

Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Postoperative Blutungskomplikationen bei Patienten mit oraler
Antikoagulation in der Allgemein- und Viszeralchirurgie:
- eine Fall-Kontrollstudie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Laura Ungeheuer

aus München

Würzburg, Juli 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Johan Friso Lock

Korreferent: Univ. Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.04.2021

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Orale Antikoagulation	1
1.1.1. Vorhofflimmern.....	1
1.1.2. Mechanische Herzklappen	5
1.1.3. Venöse Thromboembolien	6
1.1.4. Thrombophilien	6
1.2. Perioperativer Umgang mit einer oralen Antikoagulation	6
1.2.1. Perioperative Antikoagulanzen	7
1.2.2. Indikationsstellung und Risikostratifizierung	8
1.2.3. Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand	12
1.2.4. Verfügbare Empfehlungen und Leitlinien.....	14
1.2.5. Klinische Bedeutung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie	18
1.3. Fragestellung	21
2. METHODEN	22
2.1. Studiendesign	22
2.1.1. Ethikkommission.....	22
2.1.2. Patienten	22
2.2. Datenrecherche	24
2.2.1. Präoperative Variablen	25
2.2.2. Perioperative Variablen	27
2.2.3. Studienendpunkte	29
2.3. Statistische Auswertung	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1. Präoperative Patientencharakteristika	32
3.1.1. Komorbiditäten.....	33
3.1.2. Eingriffsspezifische Charakteristika.....	36
3.2. Postoperative Blutungskomplikationen	37
3.2.1. Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz.....	39
3.2.2. Blutungskomplikationen bei Thromboembolieprophylaxe.....	41
3.3. Thromboembolische Ereignisse	43
3.4. Postoperative Komplikationen	43

3.5. Postoperative Behandlung	47
3.6. Risikofaktoren für eine schwere Blutung.....	48
4. DISKUSSION.....	49
4.1. Studiendesign	49
4.2. Postoperative Komplikationen.....	50
4.2.1. Blutungskomplikationen	50
4.2.2. Thromboembolische Ereignisse	53
4.2.3. Allgemeine postoperative Komplikationen.....	54
4.3. Studienlimitationen	54
4.4. Klinische Bedeutung.....	55
5. ZUSAMMENFASSUNG	62
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	64
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	69
8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
8.1. Tabellenverzeichnis	70
8.2. Abbildungsverzeichnis	70
9. DANKSAGUNG.....	73
10. LEBENSLAUF	74

1. EINLEITUNG

1.1. Orale Antikoagulation

Die Zahl der Patienten, die dauerhaft orale Antikoagulanzen einnimmt, steigt aufgrund des demographischen Wandels in unserer Gesellschaft stetig an. Die häufigste Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) ist die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern (VHF). Weitere häufige Indikationen sind Apoplex, Herzklappenersatz, Therapie und Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE). Diese Erkrankungen gehen mit einem statistisch deutlichen erhöhten Risiko für venöse oder auch arterielle thrombotische Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle einher. Eine dauerhafte OAK kann das Risiko thromboembolischer Ereignisse deutlich reduzieren.(1)

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Indikationen für eine OAK und ihre Verteilung:

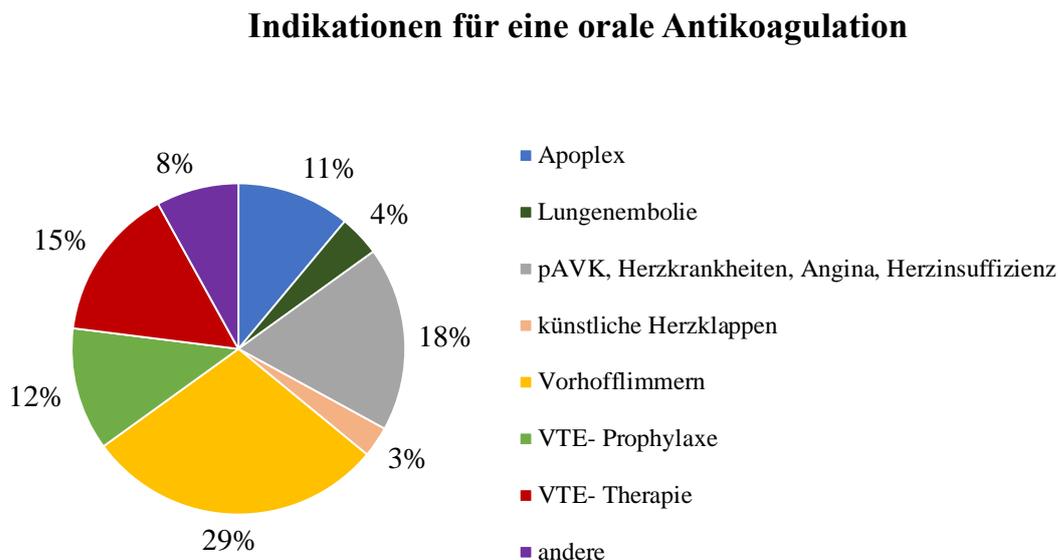


Abbildung 1: Indikationen für eine orale Antikoagulation (modifiziert nach (1))

1.1.1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung. Eine Prävalenzstudie von Wilke und Kollegen schätzt die Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland auf 2,1%, was ca. 1,8 Millionen Patienten entspricht.(2) Ab 85 Jahren erhöht sich mit steigendem Alter auch die Prävalenz auf bis zu 15,1%. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Klappenbeteiligung

und ohne Therapie kommt es pro Jahr bei ca. 4,5% zu einem thromboembolischen Ereignis.(1) Vor allem der Schlaganfall stellt eine gefürchtete Komplikation dar.(3) Im Falle des Vorhofflimmerns entsteht der Thrombus gewöhnlich im linken Herzohr.(4)

Um dieses Risiko zu reduzieren, erhalten die Patienten eine dauerhafte OAK. Zu dem am häufigsten eingesetzten Wirkstoff der OAK zählt die Klasse der Vitamin-K-Antagonisten (VKA). In Deutschland sind davon Phenprocoumon und Warfarin zugelassen. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der hepatischen Gerinnungsfaktoren, die von Vitamin-K abhängen.(5)

In den letzten Jahren hat sich eine weitere Klasse von Wirkstoffen auf dem Markt etabliert: Die sogenannten direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK). Zu ihnen zählen die Thrombin-Inhibitoren und die Faktor-Xa-Inhibitoren.(6) Als Beispielsubstanzen sind Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zu nennen. Anfangs war die Substanzklasse der DOAK alleine zur Thromboembolieprophylaxe bei elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen, kommt aber heute auch in höherer Dosierung als Therapie einer TVT, einer Lungenarterienembolie (Rivaroxaban) oder bei der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zum Einsatz.(5)

Das Risiko einer arteriellen Embolie unter Vorhofflimmern ist von mehreren patientenspezifischen Faktoren abhängig. Vorhofflimmern ist mit einer Vielzahl von Komorbiditäten assoziiert. Schätzungen zufolge leiden 87,4% an einem Hypertonus, 42,1% an einer Herzinsuffizienz, 20,4% an einer Gefäßerkrankung und 43,3% an Diabetes mellitus.(2) Zur Abschätzung des individuellen Risikos für ein thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern hat sich der CHADS-VASc-Score etabliert, in den die genannten Diagnosen als Risikofaktoren einfließen (Tabelle 1).(7) In Tabelle 1 ist zudem der ältere CHADS-Score aufgeführt, da er immer im klinischen Alltag noch Anwendung findet und auch in der Literatur häufig als Einteilungshilfe herangezogen wird.(7) Der CHADS-VASc-Score enthält im Vergleich zum CHADS-Score zusätzliche, wichtige begünstigende Faktoren für einen Schlaganfall und hat das Alter als Risikofaktor stärker gewichtet.(8) Wie Studien belegen, hat der CHADS-VASc-Score im Vergleich mit anderen Klassifikationshilfen (vor allem dem CHADS-Score) eine besonders hohe Validität in der Erkennung von Patienten sowohl mit niedrigen, aber auch mit hohem Thromboembolierisiko.(9) Er gibt eine gute und sichere Einschätzung, welche Patienten über ein wirklich niedriges Thromboembolierisiko verfügen und folglich keine antithrombotische Therapie benötigen.

Tabelle1: CHADSVASc- und CHADS₂-Score (modifiziert nach (8))

CHA₂DS₂-Vasc	Score (Maximum 9 Punkte)	CHADS₂	Score (Maximum 6 Punkte)
Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1	Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1
Hypertonie	1	Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2	Alter ≥ 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/ TIA	2	Schlaganfall/ TIA	2
Vaskuläre Erkrankung	1		
Alter 65-74 Jahre	1		
Weibliches Geschlecht (Sex category)	1		

Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das Thromboembolierisiko in Abhängigkeit des CHADS-VASc-Scores. Es wird deutlich, dass das Schlaganfallrisiko bis zu mittleren Score-Werten mit < 5% recht gering bleibt, während es im hohen Bereich schnell auf Werte bis zu 15% und folglich einem hohen Risiko ansteigt. Aufgrund der Diskrepanz des Schlaganfallrisikos zwischen niedrigen und hohen Score-Werten ist die Einteilung nach dem CHADS-VASc-Score von besonderer Bedeutung für die Risikoeinschätzung von Patienten mit Vorhofflimmern. Er fungiert als Grundlage und Hilfe für eine Therapieentscheidung.

Tabelle 2: Thromboembolierisiko in Abhängigkeit vom CHADS-VASc-Score (modifiziert nach (11))

CHADSVASc-Score	Anzahl Patienten (n)	Angepasstes Schlaganfallrisiko pro Jahr (%)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Bei einem CHADS-VASc-Score bzw. CHADS-Score von 1 wird bereits eine antithrombotische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oraler Antikoagulation empfohlen, wobei der oralen Antikoagulation der Vorzug zu geben ist. Ab einem Wert von 2 soll eine OAK erfolgen.(9)

Zur besseren Vergleichbarkeit verschiedener Empfehlungen wird in dieser Studie der CHADS-Score herangezogen.

