

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

Nachblutungen bei dermatochirurgischen Eingriffen  
unter Beibehaltung gerinnungshemmender Medikation  
und gerinnungsbeeinflussender Schmerztherapie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von

Urte Jacobs

aus Gifhorn

Lübeck 2019

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Birgit Kahle

2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Georg Royl

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 12.2.2020

-Promotionskommission der Sektion Medizin –

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Begriffe.....	V
<b>Kapitel: Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Tumorerkrankungen in der Dermatologie.....	1
1.1.1 Das Basalzellkarzinom.....	1
1.1.2 Das Plattenepithelkarzinom.....	1
1.1.3 Das maligne Melanom.....	2
1.2 Antikoagulation und Gerinnungshemmung.....	2
1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer.....	3
ASS.....	3
Clopidogrel.....	3
1.2.2 Heparine.....	3
1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten: Cumarinderivate.....	4
1.2.4 Direkte Orale Antikoagulantien (DOAKs).....	5
1.3 Schmerzmedikation mit Ibuprofen.....	6
1.4 Dermatochirurgie.....	7
1.4.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC).....	7
1.5 Entwicklung der Fragestellung.....	8
1.5.1 Fragestellung.....	9
<b>Kapitel:Material und Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1 Vorgehen.....	10
2.2 Statistik.....	12
<b>Kapitel: Resultate.....</b>	<b>13</b>
3.1 Allgemein .....	13
3.2 Blutungsschwere.....	17
3.3 Nachblutungen unter verschiedenen Antikoagulanzen.....	18
3.4 Ibuprofen.....	19
3.5 Anzahl operativer Eingriffe.....	22
3.6 Nebendaten.....	23

<b>Kapitel: Diskussion.....</b>	<b>26</b>
4.1 Basisergebnisse.....	26
4.2 Unterschiede zwischen verschiedenen Antikoagulanzen.....	26
4.2.1 Kombinationstherapie.....	26
4.2.2 Marcumar.....	27
4.2.3 Clopidogrel.....	29
4.2.4 Bridging.....	29
4.2.5 ASS.....	31
4.2.6 DOAK.....	32
4.2.7 Heparin.....	34
4.2.8 Komplettes Absetzen.....	35
4.3 Blutungsschwere.....	37
4.4 Ibuprofen.....	38
4.5 Operationstechnik.....	38
4.6 Nebendaten.....	39
4.7 Studiendesign und kritische Betrachtung.....	40
<b>Kapitel: Zusammenfassung.....</b>	<b>42</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>44</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>53</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>72</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>73</b>
<b>Eigene Veröffentlichungen.....</b>	<b>75</b>

## Abkürzungen und Begriffe

ASS	Acetylsalicylsäureester
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
INR	International Normalized ratio
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
COX-1/2	Cyclooxygenase
ADP	Adenosindiphosphat
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
AT	Antithrombin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
UV	Ultraviolett
ZNS	Zentrales Nervensystem
TNM	Klassifikation von Tumoren nach Ausdehnung (T), Vorhandensein von Lymphknotenbefall (N), Vorhandensein von Metastasen (M)
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
v.a.	vor allem
BCC	Basalzellkarzinom
SCC	spinozelluläres Karzinom, Plattenepithelkarzinom

AT-III	Antithrombin III
ABCDE	A= Asymmetrie, B=Begrenzung, C=Colorit, D=Durchmesser, E=Erhabenheit/Entwicklung
SNLB	Sentinel Lymph Node Biopsy
NSA	Nicht steroidale Antirheumatika
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
AGFA	Actien-Gesellschaft für Anilin-Fabrication
OR	Odds ratio
CHADSVASC	Score zur Risikostratifizierung individueller Schlaganfallrisiken, miteinbezogen sind Geschlecht, Alter, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und bereits stattgefundene Schlaganfälle
HASBLED	Score zur Risikostratifizierung individueller Blutungsrisiken, miteinbezogen sind stattgefundene Blutungs- und Embolieereignisse, Alter, Hypertonie, Leber- und Nierenfunktion, INR-Einstellung und Medikamente

KHK

Koronare Herzkrankheit

VHF

Vorhofflimmern

PCI

Perkutane koronare Intervention

# 1. Kapitel: Einleitung

Die operative Therapie epithelialer Malignome besitzt einen großen Stellenwert in der Dermatochirurgie. Dabei werden sehr häufig ältere, multimorbide Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, operiert. Immer wieder stellt sich daher die Frage, ob bei diesen Patienten die Dauerantikoagulation perioperativ unterbrochen oder beibehalten werden soll.

## 1.1 Tumorerkrankungen in der Dermatologie

Die primär operativ relevanten Tumoren aus dem Bereich der Dermatologie werden umgangssprachlich auch gerne als Hautkrebs zusammengefasst. Die im Rahmen der nachfolgenden Fragestellung am häufigsten anzutreffenden Subtypen, sind hierbei das Basalzellkarzinom (früher auch Basaliom), das Plattenepithelkarzinom (auch Spinaliom) und, in geringerer Häufigkeit, das Melanom.

### 1.1.1 Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom, von Stratum basale ausgehend, wird mitunter irreführend als semimaligner Tumor eingestuft. Dies liegt in der geringen Metastasierungsrate des Tumors begründet. Typisch ist das bevorzugte Auftreten im fortgeschrittenen Alter und an sonnenexponierten Stellen, wie Gesicht, Kopfhaut und Händen. (Fritsch et al, 2018) Basalzellkarzinome zeigen ein eher langsames, dafür häufig infiltrierendes Wachstum und sie können mitunter große Ausmaße annehmen. (Cerroni et al, 2016) Die Therapie der ersten Wahl ist die histographisch kontrollierte Operation und dies auch mit ausgesprochen guten kurativen, als auch kosmetischen Ergebnissen. (DKG/DDG: S2k-Leitlinie 032/021: Basalzellkarzinom der Haut, 2013, Fritsch et al, 2018).

### 1.1.2 Das Plattenepithelkarzinom (Spinozelluläres Karzinom)

Das Plattenepithelkarzinom, vom Stratum spinosum ausgehend, entsteht ebenso wie das Basalzellkarzinom am ehesten nach jahrelanger Schädigung der Haut durch Einwirkung von UV-Strahlung, und nachrangig durch chemische Noxen,



## 1. Kapitel: Einleitung

sowie chronisch entzündliche Hauterkrankungen.(Moll et al, 2016) Auch hier sind häufiger Männer betroffen und es findet sich in höherem Alter eine Steigerung der Inzidenz. Das Wachstum ist verhältnismäßig schnell (wenige Monate), Metastasierungen kommen erst recht spät im Verlauf vor. Die Sicherung der Diagnose erfolgt meist klinisch und schließlich durch eine anschließende Probeexzision. Auch hier ist die chirurgische Exzision, teilweise bis zu komplexeren plastisch–chirurgischen Eingriffen, die Therapie der Wahl. Ab einer Tumordicke von >6mm wird auch eine Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) empfohlen. (DKG/DDG: S2k-Leitlinie 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut, 2013)

### 1.1.3 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom, oder umgangssprachlich „schwarzer Hautkrebs“, ist im Gegensatz zu den zuvor besprochenen Entitäten nicht nur primär im fortgeschrittenen Alter zu finden. Weitere Risikofaktoren sind eine familiäre Vorbelastung und helle Hauttypen. Die Ursprungszellen sind Melanozyten. Am häufigsten ist das superfiziell spreitende maligne Melanom mit einem Anteil von 60%. Es wächst vor allem horizontal, eher langsam und ist somit am ehesten im Rahmen einer Früherkennung zu entdecken. Hier greift die ABCDE-Regel, zur Hilfe hinsichtlich der Einschätzung der Malignität einer Läsion. Das maligne Melanom ist der Tumor mit der höchsten Metastasierungsrate, wobei die Prognose in erster Linie von der Tumordicke und dem Vorhandensein von Ulzerationen abhängig gemacht wird. Wesentlich ist somit zuerst die Exzision des Tumors, mit in Abhängigkeit von der Tumordicke, adaptiertem Sicherheitsabstand und der SLNB. (DKG/DDG: S3-Leitlinie Malignes Melanom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2016)

### 1.2 Antikoagulation und Gerinnungshemmung

Der Einsatz von gerinnungshemmenden Medikamenten ist weit verbreitet. Vor allem bei kardiovaskulären Erkrankungen ermöglichen diese Medikamente eine nachweisbare Verbesserung der Mortalitätsrate (Hennekens et al, 1997). Führend sind in dieser Sparte nach wie vor Acetylsalicylsäure (ASS) und in Deutschland Phenprocoumon (z.B.Marcumar ©). Niedermolekulare Heparine (z. Bsp. Enoxaparin, Dalteparin) werden hauptsächlich im Rahmen stationärer Aufenthalte gegeben. Seltener trifft man auf Clopidogrel oder sogenannte DOAK oder NOAK,

## 1. Kapitel: Einleitung

direkte oder neue orale Antikoagulantien, die, wie der Name schon sagt, die jüngsten Vertreter in diesem Einsatzgebiet sind, wenn auch über die letzten Jahre eine Steigerung beim Einsatz dieser Medikamente zu verzeichnen war.

Wirkungsgebiet all dieser Medikamente ist das Blutgerinnungssystem, die Hämostase. Grob unterscheidet man bei der Hämostase die primäre Hämostase mit Ausbildung eines Netzwerkes aus Thrombozyten und die damit verbundene Aktivierung von Folgeprozessen und die sekundäre Hämostase mit der sogenannten Gerinnungskaskade. (Schmidt et al., 2019) (siehe auch Tabelle 1)

### 1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer

#### **Acetylsalicylsäure (ASS)**

ASS, oder auch Acetylsalicylsäure, gehört zu den NSA, ist ein Hemmstoff der Thrombozytenaggregation (primäre Hämostase) und wirkt damit primär vor allem in der arteriellen Strombahn. (Biondi-Zoccai et al, 2006; Herdegen et al., 2014) Durch die Irreversibilität entspricht die Wirkung des ASS auf die betroffenen Thrombozyten ihrer Lebenszeit, nämlich 8–12 Tage. Laut Herdegen (Herdegen et al, 2014) ist allen Hemmstoffen der primären Hämostase gemein, dass sie vor allem in Kombinationstherapie ein klinisch relevantes Blutungsrisiko haben.

#### **Clopidogrel**

Clopidogrel gehört zu den ADP-Rezeptorantagonisten, bewirkt eine irreversible Hemmung des ADP-Rezeptors der Thrombozyten und verhindert damit eine Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors. (Cook-Norris et al, 2011; Herdegen et al, 2014) Bei instabiler Angina pectoris und nach Einsetzen eines sogenannten „Drug eluting stent“, wird auch oft eine doppelte Plättchenhemmung als primäre Therapie eingesetzt, die eine gleichzeitige Einnahme von ASS und Clopidogrel beinhaltet. Nebenwirkungen und Kontraindikationen entsprechen weitestgehend denen von ASS.

### 1.2.2 Heparine

Heparine sind Oligosaccharide, die in niedermolekularer (auch fraktioniert) oder hochmolekularer Form vorkommen (auch unfraktioniert, UFH). Sie hemmen im Gegensatz zu ASS und Clopidogrel die sekundäre Hämostase. (Herdegen et al,

2014). Eine grobe Kontrolle ist durch Bestimmung der aPTT möglich. Niedermolekulares Heparin hat ein etwas günstigeres pharmakokinetisches Profil und wird damit insgesamt häufiger eingesetzt. Der Einsatz von Heparin erfolgt größtenteils perioperativ, zur kurzfristigen Thromboseprophylaxe und längerfristig bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil für thromboembolische venöse Komplikationen. Die wichtigste Nebenwirkung einer Heparineinnahme ist eine HIT (heparininduzierte Thrombozytopenie). (Greinacher, 2003)

### **1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten: Cumarinderivate**

Vitamin-K-Antagonisten verhindern die Ausbildung negativ geladener Carboxylgruppen, durch deren Fehlen können die betroffenen Gerinnungsfaktoren (IX, X, II, VII) dann keine Phospholipide und Calcium binden, die für ihre Aktivierung benötigt werden. (Herdegen et al, 2014) Da die Wirkung mit der Bildung der Faktoren zusammen hängt, tritt somit die volle Gerinnungshemmung erst nach Ablauf der HWZ der zuletzt aktivierten Gerinnungsfaktoren ein, also mit einer Verzögerung von 3-5 Tagen. In Deutschland wird bevorzugt Phenprocoumon gegeben, während in Amerika hauptsächlich Warfarin eingesetzt wird. Große individuelle Unterschiede in Pharmakokinetik und -dynamik führen zu einer differenzierten Dosiseinstellung anhand der INR. Ein normaler INR liegt bei 1,0, eine Einstellung zur effektiven Gerinnungshemmung erfolgt meist im Bereich 2,0-3,5. (Alcalay, 2001; Ah-Weng et al, 2003; Blasdale und Lawrence, 2008). Bei Überdosierungen können mit Gabe von Vitamin K die Auswirkungen gemildert werden.

Bridging ist ein seit Jahren angewandtes Vorgehen bei Patienten unter Phenprocoumon-Therapie. Hierbei wird eine bestehende Therapie perioperativ auf Heparin umgestellt, um im Rahmen des erhöhten Komplikationsrisikos eine besser steuerbare Blutgerinnungshemmung zu haben. Typischerweise werden beide Therapieformen hierbei auch kurzzeitig überlappend gegeben, um eine durchgehend optimale Therapie ermöglichen zu können. (Alcalay, 2001; Ah-Weng et al, 2003; Blasdale und Lawrence, 2008)

### **1.2.4 Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)**

Unter den neuen, direkten oralen Antikoagulantien fasst man eine heterogene Gruppe relativ neuer Medikamente zusammen, die an verschiedenen Stellen der sekundären Hämostase ansetzen. (Herdegen et al, 2014) Darunter gibt es die direkten Thrombininhibitoren. Sie binden direkt an die Substratbindungsstelle von Thrombin. Die proteolytische Wirkung von Thrombin wird gehemmt, die Bildung von Fibrin wird unterdrückt. Häufigste Vertreter dieser Gruppe in der Klinik sind Argatroban und Dabigatran. Nachteilig ist die interindividuell stark variable Bioverfügbarkeit. Blutungskomplikationen werden in ähnlicher Inzidenz angegeben wie bei Heparin. (Brown et al, 2015)

Eine andere Untergruppe sind die Faktor-Xa-Hemmstoffe. Es werden vor allem Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban eingesetzt. Die Einnahme erfolgt oral, die Elimination erfolgt renal. Dadurch ergibt sich vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Einschränkung der Einsetzbarkeit. Ein Monitoring wie bei Cumarinderivaten ist nicht erforderlich. Eine schnelle Antagonisierung der Wirkung war jahrelang nicht möglich. (Siegal et al., 2015, Weitz et al., 2015) Seit 2015 besteht für das DOAK Dabigatran mit Idarucizumab eine schnelle Antagonisierung. Weitere Mittel befinden sich in der Entwicklung. (Bischoff, 2016)

## 1. Kapitel: Einleitung

	<b>Heparine</b>	<b>ASS/ Clopidogrel</b>	<b>Cumarin- derivate</b>	<b>Thrombin- inhibitoren</b>	<b>Faktor-Xa- Hemmer</b>
<b>Applikation</b>	Subkutan, akut intravenös	Oral, ASS ggf. intravenös	Oral	Oral	Oral
<b>Antagonisierbar</b>	UFH ja, mit Protaminsulfat	Nein	Ja, verzögert	Ja	Ja, für Pradaxa, weitere in Entwicklung (Bischoff, 2016)
<b>Wirkprinzip</b>	Hemmung sek. Hämostase	Hemmung prim. Hämostase	Hemmung sek. Hämostase	Hemmung sek. Hämostase	Hemmung sek. Hämostase
<b>Wirkdauer</b>	2-4 h	Clopidogrel 5 Tage, ASS 6-8 Tage	1-2 Wochen	24 h	24 h
<b>Wirkort</b>	v. a. venös	v. a. arteriell	Venös + arteriell	Venös + arteriell	Venös + arteriell
<b>Indikation</b>	Kurzfristige + mittellange Thrombose- prophylaxe	Langfristige Thrombose- prophylaxe, akut bei Herzinfarkt, Schlaganfall	Langfristige Thrombose- prophylaxe	Langfristige Thrombose- prophylaxe	Langfristige Thrombose- prophylaxe

*Tabelle 1: Übersicht der gerinnungshemmenden Medikation (nach Herdegen et al, 2014 und Brown et al 2015, ergänzt)*

### 1.3 Schmerzmedikation mit Ibuprofen

Ibuprofen gehört wie ASS zu den nicht-steroidalen-Analgetika und ist somit in der Lage ebenfalls die COX-1 zu hemmen, im Gegensatz zu ASS allerdings reversibel. (Herdegen et al, 2014) Während Ibuprofen wie alle NSA hauptsächlich analgetisch, antipyretisch und entzündungshemmend eingesetzt wird, gehört die Thrombozytenaggregationshemmung ebenfalls zu seinem Wirkungsspektrum. Da es eines der häufigsten stationär verwendeten postoperativen Analgetika darstellt, sollte es durch seine blutgerinnungshemmende Wirkweise nicht vernachlässigt und bei Analysen dieser Thematik beachtet werden.

## **1.4 Die Dermatochirurgie**

Wie im Kapitel über maligne Tumoren der Haut zu sehen war, ist eine komplette Exzision ein wichtiger therapeutischer Aspekt und in jedem Fall einer chemotherapeutischen bzw. nicht-invasiven Methoden übergeordnet.

### **1.4.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC)**

Laut der Leitlinie (S1-Leitlinie 013/064: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie –MKC, 2014) ist das Ziel der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC) die histologisch nachgewiesene, vollständige Entfernung maligner Tumoren bei maximaler Schonung des umgebenden Gewebes. Unter vollständiger Entfernung versteht man die sogenannte R0-Resektion. Grundlage dieser Technik ist die Tatsache, dass bei Hauttumoren eine Ausbreitung ins Gewebe makroskopisch nicht immer abschätzbar ist, weshalb ein Sicherheitsabstand im Rahmen einer Exzision leicht zu groß aber auch zu klein gewählt werden kann.

Ist nach Maßgabe der Histologie die Exzision nicht an allen Absetzungsrändern im Gesunden erfolgt, wird gezielt nachexzidiert und wiederum nach Erhalt der Histologie weiter operiert (mehrzeitiges Vorgehen) .

Die Tumorentfernung erfolgt bei der MKC in der Regel zeitlich getrennt von der Defektdeckung, die dabei sowohl primär, plastisch-rekonstruktiv oder durch Hauttransplantation erfolgen kann. Bei den Techniken der MKC unterscheidet man verschiedene Verfahren. Die am weltweit am häufigsten, vor allem in den USA angewandte Methode, ist die Mohs-Chirurgie. Nach heutigen Standards wird dabei die Tumorexzision in Lokalanästhesie vorgenommen und anschließend erfolgt eine histologische Analyse im Kryostatschnellschnitt-Verfahren. Ein wichtiger Unterschied zu anderen Verfahren ergibt sich noch durch die Schnittführung. (siehe Abb. 1.)

## 1. Kapitel: Einleitung

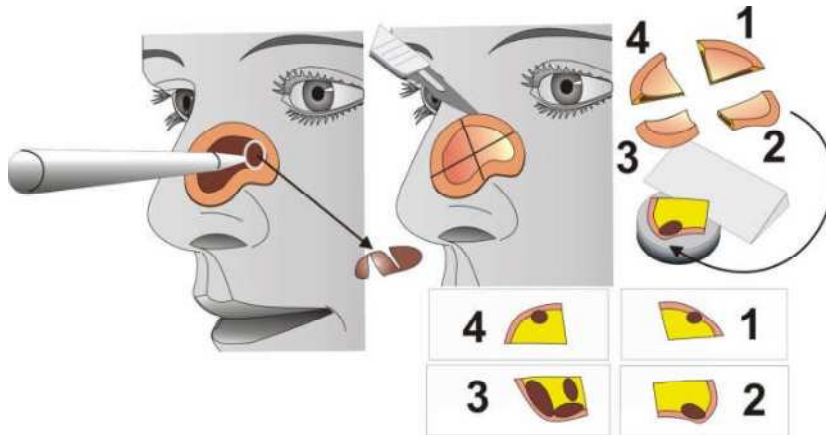


Abbildung 1: Mohs-Chirurgie (Kryostatverfahren) (nach S1-Leitlinie 013/064: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie –MKC, 2014)

In Deutschland am gebräuchlichsten ist die Exzision mit nachfolgender orientierter histologischer Aufarbeitung der Exzidatflächen und Basis, die sogenannte 3D-Histologie. Nachexzisionen erfolgen bis die Absetzungsgrenzen tumorfrei sind. Die dauerhafte lokale Heilung, die dabei erreicht werden kann liegt bei 88-97% (DKG/DDG: S2k-Leitlinie: Basalzellkarzinom der Haut. Deutsche Krebsgesellschaft, 2013). Die Aufarbeitung wird bevorzugt an Paraffinschnitten durchgeführt, da diese den Kryostatschnitten in der Aussagekraft überlegen sind.

Insgesamt bleibt die MKC die Methode der Wahl zur dermatochirurgischen Tumorthherapie, da sie auch bei Problemlokalisationen eine gewebeschonende Operationstechnik bietet.

### 1.5 Entwicklung der Fragestellung

In der aktuellen Leitlinie zum Einsatz und Beibehaltung gerinnungshemmender Medikation bei dermatochirurgischen Eingriffen nach Sporbeck (DDG: Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, 2015), wird ein Bridging weitestgehend nicht mehr empfohlen, wenn sich ein INR gut im therapeutischen Bereich einstellen lässt. Trotzdem kommt es vor, dass bei stationären Aufnahmen eine bestehende Medikation abgesetzt oder ein Bridging angesetzt wird.

## 1. Kapitel: Einleitung

Im Rahmen des Bridgings ergeben sich oftmals jedoch mit INR-Schwankungen und einem dadurch erschwerten Monitoring noch eine zusätzliche Problematik, die im Stationsalltag bewältigt werden muss. (Siegal et al, 2012)

Wie sich anhand der vorgehenden Kapitel sehen lässt, ist unabhängig von der Entität der jeweiligen Tumoren die chirurgische Exzision im Rahmen der Therapie, sowohl bei früh- als auch bei spätmetastasierenden Formen, in einer zentralen Stellung.

Dermatochirurgische Eingriffe sind, hinsichtlich Blutungskomplikationen in einer interessanten Position. Zum einen sind es vorzugsweise minimalinvasive Eingriffe, zum anderen ist das operierte Klientel eher höheren Alters, was durch bestehende Komorbiditäten schon ein erhöhtes Blutungsrisiko generiert. Schließlich kann es durch die angewendete OP-Technik zu einer verzögerten Defektdeckung kommen.

