signifikanten Einflussfaktor auf das Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen sehen (18, 50), deuten andere Veröffentlichungen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin (20, 48, 51, 52). Insbesondere scheint unter Patienten mit doppelter bzw. multipler antithrombotischer Medikation das Blutungsrisiko gesteigert (53) und generell unter antithrombotischer Medikation das Risiko für schwerere Blutungen erhöht zu sein (20, 52), was sich in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Weiterhin trat in dieser Untersuchung unter Einnahme von Antithrombotika der überwiegende Anteil der Nachblutungen nach dem endgültigen Wundverschluss auf, was eventuell Hinweise dafür gibt, dass für die Blutungen nicht das chirurgische Vorgehen mit temporär offengelassener Wunde, sondern wirklich die Medikation ursächlich ist.

Betrachtet man die Literatur bezüglich Blutungskomplikationen unter den einzelnen antithrombotischen Medikamenten, so fällt auf, dass insbesondere die Einnahme von Warfarin das Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen zu erhöhen scheint (19, 35, 54, 55). Nast et al. (35) berichteten in ihrer Metaanalyse von neun prospektiven Kohortenstudien und einer retrospektiven Studie über ein dreifach erhöhtes Risiko für milde Blutungen und ein 15-fach erhöhtes Risiko für schwere Blutungen für Patienten unter Therapie mit Warfarin im Vergleich zu Patienten in der Kontrollgruppe. Auch in der prospektiven Studie von Blasdale und Lawrence (54) kam es unter Warfarin zu mehr moderaten und schweren Blutungen als in der Kontrollgruppe. Passend dazu traten in dieser Arbeit bei Patienten mit Phenprocoumon gegenüber den Patienten ohne Medikation signifikant häufiger Nachblutungen auf, die auch signifikant häufiger als schwer einzuschätzen waren. Die Chance einer Nachblutung war unter Therapie mit Phenprocoumon gegenüber den Patienten ohne Medikation um das Vierfache erhöht. Ebenso erlitten Patienten mit Phenprocoumon signifikant mehr Nachblutungen als Patienten mit TAH. Ähnliche Effekte beobachteten auch Kargi et al. (36), in deren Studie die Anzahl an schweren Komplikationen wie persistierende Blutungen, aber auch Wundinfektionen oder Verlust des Hauttransplantats signifikant höher unter Warfarin war als bei Patienten ohne Antikoagulation oder mit ASS.

Dem gegenüber stehen die Studien von Otley et al. (56) und Alcalay (57), die keine Erhöhung des Blutungsrisikos unter Warfarin zeigten. Es muss jedoch beachtet werden, dass Warfarin und Phenprocoumon zwar beide den VKA angehören, sich aber in einigen pharmakologischen Punkten unterscheiden. So hat Warfarin mit 40 Stunden eine deutlich geringere Halbwertszeit als Phenprocoumon mit 150 Stunden, und wirkt somit kürzer. Weiterhin wird Warfarin eher durch Cytochrom P450 2C9 und Phenprocoumon vermehrt durch Cytochrom P450 3A4 abgebaut, sodass sich Unterschiede in der Metabolisierung und Elimination sowie in der Interaktion mit anderen Medikamenten ergeben (23, 58). Die beiden Medikamente können also nicht ohne weiteres verglichen werden. Auch wenn die meisten Untersuchungen Warfarin thematisieren, so gibt es auch eine Veröffentlichung von Eichhorn et al. (37), die das postoperative Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen in der Kopf-Hals-Region unter Therapie mit Phenprocoumon untersucht. Hier traten unter Phenprocoumon signifikant häufiger Blutungen auf als in der Kontrollgruppe (9 % vs. 3 %) (37). In der Literatur wird manchmal angegeben, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wenn die Therapie mit Phenprocoumon auf eine Therapie mit einem NMH umgestellt wird (sog. Bridging). In der Studie von Koenen et al.

(20) war dies sogar mit dem höchsten Blutungsrisiko assoziiert (9,3 %). In der vorliegenden Arbeit kam es bei der Hälfte der Patienten mit umgestellter Therapie zu einer Nachblutung. Im Vergleich zu Patienten, bei denen Phenprocoumon nicht auf ein NMH umgestellt wurde, war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Pausierens oder des Weiterführens der Medikation kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Nachblutungen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe mit 32 recht klein ist und die statistischen Tests somit möglicherweise keine ausreichende Teststärke besitzen. Die Nachblutungswahrscheinlichkeit in dieser Subgruppe ist mit 44 % ziemlich hoch. Da in dieser Arbeit der präoperative INR-Wert nicht berücksichtigt wurde, können mögliche Überdosierungen mit Phenprocoumon und damit eine Verzerrung zu mehr Blutungsereignissen nicht ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte sich in der Studie von Blasdale und Lawrence (54) keine Korrelation zwischen dem Blutungsrisiko und der präoperativen INR. Die INR war bei allen Patienten im therapeutischen Bereich und trotzdem traten unter Warfarin signifikant mehr Nachblutungen auf (54). Auch in der Untersuchung von Eichhorn et al. (37) korrelierte das Blutungsrisiko unter Phenprocoumon nicht signifikant mit der INR. Insgesamt kann von einem leicht erhöhten Blutungsrisiko unter Therapie mit Phenprocoumon bei dermatochirurgischen Eingriffen ausgegangen werden. Dies rechtfertigt jedoch in den meisten Fällen nicht das Absetzen der Medikation, da so schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in Kauf genommen werden. Schanbacher und Bennet (59) berichteten von zwei schweren zerebralen Insulten, die kurz nach einem dermatochirurgischen Eingriff bei Patienten auftraten, die Warfarin eine Woche vor der Operation pausiert hatten. Kovich und Otley (60) kalkulierten das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei dermatochirurgischen Eingriffen mit pausierter antithrombotischer Medikation auf der Grundlage von Fallberichten von Mitgliedern des American College of Mohs Micrographic Surgery and Cutaneous Oncology (ACMMSCO). Für Warfarin berechneten sie ein Risiko von 1 in 6219 Operationen. Insgesamt demonstrierte die Studie, dass aus einem kurzen Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation vor einer Operation an der Haut ein signifikantes Risiko für thromboembolische Ereignisse resultiert (60).