Viele Risikofaktoren für einen Schlaganfall begünstigen gleichzeitig eine Blutung unter oraler Antikoagulation.(9) Es ist abzuwägen, inwiefern das Risiko der Blutung aufgrund der Prävention eines schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisses in Kauf zu nehmen ist. Eine Hilfe zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation gibt der HAS-BLED-Score.(10)

Tabelle 3: HAS-BLED-Score (10)

HAS-BLED	Score (Maximum 9 Punkte)
Hypertonie	1
Abnormale Nieren- oder Leberfunktion	1-2
Schlaganfall	1
Blutungsanamnese oder -prädisposition	1
Labiler INR	1
Elderly → Alter > 65 Jahre	1
Drugs → Alkohol- oder Drogenabusus	1-2

Werte ≥ 3 sind mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert.(8) Der HAS-BLED-Score soll nicht von einer Verschreibung von OAK abhalten, sondern vielmehr auf Risiken aufmerksam machen, die eventuell sogar durch die Einstellung einer Nebendiagnose zu reduzieren sind, oder einer engmaschigeren Überwachung des Patienten bedürfen.(9,11) Im Vergleich zu anderen Klassifikationen zeigt der HAS-BLED-Score besonders gute Ergebnisse bei der Zuordnung zur Gruppe mit niedrigem Risiko einer Blutung. In $< 1\%$ pro Jahr kommt es in dieser Kohorte zu einer Blutung verglichen mit anderen Schemata, die einen Wert $> 1,9\%$ pro Jahr aufweisen.(12)

1.1.2. Mechanische Herzklappen

Eine weitere häufige Indikation für eine OAK besteht nach Herzklappenersatz.(13-15) Je nach Position und Beschaffenheit der Klappe variiert das Thromboembolierisiko. Weitere Risikofaktoren sowie die Zeit seit Klappenersatz fließen mit in die Bewertung ein (Tabelle 4). Durch einen geringeren Blutfluss ist das Thromboserisiko im Bereich der Mitralklappe höher als im Bereich der Aortenklappe. Zudem verfügen ältere Klappen und Kippscheibenprothesen über ein höheres Embolierisiko verglichen mit Doppelflügelklappen.(15, 16) Bioprothesen und rekonstruierte Klappen spricht man in den ersten drei Monaten ein mittleres Risiko zu. Liegt

gleichzeitig ein Vorhofflimmern vor, muss von einem hohen Thromboembolierisiko ausgegangen werden.(15)

1.1.3. Venöse Thromboembolien

Bei den venösen Thromboembolien bemisst sich das Risiko für ein erneutes thromboembolisches Ereignis nach der Zeit: Innerhalb von drei Monaten nach einem Vorfall ist das Risiko am höchsten, bis es sich nach einem Jahr wieder normalisiert.(15, 16) Bei venösen Thromboembolien (VTE) ist es wichtig zu eruieren, ob es sich um ein provoziertes Geschehen handelt oder keine Risikofaktoren bestanden. Lag ein Grund für die Thromboembolie vor, z.B. eine lange Immobilisation aufgrund einer Operation oder langen Flugreise, lässt sich der Risikofaktor eventuell ausschalten und die Indikation für eine OAK kann zeitlich limitiert werden. Ist dies nicht der Fall, muss eine weitere Ursachensuche stattfinden.

Weitere häufige Indikation ist die Therapie und Prophylaxe einer Lungenarterienembolie. Nach der primären Behandlung einer akuten LAE soll für 3-6 Monate eine OAK erfolgen.(1)

1.1.4. Thrombophilien

Auch Thrombophilien können Ursache für eine VTE sein. Angeboren oder erworbene Thrombophilien erhöhen das Risiko für eine venöse Thrombose und erfordern je nach Ausprägung eine dauerhafte oder zeitlich begrenzte OAK. Häufige und im klinischen Alltag relevante Thrombophilien sind die Faktor-V-Leiden-Mutation, das Antiphospholipid Syndrom und ein Antithrombinmangel. (1)

1.2. Perioperativer Umgang mit einer oralen Antikoagulation

Ist eine elektive Operation oder eine Intervention bei einem Patienten mit oraler Antikoagulation vorgesehen, muss präoperativ beurteilt werden, ob eine Unterbrechung der oralen Antikoagulation erforderlich ist, oder diese unverändert fortgeführt werden kann. Je nach Risiko der Indikation für eine arterielle oder venöse Thromboembolie muss individuell entschieden und abgewogen werden.(16, 17) Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten perioperativ mit der OAK zu verfahren:(17)

1. Ununterbrochene perioperative Fortführung der OAK bei einem Eingriff mit minimalem Blutungsrisiko.

2. Präoperative Pausierung der OAK und Wiederaufnahme der OAK kurz nach dem Eingriff.
3. Präoperative Pausierung der OAK und Umstellung der Antikoagulation auf Heparine (BRIDGING).

Phenprocoumon (Marcumar®), das in Deutschland am gebräuchlichsten ist, hat eine sehr lange Halbwertszeit von 125-160 Stunden, was ca. 5-7 Tagen entspricht.(14) Wird aufgrund einer elektiven Operation oder Intervention die Normalisierung der Gerinnung angestrebt, muss Phenprocoumon mit einem Vorlauf von ca. sieben Tagen abgesetzt werden. Sobald der INR in subtherapeutische Bereiche abfällt, wird eine überbrückende Antikoagulation begonnen. Die Unterbrechung der oralen Antikoagulation und Überbrückung mit kurzwirksamen Antikoagulanzen wie der subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin oder der i.v. Gabe von unfraktioniertem Heparin bezeichnet man als BRIDGING.(14, 16)

1.2.1. Perioperative Antikoagulanzen

Kurzwirksame orale Antikoagulanzen, die als Bridging-Antikoagulanzen zum Einsatz kommen, sind niedermolekulares Heparin und unfraktioniertes Heparin.

1.2.1.1. Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) wirkt über eine Antithrombin-vermittelte Inhibition von Serinproteasen (18) und hat eine kurze Halbwertszeit von 60-90 Minuten. Es wird aPTT-gesteuert intravenös appliziert und hat den Vorteil eines sofortigen Wirkeintritts.(15) Für eine therapeutische Dosis wird das 1,5-2-fache des oberen Normwertes für die aPTT angestrebt.(14) Unfraktioniertes Heparin lässt sich mit Protaminchlorid bzw. -sulfat antagonisieren.(18)

Außerhalb der Intensivmedizin wird unfraktioniertes Heparin aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der häufig notwendigen kontinuierlichen Gabe nur noch selten verwendet.

1.2.1.2. Niedermolekulares Heparin

Häufiger zur Anwendung kommt die subkutane Gabe niedermolekularem Heparins (NMH). Analog zu unfraktioniertem Heparin wirkt es über eine Antithrombin-vermittelte Inhibition von Serinproteasen.(15, 18) Niedermolekulares Heparin hat die Vorteile der höheren Bioverfügbarkeit (NMH > 90% versus UFH 20-30%), der längeren Halbwertszeit von 3-6

Stunden (14, 15, 18) und des deutlich besseren Dosis-Wirkverhältnisses.(1) Es wird in 1-2 Tagesdosen gewichtsadaptiert appliziert und erreicht seinen maximalen Effekt nach 3-5 Stunden.(13, 15, 18) Die subkutane Applikation ermöglicht zudem auch eine ambulante Führung des Patienten, da kein permanenter i.v. Zugang benötigt wird. Die Kosten der Behandlung mit niedermolekularen Heparin sind niedriger als die der Therapie mit unfraktionierten Heparin.(19-21)

Ein weiterer Vorteil des niedermolekularen Heparins ist das seltenere Auftreten von heparininduzierten Thrombozytopenien vom immunallergischen Typ (HIT II).(14) Als Nachteil ist die unzureichende Antagonisierbarkeit zu nennen.(15)

Die Wirkung des niedermolekularen Heparins lässt sich durch die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität kontrollieren. Zu erwähnen bleibt, dass kein niedermolekulares Heparin für ein BRIDGING zugelassen ist und es sich hierbei lediglich um einen „off-label use“ handelt.(13, 14) In der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Uniklinikums Würzburg (UKW) wird für die Thromboseprophylaxe und das BRIDGING standardmäßig das niedermolekulare Heparin Enoxaparin eingesetzt.