### 1.5.1 Fragestellung

Aus genannten Überlegungen ergeben sich somit folgende Fragestellungen:

- Hat eine Antikoagulation tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf Blutungskomplikationen im Rahmen dermatochirurgischer Eingriffe? Gibt es Unterschiede zwischen den Medikationen? Hat eine gerinnungsbeeinflussende Schmerzmedikation ihrerseits einen signifikanten Einfluss?
- Inwiefern haben andere Aspekte (Patientenalter, Geschlecht, Operationsvorgehen) einen nachweisbaren Effekt auf Blutungskomplikationen? Welche klinische Relevanz haben die feststellbaren Blutungskomplikationen?



## 2. Kapitel: Material und Methoden

### 2.1 Vorgehen

Bei der retrospektiven Recherche wurden alle Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2012-2014 zur Operation von Hauttumoren unter stationären Bedingungen in der Klinik für Dermatologie der Universität zu Lübeck behandelt wurden. Mithilfe des Krankenhausinformationssystems AGFA ORBIS (agfa healthcare) wurden alle operativen Patientenfälle aus dem entsprechenden Zeitraum nach erhaltener ICD Diagnose detektiert. Nun wurden die bei den Patienten hinterlegten Unterlagen ausgewertet, darunter die Arztbriefe, der bei Aufnahme erhobene Anamnesebogen, die Operationsberichte sowie Pflegebögen. Während aus Arztbriefen und Anamnesebogen vor allem die Diagnosen und Medikation erhoben wurden, dienten die Operationsberichte und Pflegebögen der Erhebung der Ereignisse während des Aufenthalts der Patienten. Gleichzeitig wurde mit der Literaturrecherche begonnen und Vergleichsstudien gesucht, mit deren Hilfe dann die Ein- und Ausschlusskriterien formuliert wurden, um die Datenauswertung sinnvoll umzusetzen. (Zum Vergleich, siehe Tabelle 2). Danach erfolgte die Erhebung und Auswertung der eingeschlossenen Daten. Diese Erfassung verlief streng anonymisiert. Die erhobenen Daten waren Geschlecht, Alter bei Aufnahme, Aufenthaltsdauer, Diagnose (mit Lokalisation), Einnahme von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern, falls ja welche und ob diese abgesetzt oder ersetzt wurden, die Anzahl der operativen Eingriffe und schließlich ob und welche Art von Blutungskomplikationen aufgetreten sind. Die Anzahl operativer Eingriffe bezieht sich hierbei auf die Anzahl an Nachexzisionen bis zur Tumorfreiheit und abschließender Defektdeckung (S1-Leitlinie 013/064: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie –MKC, 2014) Zusätzlich wurde auch die mögliche Einnahme von Ibuprofen miterfasst, um eventuelle Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und einer gerinnungshemmenden Medikation beurteilen zu können. Diese Daten wurden zunächst vollständig gesammelt und in Exceltabellen zusammen getragen. Anschließend wurden im Hinblick auf die Fragestellung, mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, zur Vereinfachung der statistischen Auswertung die Daten teilweise in Subgruppierungen zusammengefasst. Zum

## 2. Kapitel: Material und Methoden

Beispiel wurden Blutungen, sofern sie auftraten, in leicht, moderat und schwer unterteilt (s. Tab. 5 im Anhang). Da aufgetretene Blutungen meist nur in Textform innerhalb der Pflegebögen oder dem Arztbrief dokumentiert wurden, wurde eine Beurteilung der Sortierung in die jeweiligen Subgruppen erst anhand der vollständig erhobenen Daten vorgenommen und zur Optimierung Tabellen aus vergleichbaren Studien herangezogen. (Kargi et al, 2002) Für die primäre Auswertung hinsichtlich der Fragestellung wurden alle Patienten in zwei Hauptgruppen unterteilt, eine mit und eine ohne Einnahme von Antikoagulantien (s. Abb. 2 Seite 14) Hiervon ausgehend erfolgte die weitere Unterteilung nach Auftreten und Stärke stattgefundenener Nachblutungen, die nach oben erwähntem Schema verlief. Sekundär wurden dann die eingenommenen Antikoagulantien mit den Blutungen in Beziehung zueinander gesetzt und dabei ein detaillierterer Blick auf das Verhältnis zwischen Blutungsereignissen, klinischer Auswirkung der Nachblutungen und eingenommener blutgerinnungshemmender Medikation vorgenommen. Danach wurde noch die Einnahme von Ibuprofen und die Anzahl operativer Eingriffe im Verhältnis zu den Nachblutungsereignissen bewertet. Zuletzt wurde noch ein Blick auf die zusätzlich erhobenen Daten geworfen, hierunter die Geschlechterverteilung und die Altersverteilung von Blutungsereignissen, sowie die Verteilung und Häufigkeit von Vorerkrankungen.

## 2. Kapitel: Material und Methoden

<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aufnahmediagnose Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder Melanom</li><li>- Stationärer Aufenthalt mindestens eine Woche</li><li>- Mindestens eine operative Intervention, meist in Form von MKC.</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bekannte Grunderkrankungen, die eine erhöhte Blutungs- oder Gerinnungswahrscheinlichkeit zur Folge haben (z. Bsp. Thrombophilien, Hämophilien)</li><li>- Stationäre postoperative Nachbeobachtung kürzer als eine Woche (durch z. B. Entlassung auf eigenen Wunsch seitens des Patienten)</li></ul>

*Tabelle 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die in der Auswertung verwendeten Fälle (orientiert an vergleichbaren Studien wie Cook-Norris et al, 2011)*

### 2.2 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistikprogramme IBM SPSS Statistics Version 22 und Microsoft Office Excel 2007/2010. Hierbei wurden deskriptive Methoden in Form von Kreuztabellen verwendet, sowie der Chi-Quadrat Test bei dichotomisierten Variablen und logistische Regression zur Signifikanzbestimmung. Die Berechnung der Odds ratio und Konfidenzintervalle erfolgte ebenfalls mit Hilfe der bereits genannten Programme. Zur Übersicht wurden tabellarische Darstellungen und grafische Repräsentationen in Form von Histogrammen und Forest Plots gewählt. Unterstützend wirkte auch hierbei das Institut für Statistik und Biometrie des UKSH Lübeck. Für die optimale Verarbeitung durch die Programme wurde die Ursprungstabelle entsprechend aufgesplittet und reduziert, in dem nur die für die unmittelbare Auswertung herangezogenen Variablen gegenüber gestellt wurden und diese durch eine numerische Verschlüsselung (z. Bsp 1=männlich und 2=weiblich) der Auswertung durch die Programme zugänglich gemacht wurde.

## 3. Kapitel: Resultate

### 3.1 Allgemein

Von ursprünglich 2310 Patienten, die in dem betrachteten Zeitraum operiert wurden, erfüllten 2104 Patienten alle Einschlusskriterien (s.Tab 2, S. 12) für die Auswertung. Gleichermaßen wurden die Nachblutungsraten nach Schweregrad der Blutungen betrachtet. Einen ersten zusammenfassenden Überblick bieten Abbildung 2 und Tabelle 3 (Ausführliche Odds ratio-Tabelle im Anhang, Tab. 17). In keinem Fall kam es zu einer lebensgefährlichen oder transfusionspflichtigen Nachblutung. (s. Abb. 3, 4, 12 und Abb. 13 und 14 im Anhang, sowie Tab. 4, Tab.6, Tab. 8 und 10 im Anhang) Ein signifikanter Anstieg ist allgemein bei Blutungskomplikationen, als im Besonderen bei schweren Nachblutungen nachzuweisen.

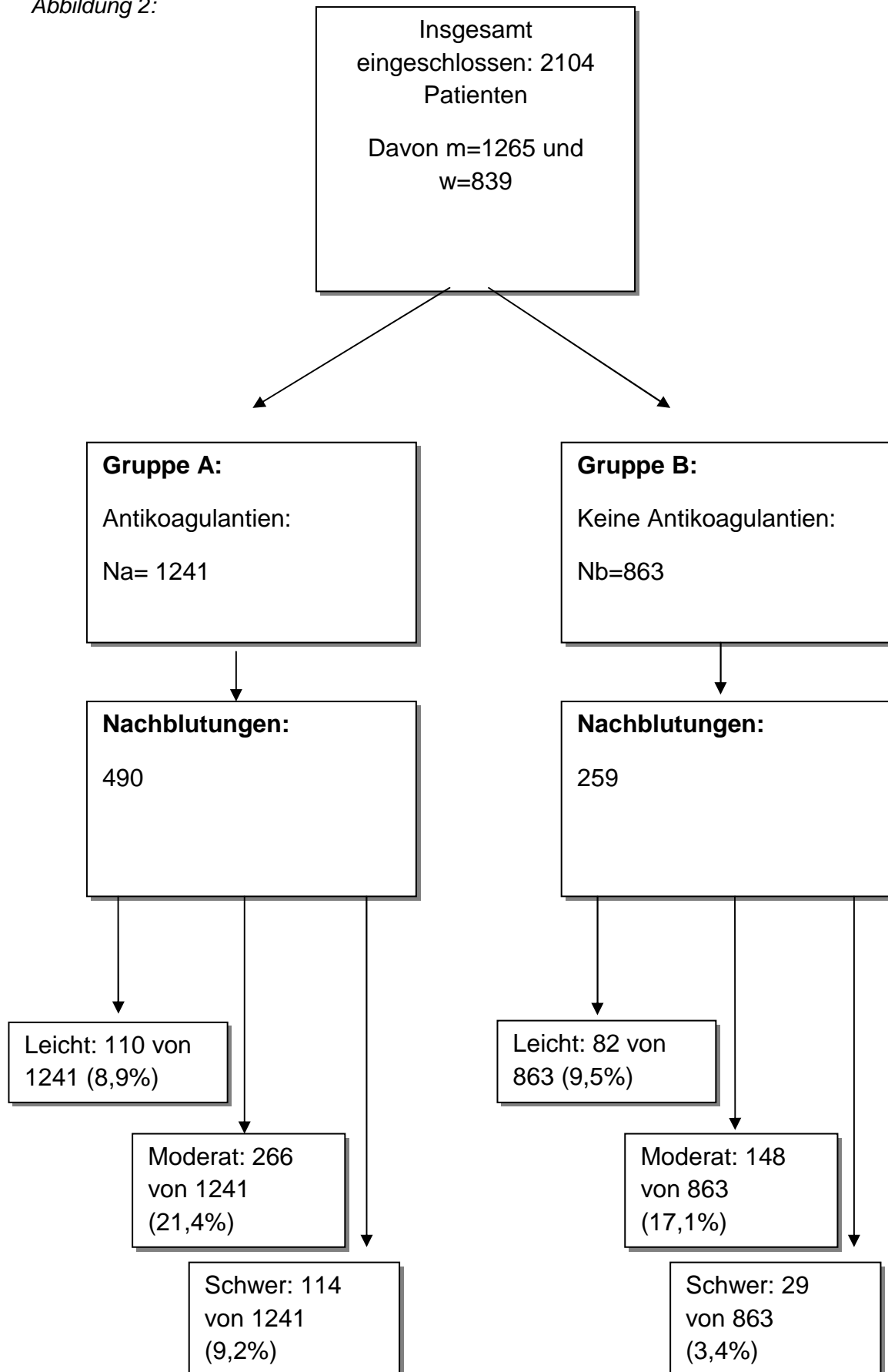
	Odds ratio	p-Wert
Risikofaktor unter Einnahme von Antikoa. eine Nachblutung zu bekommen.	1,522 (1,265-1,830)	<b>&lt;0,001</b>
Risikofaktor unter Einnahme von Antikoa. eine schwere Nachblutung zu bekommen	3,162 (2,074-4,819)	<b>&lt;0,001</b>
Risikofaktor unter Einnahme von Antikoa. eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,445 (1,151-1,815)	<b>0,001</b>
Risikofaktor unter Einnahme von Antikoa. eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,079 (0.795-1,464)	0,642

*Tabelle 3: Überblick zu der Häufung von Blutungsereignissen nach der Auswertung.*

Nebenbefundlich zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung zunimmt. Vor allem bei Patienten zwischen 80 und 90 zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Nachblutungen (OR: 1,361 95% Ci: 1,109-1,670 p=0,003). Diese Tatsache korreliert auch mit der zunehmenden Anzahl an Patienten, die im Alter antikoaguliert sind. (s. Abb. 5 und Abb. 16 im Anhang/Tab. 14 im Anhang) Im Gesamtkollektiv kam es bei Männern etwas häufiger zu einer Nachblutung (OR: 1,08 95% Ci: 0,964-1,223 p=0,178) als bei Frauen (OR: 0,88, 95% Ci: 0,733-1,057 p=0,178) Unter Antikoagulation, verschiebt sich die OR bei den Männern zu 1,304 (95% Ci: 1,026-1,657 p=0,034) und bei den Frauen zu 1,864 (95% Ci: 1,392-2,498 p=<0,001).

### 3. Kapitel: Resultate

Abbildung 2:



### 3. Kapitel: Resultate

Bei der zusätzlichen Erfassung der Vorerkrankungen zeigt sich eine Korrelation mit Herz- Kreislauferkrankungen und einer Häufung von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen in den Vordiagnosen. Es wurde am häufigsten im Gesicht, und am zweithäufigsten am Rumpf operiert. (Abb. 17 im Anhang und Abb. 18 im Anhang)

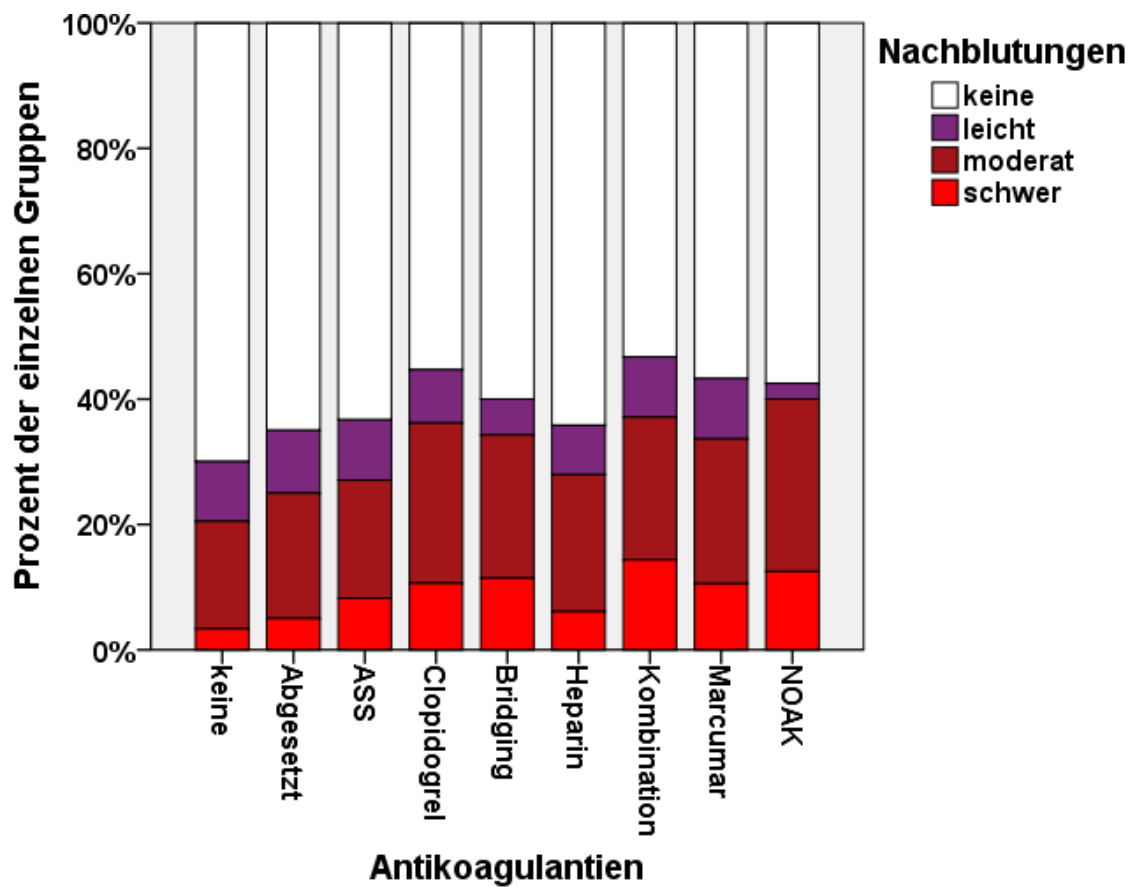


Abbildung 3: Beurteilung der Blutungsschwere nach unterschiedlicher Medikation

### 3. Kapitel: Resultate

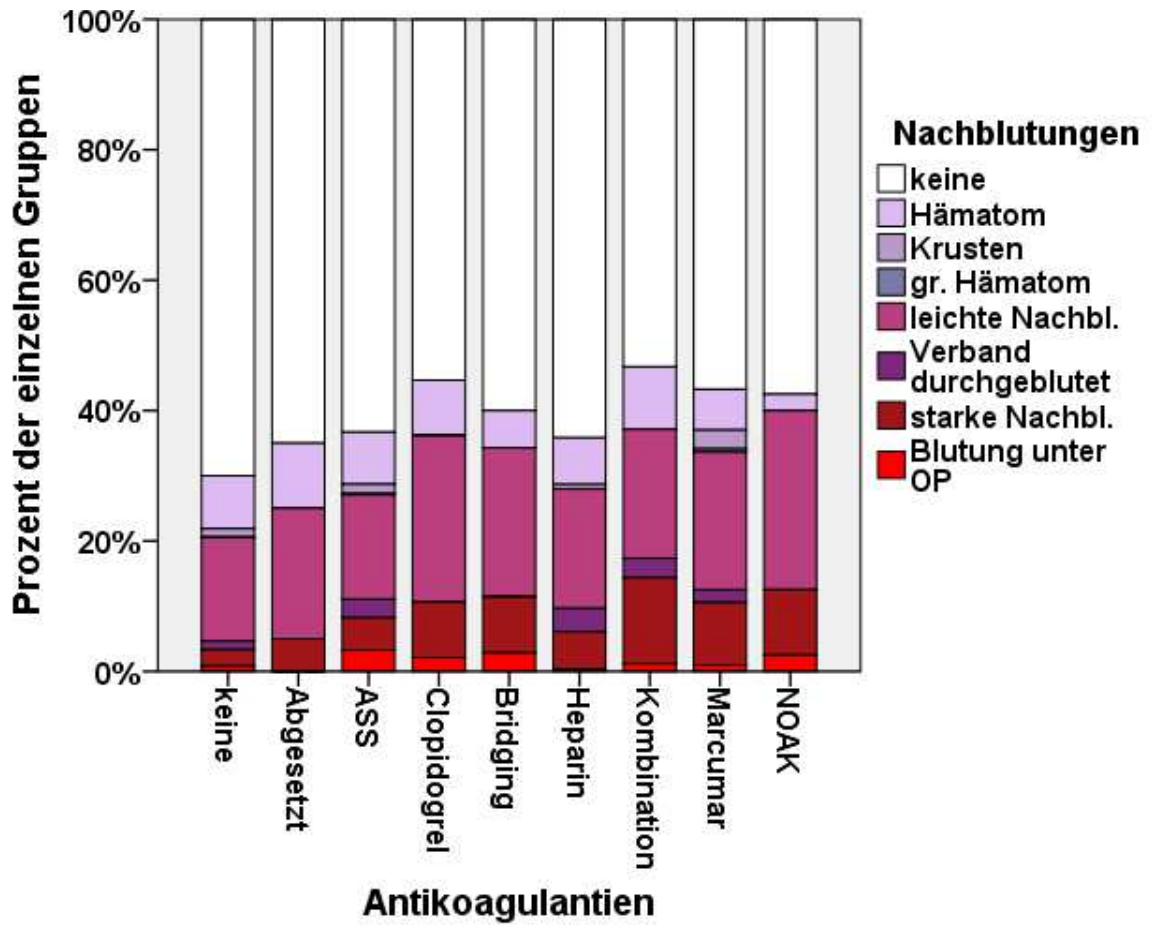


Abbildung 4: Beurteilung der dokumentierten Blutungsereignisse nach verwendeter Medikation

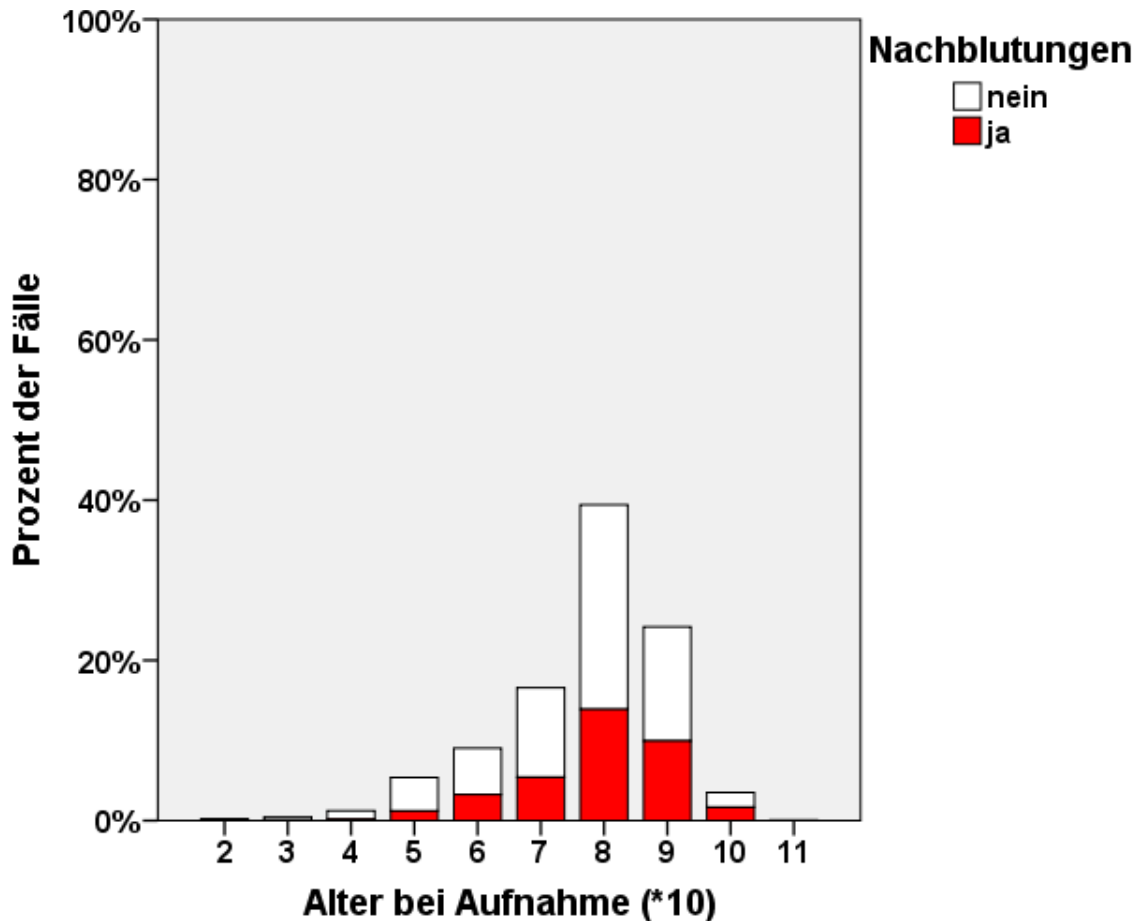


Abbildung 5: Altershäufigkeitsverteilung der analysierten Fälle (auch in Relation zu der Nachblutungshäufigkeit) Legende für die Altersachse: 2= 11-20 Jahre, 3= 21-30 Jahre, 4=31-40 Jahre, 5= 41-50 Jahre, 6= 51-60 Jahre, 7= 61-70 Jahre, 8= 71-80 Jahre, 9= 81-90 Jahre, 10= 91-100 Jahre, 11= 101-110 Jahre.