Zusammenfassend sollten Operateur und Patient im Hinterkopf behalten, dass bei fortgeführter Medikation mit Phenprocoumon ggf. ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Die auftretenden Blutungen sind jedoch überwiegend nicht lebensbedrohlich und können insbesondere in einem stationären Setting gut beherrscht werden. Ein Umsetzen auf ein

niedermolekulares Heparin kann mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden sein und sollte leitlinienkonform nicht durchgeführt werden (27).

Patienten mit TAH (ASS und Clopidogrel) zeigten in der vorliegenden Arbeit kein höheres Blutungsrisiko als Patienten ohne antithrombotische Medikation (14 % vs. 16,5 %). Auch in der Literatur wird relativ einheitlich darüber berichtet, dass eine Medikation mit ASS das Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen nicht erhöht (19, 36, 38, 55, 56), weder für milde (RR 1,1, 95 %-KI: 0,52–2,31) noch für schwere Blutungen (RR 0,9, 95 %-KI: 0,18–4,57) (35). Auch Koenen et al. (20) machten nur ein leicht angestiegenes Blutungsrisiko unter Therapie mit ASS aus (1,4 % vs. 0,53 % ohne Medikation). Zu Clopidogrel existieren nur wenige Studien. Bordeaux et al. (19) berichteten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Clopidogrel und dem Auftreten von Blutungskomplikationen bei dermatochirurgischen Eingriffen. Ebenso hatten Patienten mit Clopidogrel beinhaltender Medikation in der retrospektiven Studie von Cook-Norris et al. (40) ein 28-fach erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen (wie erhebliche postoperative Blutungen, Lappen- oder Transplantatnekrose) in der Mohs-Chirurgie gegenüber Patienten ohne antithrombotische Medikation. Dieser Effekt zeigte sich auch bei den Patienten, die sowohl Clopidogrel als auch ASS einnahmen. Das Risiko für schwere Komplikationen war gegenüber Patienten mit ASS-Monotherapie um das Achtfache erhöht. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Clopidogrel-Monotherapie und Patienten ohne antithrombotische Medikation, was die Autoren jedoch auf die geringe Anzahl an schweren Komplikationen in den Gruppen zurückführen (40). Hingegen berichten Kramer et al. (39) in ihrer prospektiven Studie über keine gesteigerte Komplikationsrate unter Patienten mit Clopidogrel bei dermatochirurgischen Eingriffen. Es ist davon auszugehen, dass die Einnahme von ASS in der Hautchirurgie als sicher angesehen werden kann, wie die Angaben in der Literatur und in der vorliegenden Arbeit bestätigen. In dieser Untersuchung konnte ebenso kein Vorteil des Pausierens der Medikation hinsichtlich des Auftretens von Nachblutungen gezeigt werden. Somit sollte leitlinienkonform gehandelt und eine medizinisch notwendige Medikation mit ASS bei Eingriffen an der Haut weitergeführt werden (27). Es sollte jedoch beachtet werden, dass bei ASS ein dosisabhängiges Blutungsrisiko besteht, insbesondere bei einer ASS-Dosis von mehr als 100 mg (27). In der vorliegenden Arbeit lagen die ASS-Dosen alle bei ≤ 100 mg pro Tag. Da i. d. R. eine absolute Indikation zur Fortführung der kardiovaskulär protektiven Medikation mit Clopidogrel besteht, sollte eine Veränderung der Medikation schon aufgrund der Grunderkrankung nicht erfolgen (27). Auch unter

Clopidogrel wurden keine lebensbedrohlichen Blutungen bei Eingriffen an der Haut berichtet (40), sodass auch hier nicht das Risiko von thromboembolischen Ereignissen nach Absetzen der Medikation in Kauf genommen werden sollte. Alam und Goldberg (61) berichteten über zwei Patienten, bei denen eine Woche vor einer Operation an der Haut Aspirin und Ticlopidin bzw. Clopidogrel und Ardeparin pausiert wurde. Die erste Patientin erlitt 36 Stunden postoperativ eine große Lungenarterienembolie und eine akute Beinvenenthrombose, bei der zweiten Patientin kam es zu einer Thrombose ihrer künstlichen Aortenklappe und unter der anschließenden Lysetherapie zu einer protrahierten Blutung im Operationsgebiet. Kovich und Otley (60) geben in ihrer Untersuchung ein kalkuliertes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis von 1 in 21448 Operationen an, wenn eine Therapie mit ASS für einen dermatochirurgischen Eingriff pausiert wurde.

Zu den DOAK gibt es aktuell nur wenige Studien, die das Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen untersuchen. Chang et al. (41) analysierten retrospektiv das Blutungsrisiko bei 27 Patienten unter Dabigatran und vier Patienten unter Rivaroxaban mit Mohs-Chirurgie. Es kam zu einer milden Blutung bei einem Patienten unter Dabigatran und gleichzeitiger ASS-Therapie, lebensbedrohliche Blutungen traten nicht auf (41). In der retrospektiven Studie von Antia et al. (42) war die Blutungsrate unter Patienten mit DOAK mit Mohs-Chirurgie mit 1,3 % gegenüber 0,7 % unter allen Patienten leicht, jedoch nicht signifikant erhöht. Heard et al. (62) berichteten in ihrer retrospektiven Studie über 918 Eingriffe in der Mohs-Chirurgie, wovon 18 Eingriffe an 15 Patienten mit Rivaroxaban durchgeführt wurden. Drei dieser Patienten erlitten Hämatomate, bei zwei Patienten konnte die Blutung erst nach Unterbrechung der Rivaroxabangabe kontrolliert werden (62). Alle drei amerikanischen Studien sprechen sich für eine Beibehaltung der Medikation mit DOAK aus (41, 42, 62), empfehlen jedoch eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Rivaroxaban (62). In der vorliegenden Arbeit kam es bei Patienten mit den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban zu signifikant mehr Nachblutungen als bei Patienten ohne Medikation (47 %, 16/34 vs. 16 %, 40/243). Die Chance einer Nachblutung war um den Faktor 4,5 erhöht, ebenso kam es zu signifikant mehr schweren Nachblutungen. Es lässt sich auch hier ein Trend erahnen, dass insbesondere Patienten mit Rivaroxaban betroffen zu sein scheinen. Acht der 13 Patienten mit Rivaroxaban (61,5 %) und acht der 20 Patienten mit Apixaban (40 %) erlitten eine Nachblutung. Unter dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran ergab sich in dieser Studie kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nachblutungen. Da die Patientenzahl in den erwähnten Studien als auch in der vorliegenden Arbeit für belastbare Daten zu gering ist und prospektive