1.2.2. Indikationsstellung und Risikostratifizierung

Die Empfehlungen der American College of Chest Physicians (ACCP) bezüglich der Dauer, des Ausmaßes und des Ziel-INR sind für studienrelevante Indikationen einer OAK inklusive Evidenzgrad für die jeweilige Empfehlung in Tabelle 4 aufgeführt.(16, 22)

Table 4: Overview of the Indications and the recommended duration of therapy with the corresponding evidence grade (modified according to (24) based on (18))

Indikation mit Evidenzgrad der ACCP	Ziel- INR	Dauer der Therapie mit Evidenzgrad der ACCP
Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie 1. Episode (1B)	2,5 (2,0-3,0)	<p>Proximale TVT oder LAE: <u>nach einer Operation:</u> 3 Monate Antikoagulation empfehlenswerter als eine kürzere Antikoagulation (1B), längere Antikoagulation (1B) oder intensivere Therapie (1B) <u>verursacht durch reversiblen Risikofaktor:</u> 3 Monate empfehlenswerter als eine kürzere Antikoagulation (1B), längere Antikoagulation (1B) oder intensiveren Therapie (1B oder 2B, je nach Blutungsrisiko) <u>idiopathisch:</u> niedriges oder mittleres Blutungsrisiko: intensivere Therapie für 3 Monate empfohlen (2B) hohes Blutungsrisiko: 3 Monate Antikoagulation empfehlenswerter als intensivere Therapie (1B)</p> <p>Distale TVT: <u>nach einer Operation oder durch einen anderen reversiblen Risikofaktor verursacht:</u> bevorzugter 3 Monate Antikoagulation als eine kürzere Antikoagulation (2C), längere Antikoagulation (1B) oder intensivere Therapie (1B) <u>idiopathisch:</u> 3 Monate Antikoagulation empfehlenswerter als intensivere Therapie (1B oder 2B, je nach Blutungsrisiko)</p>
Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie 2. Episode (1B)	2,5 (2,0-3,0)	<p>niedriges oder mittleres Blutungsrisiko: intensivere Therapie empfohlen (2B) hohes Blutungsrisiko: 3 Monate Antikoagulation (2B)</p>
Vorhofflimmern oder -flattern mittleres bis hohes Schlaganfallsrisiko (1B)	2,5 (2,0-3,0)	Nicht festgelegt
Mechanischer Klappenersatz (Aortenklappenersatz [2C für niedrigen Ziel-INR-Bereich und 1B für hohen Ziel-INR-Bereich]; Mitralklappenersatz [2C niedrigen Ziel-INR-Bereich])	Doppelflügel oder Kippscheiben Klappe: 2,5 (2,0-3,0) in Aortenposition und 3,0 (2,5-3,5) in Mitralposition	<p>Langzeitantikoagulation Bei mechanischen Aortenklappenersatz oder Mitralklappenersatz mit geringem Blutungsrisiko ist die Einnahme von Aspirin® (50- 100 mg täglich) empfohlen</p>
Bioprothese in Mitralposition (2C)	2,5 (2,0-3,0)	Antikoagulation für 3 Monate nach der Operation

Je nach Indikation variieren Dauer und Intensität der benötigten Antikoagulation. Zur Risikoeinschätzung bezüglich thromboembolischer Ereignisse schlagen die Leitlinien der ACCP hierfür eine Einteilung in geringes, mittleres und hohes Risiko vor.(16, 23, 24)

Table 5: Risikostratifizierung für eine perioperative Thromboembolie (15, 18, 25-27)

Thromboembolisches Risiko	Gering ($< 4\%$ für ATE/Jahr oder $< 2\%$ für VTE/Monat)	Mittel ($4\% - 10\%$ ATE/Jahr oder $4\% - 10\%$ VTE/Monat)	Hoch ($> 10\%$ ATE/ Jahr oder $> 10\%$ /Monat)
Vorhofflimmern	CHADS- Score 0-2 (keine frühere zerebrale Ischämie)	CHADS- Score 3 und 4	CHADS- Score 5 und 6 Zerebrale Ischämie in den letzten 3 Monaten
Venöse Thrombosen	VTE ≥ 12 Monate zurückliegend	VTE 3- 12 Monate zurückliegend Rezidivierende Thromboembolie Zustand nach Thromboembolie bei aktivem Krebsleiden	VTE < 3 zurückliegend Schwere Thrombophilie (z.B. Protein C-, Protein S-, oder Antithrombinmangel, Antiphospholipid-syndrom, mehrere Gerinnungsstörungen)
Herzklappenersatz	Doppelflügelartenklappenprothese (≥ 3 Monate) bei Sinusrhythmus ohne weitere Risikofaktoren	Doppelflügelartenklappenprothese und ein zusätzlicher Risikofaktor Biologische Herzklappenprothese oder Herzklappenrekonstruktion < 3 Monate bei Sinusrhythmus	Mechanischer Mitralklappenersatz Kippscheiben- oder ältere Herzklappenprothesen Doppelflügelartenklappenprothese und > 1 Risikofaktor Biologische Mitralklappenprothese mit Vorhofflimmern

Neben diesen patientenspezifischen Faktoren beeinflusst aber auch die Art des Eingriffs das perioperative Blutungs- und Thromboembolierisiko. So scheinen große Eingriffe allein aufgrund der Operationsdauer ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich zu bringen.(23) Je nach Umfang und zu operierendem Organ kann die Gerinnungskaskade mehr oder weniger aktiviert werden.(15)

Auch das Blutungsrisiko variiert je nach Art und Ort des Eingriffs.(16, 24) Je besser das Organ durchblutet ist, wie es z. B. bei Leber, Milz und Niere der Fall ist, desto höher ist das Blutungsrisiko. Zudem gibt es Eingriffe, die an sich ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen, aber eine Blutung schwere Konsequenzen haben könnte. Hierzu zählen intrakranielle und intraspinal Operationen. Auch die Art der möglichen Behandlung einer Blutungskomplikation spielt eine Rolle. Es ist zu differenzieren, ob eine Blutung wie z.B. an den Extremitäten, leicht zu komprimieren, oder aufgrund ihrer Lokalisation schwierig zu kontrollieren ist.

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, Eingriffe in die Kategorien großes, kleines und minimales Blutungsrisiko einzuteilen. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über das eingriffsspezifische Blutungsrisiko.

Tabelle 6: Blutungsrisiko nach Eingriffen (18, 26)

Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (2- Tagesrisiko für eine schwere Blutung $\geq 2\%$)	Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (2- Tagesrisiko für eine schwere Blutung $< 2\%$)	Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko
Große Chirurgie mit exzessiven Gewebeschaden	Arthroskopien	Kleinere dermatologische Eingriffe
Tumorchirurgie	Lymphknotenbiopsie	Kataraktoperationen
Große orthopädische Chirurgie	Operationen an der Schulter/ Fuß/ Hand	Kleinere zahnärztliche Eingriffe
Rekonstruktive, plastische Chirurgie	Koronarangiographie	Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation
Urologische oder gastrointestinale Chirurgie	Endoskopie des Magen-Darm-Trakts \pm Biopsie	
Transurethrale Prostataresektion, Blasenresektion oder Tumorablation	Abdominelle Hysterektomie	
Nephrektomie, Nierenbiopsie	Laparoskopische Cholezystektomie	
Resektion eines Kolonpolypen	Bauchwandherniotomien	
Eingeweideresektion	Hämorrhoidenoperationen	
PEG Anlage, ERCP	Bronchoskopie \pm Biopsie	
Kardiale, intrakranielle oder spinale Operationen	Injektionen in den Epiduralraum bei einem INR $< 1,2$	
Jegliche große Operation > 45 min		
Operationen an stark vaskularisierten Organen		

Bei der Entscheidungsfindung bezüglich des perioperativen Prozederes muss zudem die Schwere der möglichen Komplikation berücksichtigt werden. Die Klappenthrombose einer mechanischen Herzklappe ist in 15% letal, ein embolischer Schlaganfall führt mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% zu einer Behinderung oder zum Tod, während eine venöse Thromboembolie in 5-9% und eine schwere Blutung in 8-10% der Fälle letal enden. (19,24)

Die Zahlen zeigen, dass vor allem arterielle Thromboembolien fatale, klinische Konsequenzen haben und deshalb häufig eine Blutung zur Prophylaxe von Schlimmerem in Kauf genommen werden muss.

1.2.3. Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand

Die klinische Relevanz der Thematik eines perioperativen Managements einer bestehenden oralen Antikoagulation wird auch in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Patienten werden aufgrund des demografischen Wandels immer älter, folglich häufiger antikoaguliert. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Interventionen und Operationen auch im höheren Alter an. Trotz dieser Entwicklung existieren keine evidenzbasierten Leitlinien zum Management des perioperativen BRIDGINGS einer OAK.(1) Die Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften basieren auf dem Konsens eines Expertengremiums.

Als Empfehlungsgrundlage dienen drei große Studien. Diese werden im folgenden Abschnitt mit ihren Ergebnissen vorgestellt.

1.2.3.1. Meta-Analyse zu Blutungs- und Thromboembolierisiken

Siegal und Kollegen untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zum Thema Periprocedural Bridging Anticoagulation die postoperative Komplikation eines perioperativen BRIDGINGS. Es wurden Daten von 12.278 Patienten ausgewertet, die sich unter einer dauerhaften oralen Antikoagulation befanden und sich einem elektiven operativen oder interventionellen Eingriff unterzogen. 7.118 Patienten erhielten ein perioperatives BRIDGING. In dieser Gruppe traten postoperativ bei 0,9% eine Thromboembolie und bei 13,1% eine postoperative Blutung auf. Bei den 5.160 Patienten ohne BRIDGING wurden in 0,6% eine postoperative Thromboembolie und in 3,4% eine postoperative Blutung registriert.

Während das Risiko für eine Thromboembolie in beiden Gruppen gering blieb, war das Risiko für eine postoperative Blutung bei Patienten mit BRIDGING signifikant erhöht.

Studienlimitationen der Arbeit sind die hohe Heterogenität der Definitionen und Analysen der postoperativen Komplikationen sowie der verabreichten Heparindosis und der Art des Eingriffs. Weitere Schwächen sind der hohe Anteil an Kohorten- und Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen und das Fehlen der Angaben zu Patienten- und eingriffsspezifischen Blutungs- und Thromboembolierisiken.(25)

1.2.3.2. BRIDGE- Studie

In dieser multizentrischen amerikanischen Studie wurden Effektivität und Risiken eines BRIDGINGS erstmals in einer prospektiven randomisierten verblindeten Studie untersucht. Die

Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie für Placebo versus Dalteparin bzgl. der Inzidenz periinterventioneller thromboembolischer Ereignisse bis 30 Tage postinterventionell angelegt. Insgesamt wurden 1.813 Patienten mit Vorhofflimmern 1:1 randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestehenden oralen Antikoagulation mit einem VKA > 3 Monate, einem CHADS-Score von mindestens 1 und einer elektiven Intervention. Ausgeschlossen wurden Patienten mit sehr hohen thromboembolischen Risiken, wie mechanische Herzklappen, Apoplex, TIA oder systemische Embolie in den letzten 12 Wochen vor dem elektiven Eingriff, schwerer chronischer Niereninsuffizienz sowie intrazerebrale, intraspinale oder kardiale Eingriffe.