### 3.2 Blutungsschwere

Betrachtet man nun die Art der Nachblutung genauer, so ergibt sich in der Einnahmegruppe ein Auftreten von häufigen Nachblutungen mit 7,4%, wohingegen die Nichteinnahmegruppe hier ein Auftreten von 2,5% hatte (OR: 3,363 95% Ci: 2,087-5,421  $p < 0,001$ ). Nachblutungen, die eine operative Revision erforderlich machten gab es in der Einnahmegruppe zu 1,8% und in der Nichteinnahmegruppe zu 0,8% (OR: 2,528 95% Ci: 1,073-5,957  $p = 0,036$ ). Nachblutungen, die lediglich einen Verbandswechsel nötig machten traten in der Einnahmegruppe zu 2,5% und in der Nichteinnahmegruppe zu 1,3% auf. Ein großes Hämatom trat in der Einnahmegruppe bei 0,2% und in der Nichteinnahmegruppe bei 0,1% auf. Eine einmalige leichte Nachblutung gab es in



### 3. Kapitel: Resultate

der Einnahmegruppe bei 18,9% und in der Nichteinnahmegruppe bei 15,9% (OR: 1,380 95% Ci: 1,089-1,747  $p=0,008$ ). Blutige Krusten traten bei 1,1% in der Einnahmegruppe und bei 1,3% in der Nichteinnahmegruppe auf. Ein leichtes Hämatom gab es bei 7,6% in der Einnahmegruppe und 8,1% in der Nichteinnahmegruppe. (Abb. 4 und Abb. 15 im Anhang/Tab. 9 im Anhang und Tab. 10 im Anhang)

Bei der Betrachtung der verschiedenen Blutungsstärken unter den unterschiedlichen Therapien zeigte sich in allen Gruppen, dass die Mehrheit der Patienten unter Einnahme keine Komplikationen hatten (zwischen 55-60%). Unter Einnahme ist vor allem ein Anstieg schwerer Blutungskomplikationen zu sehen, dieser ist bei Patienten unter Kombinationstherapie am höchsten. Durch ein Bridging konnte diese Frequenz an Komplikationen nicht nennenswert vermindert werden. Zur Visualisierung dieser Werte und der besseren Nachvollziehbarkeit siehe Abb. 3, 12 und Tab. 4 im Anhang.

Unterteilt man darauf aufbauend die unterschiedlichen Blutungsformen noch weiter, lässt sich sehen, dass gerade die klinisch relevanteste Form der Blutstillung im OP mit 3,3% in der ASS-Gruppe am häufigsten vorkam, gefolgt vom Bridging mit 2,9%, dann Clopidogrel mit 2,1%, der Kombinationstherapie und Marcumar mit 1,2% bzw. 1,0%. In der Nichteinnahmegruppe trat dieser Fall noch in 0,8% auf. (Abb. 4/Anhang Tab. 10)

### **3.3 Nachblutungen unter verschiedenen Antikoagulantien**

Bei der Betrachtung der verschiedenen Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmer lässt sich sehen, dass Patienten mit einer beibehaltenen Kombination verschiedener Antikoagulantien bzw. Kombination von Aggregationshemmern und Antikoagulantien die höchste Nachblutungsrate hatten mit 46,7% (OR: 2,044 95% Ci: 1,459-2,863,  $p<0,001$ ). Unter Clopidogrel hatten 44,7%, unter Marcumar 43,3 % eine Nachblutung, beide Resultate sind signifikant. Unter Bridging hatten 40% und unter NOAK 42,5% eine Nachblutung, diese Ergebnisse sind nicht signifikant, da die jeweiligen Gruppen sehr klein waren. Unter ASS bekamen 36,7% eine Nachblutung (OR: 1,352 95% Ci: 1,058-1,728,  $p<0,001$ ) und unter perioperativer Heparinabgabe 35,8%, (OR: 1,303 95%

### 3. Kapitel: Resultate

Ci: 0,980-1,732 p=0,075). Am wenigsten Nachblutungen hatten mit 35% die Patienten bei denen eine Antikoagulation komplett abgesetzt wurde, jedoch ist auch dieses Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in dieser Gruppe nicht signifikant. (Abb.6/Anhang Tab. 7)

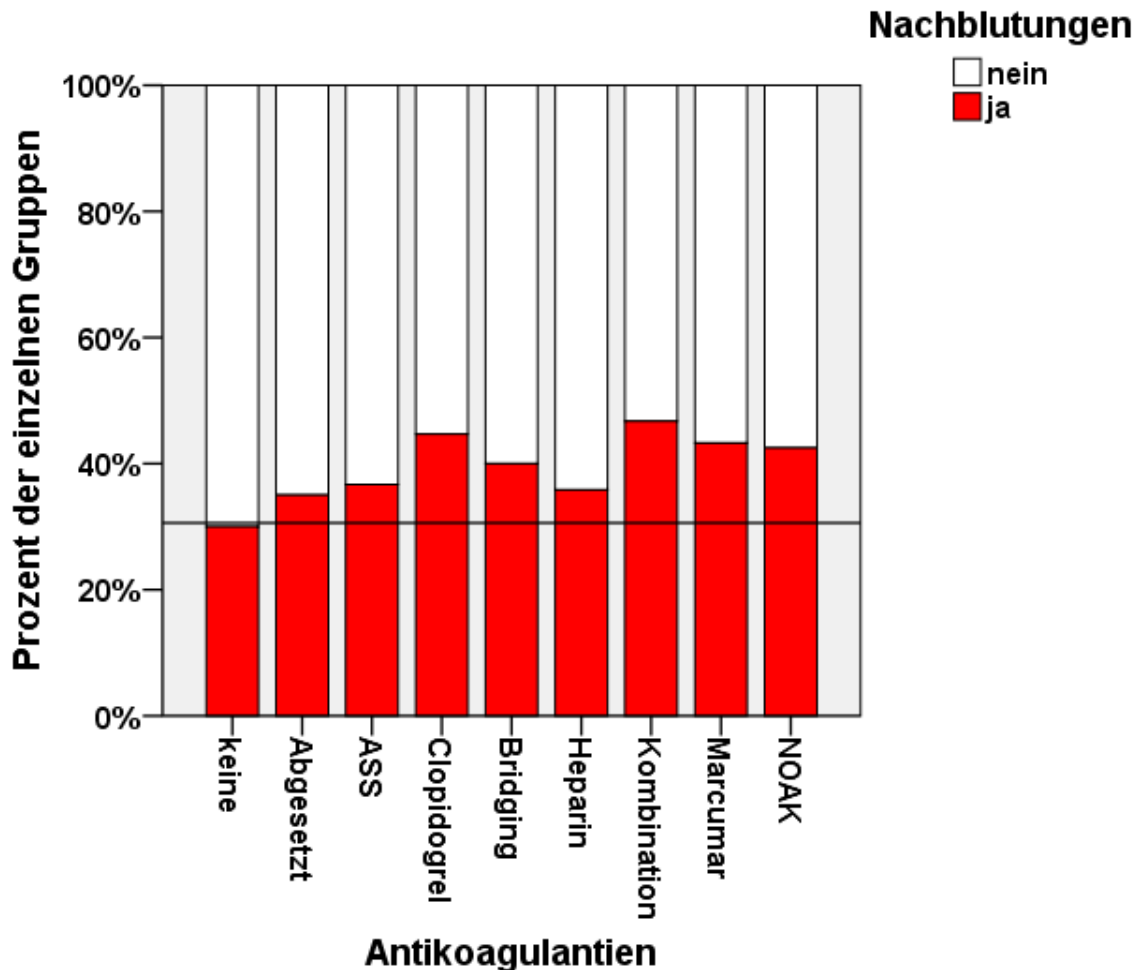


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Nachblutungsereignisse, unterteilt nach spezifischer gerinnungshemmender Medikation

#### 3.4 Ibuprofen

Desweiteren wurde die Auswirkung einer zusätzlichen Einnahme von Ibuprofen während des stationären Aufenthaltes auf die aufgezeigten Blutungsereignisse untersucht. In der Patientengruppe ohne Antikoagulation aber mit postoperativer Ibuprofeneinnahme kam es in 13,2% zu einer Nachblutung. In der Gruppe mit Antikoagulation und zusätzlicher postoperativer Behandlung mit Ibuprofen kam es in 13,5% zu einer Nachblutung. Bei ausschließlicher Betrachtung der Patientengruppe unter Antikoagulation, ergibt sich bei denen, die kein Ibuprofen

### 3. Kapitel: Resultate

zusätzlich erhielten eine Nachblutungsrate von 39,6% und bei denen, die noch Ibuprofen zusätzlich erhielten eine Nachblutungsrate von 39,3% (OR: 0,99 95% Ci: 0,788-1,243 p=0,954). In jedem Fall ist durch die zusätzliche Einnahme von Ibuprofen also kein signifikanter Anstieg in der Blutungsrate zu sehen. (Abb. 7/Anhang Tab. 11 und Abb. 8/Anhang Tab. 12)

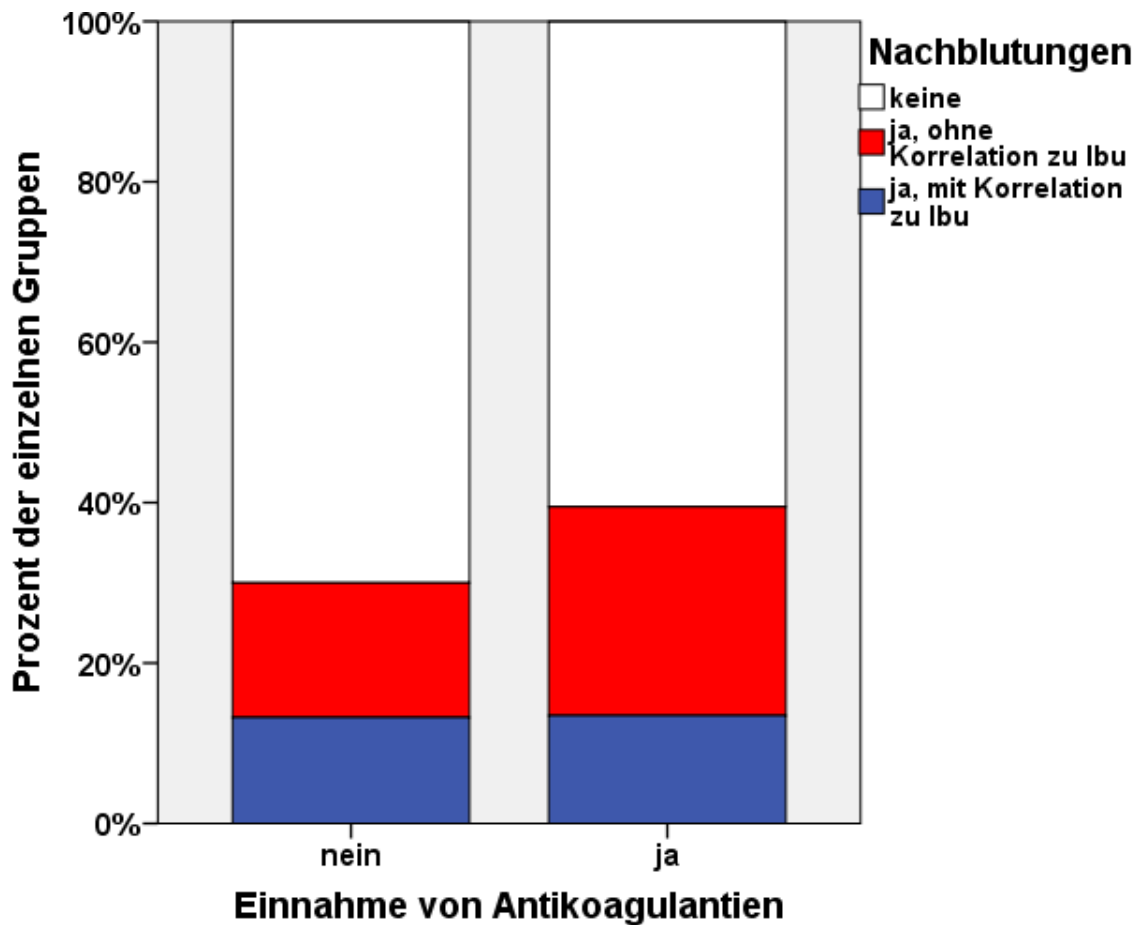


Abbildung 7: Vergleich der prozentualen Häufigkeit von Nachblutungen unter zusätzlicher Einnahme von Ibuprofen

### 3. Kapitel: Resultate

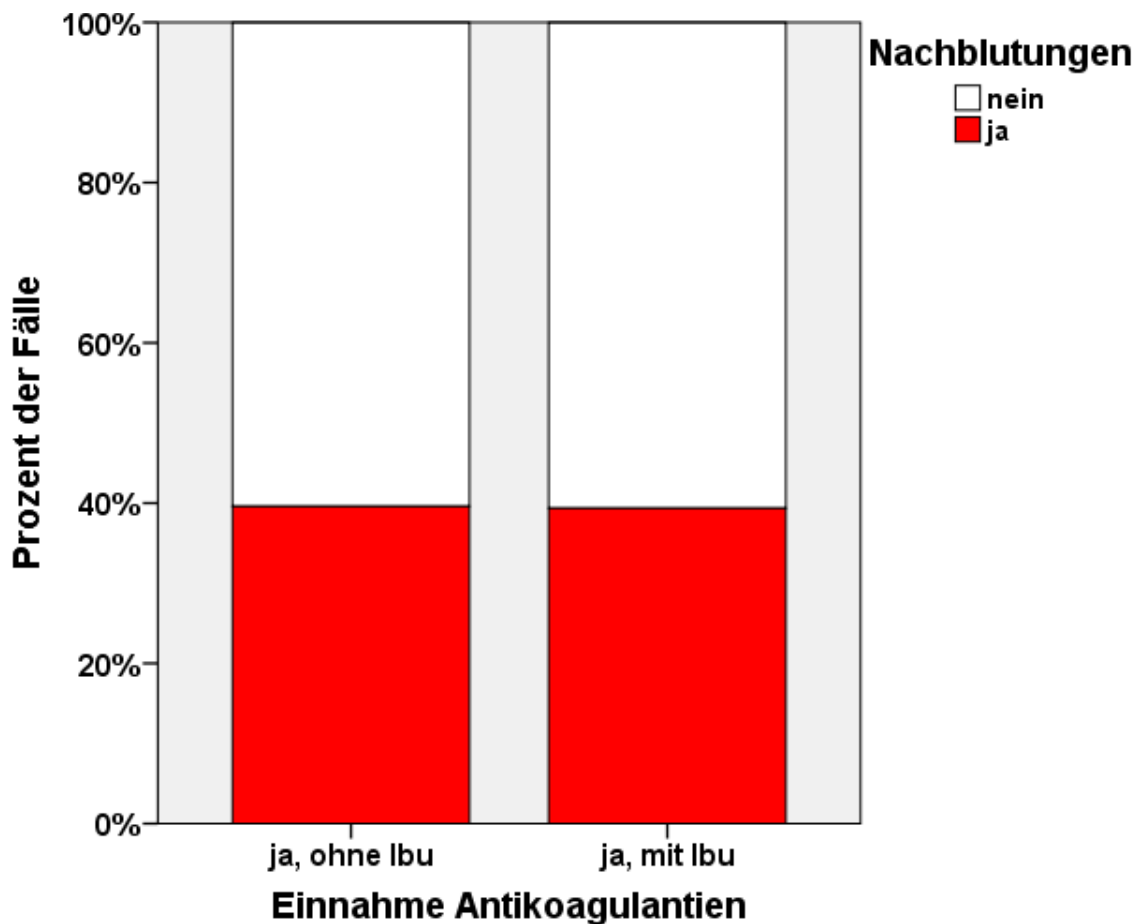


Abbildung 8: Vergleich der Nachblutungsrate bei Patienten mit bestehender Antikoagulation mit und ohne Ibuprofen in der Schmerzbehandlung

Es ließ sich desweiteren beobachten, dass bei gleichzeitiger Gabe von ASS die Nachblutungsrate bei Einnahme von Ibuprofen geringer ist. (13,2% gegen 11,1%). (Abb. 9/Anhang Tab. 13)

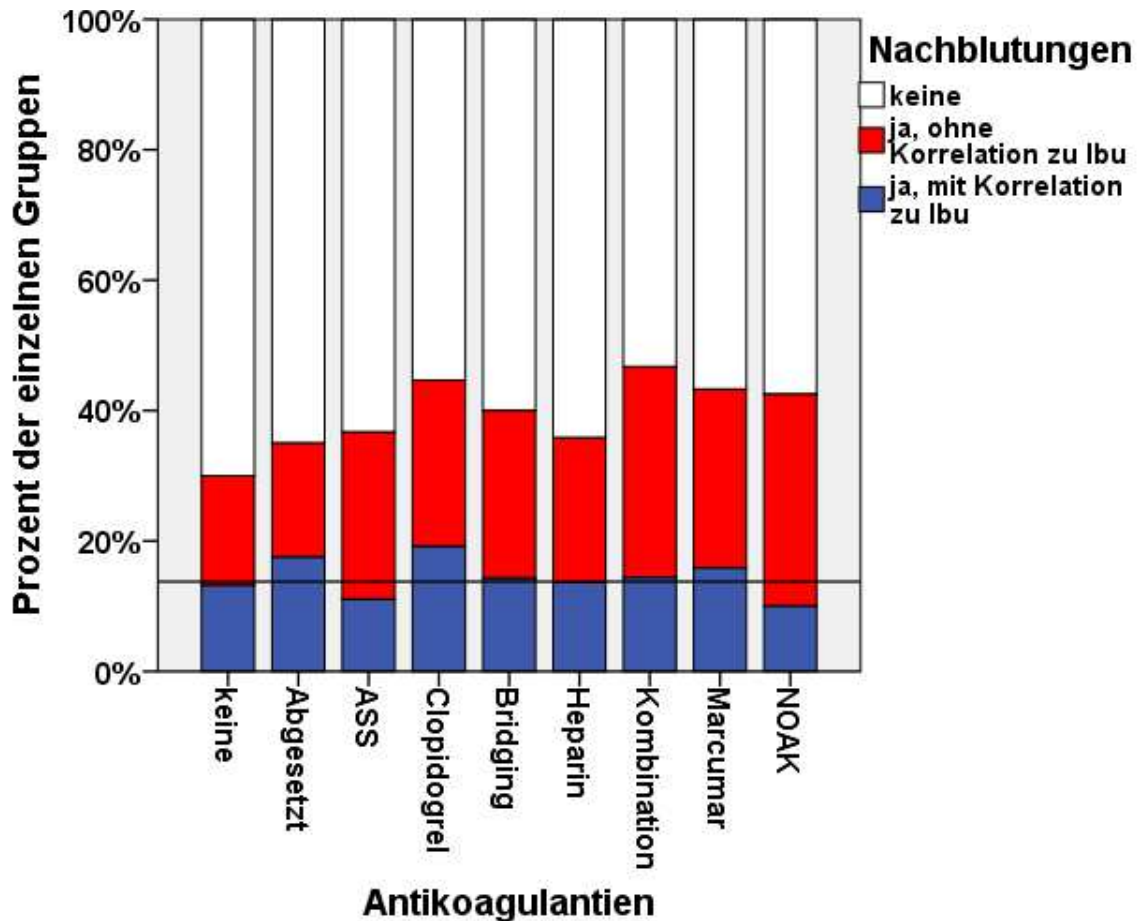


Abbildung 9: Vergleich der prozentualen Häufigkeit von Nachblutungen unter zusätzlicher Einnahme von Ibuprofen unterschieden nach Art der Antikoagulation

### 3.5 Anzahl operativer Eingriffe

Da bei der MKC mehrzeitige Operationen nicht unüblich sind, zwischen denen das Operationsgebiet entsprechend offen bleibt, ist auch die Gesamtanzahl der Operationen etwas, was hinsichtlich der Blutungskomplikationen ausgewertet wurde. Hierbei zeigt sich entsprechend ein Anstieg der Nachblutungsrate bei einer Mehrzahl an Eingriffen. So lag die Nachblutungsrate bei nur einem Eingriff bei 29,1% (OR: 0,645 95% Ci: 0,531-0,783  $p < 0,001$ ) wohin zum Beispiel bei etwa 6 Eingriffen eine Nachblutungsrate von 57,6% erreicht wurde. (OR: 2,493 95% Ci: 1,243-5,001  $p = 0,01$ ) (Abb. 10/Anhang Tab. 15)

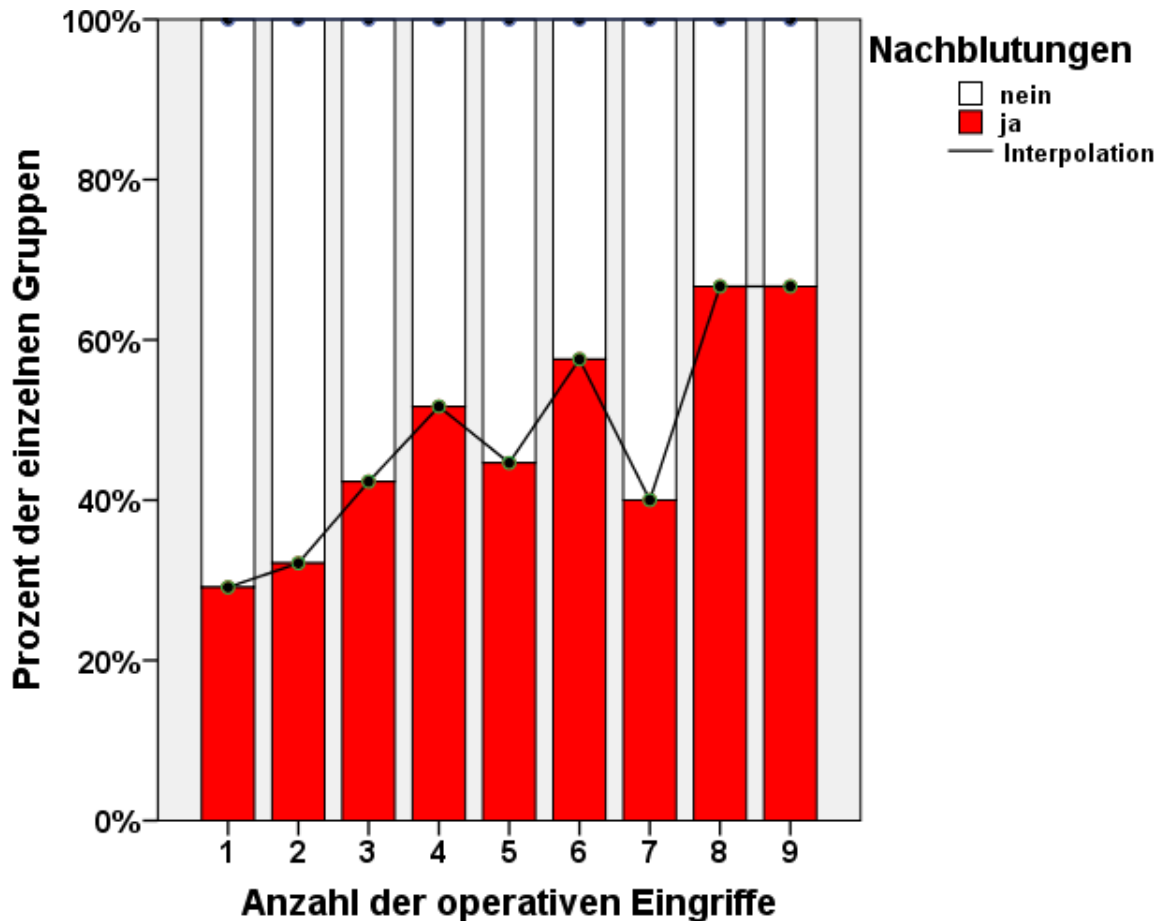


Abbildung 10: Betrachtung der Fälle nach der Anzahl operativer Eingriffe während eines Aufenthaltes, sowie Vergleich der jeweiligen Rate an Nachblutungen.