Untersuchungen fehlen, können nur Mutmaßungen angestellt werden. Es kann sein, dass die DOAK, insbesondere Rivaroxaban, das Blutungsrisiko in der Hautchirurgie leicht erhöhen. Jedoch muss auch hier wieder zwischen dem Risiko eines thromboembolischen Ereignisses bei Absetzen der Medikation und dem Auftreten von Blutungskomplikationen bei Beibehaltung der Medikation abgewogen werden. Auch wenn prospektive Studien zum Auftreten embolischer Ereignisse nach Absetzen der DOAK aktuell noch nicht vorhanden sind, so kann angenommen werden, dass die Gefahr einer bedrohlichen Thromboembolie das Risiko einer beherrschbaren Nachblutung übersteigt (43). Valide Daten könnte die derzeitige PAUSE-Studie (NCT02228798) bringen, die prospektiv 3300 Patienten unter einem standardisierten Protokoll zur präoperativen Pausierung einer Medikation mit DOAK hinsichtlich Blutungskomplikationen und thromboembolischen Ereignissen untersucht. Für schwere und nicht kontrollierbare Blutungen, die in der Dermatochirurgie extrem selten sind, stehen mit Idarucizumab und Andexanet alfa spezifische Antidots für die Antagonisierung von Dabigatran bzw. Apixaban und Rivaroxaban zur Verfügung, sodass in Notfällen die Wirkung der Antikoagulation in wenigen Minuten aufgehoben werden kann (23, 43). Da sich auch die europäische kardiologische Leitlinie für eine Beibehaltung der Medikation bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko ausspricht (63) und auch die vorliegende Arbeit keinen signifikanten Unterschied in dem Auftreten von Nachblutungen bei Patienten mit fortgesetzter und pausierter Medikation mit DOAK feststellen konnte, sollte den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“ nachgekommen werden. Diese empfiehlt die letzte Einnahme einer Medikation mit DOAK 24 Stunden präoperativ und eine Wiederaufnahme der Medikation frühestens eine Stunde postoperativ (27). In der Hautklinik Ludwigshafen wird bei sämtlichen dermatochirurgischen Eingriffen die Medikation mit DOAK nicht unterbrochen und es kam zu keiner bedrohlichen intra- oder postoperativen Blutung (43). Im perioperativen Umgang sollte jedoch die verstärkte Wirkung von Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden (23).

5.2.4 Weitere Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit

Um weitere relevante Faktoren, die das Risiko für Blutungen erhöhen, zu identifizieren, wurden zunächst die univariate binär logistische Regression und anschließend die multivariate binär logistische Regression angewendet. In der multivariaten Analyse wurden in der gesamten Stichprobe die Lokalisation, die Größe des Defekts, der Defektverschluss sowie das Vorhandensein einer antithrombotischen Medikation als unabhängige Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit gefunden. Es zeigte sich, dass bei Operationen an den Extremitäten die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Nachblutung signifikant geringer ist als bei einer Operation in der Kopf-Hals-Region. Das könnte darin begründet sein, dass der Kopf eine besonders gut durchblutete Region mit vielen Kollateralen darstellt und somit ein höheres Blutungsrisiko besteht. In der Studie von Eichhorn et al. (37) war insbesondere die Nasenregion mit einem signifikant höheren Blutungsrisiko gegenüber den anderen Arealen im Kopf-Hals-Bereich assoziiert. Die Autoren sind sich jedoch nicht sicher, ob es sich hier um einen realen Zusammenhang aufgrund der hohen Vaskularisation der Nase oder um einen α -Fehler durch multiples Testen handelt (37). Neben dem Punkt, dass die Extremitäten weniger vaskularisiert sind als Bereiche in der Kopf-Hals-Region, könnte ebenfalls zu dem geringeren Blutungsrisiko beitragen, dass an Extremitäten im Anschluss an die Operation besser ein Druckverband angebracht werden kann. Ebenso können die Extremitäten postoperativ leichter ruhiggestellt werden als beispielsweise die periorale oder periorbitale Region.

Wie zu erwarten war, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Defekts ($\geq 4 \text{ cm}^2$) und dem Auftreten von Nachblutungen. Je größer der Defekt, desto mehr Gefäße werden verletzt und desto mehr Nachblutungen werden erwartet. Ebenso zeigte sich, dass der Defektverschluss mittels Nahlappenplastik mit einer signifikant geringeren Nachblutungswahrscheinlichkeit assoziiert war als der Defektverschluss mittels Hauttransplantat. Auch wenn die Lappenplastik ebenfalls einen invasiveren Eingriff als der primäre Wundverschluss darstellt und auch häufig mit einem großflächigen Hauttransfer einhergeht, so gibt es bei der Hauttransplantation zwei Defekte, die ein Blutungsrisiko mit sich bringen. Zum einen das eigentliche Operations- und damit Empfängergebiet, zum anderen das Areal, an dem das Hauttransplantat entnommen wurde. In dieser Studie haben zwei der 19 Patienten mit Nachblutung und Wundverschluss mittels Hauttransplantat an der Entnahmestelle nachgeblutet. Auch andere Studien demonstrieren den Trend, dass Patienten mit Hauttransplantation häufiger Blutungskomplikationen erleiden (40, 53, 55). Diese Ergebnisse passen zu den

Einschätzungen der S3-Leitlinie „Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut“, die u. a. Eingriffe an stark durchbluteten Geweben im Kopf-Halsbereich, großflächige ($\geq 4 \text{ cm}^2$) mehrzeitige Eingriffe und Eingriffe mit großflächigem Hauttransfer zu den Operationen mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen Blutung zählt (27).