Die Studie konnte nachweisen, dass BRIDGING keine effektive Reduktion thromboembolischer Ereignisse in der untersuchten Patientengruppe bewirkt (0,3% bei BRIDGING versus 0,4% bei Placebo). Dagegen bestätigte sich bei durchgeführtem BRIDGING ein klinisch und statistisch signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (20,9% versus 12,0%; schwere Blutungen 3,2% versus 1,3%)

Die Studie konnte zeigen, dass das alleinige Absetzen des VKA für einen elektiven Eingriff bei Patienten unter OAK und der Verzicht auf ein BRIDGING in der Verhinderung arterieller Thromboembolien nicht unterlegen ist. Vielmehr erhöht ein BRIDGING das Risiko für eine schwere Blutung (relative risk, 0,41; 95% CI, 0,20-0,78, p=0,005).

Studienlimitationen ergeben sich aus der Selektion der Eingriffe und der Patienten. Ein sehr geringer Anteil der Patienten unterzog sich großen chirurgischen Eingriffen (11%) mit einem eingriffsspezifisch hohem Blutungsrisiko. Nur 3% der Patienten weisen mit einem CHADS-Score von 5 oder 6 ein hohes thromboembolisches Risiko auf. Dies ergibt sich aus den Ausschlusskriterien.(24, 27)

1.2.3.3. Das ORBIT-AF-Register

Das ORBIT-AF-Register hat in einer multizentrischen, prospektiven Studie medizinische und epidemiologische Daten von 7.372 ambulanten Patienten mit Vorhofflimmern erfasst. Es wurden Unterbrechungen und die Art der Überbrückungstherapie analysiert. Bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren kam es zu 2.803 Unterbrechungen der Antikoagulation. Gründe hierfür waren invasive Prozeduren unterschiedlichster Art und Schwere. Am häufigsten waren nichtkardiologische, andere und endoskopische Eingriffe. Im Rahmen der Unterbrechung der OAK erhielten 665 Patienten ein BRIDGING. Folgende

Substanzen wurden hierfür verwendet: niedermolekulares Heparin (73%), unfraktioniertes Heparin (15%), Fondaparinux (1,1%) und andere Antikoagulanzen (11%).(28, 29)

Komplikationen traten in 3,4% der Fälle auf. Bei Patienten der Bridginggruppe zeigten sich mit 5,3%, verglichen mit 2,8% in der Kontrollgruppe, häufiger Komplikationen. Mit zwei Drittel handelte es sich bei einem Großteil der Komplikationen um Blutungen. Blutungsereignisse traten bei 5,0% der Patienten der Bridginggruppe auf. In der Kontrollgruppe kam es mit 1,3% zu signifikant weniger Blutungsereignissen ($p < 0,0001$). Kardiovaskuläre Komplikationen traten häufiger in der Bridginggruppe (4,6% versus 2,5%, $p = 0,07$) auf, während die Zahl der thromboembolischen Komplikationen identisch war (0,8% versus 0,5%, $p = 0,5$).

Einschränkungen der Studie sind fehlende Informationen zu Patienten, bei denen die Antikoagulation periinterventionell nicht abgesetzt wurde sowie fehlende Angaben zum Zeitpunkt des Absetzens der OAK. Die Studie zeigte, dass Unterbrechungen einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern häufig und deshalb von hoher klinischer Relevanz sind. BRIDGING ist mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und anderen Komplikationen verbunden. Ein routinemäßiges BRIDGING ist nicht empfehlenswert. Es werden weitere Studien benötigt, um die beste Vorgehensweise bezüglich der Unterbrechung oraler Antikoagulation definitiv festlegen zu können.(29)

1.2.4. Verfügbare Empfehlungen und Leitlinien

Auf Grundlage aktueller Studien bieten folgende Positionspapiere eine Entscheidungsgrundlage.

1.2.4.1. Leitlinie der American College of Chest Physicians

Die aktuelle Leitlinie der ACCP bezüglich des perioperativen Procedere der OAK besagt, dass Patienten mit mechanischen Herzklappen, VHF oder VTE und einem hohen Risiko für eine Thromboembolie ein perioperatives BRIDGING erhalten sollen (die Risikoeinteilung erfolgt nach Tabelle 5). Patienten mit mechanischen Herzklappen, VHF oder VTE und einem niedrigen Risiko für eine Thromboembolie benötigen kein BRIDGING. Unklar ist die Leitlinie bezüglich der Gruppe mit mittlerem thromboembolischen Risiko. Es wird eine individuelle Herangehensweise empfohlen, bei der patienten- und eingriffsspezifische Faktoren in die Entscheidungsfindung bezüglich eines BRIDGINGs einfließen sollen.(16)

Die ACCP gibt folgende Empfehlungen zum Ablauf des BRIDGINGs:

- Die letzte Gabe niedermolekularen Heparins soll > 24 Stunden vor dem Eingriff erfolgen.
- Die erste postoperative Gabe von niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin sollte nicht nach einem festgelegten Zeitpunkt erfolgen, sondern unter Berücksichtigung des zu erwartenden Blutungsrisikos und der postoperativen Blutstillung.
- Bei Patienten mit therapeutischer Dosierung niedermolekularen Heparins, die sich einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko unterziehen, soll die therapeutische Dosis erst 48-72 Stunden nach dem Eingriff wiederaufgenommen werden.

1.2.4.2. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Auf Grundlage aktueller Leitlinien und Publikationen hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung 2010 ein Positionspapier mit dem Titel „Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (BRIDGING) bei kardialen Erkrankungen“ veröffentlicht. Es soll als Entscheidungshilfe bezüglich eines perioperativen Therapieplans dienen.

Je nach Thromboembolierisikoeinschätzung der Grunderkrankung (Tabelle 5) wird folgendes Therapieschema empfohlen:

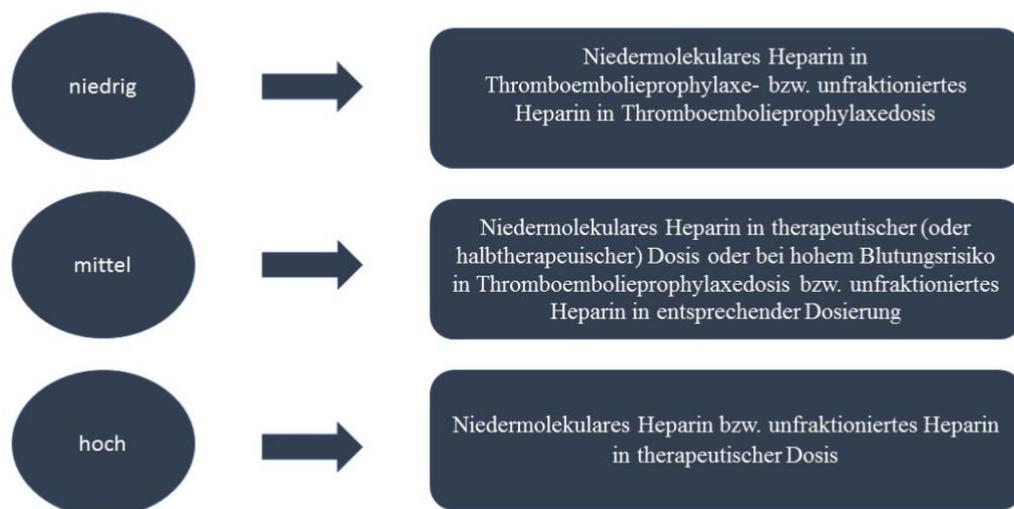


Abbildung 2: Perioperatives Procedere in Abhängigkeit des jeweiligen thromboembolischen Risikos

Als Bridging-Antikoagulation soll primär niedermolekulares Heparin eingesetzt werden, welches bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, optional ab $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) durch unfraktioniertes Heparin ersetzt werden soll. Ab einem höheren Lebensalter (z.B. > 75 Jahre) ist eine Reduktion auf bis zu 75% der gewichtsadaptierten niedermolekularen Heparindosis vorgesehen. Eine Empfehlung bezüglich niedermolekularen Heparins bei starkem Unter- oder Übergewicht wird aufgrund mangelnder Datenlage nicht ausgesprochen.(13)

1.2.4.3. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

In Deutschland findet BRIDGING erstmals in einer S1 – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) von 2013 Erwähnung. Zur Durchführung der Überbrückungstherapie wird folgender Algorithmus vorgeschlagen: Auf Grundlage der Empfehlungen der ACCP (Tabelle 5) erfolgt die Einteilung der Patienten nach individuellem thromboembolischen Risiko. Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko sollen ein BRIDGING mit Heparin in therapeutischer Dosierung erhalten. Die letzte Gabe Heparin soll in halbtherapeutischer Dosierung ca. 24 Stunden vor dem Eingriff erfolgen und kann ab dem 1. oder 2. Tag postinterventionell fortgeführt werden. Die mittlere Risikogruppe wird mit halbtherapeutischer Dosierung analog zur Hochrisikogruppe behandelt. Bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil bezüglich thromboembolischer Komplikationen wird die alleinige Unterbrechung der OAK empfohlen. Die Wiederaufnahme der OAK soll noch am Tag des Eingriffs oder einen Tag postinterventionell erfolgen.