### 3.6 Nebendaten

Zuletzt wurden die Patienten noch einmal nach Männern und Frauen getrennt beobachtet. Bei Männern kam es in 36,8% zu einer Nachblutung (OR: 1,08 95% Ci: 0,964-1,223  $p=0,178$ ), bei Frauen in 33,8% (OR: 0,88, 95% Ci: 0,733-1,057  $p=0,178$ ). (Abb. 11/Anhang Tab. 16) Betrachtet man nur die Männer und Frauen die Antikoagulantien eingenommen haben, verschiebt sich die OR etwas bei den Männern zu 1,304 (95% Ci: 1,026-1,657  $p=0,034$ ) und bei den Frauen zu 1,864 (95% Ci: 1,392-2,498  $p=<0,001$ ).

### 3. Kapitel: Resultate

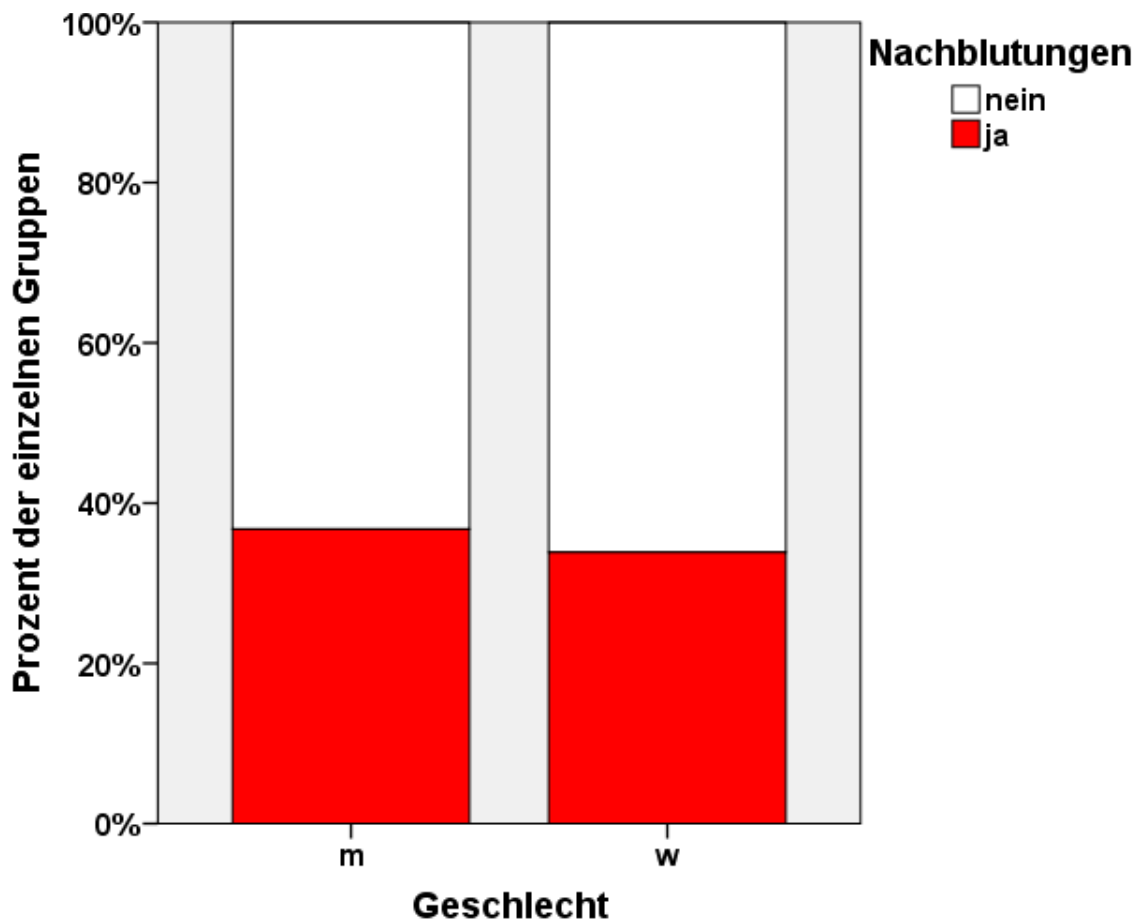


Abbildung 11: Vergleich der Nachblutungshäufigkeit der analysierten Fälle nach Geschlecht.

Bei Erfassung der Vorerkrankungen zeigt sich eine gehäufte Korrelation mit Herz-Kreislaufkrankungen und anderen dermatologischen Vorerkrankungen. In der Erfassung der Lokalisation der operierten Defekte wurde mit deutlichem Abstand am häufigsten im Gesicht und am zweithäufigsten am Rumpf operiert. (Anhang Abb. 17 und Abb. 18)

### 3. Kapitel: Resultate

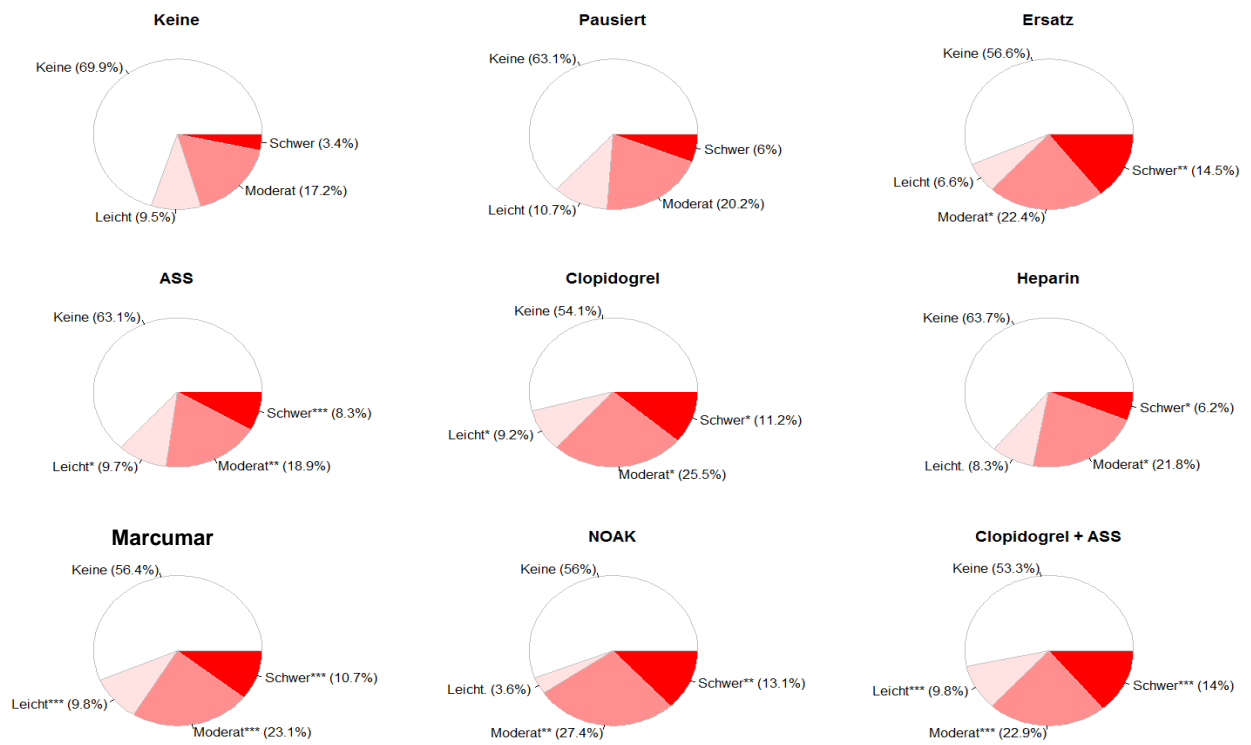


Abbildung 12: Blutungsschwere im Vergleich der verschiedenen Antikoagulantien.



## 4. Kapitel: Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich schon in Hinblick auf die grundsätzliche Medikation mit Antikoagulantien eine Tendenz. 61% der betrachteten Fälle waren entsprechend therapiert. Dieser hohe Anteil resultiert auch mit aus den anderen Risikofaktoren, die der größte Teil der Patienten, die in die Beobachtung mit eingeflossen sind, erfüllen. Über 40% waren zwischen 70 und 90 Jahre alt, 70% hatten kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Da gerade die entsprechende Altersgruppe auch eine höhere Inzidenz an Basaliomen und Spinaliomen hat, fallen hier somit auch häufiger dermatochirurgische Eingriffe an. (Bartlett, 1999)

### 4.1 Basisergebnisse

Unterscheidet man nun zunächst in Patienten, die keine Antikoagulantien bekamen und Blutungskomplikationen hatten und Patienten, die Antikoagulantien bekamen und eine Komplikation hatten, so hat man auf der einen Seite eine Blutungsrate von 30% und auf der anderen von 39%. Natürlich ist zu bedenken, dass hierbei noch nicht nach unterschiedlicher Schwere von Blutungskomplikationen unterschieden wurde. In anderer Literatur, die überwiegend spezifische Antikoagulantien untersucht hat und prospektive Untersuchungen anstellten, zeigten sich größtenteils Anstiege in der Blutungsrate, die jedoch in vielen Fällen nicht signifikant waren. (Kargi et al., 2002; Bunick et al., 2011)

### 4.2 Unterschiede zwischen verschiedenen Antikoagulantien

#### 4.2.1 Kombinationstherapie

Der deutlichste Anstieg bei Blutungskomplikationen zeigte sich bei Patienten unter Kombinationstherapie. Es handelte sich hierbei um einen signifikanten Anstieg. Hierbei wurden unterschiedlichste Kombinationen gesammelt betrachtet, am häufigsten waren jedoch die gebräuchliche doppelte Plättchenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel, sowie die zusätzliche Gabe von Heparin perioperativ bei schon bestehender Antikoagulation bzw. Plättchenhemmung. Dieser Anstieg bei den Blutungskomplikationen unter Kombinationstherapie betrifft dabei vorrangig die Einstufung der schweren und

## 4. Kapitel: Diskussion

moderaten Blutungen, hier war der Anstieg jeweils signifikant ( $p = <0,001$  und  $p = 0,001$ ). Dies betraf jedoch vorrangig die Blutungshäufigkeit, die auch in der Subgruppe der schweren Nachblutungen eingeteilt wurde. Betrachtet man explizit die Nachblutungen, die eine Blutstillung im OP notwendig machten und die man damit als klinisch relevant einstufen darf, so liegt hier die Rate mit 1,2% zwar über der, der Nichteinnahme-Gruppe aber deutlich unter den Werten der Patienten, die nur ASS oder Clopidogrel eingenommen haben. Dies deckt sich auch am ehesten mit Ergebnissen der Studie Koenen et al. (Koenen et al., 2017), bei denen Blutungen unter Clopidogrel in Monotherapie häufiger als unter Kombinationstherapie aufgetreten sein sollen. Innerhalb dieser Studie wurden allerdings nur Blutungskomplikationen mit in die Wertung bezogen, wenn mindestens ein Verbandswechsel notwendig wurde, wohingegen in den vorliegenden Daten schon kleine Hämatome entsprechend gewertet wurden.

In der Literatur finden sich zu Patienten mit Kombinationstherapie größtenteils ebenfalls erhöhte Raten an Blutungskomplikationen (Awtry, 2000; Bordeaux et al., 2011; Cook-Norris et al., 2011) sowie teilweise auch eine vergleichbare Häufigkeit wie bei Patienten, die mit Marcumar behandelt werden, (Bunick und Aasi, 2011) oder sogar weniger Blutungen als unter Einnahme nur eines Medikaments (Koenen et al., 2017). Wobei die Blutungsraten bei dermatochirurgischen Eingriffen immer hinter denen komplexerer Eingriffe zurückstehen (Bordeaux et al., 2011) Cook-Norris vermuten bei dem Anstieg unter Kombinationstherapie eine Hauptbeteiligung von Clopidogrel. (Cook-Norris et al., 2011), wofür nicht nur die Tatsache sprechen würde, dass die meisten Fälle an doppelter Medikation Clopidogrel beinhalten, sondern auch, die gesteigerte Blutungsneigung, die sich bei einfacher Einnahme von Clopidogrel zeigt.

### 4.2.2 Marcumar

Die prozentuale Häufigkeit von Nachblutungen unter Marcumar lag in den erhobenen Daten bei 43,3% wobei hier schwere Nachblutungen 10,6% ausmachten und 1% eine Blutstillung im OP benötigten (im Vergleich zu 3,4% schwere Nachblutungen und 0,8% Blutstillung im OP bei Patienten ohne Einnahme). Damit fand sich auch hier ein signifikanter Anstieg der Blutungskomplikationen. Allerdings ist die Rate schwerer Nachblutungen geringer als bei Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie

#### 4. Kapitel: Diskussion

Clopidogrel und ASS) und auch geringer als bei Bridging. Die Auswertbarkeit dieser Aussage ist durch die geringe Anzahl an Fällen mit Bridging in der vorliegenden Studie zwar eingeschränkt aber die Tendenz äußerst beachtenswert, vor allem, wenn man sich die Daten zu Bridging in anderen Studien ansieht, was nachfolgend noch geschehen wird. Betrachtet man die Literatur zu Marcumar, so fällt zunächst auf, dass die meisten Studien im speziellen Warfarin behandeln. Nahliegend, da dieses in Amerika, woher die meisten Studien stammen, das am häufigsten eingesetzte Cumarinderivat ist. (Alcalay et al, 2001; Ah-Weng et al, 2003; Blasdale und Lawrence, 2008; DDG: Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, 2015) In Deutschland wird am häufigsten Phenprocoumon verwendet. Auch wenn beide Medikamente als Cumarinderivate vergleichbar sind, so hat doch zum Beispiel Phenprocoumon eine längere Eliminationshalbwertszeit als Warfarin (Forth et al., 2013), was bei betrachten der entsprechenden Literatur bedacht werden sollte. Marcumar ist das etablierteste Mittel zur Antikoagulation und wird trotz seiner Nachteile gegenüber den neuen Antikoagulantien (regelmäßiges Monitoring, anpassen der Ernährungsgewohnheiten) nachwievor am häufigsten eingesetzt. (Kargi et al., 2002; Bauersachs et al, 2012; Abraham und Castillo, 2013) Primäre Indikation ist hierbei vor allem Vorhofflimmern. Bei Bordeaux et al wurde unter fortgesetzter Warfarintherapie ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben (Bordeaux et al, 2011), trotzdem empfehlen sie, ebenso wie viele andere Studien (Alcalay et al., 2001; Otley, 2003; Syed et al, 2004; Nelms et al., 2009; Brown et al, 2015), ein Fortsetzen der Therapie mit Verweis auf das ansonsten erhöhte thrombembolische Risiko. Bei Douketis et al und anderen Studien wiederum, wurde kein signifikanter Anstieg der Blutungskomplikationen unter fortgesetzter VKA-Therapie beschrieben (Billingsley et al, 1997; Douketis et al, 2012;). Kargi et al berichten von einem Anstieg schwerer Blutungskomplikationen in der Studiengruppe mit Warfarin im Vergleich auch zur Kontrollgruppe unter ASS-Einnahme (Kargi et al, 2002), was interessanterweise genau den hier gemachten Beobachtungen entgegen steht. Auch hier wird trotz dieser Tendenz eine Beibehaltung empfohlen. Sporbeck et al verweisen auf die Tatsache, dass hauptsächlich Warfarin untersucht wurde, dass aber darunter überwiegend eine Steigerung der Blutungskomplikationen zu verzeichnen sei.( DDG: Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, 2015)

## 4. Kapitel: Diskussion

Nast et al berichten von einer großen Varianz der Ergebnisse in Studien über das Absetzen von VKA und auch anderen Aggregationshemmern.(Nast et al, 2013) Überwiegend werde eine Erhöhung des Blutungsrisikos verneint. Laut Tafur et al gäbe es vor allem keinen signifikanten Unterschied in den Blutungshäufigkeiten zwischen beibehaltener Warfarin- und Apixabantherapie.(Tafur und Douketis, 2015) Koenen et al konnten einen direkten Bezug zwischen INR und Nachblutungsrate aufzeigen (Koenen et al, 2017) und empfehlen entsprechend eine Beibehaltung der Therapie und die Nutzung des INR zum Monitoring, eine Empfehlung, die auch in anderen Studien ausgesprochen wird.(Ah-Weng et al, 2003; Gloster und Twersky, 2004) Nur in einer Studie (Blasdale und Lawrence, 2008) wurde ein Zusammenhang zwischen INR und Rate an Blutungskomplikationen verneint. Hier wurde dieser Zusammenhang nicht untersucht, da dieser retrospektiv aus den zur Verfügung stehenden Daten unzureichend zu bewerten gewesen ist.

### 4.2.3 Clopidogrel

Unter Clopidogrel lag die Nachblutungsrate bei 44,7% lag und da vor allem bei Nachblutungen mit Blutstillung im OP (2,1% entgegen 0,8% in der Nichteinnahmegruppe). Dies ist ein Faktor, der auch schon in anderen Studien Erwähnung findet (Kargi et al, 2002). Gerade Clopidogrel in Monotherapie, zeigt hier vermehrt Nachblutungen, die eine Blutstillung notwendig machen. (Bordeaux et al, 2011; Cook-Norris et al, 2011; Douketis et al, 2012) Andere Studien wiederum zeigen keinen Unterschied darin, ob Clopidogrel in Kombinations- oder Monotherapie eingenommen wird (Bunick und Aasi, 2011) oder auch keinen signifikanten Unterschied zwischen ASS-, Clopidogrel- oder gar keiner Therapie (Cook-Norris et al, 2011) Cook-Norris empfiehlt auch bei erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit insgesamt eine Fortsetzung der Clopidogreltherapie, da ein Schutz vor thrombembolischen Ereignissen bestehe und zu keinem Zeitpunkt lebensbedrohliche Blutung aufgetreten seien.

### 4.2.4 Bridging

Unter Bridging zeigte sich retrospektiv eine Nachblutungsrate von 40% mit 11,4% schweren Nachblutungen und 2,9% davon waren wiederum Nachblutungen mit einer Blutstillung im OP. Hier erscheint die Nachblutungsrate zunächst einmal

#### 4. Kapitel: Diskussion

nicht wesentlich weniger als bei Marcumar, welches ja am häufigsten dem Bridging unterliegt. Im Rahmen der schweren Nachblutungen ist sogar ein Anstieg der Rate zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind hier durch die geringe Anzahl an Fällen nicht signifikant aber es lässt sich sagen, dass Bridging tendenziell keinen wesentlichen Vorteil im Vergleich zur Beibehaltung von Marcumar oder auch anderer Antikoagulantien zeigt. In einer Studie nach Beyer-Westendorf (Beyer-Westendorf et al, 2014) wurde ebenfalls eine Erhöhung vor allem schwerer Nachblutungen unter Bridging festgestellt. Einschränkend kam hier wahrscheinlich dazu, dass erst bei größeren Eingriffen von den behandelnden Ärzten die Entscheidung zum Bridging getroffen wurde, insgesamt bleiben sie jedoch bei der Empfehlung ein Bridging bevorzugt zu vermeiden. Auch andere Studien schließen sich dieser Empfehlung an (Bordeaux et al, 2011; Bunick und Aasi, 2011; Siegal et al, 2012; Douketis et al, 2015). Siegal et al berichten bei Bridging von einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen aber einem gleichwertigen Risiko für thrombembolische Ereignisse im Vergleich zur Nonbridging-Gruppe. (Siegal et al, 2012) Douketis et al (Douketis et al, 2012 und 2015) beschreiben zwar kein signifikant erhöhtes (jedoch erhöhtes) Blutungsrisiko unter Bridging aber empfehlen eher eine Beibehaltung bestehender Antikoagulation, da Bridging tendenziell keinen Vorteil bietet. Bridging erhöht nicht nur die Rate an Nachblutungen, es korreliert auch nicht mit einer Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse. (Beyer-Westendorf et al, 2014) Erst bei größeren Operationen wird vereinzelt eine Empfehlung zum Bridging ausgesprochen. (Kargi et al, 2002) Bei Koenen et al ergab sich sogar bei gebridgten Patienten die höchste Blutungsrate. (Koenen et al, 2017) Sie zitieren ihrerseits 13 Studien in denen sich ähnliche Ergebnisse zeigten und sprechen sich gegen Bridging aus. Sie empfehlen eine Kontrolle des INR und die Beibehaltung der Antikoagulation. Auch die aktuelle Leitlinie zu dermatochirurgischen Eingriffen unter Antikoagulation spricht sich gegen ein Bridging aus. (DDG: Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, 2015). Anzumerken ist, dass in einigen Studien, die zum selben Urteil kommen, bei Betrachtung der Blutungsraten unter Bridging mit Patienten verglichen wurde, die ihr gerinnungshemmende Therapie vollkommen abgesetzt hatten (Siegal et al, 2015; Douketis et al, 2015), nicht jedoch, wie hier, auch mit anderen Patientengruppen mit beibehaltener Therapie.