Bei den Patienten ohne antithrombotische Medikation stellten sich in der multivariaten Analyse das Geschlecht, die Defektgröße sowie das mehrzeitige Operationsvorgehen als unabhängige Einflussfaktoren dar. Männliche Patienten zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Nachblutung als weibliche Patienten. Auch in der Untersuchung von Alam et al. (52) zu schweren Komplikationen in der Hautchirurgie waren Blutungen und Wundheilungsstörungen signifikant mit dem männlichen Geschlecht assoziiert. Es ist jedoch in Frage zu stellen, ob dies wirklich der Realität entspricht oder aber eventuell auf einen anderen nicht beachteten Faktor zurückzuführen ist. So zeigte die Studie von Maurer et al. (64), die mittels Fragebogen 500 gesunde Erwachsene hinsichtlich des Einflusses von Geschlecht, Alter, Ethnie und Nutzung von ASS auf Blutungssymptome untersuchte, keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen, nachdem geschlechtsspezifische Blutungen wie Menstruation und postpartale Blutungen ausgeschlossen wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden weitere mögliche Begleiterkrankungen und patientenbezogene Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (v. a. hypertensive Entgleisungen präoperativ), Nikotin- und Alkoholabusus sowie Lebererkrankungen und hämorrhagische Diathesen, die das Blutungsrisiko beeinflussen können (65), nicht berücksichtigt. Wang et al. (66) betrachteten postoperative Komplikationen bei Patienten mit Mohs-Chirurgie und Defektverschluss mittels Lappenplastik oder Hauttransplantation und fanden ein höheres Risiko für akute Komplikationen (inklusive Hämatom und unkontrollierte Blutungen) unter Patienten, die aktuell Raucher oder ehemalige Raucher waren. Insbesondere arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Alkoholismus sind in Deutschland häufiger unter Männern verbreitet (67). Möglicherweise verzerren diese Faktoren den Trend einer erhöhten Nachblutungswahrscheinlichkeit in Richtung des männlichen Geschlechts in der vorliegenden Arbeit.

Ebenso wurden mögliche Einflüsse und Wechselwirkungen anderer Medikamente, deren Einnahme oft nicht von den Patienten berichtet wird, nicht berücksichtigt. Es gibt viele pflanzliche Präparate wie Ginseng, Ginkgo oder Knoblauch, die alleine, aber vor allem in Kombination mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöhen können (68). Auch die Einnahme von NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) war in Studien mit

einem erhöhten postoperativen Blutungsrisiko bei Eingriffen der plastischen Chirurgie assoziiert (69).

In der Gruppe der Patienten ohne antithrombotische Medikation zeigte sich ebenfalls, dass mehrzeitige Eingriffe mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Nachblutung einhergehen als einzeitige Eingriffe. Wird der Operationsdefekt direkt nach dem ersten Zyklus verschlossen, so können auch kleine Randgefäße besser komprimiert werden, als wenn die Wunde zunächst temporär mittels synthetischem Hautersatz und Druckverband versorgt wird. Weiterhin bedeuten die Nachexzisionen bis zur Tumorfreiheit immer eine neue Manipulation der Wunde, aus der weitere Blutungen resultieren können.

Entgegen den Erwartungen zeigte der Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum keinen signifikanten Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Man hätte vermuten können, dass durch das postoperative Nachlassen des vasokonstriktorisches Effekts des Adrenalins reaktiv vermehrt Blutungen auftreten (15).

6 Zusammenfassung

Viele Patienten sind aufgrund vielfältiger Erkrankungen auf die regelmäßige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und oralen Antikoagulanzen angewiesen. Gleichzeitig steigt infolge zunehmender Inzidenzen von Hauttumoren die Notwendigkeit operativer Eingriffe an der Haut. Zu den häufigsten Komplikationen in der Dermatochirurgie zählen postoperative Blutungen.

Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Häufigkeit postoperativer Blutungen bei Patienten mit und ohne antithrombotische Medikation sowie anderer Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Weiterhin sollte untersucht werden, ob das präoperative Absetzen der Medikation einen Effekt auf das Auftreten von Nachblutungen hat.

Es wurden die Daten von 484 Patienten, die in einem Zeitraum von zwei Jahren an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Rostock operiert wurden, retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet. Dafür wurde die deskriptive Datenanalyse, der Chi²-Test, der Exakte Test nach Fisher, der U-Test nach Mann und Whitney sowie die binär logistische Regression angewendet. Weil nur volljährige Patienten, die in einem stationären Rahmen und in Lokalanästhesie operiert wurden, in die Analyse aufgenommen wurden, liegt ein selektiertes Patientenkollektiv vor und die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf die Grundgesamtheit übertragbar.