Risiko	Tag -1	OP Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
niedrig	40 	40 	40 	40 	40 	40
mittel	1/kg 	Pause 40 	1/kg 	1/kg 	1/kg 	1/kg
hoch	1/kg 	Pause 40 	Pause 1/kg 	Pause 1/kg 	1/kg 1/kg 	1/kg 1/kg

Dosierung für Enoxaparin in mg

Abbildung 3: BRIDGING Schema nach S 1- Leitlinie der DEGAM

1.2.4.4. Interne Arbeitsanweisung Chirurgie I, Universitätsklinikums Würzburg

Die interne Arbeitsanweisung der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg von 2009 empfahl ein BRIDGING bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboembolierisiko. Die Patienten wurden wie folgt eingeteilt:

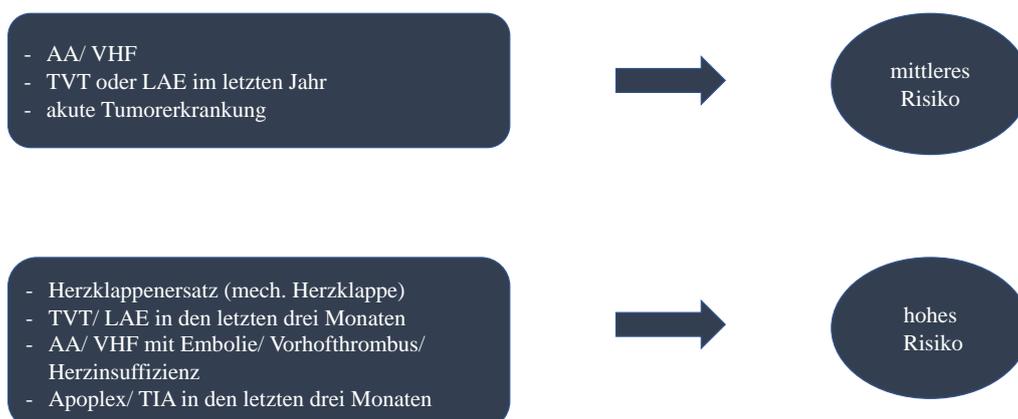


Abbildung 4: Thromboembolische Risikoeinteilung laut interner Arbeitsanweisung der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW

Eine Gruppe für Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko wurde nicht definiert. Ab einem INR < 2 sollte ein BRIDGING mit Enoxaparin in therapeutischer Dosierung erfolgen (2x tgl. 1mg/kg/KG s.c.). Die letzte Gabe des Bridging-Antikoagulanz war 24 Stunden präoperativ vorgesehen. Die Fortführung der Antikoagulation in therapeutischer Dosierung sollte 24-36 Stunden postoperativ erfolgen, was in der Praxis zumeist dem Abend des 1. postoperativen Tages entsprach.

Bei Patienten mit sehr hohem eingriffsspezifischem Blutungsrisiko, z.B. bei Wirbelsäuleneingriffen, großer Tumorchirurgie und Endoprothesenimplantationen, sollte am Abend des 1. postoperativen Tages Enoxaparin 40 mg s.c. und erst nach 48-72 Stunden die therapeutische Dosierung fortgesetzt werden.

Risiko	Tag -1	OP Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
niedrig	40 	40 	40 	40 	40 	40 
mittel	1/kg Pause 	Pause 40 	Pause 1/kg 	1/kg 1/kg  	1/kg 1/kg  	1/kg 1/kg  
hoch	1/kg Pause 	Pause 40 	Pause 1/kg 	1/kg 1/kg  	1/kg 1/kg  	1/kg 1/kg  

Dosierung für Enoxaparin in mg

Abbildung 5: BRIDGING Schema nach interner Arbeitsanweisung

1.2.5. Klinische Bedeutung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Die Frage nach dem richtigen perioperativen Management einer OAK ist sowohl für operative als auch für interventionelle Fachdisziplinen von hoher Bedeutung. Aufgrund des demografischen Wandels steigt die Anzahl der Patienten mit oraler Antikoagulation.(30) Gleichzeitig unterziehen sich immer mehr Patienten einem elektiven Eingriff, der die genaue Betrachtung der Antikoagulation sowie ein periinterventionelles Management erfordert. Die Einleitung hat hierfür eine Übersicht über den aktuellen Stand der Forschung und die existierenden Leitlinien gegeben.

Bei der Betrachtung der Thematik aus der Sicht einzelner Fachdisziplinen ist die Entscheidungsfindung trotz existierender Leitlinien und Studien erschwert. Die vorgestellten Studien verfügen über eine hohe Heterogenität, was die Art der Eingriffe betrifft. Mit nur 20 von 934 Eingriffen ist die Allgemein- und Viszeralchirurgie bei der BRIDGE-Studie unterrepräsentiert.(26)

Auch in der Übersichtsarbeit von Siegal und Kollegen sind die Arten der Eingriffe in den verschiedenen Studien äußerst heterogen. Nur 19 von 34 Studien schlossen Eingriffe der Allgemein- und Viszeralchirurgie ein.(25)

Das ORBIT-AF-Register hat die Eingriffe in zahnärztliche Eingriffe, endoskopische Eingriffe, Katheterablationen, Herzkatheter, kardiale Chirurgie, nicht-kardiale Chirurgie und andere eingeteilt.(29) Die für die Allgemein- und Viszeralchirurgie höchstwahrscheinlich relevanten Gruppen, „nicht-kardiale Chirurgie“ und „andere“, werden nicht näher definiert. Es bleibt ungeklärt, ob sich die Ergebnisse dieser Studie auf die typischen Eingriffe und das charakteristische Patientenklientel der Allgemein- und Viszeralchirurgie übertragen lassen.

Die vorgestellten Studien und Empfehlungen lassen aufgrund der erläuterten Defizite offen, inwiefern sich ihre Ergebnisse auf die typischen Eingriffe und das charakteristische Patientenklientel der Allgemein- und Viszeralchirurgie übertragen lassen. Eine Vielzahl typischer Eingriffe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie verfügen unabhängig von der Antikoagulation über ein hohes Blutungsrisiko (Tabelle 7), weshalb im Vergleich zu den vorgestellten Studien mit vermehrten periinterventionellen Blutungskomplikationen zu rechnen ist.

Tabelle 7: Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (26)

Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (2- Tagesrisiko für eine schwere Blutung \geq 2%)
Große Operationen mit exzessivem Gewebeschaden
Tumorchirurgie
Große, orthopädische Operationen
Rekonstruktive und plastische Chirurgie
Urologische oder gastrointestinale Chirurgie
Transurethrale Prostataresektion, Blasenresektion oder Tumorablation
Nephrektomie, Nierenbiopsie
Kolonpolyresektion
Eingeweideresektion
Perkutane endoskopische Gastrotomie (PEG), endoskopisch retrograde Cholangiopankreaticographie (ERCP)
Chirurgie an hochvaskularisierten Organen (Nieren, Leber, Milz)
Kardiale, intrakranielle oder spinale Operationen
Jede große Operation (OP- Dauer > 45 min)

1.3. Fragestellung

Aufgrund der fehlenden Daten zur Problematik des BRIDGINGS in der Allgemein- und Viszeralchirurgie ergaben sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit:

1. Wie unterscheidet sich das postoperative Blutungsrisiko von Patienten mit oraler Antikoagulation (Bridginggruppe) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach allgemein- und viszeralchirurgischen Operationen?
2. Kommt es generell vermehrt zu postoperativen Komplikationen bei Patienten mit oraler Antikoagulation?
3. Welchen Einfluss haben Blutungsereignisse auf den postoperativen Verlauf?
4. Können Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Blutungen charakterisiert werden?

2. METHODEN

2.1. Studiendesign

In einer monozentrischen, retrospektiven zweiarmigen Kohortenstudie wurden Patienten mit OAK und Kontrollpatienten ohne OAK im Zeitraum 2011-2014 ausgewertet.

2.1.1. Ethikkommission

Vor Beginn der Datenrecherche wurde die Studie der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt.

Im Schreiben vom 23.04.2014 wurden von Seiten der Ethikkommission keine Einwände gegen die klinikinterne Analyse von Daten der klinischen Routine erhoben.

Die Patientendaten wurden pseudonymisiert erhoben und mit Beginn der Datenauswertung anonymisiert. Die geltenden Datenschutzbestimmungen wurden berücksichtigt.

2.1.2. Patienten

2.1.2.1. Selektion der Behandlungsgruppe (Bridginggruppe)

Das Servicezentrum Medizin-Informatik (SMI) der Universitätsklinik Würzburg wurde beauftragt, eine Patientenliste nach den folgenden Kriterien zu erstellen:

- Stationärer Aufenthalt zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2014
- Operativer Eingriff und mindestens zweitägiger stationärer Aufenthalt

UND mindestens eine der folgenden ICD-10 Diagnosen:

- Dauertherapie gegenwärtig mit oralen Antikoagulanzen (Z92.1)
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern (I48.0-I48.3)
- Sonstige Koagulopathie (D68.4-D68.9)

Auf Grundlage des Krankenhausinformationssystems des Universitätsklinikums Würzburg ergab sich eine Liste mit n= 3.240 Fällen. Der weitere Ablauf der Patientenselektion ist in Abbildung 6 aufgeführt.