### 4.2.5 ASS

ASS zeigte die höchste Nachblutungsrate (3,3%), wenn es um Blutungskomplikationen geht, die einer Blutstillung im OP bedurften. Insgesamt liegt die Nachblutungsrate bei 36,7% und ist somit zwar höher als in der Nichteinnahmegruppe aber noch deutlich unter der von der Kombinationstherapie, Marcumar oder Clopidogrel. Insgesamt haben 425 der beobachteten Patienten ASS eingenommen, von allen beobachteten Einnahmegruppen, bildet diese Subgruppe somit die größte. Nach wie vor ist ASS also unter den gerinnungshemmenden Mitteln, das am häufigsten eingesetzt, was sich auch in verschiedenen anderen Studien widerspiegelt (Awtry, 2000) Gerade für ASS wurde mehrfach das Für und Wider einer Therapieunterbrechung im Vorfeld von Operationen untersucht. (Biondi-Zoccai et al, 2006; Koenen et al, 2017) Die Haupteinsatzgebiete einer ASS-Therapie mit dem Zweck der Gerinnungshemmung sind als Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall und nach Herzinfarkt. Für diese Patienten ergab die Behandlung mit ASS einen nachgewiesenen Benefit mit Senkung der Mortalitätsrate. Ein zusätzlicher Einsatz von Clopidogrel gewährt zwar einen ergänzenden Benefit aber gleichzeitig war auch hier in anderen Studien das Blutungsrisiko erhöht. (Awtry, 2000) In der Publikation nach Awtry (Awtry, 2000) wird unter ASS im Gegensatz zu den erhobenen Ergebnissen eher ein signifikanter Anstieg der Blutungsrate bei leichten Nachblutungen, als bei schweren Nachblutungen beschrieben. Diese Studie beschäftigt sich allerdings nicht im speziellen mit Nachblutungen nach dermatochirurgischen Eingriffen. Anders hier in der Studie Bartlett et al (Bartlett, 1999). Hier werden keinerlei Unterschiede in den Gruppen Einnahme vs Nicht-Einnahme beschrieben und der Frage, ob NSAR (Aspirin im speziellen) eingenommen werden oder nicht, eine geringere klinische Relevanz beigemessen. Biondi-Zoccai et al (Biondi-Zoccai et al, 2006) berichtet vornehmlich von einem Anstieg der Blutungshäufigkeit unter ASS aber nicht von einer Häufung der Blutungsschwere. Bei Koenen et al (Koenen et al, 2017), die eine aktuelle Studie aus deutschem Raum darstellt, werden wiederum schwere Blutungskomplikationen unter ASS im Vergleich eher selten beschrieben. Gerade bei ASS wurde auch in vielen Studien untersucht inwiefern nicht sogar das Absetzen von ASS weitaus mehr Risiken mit sich bringt, als das Beibehalten einer solchen Medikation. Nach Biondi-Zoccai (Biondi-Zoccai et al, 2006), die eine

## 4. Kapitel: Diskussion

Meta-Analyse verschiedenster Daten dazu gemacht haben ergeben sich demnach eindeutig Zusammenhänge zwischen dem Absetzen von Aspirin und damit verbundenen Risikoereignissen, wie zum Beispiel Thrombembolien. Außerdem wurde auch hier mehrfach ein positiver Einfluss der ASS-Einnahme auf die Endpunkte Tod und kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Das Resümee für ASS an dieser Stelle bleibt die Empfehlung generell ein Absetzen zu vermeiden, die Patienten in jedem Fall kritisch nachzubeobachten und im Einzelfall, wenn zum Beispiel bei einem Patienten eine höhere Blutungsneigung vorbekannt ist, eine individuelle Entscheidung im Rahmen der Anamnese zu fällen. (Kargi et al, 2002; Biondi-Zoccai et al, 2006; Douketis et al, 2012; Gerstein et al, 2012) Da eine auffällige Erhöhung eines thrombembolischen Risikos explizit 10 Tage nach Absetzen von ASS beschrieben wurde (Biondi-Zoccai et al, 2006) würde sich hier noch bei entsprechenden Patienten ein somit angepasstes Absetzschema anbieten, nach Biondi-Zoccai wird hier noch alternativ der Wechsel zu einem kürzer wirksamen NSAR vorgeschlagen. Insgesamt wird die Empfehlung zum Absetzen oder Ersetzen von ASS aber nur ausgesprochen, wenn das thrombembolische Risiko des jeweiligen Patienten sein Blutungsrisiko nicht deutlich übersteigt. Auffällig ist, dass ein Anstieg vornehmlich schwerer Nachblutungen in anderen Studien nicht beschrieben wird, sondern tatsächlich nur in den vorliegenden Daten zu beobachten ist. Zu diesem Zweck könnten eventuell OP-Vorgehensweisen kritischer hinterfragt werden, ein abschließendes Urteil zu möglichen Ursachen ist an dieser Stelle mit retrospektiv erhobenen Daten nicht möglich.

### 4.2.6 DOAK

Unter DOAK bzw. NOAK kam es in 42,5% zu einer Nachblutung und davon in 12,5% zu einer schweren Nachblutung, wovon 2,5% eine Blutstillung benötigten. Es lässt sich also sagen, dass in den erhobenen Daten tendenziell unter NOAK eine deutliche Steigerung des Risikos vor allem bei schweren Nachblutungen zu sehen war. Allerdings war die Gesamtzahl an Fällen recht gering, so dass diese Ergebnisse nicht signifikant waren. In der Literatur fehlen zu NOAK noch Studien in größerer Zahl, vor allem im Vergleich zu bereits etablierten Antikoagulantien/Gerinnungshemmern wie ASS und Marcumar. (Abraham und Castillo, 2013; Beyer-Westendorf et al, 2014;) Dabei haben NOAK in den

#### 4. Kapitel: Diskussion

vergangenen Jahren an Popularität gewonnen.(Abraham und Castillo, 2013) Sie zeichnen sich nämlich gerade im Vergleich zu Marcumar durch verschiedene Vorteile aus, wie die Tatsache, dass keine Kontrollen notwendig sind und fixe Dosen zur Einnahme vorgesehen sind.(Bauersachs et al, 2012) Teilweise wird ein Benefit in der Wirkung der NOAK im Vergleich zu Marcumar beschrieben, wenn es um Schlaganfall- und Prävention von Thrombembolien geht (Senoo et al, 2015). Neben wenigen Daten zur allgemeinen Sicherheit, gibt es noch keine etablierten Strategien bei plötzlichen Blutungen unter NOAK. Auch ist ihre Wirkung nicht durch einfache Tests belegbar (Bauchersachs et al, 2012). Die Anwendung von HAS-BLED- und CHADS-VASc-Scores eröffnet zwar Möglichkeiten aber bergen auch die Gefahr, spezielle Risiken unter NOAK zu übersehen. Beim perioperativen Management empfiehlt man grob einen Abstand von mindestens 24 Stunden zu der letzten Dosis vor einem Eingriff. Dieser Zeitraum ist dann je nach Alter, allgemeinen Erkrankungen und Nierenfunktion des Patienten (ermittelt via Kreatinin-Clearance) auf bis zu 48 Stunden ausdehnbar.(Bauersachs et al, 2012) Zum Teil werden als Maßnahme bei plötzlichen Blutungen die Gabe von Fresh Frozen Plasma empfohlen.(Abraham und Castillo, 2013) Eine Maßnahme, von der in anderen Studien wiederum ausdrücklich abgeraten wird (Bauersachs et al, 2012) Bauersachs et. al empfiehlt mechanische Kompression, chirurgische Intervention, Flüssigkeitsersatz, Blutprodukte, Kreislaufunterstützung, und Antifibrinolytika. Unter den NOAK gibt es zumindest schon für Dabigatran (Pradaxa) ein konkretes Antidot mit Idaruzizumab aber in der klinischen Anwendung ist dieses noch nicht wahrnehmbar etabliert. (Pollack et al, 2015) Bridging wird im allgemeinen bei NOAK seltener angewendet als bei Marcumar.(Beyer-Westendorf et al, 2014) Tatsächlich wird in den meisten Fällen (48,6%) hier ein komplettes Absetzen dem Bridging vorgezogen. Blutungen unter NOAK werden in der Literatur sowohl als verstärkt (Alexander et al, 2006; APPRAISE-Studie, 2009; Alexander et al, 2011; Mega et al, 2012; Komocsi et al, 2012), als auch verringert oder gleichwertig zu Marcumar beschrieben (Nagarakanti et al, 2011; Patel et al, 2011; Granger et al, 2011; Miller et al, 2012; Sardar et al, 2014; Tafur und Douketis, 2015). Vermehrt wird ein Anstieg von gastrointestinalen Blutungen genannt (Abraham und Castillo, 2013; Ruff et al, 2014), dem entgegen aber auch eine Verminderung in der Inzidenz von intrakraniellen Blutungen (Patel et al, 2011; Miller et al,2012; Ruff et al, 2014) und



ein ausgeglichenes Risikoprofil bei generellen Nachblutungen im Vergleich mit Marcumar (Ruff et al, 2014). Die meiste Literatur zu NOAK beschäftigt sich vornehmlich mit Patienten mit KHK und VHF mit einem Zustand nach PCI. Spezielle Literatur zu Blutungskomplikationen unter NOAK nach dermatochirurgischen Eingriffen ist bisher noch selten (Brown et al, 2015; Koenen et al, 2017).

### 4.2.7 Heparin

Die perioperative Gabe von Heparin bei Patienten, ohne eine blutverdünnende Vormedikation führte bei 35,8% zu einer Nachblutung. Man kann also sagen, dass in den erhobenen Daten, die Wahrscheinlichkeit unter Heparin nachzubluten in etwa so groß war, wie bei vollständigem Absetzen einer Therapie, wohingegen Bridging mit Heparin keine nennenswerte Änderung gegenüber dem Risikoprofil von Marcumar zeigt. Eine Unterscheidung in eine therapeutische oder prophylaktische Dosierung von Heparin wurde in dieser Auswertung nicht vorgenommen, da dies zu viele Auswertungsgruppen generiert hätte, um ein signifikantes Ergebnis beschreiben zu können. Da natürlich die Dosierung bei einer finalen Beurteilung durchaus eine Rolle spielen kann, sollte hierauf zum Beispiel im Zusammenhang mit einer späteren Datenerhebung noch einmal gesondert Rücksicht genommen werden. Auch das Präparat selbst kann eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen. So soll laut Maldonado et al die Blutungsrate unter unfraktioniertem Heparin geringer sein, als unter fraktioniertem Heparin (Maldonado et al, 2012). Im Allgemeinen sollte die letzte Heparindosis nicht später als 24 Stunden vor der OP gegeben werden. Dass der zeitliche Abstand zwischen der letzten Gabe und einem Blutungsrisiko bei der OP durchaus zusammen hängt, wird in der Studie nach Douketis et al beschrieben.(Douketis et al, 2012) In der Literatur wurde Heparin meist im Rahmen von Bridging auf Komplikationen untersucht, selten als für sich stehende Antikoagulation im perioperativen Bereich. Ein zusätzliches Ansetzen von Heparin führe laut Awtry (Awtry, 2000) in jedem Fall zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos. Bei Kearon et al wird darauf hingewiesen, dass nur bei postoperativem Ansetzen einer Heparintherapie eine Erhöhung der Blutungsrate um 3% nachzuweisen ist.(Kearon und Hirsh, 1997) Koenen et al haben im Rahmen ihrer Studie eine Reihenfolge der Häufigkeit von Blutungskomplikationen

erstellt, wobei ebenfalls unter Heparin allein im Vergleich zu den anderen Antikoagulantien am wenigsten Komplikationen auftraten. (Koenen et al, 2017) In der aktuellen Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass es zum perioperativen Blutungsrisiko unter Heparin nur eine Studie gibt, welche sich auch nicht auf dermatochirurgische Eingriffe bezieht. (DDG: Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, 2015)

### 4.2.8 Komplettes Absetzen

Mit einer Nachblutungsrate von 35% gab es in der Gruppe, die eine gerinnungshemmende Medikation absetzte, den minimalsten Anstieg von Blutungskomplikationen im Vergleich zu der Subgruppe, die nie eine solche Medikation hatte. Dass dieses Ergebnis nicht signifikant ist, ist vor allem der kleinen Anzahl an Patienten geschuldet, auf die dieses Kriterium zutraf. Interessant ist natürlich, dass trotzdem noch tendenziell eine erhöhte Blutungsneigung bestand. Dies kann von den verschiedenen Halbwertszeiten der zuvor eingenommenen Medikamenten abhängen, sowie von individuellen Faktoren wie zum Beispiel einer Niereninsuffizienz, die die Halbwertszeit von Medikamenten nochmals verlängern kann (Herold et al, 2013). Trotzdem hatte diese Gruppe nach der ohne Medikation die geringste Nachblutungsrate. Man muss also diskutieren, ob nicht das Absetzen die beste Methode darstellt, will man Blutungskomplikationen maximal einschränken, auch noch vor einem Bridging. Dieser Überlegung entgegen steht die ursprüngliche Indikation, für die jeweils abgesetzte Blutgerinnungshemmung, die zwangsläufig mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien, Schlaganfällen oder Herzinfarkten verbunden sein kann, vor allem nach operativen Eingriffen. Ob nun also das Risiko für Thrombembolien oder Nachblutungen schwerer wiegen sollen, wurde in den vorliegenden Daten nicht untersucht, war aber Gegenstand vieler Studien. So sprechen sich zum Beispiel Alam et al für eine Beibehaltung der Gerinnungshemmung aus, da laut ihrer Ergebnisse thrombembolische Risiken Blutungsrisiken überwiegen. (Alam und Goldberg, 2002) Ebenso bei Chu et al (Chu et al, 2011) Auch bei Bartlett et al werden thrombembolische Komplikationen als nachhaltiger als Blutungskomplikationen gewertet. (Bartlett, 1999) Vielmehr wird eine Beibehaltung und eine entsprechende Vorbereitung auf eine Blutstillung im OP empfohlen. Bauersachs et al (Bauersachs et al, 2012) nennen als Hilfsmittel zur

## 4. Kapitel: Diskussion

perioperativen Risikoabschätzung noch den CHADSVASC-Score zur Einschätzung des thrombembolischen und den HASBLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos. In diese Scores fließen chronische kardiovaskuläre Vorerkrankungen und allgemeine Risikofaktoren ein, was dabei hilft das kardiovaskuläre Gesamtrisiko des jeweiligen Patienten zu erfassen. Dies sind natürlich eher vereinfachte Basisstrategien, die andere individuelle, patientenspezifische Faktoren nicht ausschließen sollten. Da man bei der betrachteten Patientenkohorte (größtenteils fortgeschrittenes Alter und Multimorbiditäten) (Beyer-Westendorf et al, 2014) kein Risiko komplett auf 0% senken kann, sollten sich hier die behandelnden Ärzte darüber im Klaren sein, welches Risiko sie in welchem Ausmaß bereit sind einzukalkulieren. Bei Beyer-Westendorf (Beyer-Westendorf et al, 2014) lässt sich in der Gesamtschau ihrer ausgewerteten Daten sehen, dass die Ärzte lieber ein erhöhtes Blutungsrisiko als ein erhöhtes kardiovaskuläres, sprich thrombembolisches Risiko einplanten. Auch Bordeaux et al (Bordeaux et al, 2011) empfehlen primär die Beibehaltung einer Gerinnungshemmung. Bunick et al erwähnen massive thrombembolische Ereignisse nach dem Absetzen von gerinnungshemmenden Medikamenten (Bunick und Aasi, 2011). Generell scheinen allerdings Blutungskomplikationen häufiger zu sein, thrombembolische Ereignisse sind nur die mit dem größeren klinischen Impact. (Bunick und Aasi, 2011) Cook-Norris berichten wiederum von keinerlei thrombembolischen Ereignissen in der Gruppe derjenigen, die die Medikamente abgesetzt hatten. (Cook-Norris et al, 2011), verweisen aber auf zahlreiche Quellen in denen thrombembolische Komplikationen beschrieben wurden. In einer Studie nach Douketis et al (Douketis et al, 2015) gab es im Auftreten von thrombembolischen Ereignissen in den betrachteten Bridging-Gruppe und der entsprechenden Non-Bridging Gruppe keinen signifikanten Unterschied. Tafur et al empfehlen Blutungsrisiko und thrombembolisches Risiko des jeweiligen Patienten immer individuell einzuschätzen und die perioperativen Maßnahmen entsprechend abzustimmen. (Tafur und Douketis, 2015) Bei kleineren Eingriffen, zu denen sie auch dermatochirurgische Eingriffe zählen, empfehlen sie tendenziell eine Beibehaltung. Ebenso äußert sich Koenen et al, da ihrer Meinung nach bei dermatochirurgischen Eingriffen sowohl das Risiko für Blutungen als auch für thrombembolische Ereignisse so niedrig liegt, dass eine Empfehlung für eine prinzipielle Beibehaltung ausgesprochen werden kann, auch

wenn im Rahmen dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung bei Absetzen der Medikation auf null gesenkt werden konnte (Koenen et al, 2017).

### 4.3 Blutungsschwere

In der groben Einteilung nach leicht, moderat und schwer, gab es signifikante Anstiege vornehmlich bei den schweren Nachblutungen. Mit anderen Worten, solange es um Hämatome oder die Entwicklung von blutigen Krusten ging, waren die Gruppen nahezu gleichwertig. Dies ist keine völlig unwichtige Beobachtung, bedenkt man, dass zum Beispiel Hämatome nicht nur ein ästhetischer Aspekt sind, sondern ihrerseits Auswirkungen auf die Wundheilung haben können, sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko bedeuten können (Situm, et al 2008). Einen signifikanten Anstieg sah man vorrangig bei häufig aufgetretenen Nachblutungen und Blutungen, die aufgrund ihrer Intensität im OP gestillt werden mussten. Im Zusammenhang mit dieser Aussage gibt es natürlich noch andere wichtige Faktoren zu beachten. Zum einen, dass das mehrmalige Auftreten von Nachblutungen selbst unter einem Anstieg nur in 8,1% der Fälle zu beobachten war, Nachblutungen mit einer notwendigen Blutstillung sogar nur in 1,8%, zum anderen, dass in keinem Fall lebensgefährliche oder transfusionspflichtige Blutungen auftraten. Der klinische Impact ist also in der Gesamtschau, trotz des zu beschreibenden Anstiegs gering. Bei Beachtung dieser Ergebnisse generell im Rahmen von OP-Vorbereitungen und auch individualisiert, je nach Patient, können diese Art Komplikationen also problemlos im klinischen Alltag bewältigt werden, ohne dass für den Patienten weitreichende Nachwirkungen entstehen. Dies ist, wie bereits erwähnt, auch ein in anderen Studien häufiger festgestellter Faktor, der Blutungskomplikationen schließlich im Vergleich zu thrombembolischen Komplikationen deutlich weniger kritisch erscheinen lässt. (Alam und Goldberg, 2002; Chu et al, 2011; Bartlett, 1999, Brown et al, 2015). Dass im Fall von schweren Nachblutungen gerade bei Einnahme von ASS und unter Bridging eine Häufung festzustellen war, wurde im Rahmen dieser Diskussion schon weiter oben erläutert.

### 4.4 Ibuprofen

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gibt es neben der Standardmedikation der Patienten und ihren Vorerkrankungen auch immer den Faktor der Schmerzmedikation, der bei der Literaturrecherche kein Ergebnis erbrachte. Da aber zu der postoperativen Schmerzmedikation auch Ibuprofen gebräuchlich ist, welches von seiner Wirkung her ebenfalls gerinnungshemmend ist (siehe Erläuterungen S. 6) wurde im Rahmen der Datenerhebung auch die dokumentierte Ibuprofenmedikation erhoben, hier mit der erweiterten Fragestellung nach signifikanten Wechselwirkungen oder Einflüssen auf das Blutungsrisiko bei Patienten, die zusätzlich eine beibehaltene Gerinnungshemmung einnehmen, bzw. natürlich auch bei Patienten ohne diese Grundmedikation. Wie sich zeigte, gibt es in der Gruppe mit Ibuprofenbehandlung weder einen nennenswerten Einfluss auf die Blutungsrate ohne zusätzliche gerinnungshemmende Medikation, noch besteht bei einer gleichzeitigen Therapie eine signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos. Bezüglich einer postoperativen Therapie mit Ibuprofen lässt sich also von den erhobenen Daten aus kein Grund einer Einschränkung in der Anwendung benennen.

Bei Untersuchung der Blutungsraten unter Ibuprofen ergab sich bei Auswertung der Daten interessanterweise in der ASS-Gruppe sogar eine Reduzierung der Blutungsrate durch die zusätzliche Einnahme von Ibuprofen. Obwohl dies kein signifikanter Effekt war, so ließ er sich jedoch auch in einer Publikation wiederfinden (Castella-Lawson et al, 2001), nach der der Grund für diesen Effekt in den vergleichbaren enzymatischen Wirkmechanismen von ASS und Ibuprofen zu finden ist. Beide verhindern den Mechanismus der Thrombozytenaggregation durch Hemmung der COX-1 und konkurrieren dabei um die gleiche Bindungsstelle. Der Effekt soll sich verhindern lassen können, durch die Einnahme von ASS vor Ibuprofen, da so die Ausprägung der irreversiblen Hemmung durch ASS vor Gabe von Ibuprofen ungehindert stattfinden kann.