Unter einfacher (Pearson-Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(1, N = 474) = 3,99; p = 0,046$) bzw. doppelter antithrombotischer Medikation (Exakter Test nach Fisher, $\chi^2(1, N = 253) = 12,34; p = 0,003$) haben signifikant mehr Patienten eine Nachblutung erlitten (23,8 % bzw. 60 %) als unter fehlender gerinnungshemmender Medikation (16,5 %). Leichte Blutungen traten deutlich häufiger auf als schwere Nachblutungen, die ein ärztliches Handeln zwecks Blutstillung notwendig machten. Insbesondere unter Medikation mit Phenprocoumon (Pearson-Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(1, N = 275) = 13,34; p < 0,001$) oder den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (Pearson-Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(1, N = 277) = 17,31; p < 0,001$) traten signifikant mehr Nachblutungen auf als bei Patienten ohne antithrombotische Medikation und Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern. Das präoperative Pausieren der Medikation zeigte bei allen Medikamenten keinen signifikanten Effekt. Als signifikante Einflussfaktoren auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit konnten in der gesamten Stichprobe mittels multivariater logistischer Regression die Lokalisation ($p = 0,001$) die Größe des Defekts ($p = 0,011$), der Defektverschluss

($p = 0,037$) sowie das Vorhandensein einer antithrombotischen Medikation mit VKA ($p = 0,004$) bzw. Faktor-Xa-Hemmern ($p < 0,001$) identifiziert werden.

Patienten mit antithrombotischer Medikation scheinen ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei Operationen an der Haut zu zeigen. Diese sind jedoch in den meisten Fällen als mild einzustufen, sodass die Empfehlung ausgesprochen werden kann, an der bestehenden gerinnungshemmenden Medikation bei dermatochirurgischen Eingriffen nichts zu verändern. Andernfalls werden schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in Kauf genommen. Dennoch bedürfen Patienten unter antithrombotischer Medikation, insbesondere unter Vitamin-K-Antagonisten und Faktor-Xa-Hemmern einer intensiveren postoperativen Nachsorge. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde der perioperative Umgang mit Antithrombotika in der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock angepasst und ein neuer klinikinterner Standard entwickelt (siehe Anhang).

7 Literatur

1. Petres J, Rompel R. Operative Dermatologie: Lehrbuch und Atlas. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
2. Gross GE, Hrsg. 100 Jahre Universitäts-Hautklinik und Poliklinik Rostock: 1902-2002. Rostock: Hirnstorff Verlag GmbH; 2002.
3. Rompel R. Operative Therapiepalette des Dermatologen. In: Plewig G, Thomas P, Hrsg. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 157–62 (Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie).
4. Petres J, Rompel R. Stellenwert der operativen Dermatologie in Klinik und Praxis. *Der Hautarzt* 1994; 45(3):133–9. doi: 10.1007/s001050050051.
5. Beikert FC, Stadler R, Kaufmann R, Augustin M. Performance profiles of German university dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(2):170–6. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08070.x.
6. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol* 2017; 137(9):1860–7. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.020.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Robert Koch-Institut; 2016 [Stand: 28.01.2021]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3 Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL [Stand: 27.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratose-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.
9. Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut: (Aktualisierung 2017/18) [Stand: 27.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-021.html>.

10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Langversion 3.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/024OL [Stand: 25.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
11. Augustin M, Anastasiadou Z, Schaarschmidt ML, Krensel M, Schäfer I, Reusch M. Versorgung des Hautkrebses in Deutschland: Leistungsvolumina und -erbringer. *Der Hautarzt* 2016; 67(7):544–8. doi: 10.1007/s00105-016-3816-0.
12. Kaufmann R, Wetzig T. Die Zukunft der operativen Dermatologie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2019; 17(10):993–4. doi: 10.1111/ddg.13924_g.
13. Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). S1-Leitlinie: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) [Stand: 27.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-064.html>.
14. Breuninger H, Konz B, Burg G. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(7):427–32.
15. Rompel R, Löser CR. Operative Dermatologie. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, Hrsg. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin; 2018. S. 2131–70 Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-49544-5_121.
16. Müller CSL, Hubner W, Thieme-Ruffing S, Pföhler C, Vogt T, Volk T et al. Pre- and perioperative aspects of dermatosurgery. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(2):117–46. doi: 10.1111/ddg.13181.
17. Schnabl SM, Ghoreschi FC, Scheu A, Kofler L, Häfner H-M, Breuninger H. Verwendung von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz an den Fingern und am Penis - Dogma und Realität. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19(2):185–96. doi: 10.1111/ddg.14434_g.
18. Artamonova I, Schmitt L, Yazdi, Amir S., Megahed M, Felbert Vv et al. Postoperative Komplikationen bei dermatochirurgischen Patienten im Rahmen der stationären mikroskopisch-kontrollierten Chirurgie: Eine monozentrische epidemiologische Studie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(12):1437–48. doi: 10.1111/ddg.14148_g.

19. 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. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3):576–83. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.012.
20. Koenen W, Kunte C, Hartmann D, Breuninger H, Moehrl M, Bechara FG et al. Prospective multicentre cohort study on 9154 surgical procedures to assess the risk of postoperative bleeding - a DESSI study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(4):724–31. doi: 10.1111/jdv.14080.
21. Eilers RE, Goldenberg A, Cowan NL, Basu P, Brian JSI. A Retrospective Assessment of Postoperative Bleeding Complications in Anticoagulated Patients Following Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg* 2018; 44(4):504–11. doi: 10.1097/DSS.0000000000001394.
22. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(21):1489–98.
23. Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P, Schmidtko A. *Pharmakologie kompakt: Allgemeine und klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016.
24. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation: Update on anticoagulation with vitamin K antagonists and non-vitamin K-dependent oral anticoagulants. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(46):776–83. doi: 10.3238/arztebl.2018.0776.
25. Löser C, Zeymer U, Nast A. Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien: Umgang mit Blutverdünnern in der Dermatochirurgie. *Der Hautarzt* 2013; 64(8):553–7. doi: 10.1007/s00105-013-2543-z.
26. Schlitt A, Jámbor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwißler B. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(31-32):525–32. doi: 10.3238/arztebl.2013.0525.
27. Sporbeck B, Bechara FG, Häfner H-M, Koenen W, Kolk A, Koscielny J et al. S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(4):346–57. doi: 10.1111/ddg.12576.