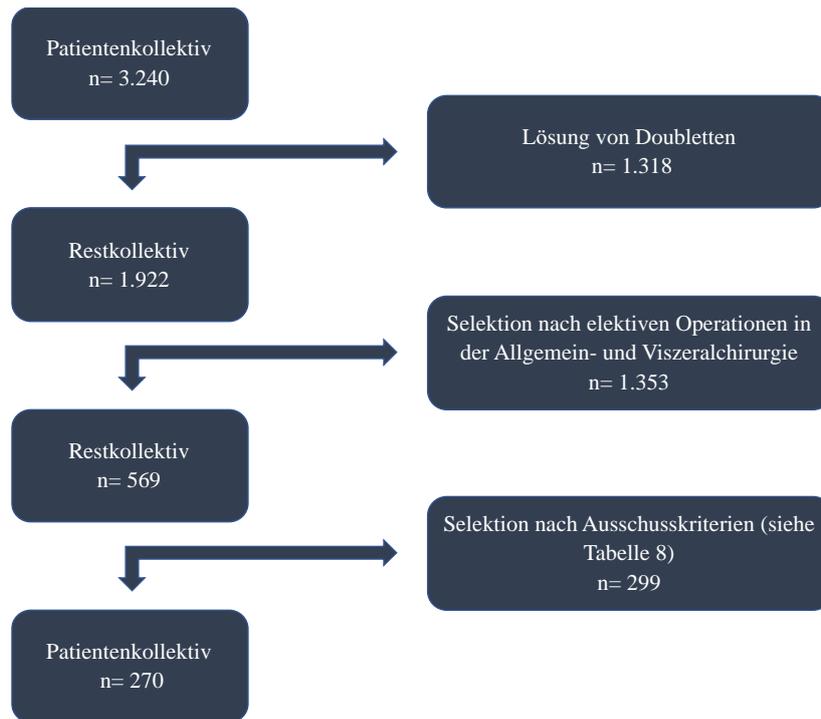


Abbildung 6: Ablauf der Patientenselektion

Nach sorgfältiger Elimination der Doubletten, erfolgte die Selektion nach den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien Bridginggruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
orale Antikoagulation (z.B. Phenprocoumon)	bariatrische Operation
Vorhofflimmern (permanent/paroxysmal)	gefäßchirurgischer Eingriff
elektive allgemein- oder viszeralchirurgische Operation	endoskopischer Eingriff
	Notfall- Operation

Es verblieben 270 Fälle für die Bridginggruppe, von denen aufgrund unvollständiger Daten letztlich 263 Fälle ausgewertet werden konnten.

2.1.2.2. *Selektion der Kontrollgruppe*

Für jeden Fall der Bridginggruppe wurde ein passender Fall aus dem gleichen Behandlungszeitraum nach den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfasst:

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien Kontrollgruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
gleicher OPS- Code des operativen Eingriffs	orale Antikoagulation (z.B. Phenprocoumon)
gleiches Geschlecht	Vorhofflimmern (permanent/paroxysmal)
Alter \pm 5 Jahre	Notfall- Operation

Es wurden jeweils die Patienten ausgewählt, die den passenden operativen Eingriff nach OPS-Code sowie das passende Geschlecht und die geringste Altersabweichung aufwiesen.

2.2. Datenrecherche

Nach Festlegung der Patientenlisten in Bridging- und Kontrollgruppe erfolgte die Datenerhebung über die Patientenakten. Im klinikinternen Krankenhausinformationssystem SAP konnten elektronisch Arztbriefe, Pflegedokumente, Laborparameter, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle, Intensivberichte und Diagnosen eingesehen werden. Patientenspezifische Daten wurden hieraus bezogen. In Ausnahmefällen, in denen noch keine digitale Akte vorhanden war oder wichtige Teile fehlten, wurde die Datenrecherche mit Hilfe der archivierten Papierakte komplementiert. Analog zur Bridginggruppe erfolgte die Erhebung der gleichen Variablen bei den passenden Kontrollpatienten.

2.2.1. Präoperative Variablen

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die erhobenen präoperativen, patientenspezifischen Parameter. Der BMI errechnete sich aus Größe und Gewicht. Aus den Zugangs- und Abgangsdaten ergab sich die Liegezeit der Patienten.

Tabelle 10: Erfasste Variablen zur präoperativen Patientencharakterisierung

Präoperative Patientencharakteristika	Komorbiditäten	Präoperative Laborparameter
Alter	Orale Antikoagulation (Phenprocoumon, Rivaroxaban, andere, keine)	Hb (g/dl)
Geschlecht	ASS (ja/nein)	Kreatinin (mg/dl)
Gewicht	Vorhofflimmern (kein, permanent, paroxysmal)	Thrombozyten (/nl)
Größe	Thromboembolie (nein, <3 Mo., >3 Mo. und < 6 mo., >12 Mo.)	Quick (%)
ASA-Klassifikation	Thrombophilie (bekannt/ nicht bekannt)	PTT (sek.)
Zugang/ Abgang → Liegedauer	Hypertonie (ja/nein)	
Diagnose (ICD- Code)	Diabetes(ja/nein)	
	TVT (nein, <3 Mo., >3 Mo. und < 6 mo., >12 Mo.)	
	Herzinsuffizienz (ja/nein)	
	KHK/pAVK (ja/nein)	
	Apoplex	
	Herzklappen (ja/nein, wenn ja Art der Herzklappe)	
	Chronische Niereninsuffizienz (nein, Grad I- V)	
	Dialyse (ja/nein)	
	Lebererkrankungen (ja/nein)	
	Abusus (ja/nein)	
	Maligne Tumorerkrankung (ja/nein)	

Die „American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification“, kurz ASA-Klassifikation aus dem Anästhesieprotokoll wurde zur Einschätzung des präoperativen Gesundheitsstatus der Patienten herangezogen.(31)

Table 11: Definition ASA-Klassifikation

ASA-Klassifikation	
ASA 1	Normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (z.B. gut eingestellter Hypertonus, schwach ausgeprägter Diabetes)
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (z.B. Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, COPD)
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (z.B. chronische Herzinsuffizienz, Nierenversagen)
ASA 5	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
ASA 6	Hirntoter Organspender

Der Grad der chronischen Niereninsuffizienz wurde anhand der codierten Diagnosen der Patienten erfasst. Bemessungsgrundlage für den Grad der Niereninsuffizienz ist die glomeruläre Filtrationsrate, anhand derer die Niereninsuffizienz in 5 Schweregrade eingeteilt wird (Tabelle 12).

In der Studie wurde einheitlich die glomeruläre Filtrationsrate festgehalten, die anhand der MDRD berechnet wurde. Diese ist ein Akronym und steht für Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). In ihre Berechnung fließen Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Herkunft ein. Berechnet wird sie wie folgt:

$$eGFR = 175 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls afro-amerikanisch}) \quad (32, 33)$$

Table 12: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (NKF) (39)

Stadium	GFR (ml/ min/ 1,73 m ²)	Grad der Einschränkung
0	≥ 90	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz
1	≥ 90	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion
2	60- 89	Nierenschädigung bei milder Niereninsuffizienz
3	30- 59	Mittelschwere Niereninsuffizienz
4	15- 29	Schwere Niereninsuffizienz
5	< 15	Nierenversagen

2.2.2. Perioperative Variablen

Perioperativ wurden insbesondere eingriffsspezifische Charakteristika und die unmittelbar perioperative Gabe von Heparinen mit dem daraus resultierenden BRIDGING erfasst.

2.2.2.1. OP- Daten

OP- Berichte gaben Auskunft über Schnitt-Naht-Zeiten, den OPS-Code und den operativen Zugangsweg.

Zur genaueren Evaluation des Ausmaßes der Operationen im Gruppenvergleich wurden die operativen Eingriffe in drei Kategorien, von klein über mittel bis groß, auf Grundlage des folgenden Algorithmus eingeteilt (Abbildung 7).

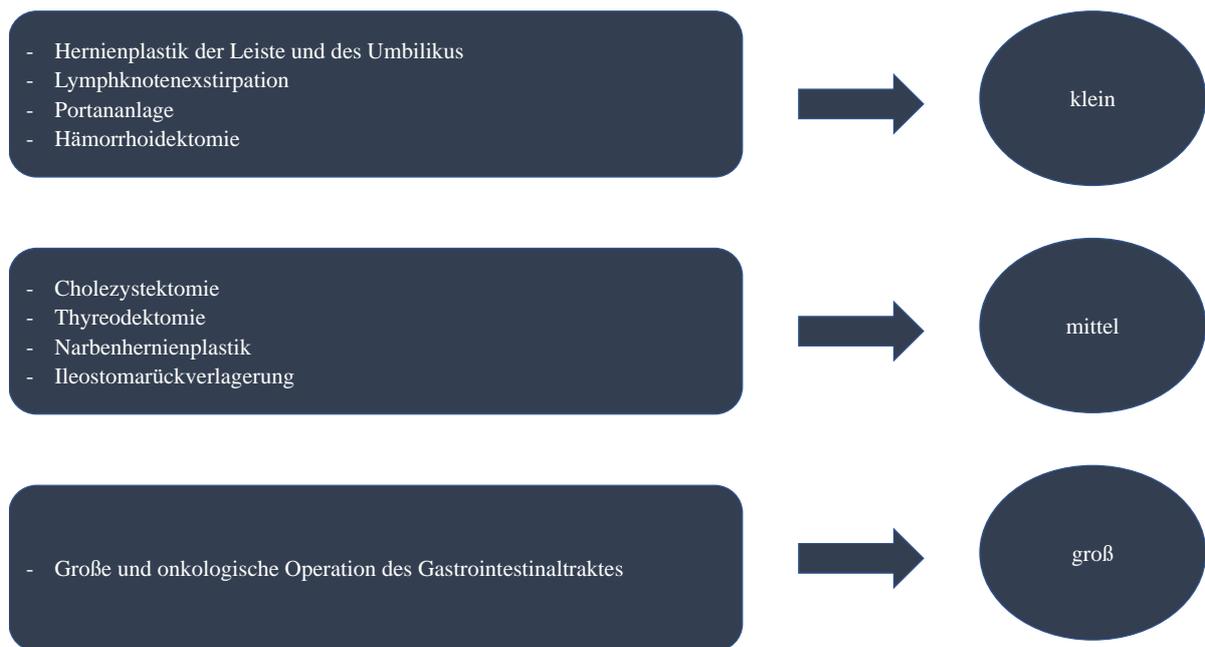


Abbildung 7: Einteilung der verschiedenen Eingriffe in OP-Kategorien

2.2.2.2. BRIDGING

Die Patientenkurve gab Auskunft, ob und mit welchem Medikament ein BRIDGING oder eine Thromboembolieprophylaxe durchgeführt wurde.