### 4.5 Operationstechnik

Alle ausgewerteten Fälle wurden operativ im Sinne der MKC behandelt. Somit kam es durchaus auch zu Nachexzisionen, vereinzelt auch in höherer Zahl. In den erhobenen Daten zeigt sich, dass eine häufigere Anzahl an operativen Eingriffen

## 4. Kapitel: Diskussion

mit einem entsprechend höherem Blutungsrisiko einherging. Betrachtet man die Vorgehensweise im Zusammenhang mit der MKC, so erscheinen diese Ergebnisse nicht verwunderlich. Hier handelt es sich um perioperative Umstände, die ebenso wie die Medikation in Hinblick auf ein Blutungsmanagement beachtet werden müssen. In der Literaturrecherche ließen sich keine Studien finden, die auf die Technik der MKC bei Betrachtung von Blutungskomplikationen Rücksicht genommen hätten. Lediglich Zilinsky et al untersuchten die Auswirkung von blutstillenden Maßnahmen nach Eingriffen der MKC. (Zilinsky et al, 2016)

### 4.6 Nebendaten

Zum Schluss noch eine Auswertung hinsichtlich zusätzlich beobachteter Faktoren, wie OP-Lokalisationen, Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten und mögliche Zusammenhänge zu den beurteilten Blutungskomplikationen. Bei den operierten Lokalisationen wurde eine grobe Auswertung der mitdokumentierten ICD-Daten vorgenommen. Hieraus ergaben sich als häufigste Lokalisation der Eingriffe Gesicht und Hals. Eine Tendenz, die sich in der Literatur ebenfalls zeigt. (Bunick und Aasi, 2011) Dies erklärt sich natürlich direkt aus der Tatsache, dass mit BCC und SCC als häufigsten Diagnosen im Rahmen der betrachteten Fälle, eben lichtexponierte Stellen wie Gesicht und Hals am ehesten betroffen sind. In Konsequenz daraus ergibt sich natürlich auch für die Betrachtung der Blutungskomplikationen ein Aspekt, da Gesicht- und Halsregion überaus gut durchblutet sind, was eventuellen Komplikationen zuträglich ist.

Hinsichtlich des Alters ist natürlich zunächst bemerkenswert, dass über 40% der Patienten zwischen 80 und 90 Jahre alt waren, man mit Betrachtung der über 70-jährigen sogar weit über die 50% kommt. Diese Tatsache ist nicht verwunderlich, vor allem die Diagnosen BCC und SCC sind Diagnosen, die sich erst in diesem fortgeschrittenen Alter manifestieren (Bradford, 2009). Hinsichtlich der Fragestellung ergeben sich hier natürlich insofern interessante Aspekte, da nicht nur die Medikation mit Antikoagulantien im Alter zunimmt, durch das häufigere Auftreten relevanter Diagnosen (Schlaganfall, Herzinfarkt), sondern da auch generell im Alter die Blutungsneigung zunimmt. (Meer et al, 1993) Dies kann sich auch in den hier erhobenen Daten durchaus nachvollziehen lassen.

## 4. Kapitel: Diskussion

In Hinblick auf die Geschlechtsunterschiede sieht man zunächst eine geringfügig stärkere Blutungsneigung bei Männern, diese ist jedoch statistisch nicht signifikant, so dass generell betrachtet kein Unterschied zwischen Männern und Frauen zu sehen ist. Interessant ist der Blick auf die Patientengruppe, die Antikoagulantien eingenommen haben. Auf diese Teilgruppe gesehen stellt sich bei Frauen eine signifikant erhöhte Blutungsneigung dar, im Vergleich zu den Männern, die Antikoagulantien einnehmen. Über die Gründe hierfür kann nur spekuliert werden. In der Literatur gibt es speziell zu dermatochirurgischen Operation keine Studienlage zu Geschlechtsunterschieden. Es gibt nur wenige Studien, die Blutungsunterschiede geschlechtsspezifisch betrachten, hier werden verstärkte Blutungsneigungen bei Frauen beschrieben (Alexander et al, 2006), was aber auch auf unangepasste Dosierungen zurückgeführt wird. Gerade in Hinblick auf die NOAKs und Aspirin werden festgesetzte Dosen verabreicht, die im Falle von Frauen, die im Schnitt ein geringeres Körpergewicht als Männer haben, dann eine stärkere Wirkung entfalten können. Dies ist eine Theorie, der man noch einmal in einer gesonderten Untersuchung nachgehen sollte.

Hinsichtlich der erhobenen Zusatzdaten lässt sich also zusammenfassend sagen, dass das beobachtete Patientenklitel neben der Einnahme von Antikoagulantien eine Vielzahl an Risikofaktoren aufwies, die ihrerseits Einfluss auf Blutungskomplikationen haben können. Selbst wenn man also die Frage nach Absetzen oder Fortführen einer blutgerinnungshemmenden Medikation tendenziell eher positiv oder negativ beantworten will, sind in jedem Fall auch noch diese anderen Aspekte hinsichtlich einer Entscheidung zu bewerten.

### **4.7 Studiendesign und kritische Betrachtung**

Abseits der hier ausgewerteten Parameter gibt es natürlich auch noch eine große Anzahl, die nicht miterfasst werden konnten. Größtenteils natürlich durch die Einschränkung, dass retrospektiv ausgewertet wurde und in der regulären Dokumentation Faktoren, die im Rahmen der Fragestellung interessant gewesen wären, nicht miterfasst wurden. Verschiedene Studien geben hierbei einen Einblick in weitere Risikofaktoren als auch Wechselwirkungen mit einer bestehenden Medikation. Bunick et al führen hier einen bestehenden

## 4. Kapitel: Diskussion

Bluthochdruck mit auf, der wohl nachweislich ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt (Bunick und Aasi, 2011), dies aber vorrangig auf die intraoperative Situation bezogen. Postoperativ waren erhöhte Blutdruckwerte nachweislich nicht mit erhöhten Blutungsraten assoziiert. Ein aufmerksames intraoperatives Monitoring wird hier empfohlen. Bunick et al empfehlen desweiteren angeborene oder erworbene Blutungsneigungen zu berücksichtigen. Patienten mit bekannten Hämo- oder Trombophilien wurden aus der Analyse im Vorfeld ausgeschlossen, um hier eine Verfälschung vorzubeugen. Bei unbekanntem Blutungsneigungen, die zuvor nicht diagnostiziert worden sind, war so ein Ausschluss verständlicherweise nicht möglich, da aber wie bereits erwähnt zum Großteil ältere Patienten behandelt worden sind, ist davon auszugehen, dass relevante Blutungs- oder Gerinnungsneigungen zu diesem Zeitpunkt bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch in Erscheinung getreten wären. Nichtsdestotrotz empfiehlt es sich natürlich erworbenen Risikofaktoren (abseits der Medikation) Aufmerksamkeit zu schenken, wie zum Beispiel einer bestehenden Leber- oder Niereninsuffizienz. In vielen Studien wird auch der Einfluss pflanzlicher, homöopathischer Eigenmedikation diskutiert. Der Verwendung von Ginkgoextrakten wird hier eine nachgewiesene blutungssteigernde Wirkung zugesprochen. (Bunick und Aasi, 2011, Henley und Brewer, 2013) Auch wenn valide Studien fehlen. Alles in allem ein Faktor, den hier ebenfalls nicht miteingefasst werden konnte, zum Teil auch weil Patienten einen privaten Gebrauch solcher Präparate zum Teil nicht als Medikation betrachten und mit aufzuführen. Bevor hier eindeutige Studiendaten vorliegen, empfiehlt es sich Patienten pauschal auf Eigenmedikation anzusprechen und im Zweifelsfall eine Unterbrechung während des stationären Aufenthaltes zu erwägen.

Auch mögliche intraoperative Besonderheiten konnten nicht berücksichtigt werden, wie zum Beispiel unterschiedliche Operateure und eventuelle Unterschiede in den Operationstechniken (primäre Blutstillung), anatomische Besonderheiten, Maßnahmen seitens der Anästhesie etc. All dies sind Punkte, die intra- und fortwirkend auch postoperativ Einfluss auf Blutungskomplikationen haben können.

Letztlich gibt es natürlich auch postoperative Faktoren, die im Rahmen der retrospektiven Auswertung nur unzureichend beachtet werden können. Hierzu



## 5. Kapitel: Zusammenfassung

gehören zum Beispiel Wundversorgung auch im Sinne von Verbandswechsel, die in ihrer Quantität dokumentiert werden aber ihre Durchführung und ein möglicher Zusammenhang zu Blutungserscheinungen sind so nicht eindeutig nachvollziehbar. Noch relevanter ist außerdem die Patientencompliance. Werden erforderliche Ruhe und Schonung nicht eingehalten, so kann dies natürlich auch Blutungen begünstigen. Das Auftreten wird bei stationärer Beobachtung zwar verringert aber da keine 24 stündige Betreuung erfolgt zumindest nicht eliminiert.

Die Berücksichtigung verschiedener Dosen wurde zu Gunsten der Auswertung größtenteils vernachlässigt.

## 5. Kapitel: Zusammenfassung

Bei der Planung dermatochirurgischer Eingriffe besteht nach wie vor die Frage, ob ein Absetzen oder eine Beibehaltung gerinnungshemmender Medikation hinsichtlich möglicher Blutungs- oder thrombembolischer Komplikationen günstiger ist.

Die Fragestellung lautete somit: Treten unter Beibehaltung einer gerinnungshemmenden Therapie häufiger Blutungskomplikationen auf als unter Bridging oder ohne Antikoagulation?

Es erfolgte die retrospektive Analyse der Daten von Patienten die vom 01.01.2012- 31.12.2014 unter stationären Bedingungen in der Klinik für Dermatologie der Universität Lübeck an malignen Hauttumoren operiert wurden.

Insgesamt konnten 2104 Fälle ausgewertet werden. (839 Frauen und 1265 Männer). 1241 (61%) nahmen gerinnungshemmende Medikamente ein. Ohne Gerinnungshemmer, kam es bei 259 (29%) zu einer Blutungskomplikation, mit gerinnungshemmender Medikation waren es 490 (39,5%). Unter gerinnungshemmender Therapie gab es keinen signifikanten Anstieg von leichten Nachblutungen. Moderate Nachblutungen stiegen um 4-5%, schwere Nachblutungen um 6%. Eine Reoperation zur Blutstillung war bei 29 von 2104 (1,4%) notwendig, die meisten davon (14) waren unter bestehender ASS-Therapie. In keinem Fall kam es zu einer lebensgefährlichen oder transfusionspflichtigen Nachblutung. Die höchste Nachblutungsrate insgesamt zeigte sich bei Patienten, die eine Kombinationstherapie einnahmen. Die

## 5. Kapitel: Zusammenfassung

zusätzliche Einnahme von Ibuprofen hatte keinen Einfluss auf die Blutungsrate. Bei einer höheren Anzahl an operativen Eingriffen zeigte sich ein Anstieg der Nachblutungsrate. Insgesamt hatten Männer geringfügig häufiger Nachblutungen als Frauen. Es zeigte sich bei den erfassten Fällen insgesamt eine gehäufte Korrelation mit Herz- Kreislauferkrankungen und anderen dermatologischen Vorerkrankungen.

Die Schlussfolgerung: Eine Unterbrechung oder Umstellung einer Antikoagulation ist prinzipiell bei dermatochirurgischen Eingriffen nicht notwendig. Eine Schmerzmedikation mit Ibuprofen hat keinen Einfluss auf die Nachblutungsrate.

## 6. Literaturverzeichnis:

Abraham NS, Castillo DL, Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29, 676-83

Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry JA, Preoperative monitoring of Warfarin in cutaneous surgery, *Br Jour of Derm*, vol 149 2003, 2, 386-389

Alam M, Goldberg LH, Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy, *Derm Surg*, vol 28 2002, 11, 992-998

Alcalay J, Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 2001, 27, 756-8

Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D., Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome, *NEJM*, August 2011; 365:699-708

Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochmann JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, Sex Differences in Major Bleeding With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, *Circulation* 2006, 114, 1380-1387

APPRAISE Steering Committee and Investigators, Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial, *Circulation*, 2009 Jun 9;119(22):2877-85

Awtry EH, Loscalzo J, Aspirin *Circulation* 2000, 101, 1206-1218

## 6. Literaturverzeichnis:

Bartlett GR, Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery?,  
Br J Plast Surg, 52, 1999, 214

Bauersachs RM, Gogarten W, Hach-Wunderle V, Harenberg J, Krauspe R,  
Lindhoff-Last E, Leschke M, Moser M, Mouret P, Osterhues HH, Spannagl  
M, Waydhas C, Haas S, Perioperatives Management der Antikoagulation mit  
Rivaroxaban, klinikarzt, 2012, 41, 424-431

Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S,  
Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N, Peri-interventional  
management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the  
prospective Dresden NOAC registry, eurheartj, 2014, 1888-1896

Billingsley EM, Maloney ME, Intraoperative and postoperative bleeding  
problems in patients taking Warfarin, Aspirin and nonsteroidal  
antiinflammatory agents. A prospective study. Dermatol Surg 1997, 23,  
381-3 discussion 84-5

Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta  
F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G, A systematic review and meta-analysis  
on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279  
patients at risk for coronary artery disease, Eur Heart J, 2006, 27, 2667-  
2674

Bischoff M, Antidot Idarucizumab: "Airbag" für das DOAK Dabigatran,  
Deutsch. Ärzteblatt, 2016, Jg 113, Heft 19, S. 946

Blasdale C, Lawrence CM, Perioperative inr level is a poor predictor of  
postoperative bleeding complications in dermatological surgery patients  
taking warfarin, Br Dermatol 2008, 158, 522-6

## 6. Literaturverzeichnis:

- 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 Sep;65(3):576-83
- Bradford PT, Skin Cancer in Skin of Color, *Dermatol Nurs.*, 21, 2009, 170-178
- Brown DG, Wikerson EC, Love WE, A review of traditional and novel anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons, *JAAD*, 2015, Vol 72, 524-534
- Bunick CG,, Aasi SZ, Hemorrhagic Complications in dermatologic surgery, *Dermatol Ther.* 2011, 24, 537-550
- Castella-Lawson F, Muredach PR, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA, Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin, *NJEM*, 345, Dezember 2001, 1809-1817
- Cerroni L, "Epidermale Tumoren", In: Cerroni L., Kerl H, Garbe C, Metze D, Kutzner H, (Hrsg.) *Histopathologie der Haut*, 2. Aufl., 557-599, Springer, Berlin, 2016
- Chu MB, Turner RB, Kriegel DA, Patients with drug-eluting stents and management of their anticoagulant therapy in cutaneous surgery, *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 553-558
- Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, Phillips PK, Brewer JD, Roenigk RK, Otley CC, Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation, *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 553-558
- DKG/DDG: S2k-Leitlinie: Basalzellkarzinom der Haut. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Stand Dezember 2013. Abgerufen am 02.11.2017.

## 6. Literaturverzeichnis:

DKG/DDG: S2k-Leitlinie 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut, 2013, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Stand Dezember 2013. Abgerufen am 02.11.2017.

DKG/DDG: S3-Leitlinie Malignes Melanom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Stand Juli 2016. Abgerufen am 02.11.2017.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R, Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed American College of chest physicians, Chest 2012, 141, e326S-50S

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGG, Hasselblad V, Ortel TL, Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation, NEJM 2015, 373, 823-833

Forth W, "Pharmakologie der Hämostase", In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11 Aufl., 507-529, Urban und Fischer, München, 2013

Fritsch P: „Maligne epitheliale Tumoren“. In: Fritsch P., Schwarz T., (Hrsg.), Dermatologie Venerologie . 3. Aufl., 725-754, Springer, Berlin, 2018

Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I, Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. Ann Surg. 2012 May; 255(5):811-9

Gloster Jr HM, Twersky J, Surgical Pearl: the use of the CoaguChek S system for the preoperative evaluation of patients taking warfarin, Jour of the Am Ac of Derm, vol 50 2004, 3, 439-441

## 6. Literaturverzeichnis:

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit C, Diaz R, Easton D, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L, Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, NEJM, September 2011, 365, 981-992

Greinacher A: Heparininduzierte Thrombozytopenie. In: Deutsches Ärzteblatt. Band 100, Nummer 34-35, 2003.

Henley J, Brewer JD., Newer hemostatic agents used in the practice of dermatologic surgery. Hindawi Publishing Corporation, Dermatology Research and Practice, Volume 2013, Article ID 279289, 15 pages

Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V, Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the AHA circulation, 1997; 96; 2751-2753

Herdegen T, „Gerinnungshemmer und andere Bluttherapeutika“, In: Herdegen T, Böhm R, Gohlke P, Luippold G (Hrsg): Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 3 Aufl., 145-169, Thieme, Berlin, 2014

Herold, „Nephrologie“, in: Innere Medizin, Herold und Mitarbeiter (Hrsg.), Ausgabe 2013, 600-657, Herold Verlag, Köln, 2013

Kargi Eksal, Barbuccu Orhan, Hosnuter Mubin, Babuccu B, Altinyazar C, Complications of Minor Cutaneous Surgery in Patients Under Anticoagulant Treatment. Aesth. Plast. Surg. 2002; 26;483-485

Kearon C, Hirsh J, Management of Anticoagulation before and after elective surgery, NEJM, 1997, 1506-1511

## 6. Literaturverzeichnis:

Koenen W, Kunte C, Hartmann D, Breuninger H, Moehrle M, Bechara FG, Schulze HJ, Lösler A, Löser CR, Wetzig T, Pappai D, Rapprich S, Weiß C, Faulhaber J, Prospective multicentre cohort study on 9154 surgical procedures to assess the risk of postoperative bleeding – a DESSI study, JEADV 2017, Apr 2017, 724-731

Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D, Use of New-Generation oral anticoagulant agents in patients, receiving antiplatelet therapy after an ACS, Arch Intern Med, November 2012, 172. 1537-1545

Maldonado P, de Celada RMA, Morel LN, Feito-Rodriguez M, Gomez-Fernandez C, Pinto PH, Cutaneous adverse events associated with heparin, CED 37, 2012, 707-711

Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E, Bleeding Complications in Oral Anticoagulant Therapy, Arch Intern Med, 1993, 1557-1562

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KAA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FWA, Gibson CM, Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome, NEJM, Januar 2012, 366, 9-19

Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Eisenberg MJ, Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, Am J Cardiol 2012;110:453– 460)

Moll I, „Maligne Tumoren“, In: Moll I, Jung E. G. (Hrsg.): Duale Reihe Dermatologie. 8. Aufl., 315-341, Thieme, Stuttgart, 2016

Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly



## 6. Literaturverzeichnis:

SJ, Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation, Circulation. 2011;123:131-136

Nast A, Ernst H, Rosumeck S, Erdmann R, Sporbeck B, Fluhr JW, Management of anticoagulation during dermatosurgical procedures in Germany – results from a cross sectional study, J Dtsch Dermatol Ges 2013, 11, 52-9

Nelms JK, Wooten AI, Heckler F, Cutaneous Surgery in Patients on Warfarin Therapy, An Plas Surg. 62, 2009, 275-277

Otley CC, Continuation of medically necessary aspirin and warfarin during cutaneous surgery, Mayo Clinic Proceedings, vol 78 II 2003, 1392-1396

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM, Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, NEJM, September 2011, 365, 883-891

Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI, Idarucizumab for Dabigatran Reversal, NJEM, 373, August 2015, 511-520

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffmann EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, Lancet 2014, 383, 955-62

S1-Leitlinie 013/064: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie –MKC, Stand 05/2014, abgerufen am 02.02.2018

## 6. Literaturverzeichnis:

Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH, New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials, JAGS, Vol 62 2014, 857-864

Schmidt RF, „Allgemeine Eigenschaften des Blutes“, in Schmidt RF, Lang F, Brandes R (Hrsg.): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie., 32. Aufl., 285-306, Springer, Berlin, 2019

Senoo,K, Lau YC, Dzeshka M, Lane D, Okumura K, Lip GYH, Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation –Meta-Analysis-, Official Journal of the Japanese Circulation Society, Feb 2015, 339-345

Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC, Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin k antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates, Circulation 2012, 126, 1630-9

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA, Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity, NEJM 2015 373, 25, 2413-2424

Situm M, Buljan M, Cavka V, Di Biagio NS, Sebetic K, Poduje S, Prevention of Complications in Dermatosurgery, Acta Dermatovenerol Croat, 2008, 16, 101-107

Sporbeck, S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut, DDG 2015, 347-357

Syed S, Adams BB, Liao W, Pipitone M, Gloster H, A prospective assessment of bleeding and INR in warfarin- anticoagulated patients having cutaneous surgery, J of the Am Ac of Derm, vol 51 2004, 6, 955-957

## 6. Literaturverzeichnis:

Tafur A, Douketis JD, Perioperative anticoagulant management in patients with atrial fibrillation: practical implications of recent clinical trials, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125, 666-671

Weitz JI, Pollack CV Jr., Practical management of bleeding in patients receiving non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants, 2015, *Thromb Haemost*, 114, 1113-1126

Zilinsky I, Barazani TB, Shenkman B, Weisman O, Farber N, Martinowitz U, Topical Hemostatic-Anesthetic Solution to reduce Bleeding During Mohs Micrographic Surgery: A Case Control Study., *Journal Drugs Dermatol.*, 15, July 2016, 851-5

## 7. Anhang

Eingenommene Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungsschwere

			Nachblutungen				Gesamtsumme
			keine	leicht	moderat	schwer	
Antikoagulantien Thrombozytenhemmer	keine	Anzahl	604	82	148	29	863
		%	70,0%	9,5%	17,1%	3,4%	100,0%
Abgesetzt		Anzahl	26	4	8	2	40
		% in	65,0%	10,0%	20,0%	5,0%	100,0%
ASS		Anzahl	269	41	80	35	425
		%	63,3%	9,6%	18,8%	8,2%	100,0%
Clopidogrel		Anzahl	26	4	12	5	47
		%	55,3%	8,5%	25,5%	10,6%	100,0%
Bridging		Anzahl	21	2	8	4	35
		%	60,0%	5,7%	22,9%	11,4%	100,0%
Heparin		Anzahl	179	22	61	17	279
		%	64,2%	7,9%	21,9%	6,1%	100,0%
Kombination		Anzahl	89	16	38	24	167
		%	53,3%	9,6%	22,8%	14,4%	100,0%
Marcumar		Anzahl	118	20	48	22	208
		%	56,7%	9,6%	23,1%	10,6%	100,0%
NOAK		Anzahl	23	1	11	5	40
		%	57,5%	2,5%	27,5%	12,5%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	192	414	143	2104
		%	64,4%	9,1%	19,7%	6,8%	100,0%

Tabelle 4: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 3 und 12.