28. Nast A, Ernst H, Rosumeck S, Erdmann R, Sporbeck B, Fluhr JW. Umgang mit Antikoagulation bei dermatochirurgischen Eingriffen in Deutschland - Ergebnisse einer Querschnittsstudie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(1):52–9. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08003.x.
29. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Ludwig W-D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2020. S. 395–420 Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4_16.
30. Grandt D, Lappe V, Schubert I. *Arzneimittelreport 2019: Impfungen bei Kindern und Jugendlichen*. Berlin: Barmer. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Bd. 16).
31. Ujeyl M, Köster I, Wille H, Stammschulte T, Hein R, Harder S et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(10):1317–25. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7.
32. Bundeszentrale für politische Bildung. *Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur; 2019 [Stand: 17.02.2021]*. Verfügbar unter: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur>.
33. Meissner M, Kaufmann R. Dermatochirurgie im Alter. *Der Hautarzt* 2016; 67(2):153–9. doi: 10.1007/s00105-015-3742-6.
34. Gaskins M, Dittmann M, Eisert L, Werner RN, Dressler C, Löser C et al. Umgang mit Antithrombotika bei Operationen an der Haut vor und nach Publikation der entsprechenden S3-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(3):297–306. doi: 10.1111/ddg.13459_g.
35. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12):1603–9. doi: 10.1111/jdv.12611.
36. 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. doi: 10.1007/s00266-002-2055-1.

37. Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, Gröbe A, Smeets R, Eichhorn M et al. Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42(5):608–11. doi: 10.1016/j.jcms.2013.08.006.
38. Eichhorn W, Kluwe L, Heiland M, Gröbe A. Lack of evidence for increased risk of postoperative bleeding after cutaneous surgery in the head and neck in patients taking aspirin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(6):527–9. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.02.020.
39. 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. *The American surgeon* 2010; 76(1):11–4.
40. 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. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3):584–91. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.013.
41. 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. doi: 10.1097/DSS.0000000000000392.
42. Antia C, Hone N, Gloster H. Perioperative complications with new oral anticoagulants dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in Mohs micrographic surgery: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(5):967–8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.038.
43. Löser CR, Nast A, Zeymer U. Dermatochirurgie im Zeitalter der neuen oralen Antikoagulanzen/direkten oralen Antikoagulanzen. *Der Hautarzt* 2019; 70(11):850–3. doi: 10.1007/s00105-019-04483-4.
44. Held L, Rufibach K, Seifert B. *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen*. München: Pearson; 2013.
45. Lobeck A, Weiss C, Orouji A, Koch P-S, Heck M, Utikal J et al. Betrachtung des dermatochirurgischen Patientenkollektivs an einem Hauttumorzentrum in Deutschland. *Der Hautarzt* 2017; 68(5):377–84. doi: 10.1007/s00105-017-3951-2.

46. Haneke E. Lokalanästhesie mit Adrenalinzusatz an Ohr und Nase. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(3):161–3. doi: 10.1111/j.1610-0378.2005.05701.x.
47. Häfner HM, Röcken M, Breuninger H. Epinephrine-supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: clinical use without complications in more than 10,000 surgical procedures. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(3):195–9. doi: 10.1111/j.1610-0378.2005.04758.x.
48. Amici JM, Rogues AM, Lasheras A, Gachie JP, Guillot P, Beylot C et al. A prospective study of the incidence of complications associated with dermatological surgery. *Br J Dermatol* 2005; 153(5):967–71. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06861.x.
49. West SW, Otley CC, Nguyen TH, Phillips PK, Roenigk RK, Byrd DR et al. Cutaneous surgeons cannot predict blood-thinner status by intraoperative visual inspection. *Plastic and reconstructive surgery* 2002; 110(1):98–103. doi: 10.1097/00006534-200207000-00017.
50. Shipkov H, Irthum C, Seguin P, Mojallal A, Braye F. Evaluation of the risk of postoperative bleeding complications in skin cancer surgery without interruption of anticoagulant/antithrombotic medication: A prospective cohort study. *J Plast Surg Hand Surg* 2015; 49(4):242–6. doi: 10.3109/2000656X.2015.1029935.
51. Balakirski G, Löser CR, Dippel E, Yazdi AS, Artamonova I, Megahed M et al. Surgical site infections after microscopically controlled skin surgery in immunocompromised patients: a retrospective two-center cohort study. *Arch Dermatol Res* 2020; 312(7):491–9. doi: 10.1007/s00403-020-02035-8.
52. Alam M, Ibrahim O, Nodzinski M, Strasswimmer JM, Jiang SIB, 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. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6255.
53. Shimizu I, Jellinek NJ, Dufresne RG, Li T, Devarajan K, Perlis C. Multiple anti-thrombotic agents increase the risk of postoperative hemorrhage in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5):810–6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.014.
54. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08419.x.

55. 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. doi: 10.1002/bjs.5864.
56. Otley 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. doi: 10.1001/arch-derm.1996.03890260063009.
57. Alcalay J. Cutaneous Surgery in Patients Receiving Warfarin Therapy. *Dermatol Surg* 2001; 27(8):756–8. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.01056.x.
58. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(12):1227–46. doi: 10.2165/00003088-200544120-00003.
59. Schanbacher CF, Bennett RG. Postoperative stroke after stopping warfarin for cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2000; 26(8):785–9. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.00079.x.
60. Kovich O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(2):233–7. doi: 10.1067/mjd.2003.47.
61. Alam M, Goldberg LH. Serious Adverse Vascular Events Associated With Perioperative Interruption of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy. *Dermatol Surg* 2002; 28(11):992–8. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02085.x.
62. Heard LK, Shanahan C, Maggio KL. Complications With New Oral Anticoagulants Dabigatran and Rivaroxaban in Cutaneous Surgery. *Dermatol Surg* 2017; 43(4):597–9. doi: 10.1097/DSS.0000000000000956.
63. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018; 20(8):1231–42. doi: 10.1093/europace/euy054.
64. Maurer AC, Khazanov NA, Levenkova N, Tian S, Barbour EM, Khalida C et al. Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9(1):100–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04105.x.

65. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatologic Therapy* 2011; 24(6):537–50. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01454.x.
66. Wang CY, Dudzinski J, Nguyen D, Armbrecht E, Maher IA. Association of Smoking and Other Factors With the Outcome of Mohs Reconstruction Using Flaps or Grafts. *JAMA Facial Plast Surg* 2019; 21(5):407–13. doi: 10.1001/jamafacial.2019.0243.
67. Herold G. *Innere Medizin* 2018. Köln: Herold; 2018.
68. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(3):524–34. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.027.
69. Forsyth MG, Clarkson DJ, O’Boyle CP. A systematic review of the risk of postoperative bleeding with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in plastic surgery. *Eur J Plast Surg* 2018; 41(5):505–10. doi: 10.1007/s00238-018-1410-7.

8 Anhang

8.1 Thesen

- 1) Aufgrund der alternden Bevölkerung versorgt die Dermatochirurgie immer häufiger multimorbide Patienten, die auf eine antithrombotische Medikation angewiesen sind.
- 2) Gleichzeitig wächst durch die stetig steigenden Inzidenzen von Hauttumoren der Bedarf an dermatochirurgischen Leistungen.
- 3) Blutungskomplikationen zählen zu den häufigsten Komplikationen in der Dermatochirurgie. Schwerwiegende bzw. lebensbedrohliche Komplikationen sind jedoch sehr selten.
- 4) Bei Patienten mit antithrombotischer Medikation treten bei dermatochirurgischen Eingriffen häufiger postoperative Blutungen auf als bei Patienten ohne antithrombotische Medikation.
- 5) Patienten mit doppelter antithrombotischer Medikation erleiden häufiger schwere Nachblutungen als Patienten ohne antithrombotische Medikation.
- 6) Insbesondere unter Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten oder Faktor-Xa-Hemmern ist das Blutungsrisiko bei dermatochirurgischen Eingriffen erhöht.
- 7) Ein präoperatives Absetzen der Medikation zeigt keinen Effekt auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit und sollte angesichts des hohen Risikos für thromboembolische Ereignisse nicht durchgeführt werden.
- 8) Ein präoperatives Umstellen von Vitamin-K-Antagonisten auf ein niedermolekulares Heparin kann das Blutungsrisiko erhöhen.
- 9) Die Lokalisation der Hautveränderung, die Größe des Defekts sowie die Art des Defektverschlusses beeinflussen das Auftreten von postoperativen Blutungen.
- 10) Der vasokonstriktorische Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum hat keinen Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit.

8.2 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock,

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

8.3 Publikationen

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden zur Präsentation auf der der 91. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft e.V. (30.08.–01.09.2019) sowie der 35. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (03.–04.09.2021) vorab eingereicht.

8.4 Stellungnahme der Ethikkommission

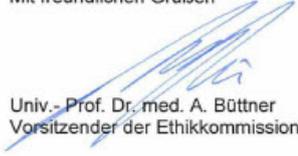
| | |
|---|--|
|  <p>Universität Rostock</p> <p>Traditio et Innovatio</p> |  <p>Universitätsmedizin Rostock</p> |
| <p>Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock</p> <p>Susen Rode Universitätsmedizin Rostock Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Stempelstraße 13 18057 Rostock</p> | <p>Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock</p> <p>Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Büttner andreas.buettner@med.uni-rostock.de Telefon: +49 381 494-9900</p> <p>Geschäftsstellenleiterin: Swaantje Kohlschein kautz@med.uni-rostock.de Telefon: +49 381 494-9904</p> <p>Geschäftsstelle: ethik@med.uni-rostock.de Telefon: +49 381 494-9939 Fax: +49 381 494-9902 Homepage: www.ethik.med.uni-rostock.de</p> |
| | <p>17.10.2017</p> |
| <p>Stellungnahme der Ethikkommission</p> | |
| <p>Titel der Studie:</p> | <p>Untersuchung zur Häufigkeit postoperativer Blutungen nach dermatochirurgischen Eingriffen von Patienten unter antikoagulativen Medikation der Hautklinik Rostock aus dem Zeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2017</p> |
| <p>Studienleiter vor Ort:</p> | <p>Susen Rode Universitätsmedizin Rostock Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Stempelstraße 13 18057 Rostock</p> |
| <p>Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) A 2017-0176 Eingang Ethikkommission: 06.10.2017</p> | |
| <p>Sehr geehrte Frau Rode,</p> <p>der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.</p> <p>Es bestehen aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojekts.</p> <p>Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.</p> | |
| <p><small>Universitätsmedizin Rostock – rechtsfähige Teilkörperschaft der Universität Rostock Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. Christian Schmidt · Aufsichtsratsvorsitzender: Sebastian Schröder USI-IdNr. DE 246 101 670 · Deutsche Bundesbank IBAN: DE16 1300 0000 0013 0015 31 BIC: MARKDEF1130 www.med.uni-rostock.de</small></p> | |

Abbildung 15: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 1.

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.

Mit freundlichen Grüßen


Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission


Frank Stölken
Geschäftsstelle

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Abbildung 16: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 2.

Mitglieder der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorsitz: Herr Prof. Dr. med. Andreas Büttner
Facharzt für Rechtsmedizin

Mitglieder: Frau Dr. med. Barbara Hortian
Fachärztin für Physiologie

Herr Prof. Dr. Günther Kundt
Biometriker

Herr Dr. jur. Markus Glöckner
Jurist

Frau Katrin Jeremias
Krankenhausseelsorgerin

Herr Prof. Dr. med. Anselm Jünemann
Facharzt für Augenheilkunde

Frau Dr. med. Silke Müller
Fachärztin für Klinische Pharmakologie

Herr PD Dr. med. Carl-Friedrich Classen
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Herr Dr. med. Michael Bolz
Facharzt für Frauenheilkunde / Geburtshilfe

Herr Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier
Facharzt für Chirurgie
Facharzt für Kinderchirurgie

Frau Dr. med. Brigitte Kragl
Fachärztin für Innere Medizin

Abbildung 17: Stellungnahme der Ethikkommission, Seite 3.