## 7. Anhang

<b>Leichte Nachblutungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- „kleine“ Hämatoeme</li> <li>- blutige Krusten</li> </ul> <span style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</span> es erfolgte eine Dokumentation aber keine weitere Behandlung
<b>Moderate Nachblutungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- konkrete Nachblutungen aus dem Operationsgebiet, die einen Verbandswechsel notwendig machten aber ohne weiterreichenden Konsequenzen blieben</li> <li>- große Hämatoeme (Anmerkung: die Beurteilung der Größe wurde den Pflegedokumentationsbögen entnommen, eine Definition in cm bestand nicht)</li> </ul>
<b>Schwere Nachblutungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachblutungen, die mehr als einmal auftraten</li> <li>- Nachblutungen, die eine zeitnahe Blutstillung im OP notwendig machten bzw. eine aufwendigere Blutstillung</li> </ul>

*Tabelle 5: Kriterien für die Unterteilung der dokumentierten Ereignisse in leichte, moderate und schwere Nachblutungen*

7. Anhang

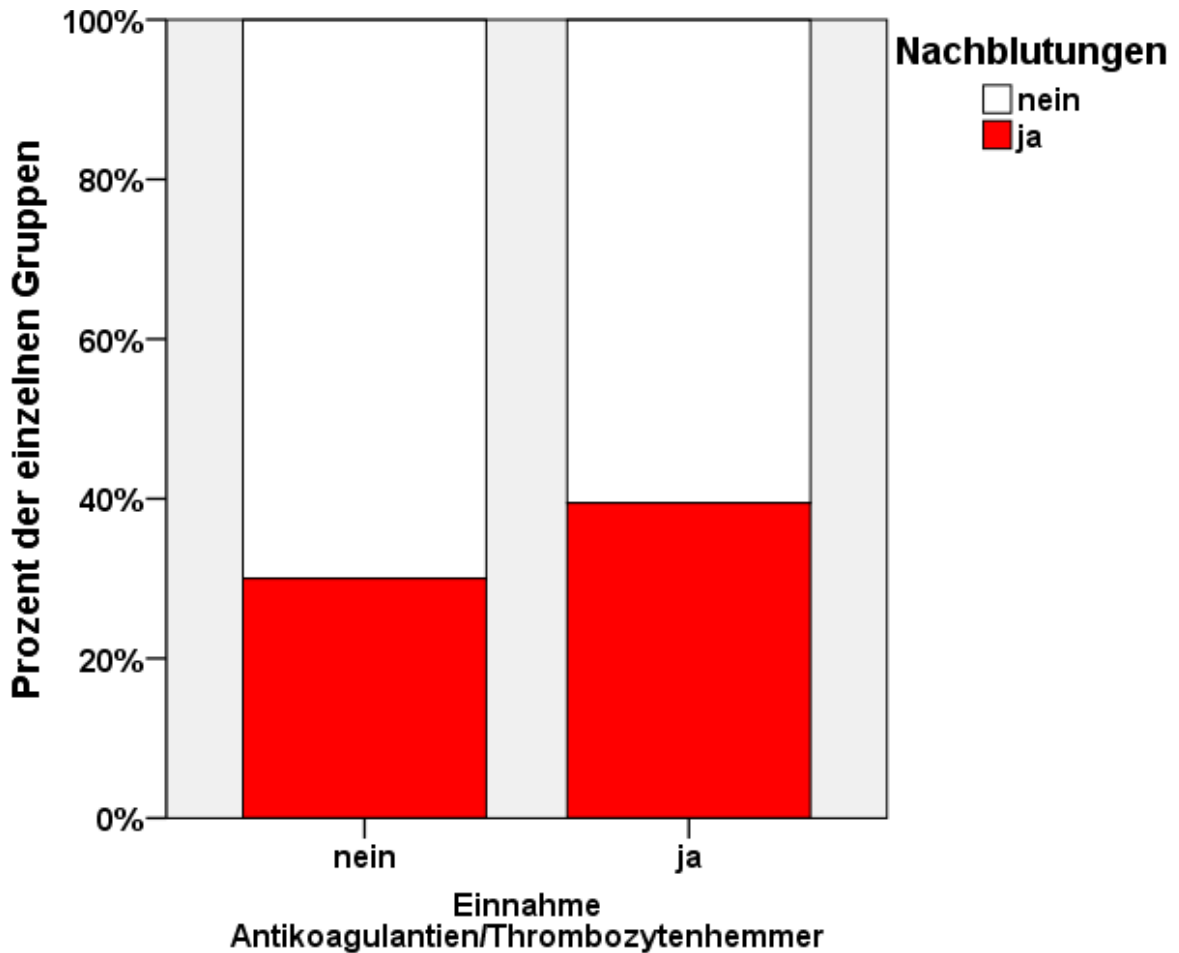


Abbildung 13: Prozentualer Anteil der Nachblutungsereignisse bei den Patientengruppen mit und ohne Einnahme einer gerinnungshemmenden Medikation.

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			nein	ja	
Einnahme Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer	keine	Anzahl	604	259	863
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	ja	Anzahl	751	490	1241
		%	60,5%	39,5%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	749	2104
		%	64,4%	35,6%	100,0%

Tabelle 6: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 13

## 7. Anhang

**Eingenommene Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungen**

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			nein	ja	
Antikoagulantien Thrombozytenhemmer	keine	Anzahl	604	259	863
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	Abgesetzt	Anzahl	26	14	40
		%	65,0%	35,0%	100,0%
	ASS	Anzahl	269	156	425
		%	63,3%	36,7%	100,0%
	Clopidogrel	Anzahl	26	21	47
		%	55,3%	44,7%	100,0%
	Bridging	Anzahl	21	14	35
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Heparin	Anzahl	179	100	279
		%	64,2%	35,8%	100,0%
	Kombinationstherapie	Anzahl	89	78	167
		%	53,3%	46,7%	100,0%
	Marcumar	Anzahl	118	90	208
		%	56,7%	43,3%	100,0%
	NOAK	Anzahl	23	17	40
		%	57,5%	42,5%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	749	2104
		%	64,4%	35,6%	100,0%

*Tabelle 7: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 6*

7. Anhang

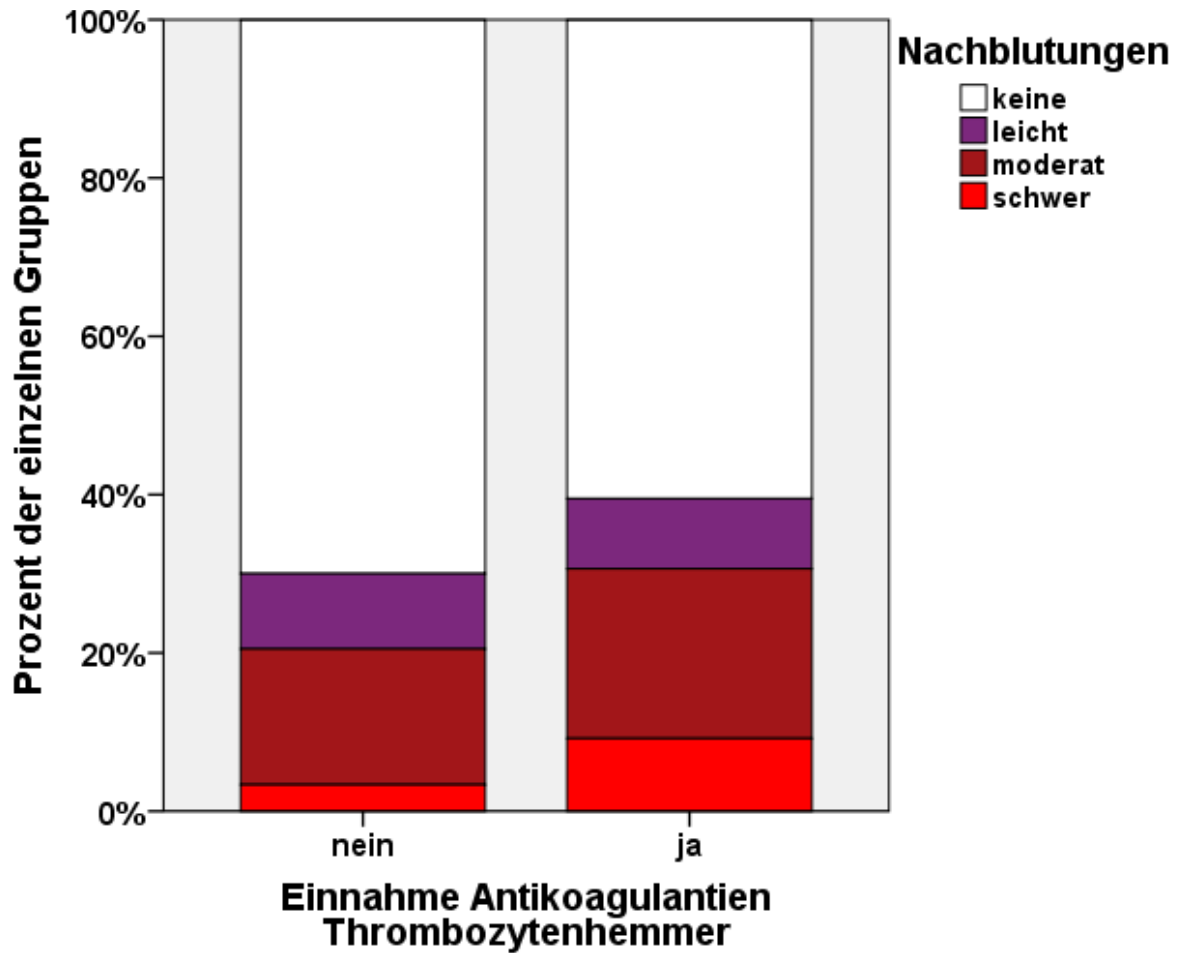


Abbildung 14: Beurteilung der aufgetretenen Nachblutungen nach Blutungsschwere

Einnahme Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungsschwere

			Nachblutungen				Gesamtsumme
			keine	leicht	moderat	schwer	
Einnahme Antikoagulantien	keine	Anzahl	604	82	148	29	863
		%	70,0%	9,5%	17,1%	3,4%	100,0%
Thrombozytenhemmer	ja	Anzahl	751	110	266	114	1241
		%	60,5%	8,9%	21,4%	9,2%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	192	414	143	2104
		%	64,4%	9,1%	19,7%	6,8%	100,0%

Tabelle 8: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 14



7. Anhang

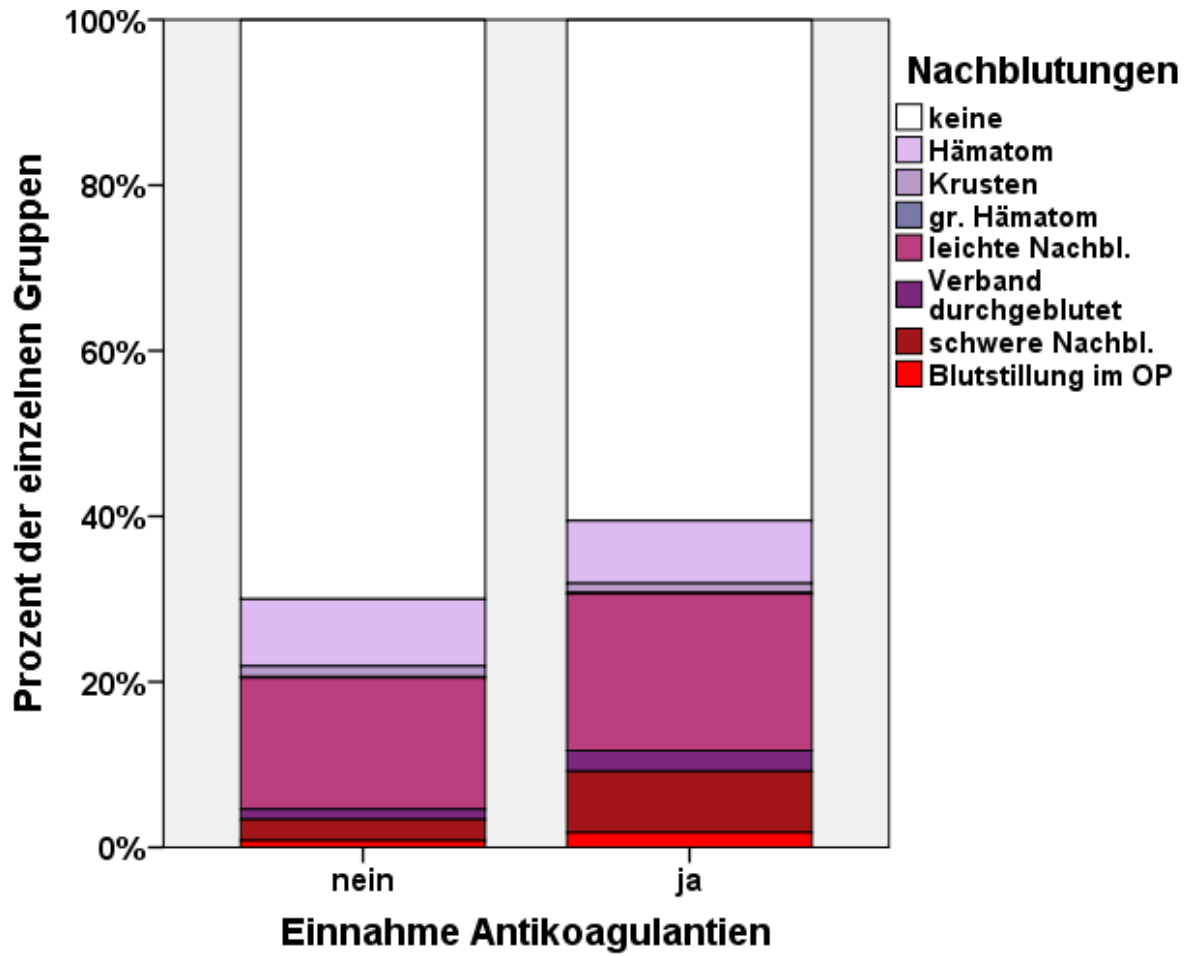


Abbildung 15: Beurteilung der aufgetretenen Nachblutungen nach den dokumentierten Beschreibungen

## 7. Anhang

### Einnahme Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungsschwere

			Nachblutungen						Gesamtsumme		
			keine	Hämatom klein	blutige Krusten	Hämatom groß	Nachblutung leicht	Verband durchgeblutet		Nachblutung schwer	Blutstillung im OP notwendig
Einnahme AK TH	keine	Anzahl	604	70	11	1	137	11	22	7	863
		%	70,0%	8,1%	1,3%	0,1%	15,9%	1,3%	2,5%	0,8%	100,0%
	ja	Anzahl	751	94	14	2	235	31	92	22	1241
		%	60,5%	7,6%	1,1%	0,2%	18,9%	2,5%	7,4%	1,8%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	164	25	3	372	42	114	29	2104
		%	64,4%	7,8%	1,2%	0,1%	17,7%	2,0%	5,4%	1,4%	100,0%

Tabelle 9: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 15 Legende: AK=Antikoagulantien, TH=Thrombozytenhemmer

## 7. Anhang

### Eingenommene Antioagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungsschwere

			Nachblutungen							Blutstillung im OP notwendig	Gesamtsumme
			keine	Hämatom klein	blutige Krusten	Hämatom groß	Nachblutung leicht	Verband durchgeblutet	Nachblutung schwer		
Antikoagulantien	keine	Anzahl	604	70	11	1	137	11	22	7	863
	Thrombozytenhemmer	%	70,0%	8,1%	1,3%	0,1%	15,9%	1,3%	2,5%	0,8%	100,0%
Abgesetzt	Anzahl	26	4	0	0	8	0	2	0	40	
	%	65,0%	10,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	5,0%	0,0%	100,0%	
ASS	Anzahl	269	34	6	1	68	12	21	14	425	
	%	63,3%	8,0%	1,4%	0,2%	16,0%	2,8%	4,9%	3,3%	100,0%	
Clopidogrel	Anzahl	26	4	0	0	12	0	4	1	47	
	%	55,3%	8,5%	0,0%	0,0%	25,5%	0,0%	8,5%	2,1%	100,0%	
Bridging	Anzahl	21	2	0	0	8	0	3	1	35	
	%	60,0%	5,7%	0,0%	0,0%	22,9%	0,0%	8,6%	2,9%	100,0%	
Heparin	Anzahl	179	20	2	0	51	10	16	1	279	
	%	64,2%	7,2%	0,7%	0,0%	18,3%	3,6%	5,7%	0,4%	100,0%	
Kombination	Anzahl	89	16	0	0	33	5	22	2	167	
	%	53,3%	9,6%	0,0%	0,0%	19,8%	3,0%	13,2%	1,2%	100,0%	
Marcumar	Anzahl	118	13	6	1	44	4	20	2	208	
	%	56,7%	6,3%	2,9%	0,5%	21,2%	1,9%	9,6%	1,0%	100,0%	
NOAK	Anzahl	23	1	0	0	11	0	4	1	40	
	%	57,5%	2,5%	0,0%	0,0%	27,5%	0,0%	10,0%	2,5%	100,0%	
Gesamtsumme	Anzahl	1355	164	25	3	372	42	114	29	2104	
	%	64,4%	7,8%	1,2%	0,1%	17,7%	2,0%	5,4%	1,4%	100,0%	

Tabelle 10: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 4

## 7. Anhang

### Einnahme Antikoagulantien/Thrombozytenhemmer vs Nachblutungen in Verbindung mit Ibuprofeneinnahme

			Nachblutungen			Gesamtsumme
			nein	ja, ohne Ibuprofen-einnahme	ja, mit Ibuprofen-einnahme	
Einnahme Antikoagulantien	nein	Anzahl	604	145	114	863
		%	70,0%	16,8%	13,2%	100,0%
Thrombozytenhemmer	ja	Anzahl	751	323	167	1241
		%	60,5%	26,0%	13,5%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	468	281	2104
		%	64,4%	22,2%	13,4%	100,0%

*Tabelle 11: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 7*

### Kreuztabelle Ibuprofen vs Nachblutungen

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			keine	ja	
Ibuprofen-Einnahme	nein, nur Antikoagulation	Anzahl	383	251	634
		%	60,4%	39,6%	100,0%
	ja, mit Antikoagulation	Anzahl	368	239	607
		%	60,6%	39,3%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	751	490	1241
		%	60,5%	39,5%	100,0%

*Tabelle 12: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 8*

## 7. Anhang

**Eingenommene Antikoagulantien vs Nachblutung in Verbindung mit Ibuprofeneinnahme**

			Nachblutungen			Gesamtsumme
			nein	ja, ohne Ibuprofen- einnahme	ja, mit Ibuprofen- einnahme	
Antikoagulantien/ Thrombozyten- hemmer	keine	Anzahl	604	145	114	863
		%	70,0%	16,8%	13,2%	100,0%
	Abgesetzt	Anzahl	26	7	7	40
		%	65,0%	17,5%	17,5%	100,0%
	ASS	Anzahl	269	109	47	425
		%	63,3%	25,6%	11,1%	100,0%
	Clopidogrel	Anzahl	26	12	9	47
		%	55,3%	25,5%	19,1%	100,0%
	Bridging	Anzahl	21	9	5	35
		%	60,0%	25,7%	14,3%	100,0%
	Heparin	Anzahl	179	62	38	279
		%	64,2%	22,2%	13,6%	100,0%
	Kombination	Anzahl	89	54	24	167
		%	53,3%	32,3%	14,4%	100,0%
	Marcumar	Anzahl	118	57	33	208
		%	56,7%	27,4%	15,9%	100,0%
	NOAK	Anzahl	23	13	4	40
		%	57,5%	32,5%	10,0%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl	1355	468	281	2104	
	%	64,4%	22,2%	13,4%	100,0%	

*Tabelle 13: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 9*

## 7. Anhang

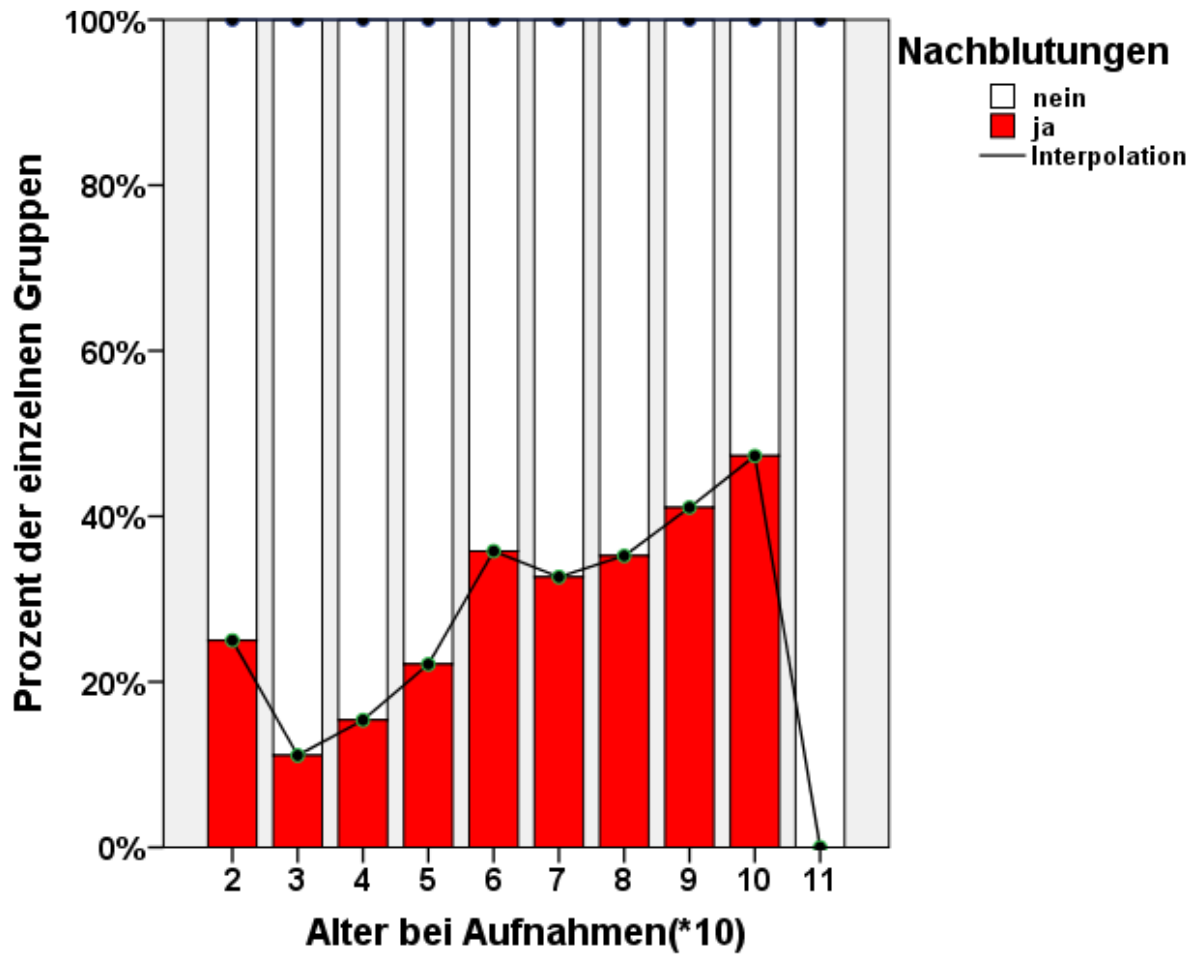


Abbildung 16: Nachblutungshäufigkeit nach Alter. Legende für die Altersachse: 2= 11-20 Jahre, 3= 21-30 Jahre, 4=31-40 Jahre, 5= 41-50 Jahre, 6= 51-60 Jahre, 7= 61-70 Jahre, 8= 71-80 Jahre, 9= 81-90 Jahre, 10= 91-100 Jahre, 11= 101-110 Jahre Die Gruppen 2 und 11 sind der Vollständigkeit aufgenommen, da sie jeweils nur aus wenigen Fällen bestehen, sind sie bei der Auswertung zu vernachlässigen.

## 7. Anhang

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			nein	ja	
Alter	11-20	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	21-30	Anzahl	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	31-40	Anzahl	22	4	26
		%	84,6%	15,4%	100,0%
	41-50	Anzahl	88	25	113
		%	77,9%	22,1%	100,0%
	51-60	Anzahl	122	68	190
		%	64,2%	35,8%	100,0%
	61-70	Anzahl	235	114	349
		%	67,3%	32,7%	100,0%
	71-80	Anzahl	537	292	829
		%	64,8%	35,2%	100,0%
	81-90	Anzahl	300	209	509
		%	58,9%	41,1%	100,0%
	91-100	Anzahl	39	35	74
		%	52,7%	47,3%	100,0%
	101-110	Anzahl	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	1355	749	2104
		%	64,4%	35,6%	100,0%

*Tabelle 14: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 5 und 16*

## 7. Anhang

**Anzahl operativer Eingriffe vs Nachblutungen**

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			nein	ja	
Anzahl operativer Eingriffe	1	Anzahl	504	207	711
		%	70,9%	29,1%	100,0%
	2	Anzahl	469	222	691
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	3	Anzahl	255	187	442
		%	57,7%	42,3%	100,0%
	4	Anzahl	72	77	149
		%	48,3%	51,7%	100,0%
	5	Anzahl	31	25	56
		%	55,4%	44,6%	100,0%
	6	Anzahl	14	19	33
		%	42,4%	57,6%	100,0%
	7	Anzahl	6	4	10
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	8	Anzahl	3	6	9
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	9	Anzahl	1	2	3
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl	1355	749	2104	
	%	64,4%	35,6%	100,0%	

*Tabelle 15: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 10*

**Geschlecht vs Nachblutungen**

			Nachblutungen		Gesamtsumme
			nein	ja	
Geschlecht männlich	Anzahl	800	465	1265	
	%	63,2%	36,8%	100,0%	
weiblich	Anzahl	555	284	839	
	%	66,2%	33,8%	100,0%	
Gesamtsumme	Anzahl	1355	749	2104	
	%	64,4%	35,6%	100,0%	

*Tabelle 16: Tabellarische Auswertung der Daten zu Abbildung 11*



## 7. Anhang

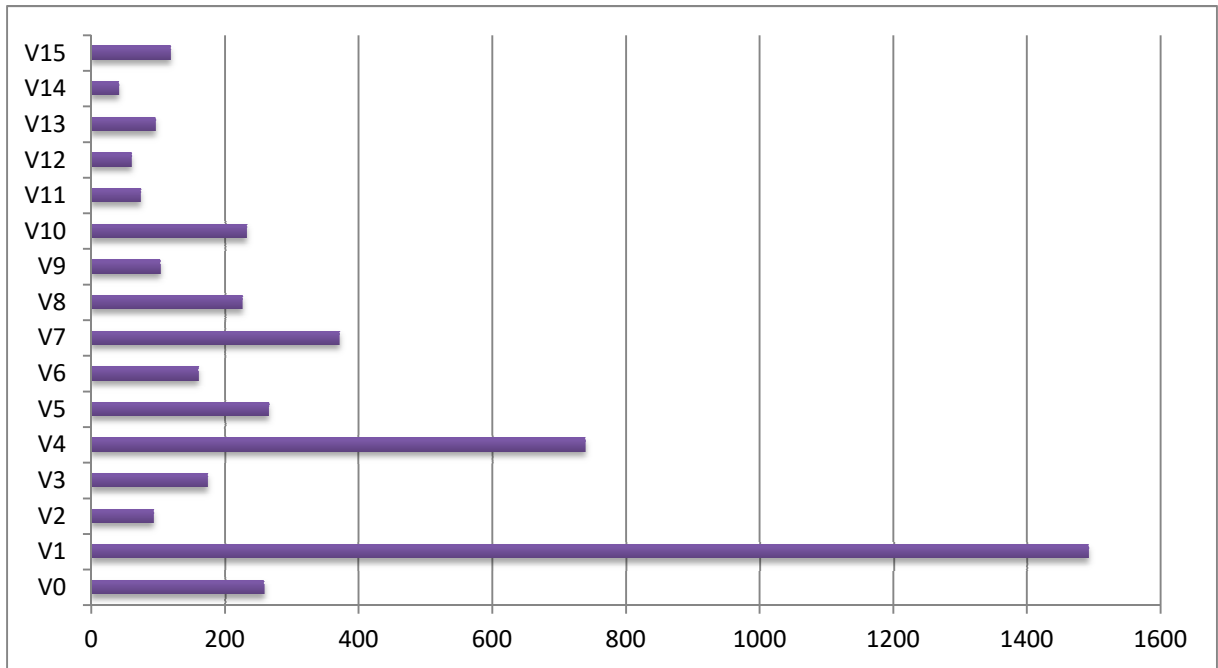


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung miterfasster Vorerkrankungen

Legende: V0=es sind keine Vorerkrankungen dokumentiert, V1=kardiovaskuläre Vorerkrankungen, V2= neurologische V., V3=pulmonale V., V4=epitheliale/melanozytäre Neoplasien (als Vordiagnose) V5=sonstige Neoplasien V6=renale V., V7=Diabetes, V8=endokrinologische V., V9=andere Hauterkr., V10=immunologische Erkr., V11=gastrointestinale Vorerkr., V12=hämatologische V., V13=Erkr. Des Stütz- und Halteapparats, V14=Adipositas, V15=psych. Vorerkr.

## 7. Anhang

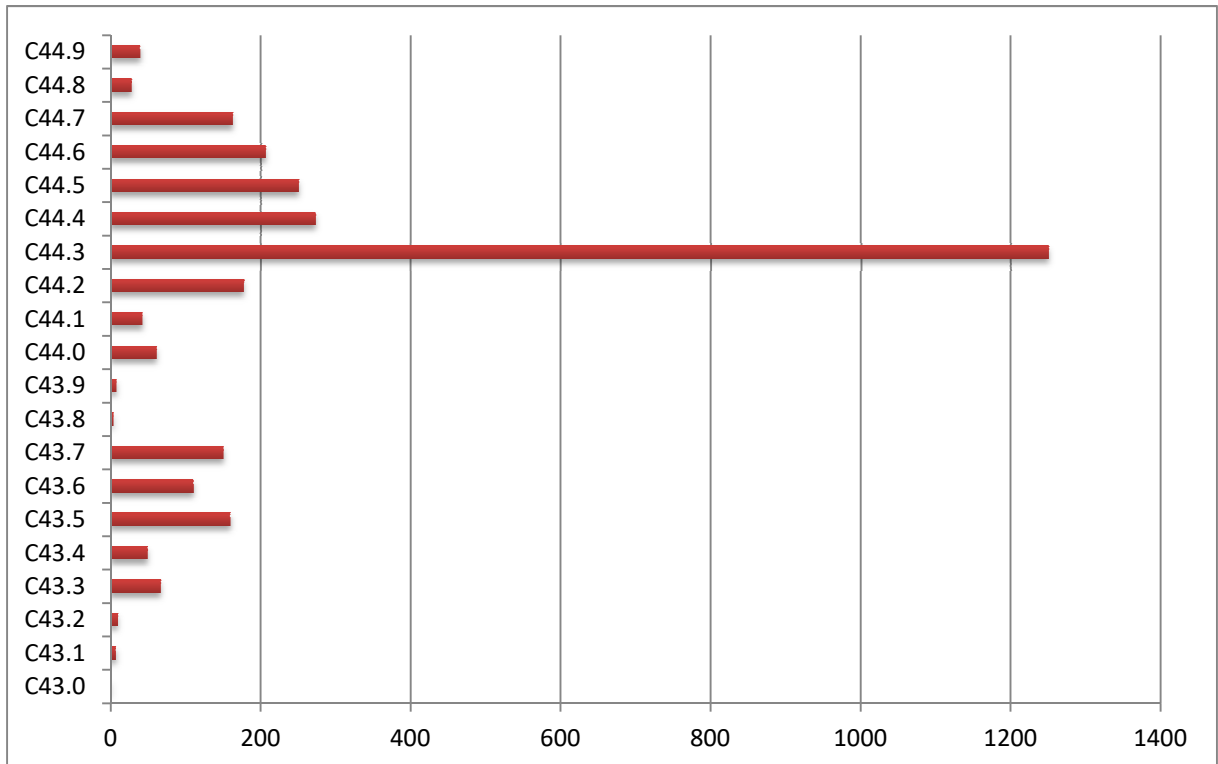


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Art und Lokalisation der operierten Neoplasien.

Legende: C43.0=bösartiges Melanom der Lippe, C43.1= bös. Mel. des Augenlids, C43.2= bös. Mel. des Ohres, C43.3= bös. Mel. nicht näher bezeichneter Teile des Gesichts, C43.4=bös. Mel. der behaarten Kopfhaut und des Halses, C43.5= bös. Mel. des Rumpfes, C43.6= bös. Mel. der oberen Extremität, C43.7= bös. Mel. der unteren Extremität, C43.8= bös. Mel. mehrere Teilbereiche überlappend, C43.9= bös. Mel. nicht näher bezeichnet

C44.0= sonst. bösartige Neubildung der Haut der Lippen, C44.1= bös. Neubil. des Augenlids, C44.2= bös. Neubil. des Ohres, C44.3= bös. Neubil. nicht näher bez. Teile des Gesichts, C44.4= bös. Neubil. der behaarten Kopfhaut und des Halses, C44.5= bös. Neubil. des Rumpfes, C44.6= bös. Neubil. der oberen Extremität, C44.7= bös. Neubil. der unteren Extremität, C44.8= bös. Neubil. mehrere Teilbereiche überlappend, C44.9= bös. Neubil. nicht näher bezeichnet

Anmerkung: Zum Teil wurden mehrfach Codierungen verzeichnet

## 7. Anhang

Faktor	Odds ratio (95% Ci)	P-Wert		
Risikofaktor ohne Einnahme von Antikoagulanzen eine Nachblutung zu bekommen	0,760 (0,672-0,860)	<0,001		
Risikofaktor bei Einnahme von Antikoa. eine Nachblutung zu bekommen	1,522 (1,265-1,830)	<0,001		
Risikofaktor bei Einnahme einer Kombinationstherapie eine Nachblutung zu bekommen	2,044 (1,459-2,863)	<0,001		
Risikofaktor bei Einnahme von Clopidogrel eine Nachblutung zu bekommen	1,884 (1,041-3,409)	0,05		
Risikofaktor bei Einnahme von Marcumar eine Nachblutung zu bekommen	1,779 (1,304-2,426)	<0,001		
Risikofaktor bei Einnahme von NOAK eine Nachblutung zu bekommen	1,724 (0,906-3,281)	0,113		
Risikofaktor bei Bridging eine Nachblutung zu bekommen	1,555 (0,778-3,105)	0,26		
Risikofaktor bei Einnahme von ASS eine Nachblutung zu bekommen	1,352 (1,058-1,728)	0,016		
Risikofaktor bei Einnahme Heparin eine Nachblutung zu bekommen	1,303 (0,980-1,732)	0,075		
Risikofaktor bei Absetzen eine Nachblutung zu bekommen	1,256 (0,645-2,444)	0,486		
Risikofaktor bei Einnahme von Antikoa. Eine schwere Nachblutung zu bekommen	3,162 (2,074-4,819)	<0,001		
Risikofaktor bei Einnahme von Antikoa. Eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,445 (1,151-1,815)	0,001		
Risikofaktor bei Einnahme von Antikoa. Eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,079 (0,795-1,464)	0,642		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Eine schwere Nachblutung zu bekommen	3,363 (2,087-5,421)	<0,001		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Eine Nachblutung zu bekommen, die im OP gestillt werden muss	2,528 (1,073-5,957)	0,036		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Eine Nachblutung zu entwickeln, dass der ganze Verband durchgeblutet ist	2,267 (1,130-4,547)	0,018		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Ein großes Hämatom zu entwickeln	1,609 (0,146-17,782)	1		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,380 (1,089-1,747)	0,008		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Blutige Krusten zu entwickeln	1,024 (0,461-2.271)	1		
Ris.faktor bei Einnahme von Antikoa. Ein leichtes Hämatom zu entwickeln	1,080 (0,778-1,498)	0,678		
Ris.faktor bei Einnahme einer Kombinationstherapie eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,324 (0,741-2,365)	0,341		

## 7. Anhang

Faktor	Odds ratio (95% Ci)	P-Wert		
Ris.faktor bei Einnahme von Marcumar eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,248 (0,737-2,115)	0,398		
Ris.faktor bei Einnahme von Clopidogrel eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,133 (0,386-3,329)	0,774		
Ris.faktor bei Absetzen eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,133 (0,386-3,329)	0,774		
Ris.faktor bei Einnahme von ASS eine leichte Nachblutung zu bekommen	1,123 (0,751-1,677)	0,603		
Ris.faktor bei Einnahme von Heparin eine leichte Nachblutung zu bekommen	0,905 (0,549-1,492)	0,803		
Ris.faktor bei Bridging eine leichte Nachblutung zu bekommen	0,702 (0,162-3,047)	1		
Ris.faktor bei Einnahme von NOAK eine leichte Nachblutung zu bekommen	0,320 (0,043-2,403)	0,344		
Ris.faktor bei Einnahme von NOAK eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,952 (0,931-4,094)	0,081		
Ris.faktor bei Einnahme von Clopidogrel eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,884 (0,929-3,821)	0,095		
Ris.faktor bei Einnahme einer Kombinationstherapie eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,742 (1,145-2,653)	0,013		
Ris.faktor bei Einnahme von Marcumar eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,660 (1,135-2,429)	0,012		
Ris.faktor bei Bridging eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,555 (0,675-3,579)	0,341		
Ris.faktor bei Einnahme von Heparin eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,391 (0,988-1,957)	0,069		
Ris.faktor bei Absetzen eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,256 (0,557-2,830)	0,659		
Ris.faktor bei Einnahme von ASS eine moderate Nachblutung zu bekommen	1,214 (0,892-1,651)	0,231		
Ris.faktor bei Einnahme einer Kombinationstherapie eine schwere Nachblutung zu bekommen	5,616 (3,129-10,080)	<0,001		
Ris.faktor bei Einnahme von NOAK eine schwere Nachblutung zu bekommen	4,528 (1,606-12,764)	0,011		
Ris.faktor bei Einnahme von Clopidogrel eine schwere Nachblutung zu bekommen	4,005 (1,434-11,186)	0,017		
Ris.faktor bei Bridging eine schwere Nachblutung zu bekommen	3,967 (1,279-12,309)	0,031		
Ris.faktor bei Einnahme von Marcumar eine schwere Nachblutung zu bekommen	3,883 (2,156-6,993)	<0,001		
Ris.faktor bei Einnahme von ASS eine schwere Nachblutung zu bekommen	2,710 (1,623-4,525)	<0,001		
Ris.faktor bei Einnahme von Heparin eine schwere Nachblutung zu bekommen	1,978 (1,062-3,683)	0,047		
Ris.faktor bei Absetzen eine schwere Nachblutung zu bekommen	1,602 (0,363-7,078)	0,383		

## 7. Anhang

Faktor	Odds ratio (95% Ci)	P-Wert	mit Antikoagulanz Odds ratio	P-Wert
Ris.faktor im Alter 91-100 eine Nachblutung zu bekommen	1,654 (1,039-2,634)	0,036		
Ris.faktor im Alter 81-90 eine Nachblutung zu bekommen	1,361 (1,109-1,670)	0,003		
Ris.faktor im Alter 51-60 eine Nachblutung zu bekommen	1,009 (0,739-1,377)	1	2,301 (1,256-4,215)	0,009
Ris.faktor im Alter 71-80 eine Nachblutung zu bekommen	0,973 (0,811-1,169)	0,78	1,374 (1,019-1,853)	0,043
Ris.faktor im Alter 61-70 eine Nachblutung zu bekommen	0,856 (0,670-1,092)	0,221		
Ris.faktor im Alter 11-20 eine Nachblutung zu bekommen	0,602 (0,063-5,802)	1		
Ris.faktor im Alter 41-50 eine Nachblutung zu bekommen	0,497 (0,316-0,782)	0,002		
Ris.faktor im Alter 31-40 eine Nachblutung zu bekommen	0,325 (0,112-0,948)	0,037		
Ris.faktor im Alter 21-30 eine Nachblutung zu bekommen	0,225 (0,028-1,803)	0,171		
Ris.faktor im Alter 101-110 eine Nachblutung zu bekommen	0	1		
Ris.faktor mit 8 OPs eine Nachblutung zu bekommen	3,639 (0,908-14,594)	0,077	4	0,048
Ris.faktor mit 9 OPs eine Nachblutung zu bekommen	3,625 (0,328-40,046)	0,29		
Ris.faktor mit 6 OPs eine Nachblutung zu bekommen	2,493 (1,243-5,001)	0,01		
Ris.faktor mit 4 OPs eine Nachblutung zu bekommen	2,042 (1,461-2,853)	<0,001	2,908 (1,493-5,667)	0,002
Ris.faktor mit 5 OPs eine Nachblutung zu bekommen	1,475 (0,864-2,517)	0,159		
Ris.faktor mit 3 OPs eine Nachblutung zu bekommen	1,435 (1,158-1,778)	0,001		
Ris.faktor mit 7 OPs eine Nachblutung zu bekommen	1,207 (0,340-4,291)	0,751		
Ris.faktor mit 2 OPs eine Nachblutung zu bekommen	0,796 (0,656-0,965)	0,02	2,106 (1,502-2,953)	<0,001
Ris.faktor mit 1 OP eine Nachblutung zu bekommen	0,645 (0,531-0,783)	<0,001		

## 7. Anhang

Faktor	Odds ratio (95% Ci)	P-Wert		
Ris.faktor als Mann bei Einnahme von Antikoagulanzen eine Nachblutung zu bekommen	1,304 (1,026-1,657)	0,034		
Ris.faktor als Frau bei Einnahme von Antikoagulanzen eine Nachblutung zu bekommen	1,864 (1,392-2,498)	<0,001		
Ris.faktor als Mann eine Nachblutung zu bekommen	1,08 (0,964-1,223)	0,178		
Ris.faktor als Frau eine Nachblutung zu bekommen	0,88 (0,733-1,057)	0,178		
Ris.faktor bei zusätzl. Einnahme von Ibuprofen unter Antikoagulanzen eine Nachblutung zu bekommen	0,99 (0,788-1,243)	0,954		

*Tabelle 17: vollständige Auflistung der errechneten Odds ratios und P-Werte.*

## 8. Danksagung

Im Rahmen der Erstellung dieser retrospektiven Arbeit, habe ich von vielen verschiedenen Personen Hilfe und Unterstützung erhalten, denen ich an dieser Stelle danken möchte.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Birgit Kahle für die Überlassung des Themas und den inhaltlichen sowie fachlichen Beistand.

Des weiteren bedanke ich mich bei dem Institut für Biometrie und Statistik des UKSH Campus Lübeck und Herrn Dr. med. Andreas Recke für die Hilfestellung bei der Auswertung der Daten und grafischen Visualisierungen.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie und Venerologie, sowohl auf den Stationen, als auch im Klinikarchiv, die mir immer helfend zur Seite standen.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs, für die Bereitstellung eigener Studienergebnisse und Literatur.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie für Ihre Unterstützung und bei meinem Lebensgefährten Alexander Wörand für die Hilfe bei der Gestaltung dieser Arbeit.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Urte Friederike Jacobs  
Geburtsdatum: 22.09.1984 in Gifhorn  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig  
Adresse: Helene-Stöcker-Straße 32  
23843 Bad Oldesloe  
Telefonnummer: 0151-50671936  
E-Mail Adresse: urtejacobs@gmx.de



### Studium

---

Ab 10.2010 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
11.2017 Erlangen der Approbation als Ärztin an der Universität zu Lübeck

### Berufserfahrung

---

10.2008 bis 10.2010: als MTLA in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie in Lübeck  
seit 02.2018 Assistenzärztin für Pathologie in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie Lübeck

### Ausbildung/Schulbildung

---

09.2005 bis 09.2008 Ausbildung zur Medizinisch technischen Laboratoriumsassistentin am UKSH Campus Lübeck  
Examen 09.2008



## 9. Lebenslauf

08.1997 bis 06.2004

Herzog-Ernst-Gymnasium in Uelzen  
Allgemeine Hochschulreife 06.2004

### Famulaturen/Praktisches Jahr

---

12.2016 bis 04.2017

Wahltertial Rechtsmedizin, UKSH Lübeck

10.2015

Famulatur Endokrinologie, UKSH Lübeck

07.2015 bis 08.2015

Famulatur Geriatrie/Innere Medizin  
im ev. Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg

03.2015

Famulatur Rheumatologie, UKSH Lübeck

10.2014

Famulatur Neurologie an der Asklepios  
Klinik Barmbek, Hamburg

09.2014

Famulatur Pathologie, UKSH Lübeck

03.2014

Famulatur Radiologie, UKSH Lübeck

07.2013 bis 08.2013

Famulatur Allgemeinmedizin  
Praxis Dr. med. Burkhardt, Kressel  
und Knöppel-Frenz, Hamburg

### Dissertation

---

Seit 01.2015

Titel: „Blutungskomplikationen nach  
dermatochirurgischen Eingriffen unter  
beibehaltener blutgerinnungshemmender  
Therapie“

Betreuerin: Prof. Dr. Birgit Kahle, Klinik für  
Dermatologie, UKSH Lübeck

### Weitere Kenntnisse/Besonderheiten

---

09.2004 bis 09.2005

Freiwilliges Soziales Jahr  
im Haus der Lebenshilfe Uelzen

## **10. Eigene Veröffentlichungen**

Posterpräsentation bei „Uni im Dialog“, 10. Lübecker Doktorandentag Juni 2015, Jacobs, Niemer, Kahle, Titel: „Blutungskomplikationen bei dermatochirurgischen Eingriffen unter und ohne Dauerantikoagulation“

Vortrag im Rahmen der 59 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie September 2017, Titel: „Blutungsraten nach dermatologischen Operationen.“