8.5 Klinikinterner Standard

| | | |
|---|--|---|
|  Universität Rostock Traditio et Innovatio | Universitätsmedizin Rostock |  Universitätsmedizin Rostock |
| DUK_OP_VA_Antikoagulation_200616 | | |
| <u>Antikoagulation bei OP-Patienten</u> | | |
| Medikament (DirekteFaktor-Xa-Inhibitoren) | Pausierung präoperativ bei normaler GFR | Pausierung präoperativ bei schlechter GFR |
| Rivaroxaban / Xarelto® Edoxaban / Lixiana® Apixaban / Eliquis® | 24 Stunden | 48 Stunden <small>GFR unter 50 GFR unter 80 GFR unter 50</small> |
| Medikament (DirekteFaktor-IIa-Inhibitoren) | | |
| Dabigatran / Pradaxa® | 24 Stunden | 48 Stunden <small>GFR unter 80</small> |
| -> <i>in der Regel keine Absprache mit behandelndem Arzt nötig</i> | | |
| Medikament (Vitamin-K-Antagonisten) | Pausierung präoperativ | |
| Phenprocoumon / Falithrom®, Marcumar® | 7-10 Tage | |
| -> <i>i.d.R. Bridging notwendig, nach Absprache mit behandelndem Arzt</i> | | |
| Medikament (Thrombozytenaggregationshemmer) | Pausierung präoperativ | |
| Clopidogrel / Plavix®, Iscover®, Grepid®, Duoplavin® | 7-10 Tage | |
| Acetylsalicylsäure / ASS®, Aspirin®, Godamed®, Aggrenox®, etc. | 7-10 Tage | |
| -> <i>teils Bridging notwendig, nach Absprache mit behandelndem Arzt</i> | | |
| Medikament (Heparine) | Pausierung präoperativ | |
| NMH | 12-24 Stunden | |
| -> <i>in der Regel keine Absprache mit behandelndem Arzt nötig</i> | | |
| Prinzipiell gilt falls Pausierung der Antikoagulation nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt präoperativ nicht möglich ist, wird OP unter laufender Antikoagulation durchgeführt. | | |
| Ersteller: Frau. Katharina Zollner | Dokument gültig bis: 16.06.2021 | Seite 1 von 1 |

Abbildung 18: Klinikinterner Standard vor Veröffentlichung der Dissertation.

Antikoagulation bei OP-Patienten

Prinzipiell gilt, falls Pausierung der Antikoagulation nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt präoperativ nicht möglich ist, wird OP unter laufender Antikoagulation durchgeführt.

| Medikament (DirekteFaktor-Xa-Inhibitoren) | Pausierung präoperativ bei normaler GFR | Pausierung präoperativ bei schlechter GFR |
|--|---|--|
| Rivaroxaban / Xarelto® Edoxaban / Lixiana® Apixaban / Eliquis® | 24 Stunden | 48 Stunden GFR unter 50 GFR unter 80 GFR unter 50 |
| Medikament (DirekteFaktor-IIa-Inhibitoren) | | |
| Dabigatran / Pradaxa® | 24 Stunden | 48 Stunden GFR unter 80 |

-> in der Regel keine Absprache mit behandelndem Arzt (d.h. dem Arzt, der die Indikation für die Medikation gestellt hat) nötig; Wiedereinnahme ab 1 Stunde postoperativ möglich

Bei ausgeprägten postoperativen Nachblutungen Antagonisierung mit Idarucizumab bzw. Andexanet alfa möglich

| Medikament (Vitamin-K-Antagonisten) | Pausierung präoperativ | |
|---------------------------------------|------------------------|--|
| Phenprocoumon / Falithrom®, Marcumar® | nicht notwendig | |

| Medikament (Thrombozytenaggregationshemmer) | Pausierung präoperativ | |
|--|------------------------|--|
| Clopidogrel / Plavix®, Iscover®, Grepid®, Duoplavin® | nicht notwendig | |
| Acetylsalicylsäure / ASS®, Aspirin®, Godamed®, Aggrenox®, etc. | nicht notwendig | |

| Medikament (Heparine) | Pausierung präoperativ | |
|--|------------------------|--|
| Niedermolekulare Heparine (NMH), bei prophylaktischem oder therapeutischem Einsatz | 12-24 Stunden | |

-> in der Regel keine Absprache mit behandelndem Arzt nötig
Bei ausgeprägten postoperativen Nachblutungen Antagonisierung mit Protamin möglich

Abbildung 19: Klinikinterner Standard nach Veröffentlichung der Dissertation.

8.6 Lebenslauf

8.7 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Emmert für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Verfassung dieser Arbeit ganz herzlich danken. Ich konnte in seiner Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock während meiner lehrreichen Famulatur und meines Praktischen Jahres sowie bei der Arbeit als studentische Hilfskraft wertvolle Erfahrungen sammeln, die mich motiviert und für die Dermatologie begeistert haben.

Susen Rode, Oberärztin an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock, möchte ich für die zuverlässige Betreuung einen ganz besonderen Dank aussprechen. Sie stand mir bei allen Fragen und Unklarheiten immer zur Verfügung und ihre konstruktiven Anmerkungen waren mir eine große Hilfe.

Weiterhin danke ich Anne Hornung, ehemalige Mitarbeiterin des Instituts für Biostatistik und Informatik der Universitätsmedizin Rostock, für die statistische Beratung.

Meinen Eltern Annette und Burkert möchte ich aus ganzem Herzen für die immerwährende Unterstützung während dieser Arbeit, während meines Studiums und in allen anderen Lebensbereichen danken. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.

Ich danke meinem Freund Moritz und meiner langjährigen guten Freundin Melanie für die Motivation, die technische Hilfe und das Korrekturlesen. Ebenso waren mein Bruder Georg und meine Freundinnen Isabelle, Rebekka, Insa und Florina immer eine große Stütze für mich.