Als Bridging-Antikoagulanz und zur Thromboseprophylaxe kam in einem Großteil der Fälle Enoxaparin zum Einsatz. Die verschiedenen Dosierungen des Antikoagulanz werden in Abbildung 8 aufgeführt.

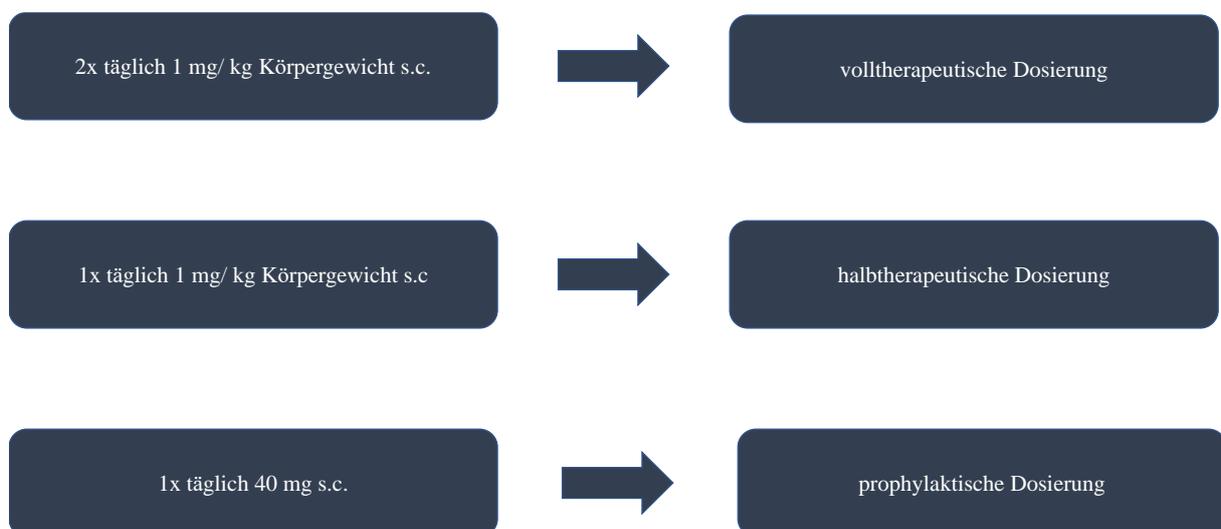


Abbildung 8: Dosierungsschemata für Enoxaparin

In Zusammenschau mit dem Gewicht des jeweiligen Patienten konnte die Einteilung in therapeutische, halbtherapeutische und prophylaktische Dosierung von Enoxaparin erfolgen.

Anhand der Patientenkurve konnte neben der Dosis auch der Zeitpunkt der letzten präoperativen und der ersten postoperativen Gabe ermittelt werden. Mit den Schnitt- und Nahtzeiten aus den OP- Berichten konnte die prä- und postoperative Pausierung bestimmt werden. Die Einteilung der Pausen erfolgte in Zeitfenstern von 12 Stunden.

2.2.3. Studienendpunkte

2.2.3.1. Postoperative Blutungskomplikationen

Primärer Endpunkt der Studie waren postoperative Blutungsereignisse, wobei verschiedene Schweregrade definiert und erfasst wurden.

Eine postoperative Nachblutung war definiert als eine offensichtliche, klinisch relevante und erkennbare Blutung mit Hämoglobin-Verlust. Radiologische Zufallsbefunde ohne klinische Relevanz wurden nicht als Blutungsereignisse gewertet. Es wurde zwischen Wundhämatomen, Blutungen im OP-Gebiet, Hämaskos, perianalen Blutungen und anderen unterschieden.

Des Weiteren wurden transfusionspflichtige Nachblutungen als jede Nachblutung definiert, die die Gabe von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat erforderte.

Schwere postoperative Nachblutungen wurden als Abfall des Hämoglobins von $>2\text{g/dl}$, sowie eine postoperative chirurgische oder radiologische Intervention zur Blutungskontrolle, oder eine Transfusion von mindestens zwei Erythrozytenkonzentraten.

2.2.3.2. Thromboembolische Ereignisse

Ein weiterer Endpunkt der Studie waren thromboembolische Ereignisse. Pflegeprotokolle, Arztbriefe und OP-Berichte gaben Auskunft über Hinweise auf perioperative thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkt, Apoplex, Venenthrombosen und Lungenembolien.

2.2.3.3. *Postoperative Komplikationen*

Postoperative Komplikationen wurden nach dem Einteilungsschema von Clavien-Dindo in ihrem Schweregrad klassifiziert. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer postoperativen intensivmedizinischen Behandlung erfasst.

Tabelle 13: Definition Dindo-Klassifikation nach (42)

Dindo-Klassifikation	
Grad 0	Keinerlei Komplikationen
Grad 1	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne den Bedarf an pharmakologischer Therapie oder endoskopischer, radiologischer oder chirurgischer Intervention. Ausgenommen sind hierbei Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolytsubstitution, und Physiotherapie sowie Wundinfekte, die am Patientenbett eröffnet werden müssen.
Grad 2	Bedarf an pharmakologischer Therapie, die nicht in Grad 1 erfasst ist. Zusätzlich Bluttransfusionen und eine total parenterale Ernährung.
Grad 3 - Grad 3a - Grad 3b	Bedarf an endoskopischer, radiologischer oder chirurgischer Intervention - Intervention ohne Allgemeinanästhesie - Intervention unter Allgemeinanästhesie
Grad 4 - Grad 4a - Grad 4b	Lebensbedrohliche Komplikation mit Bedarf einer Intensiv- oder Intermediate Care Behandlung - Einzelnes Organversagen (inklusive Dialyse) - Multiorganversagen
Grad 5	Tod

2.3. Statistische Auswertung

Nach Erfassung der pseudonymisierten Daten in Excel erfolgte der Datenexport und die statistische Auswertung mit IBM SPSS Statistics 23.

Mittels Kreuztabellen wurden die relativen Häufigkeiten prä-, peri- und postoperativer Patientencharakteristika bivariat und gruppenvergleichend ermittelt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit überprüft.

Der Chi-Quadrat-Test kam bei der Auswertung nominaler oder ordinaler Variablen zum Einsatz, wenn mindestens eine der Variablen mehr als zwei Ausprägungen annahm.

Der exakte Test nach Fischer zählt zu den Chi-Quadrat-Tests und beschreibt die statistische Unabhängigkeit zweier Variablen zueinander. Er bietet den Vorteil, auch bei einer geringeren Anzahl von Beobachtungen (Wert in einer Zeile < 5) zuverlässige Resultate zu liefern. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ gewertet.

Um die Wechselbeziehung zwischen zwei Variablen zueinander zu beschreiben, wurden die Korrelationsanalysen mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Mittelwerte (Liegezeit, Alter etc.) wurden mittels T-Test überprüft.

Zusammenhänge zwischen einer unabhängigen Variablen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen wurden mittels logistischer Regressionsanalyse überprüft. Sie kam bei der Bestimmung der Risikofaktoren für eine schwere Blutung zum Einsatz.

3. ERGEBNISSE

3.1. Präoperative Patientencharakteristika

Es wurden 526 Patienten, jeweils 263 Patienten in der Bridging- und der Kontrollgruppe, analysiert. Das Patientenkollektiv zeigte sich bezüglich allgemeiner Charakteristika im Gruppenvergleich wie folgt:

Tabelle 14: Allgemeine Patientencharakteristika im Gruppenvergleich

Patientencharakteristika	Bridginggruppe n= 263	Kontrollgruppe n= 263	p-Wert
Alter [Jahre]	71±10	71±10	0,63
Geschlecht [männlich]	63,5%	62,4%	0,86
Body Mass Index BMI [kg/m ²]	27±5	27±11	0,89

Nach anästhesiologischer Beurteilung ergab sich folgende Einschätzung des präoperativen Status in den beiden Gruppen:

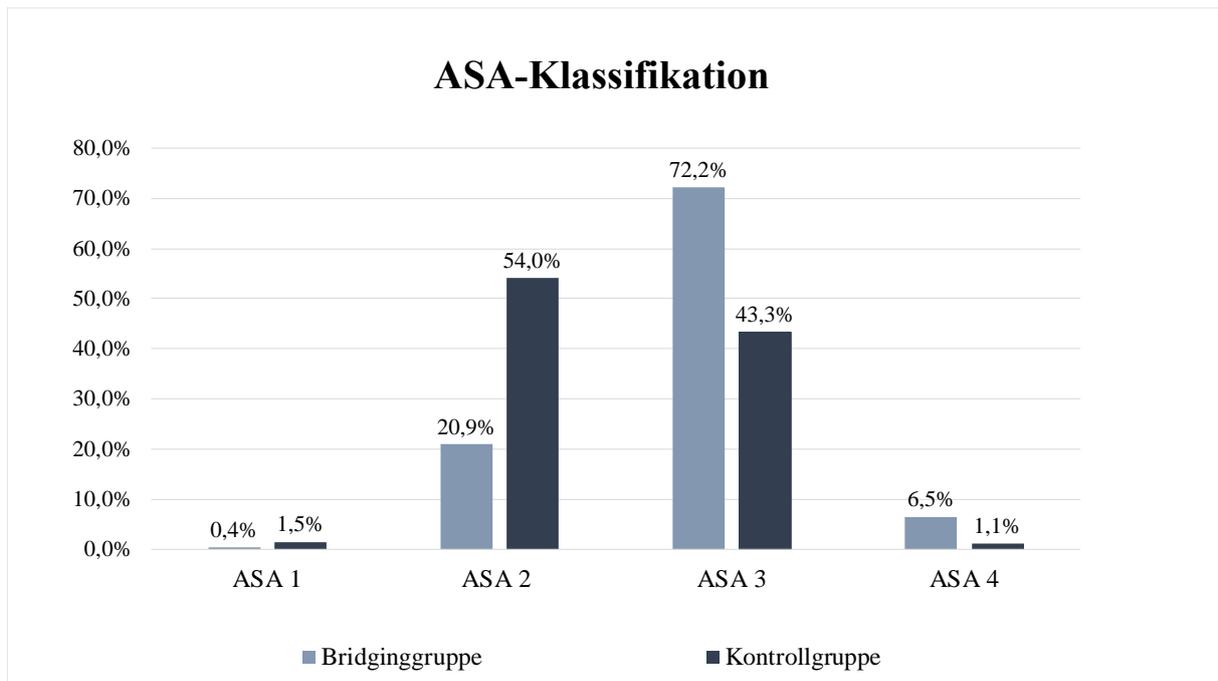


Abbildung 9: Einteilung nach ASA-Klassifikation

Die meisten Patienten der Bridginggruppe wurden als ASA 3 klassifiziert, die meisten Patienten der Kontrollgruppe hingegen als ASA 2 (ASA-Klassifikation Bridging- versus Kontrollgruppe, $p < 0,0001$).

3.1.1. Komorbiditäten

Fokus der Auswertung der Komorbiditäten war die Antikoagulation in der Bridginggruppe, der Vergleich internistischer Nebendiagnosen in beiden Gruppen und die detaillierte Betrachtung der chronischen Niereninsuffizienz mit ihren Auswirkungen auf die postoperative Komplikation.

3.1.1.1. Antikoagulation

Aus den Ausschlusskriterien ergaben sich in der Kontrollgruppe eine Antikoagulationsrate von 0%, verglichen mit 84,8% in der Bridginggruppe. Bei den verbliebenen 15,2% der Patienten bestand eine Indikation für eine OAK, die sich aus den Diagnosen ableiten lies.

3.1.1.2. Internistische Vorerkrankungen

Auf Grundlage von Komorbiditäten konnte das individuelle Risikoprofil der Patienten erfasst werden. Präoperative Laborparameter, vor allem auch Gerinnungsparameter, gaben Aufschluss über die aktuelle Gerinnungs- und Gesundheitssituation der verschiedenen Gruppen. Für eine Beurteilung der Gerinnungssituation wurde repräsentativ der INR herangezogen.

Tabelle 15: Komorbiditäten

Komorbiditäten	Bridginggruppe n= 263	Kontrollgruppe n= 263	p-Wert
Arterielle Hypertonie	83% (219)	62% (162)	<0,0001
Herzinsuffizienz	33% (88)	7% (18)	<0,0001
Koronare Herzkrankheit/ arterielle Verschlusskrankheit	34% (89)	17% (44)	<0,0001
Chronische Niereninsuffizienz \geq Grad III (GFR<60ml/min)	37% (97)	14% (36)	<0,0001
Diabetes mellitus	30% (79)	18% (47)	0,001
Präoperativer INR	1,16 \pm 0,2	1,02 \pm 0,07	<0,0001

3.1.1.3. Chronische Niereninsuffizienz

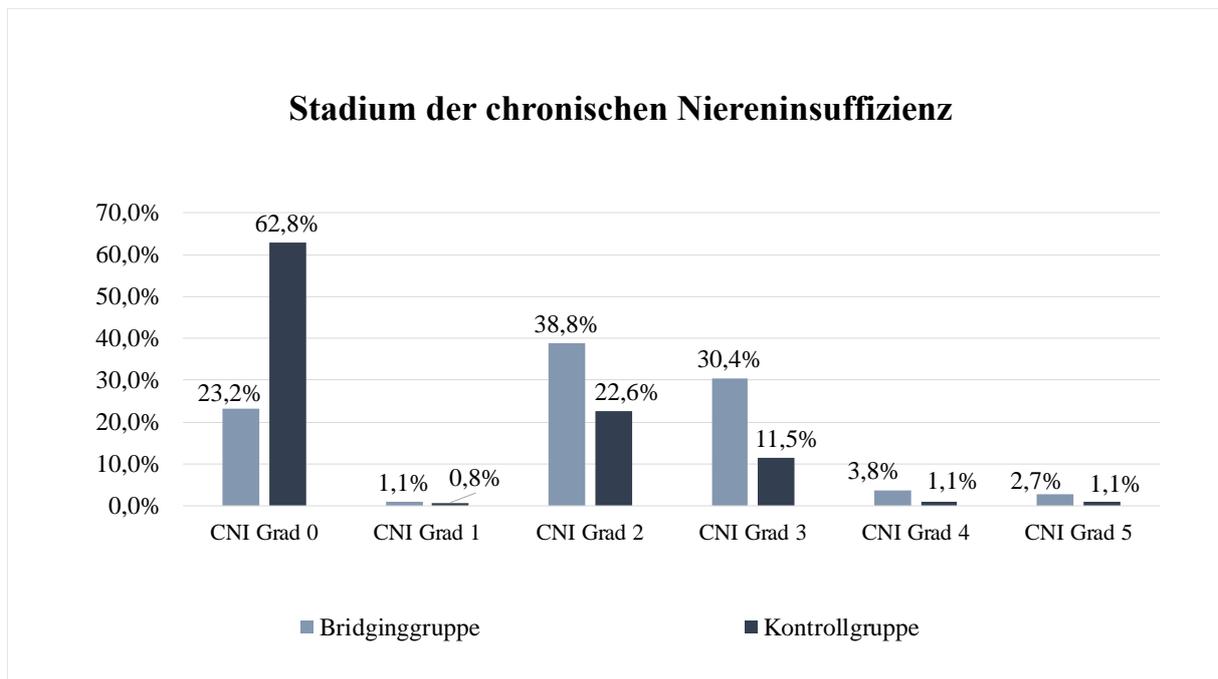


Abbildung 10: Stadium der Niereninsuffizienz

Patienten der Bridginggruppe litten häufiger an einer chronischen Niereninsuffizienz und waren demzufolge eingeschränkter in ihrer Nierenfunktion ($p < 0,0001$).

2,3% der Patienten der Bridginggruppe waren dialysepflichtig und 0,8% der Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,285$).

3.1.2. Eingriffsspezifische Charakteristika

Die OP- Kategorie und der operative Zugangsweg wurden in beiden Gruppen verglichen:

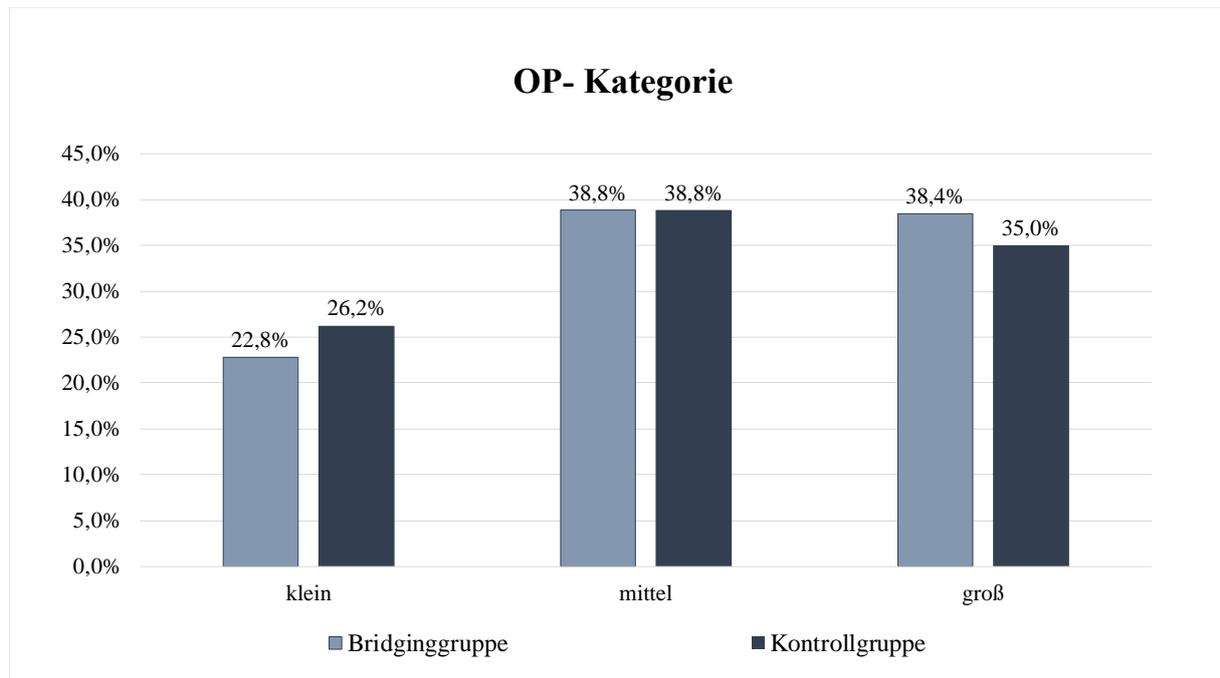


Abbildung 11: OP- Kategorie

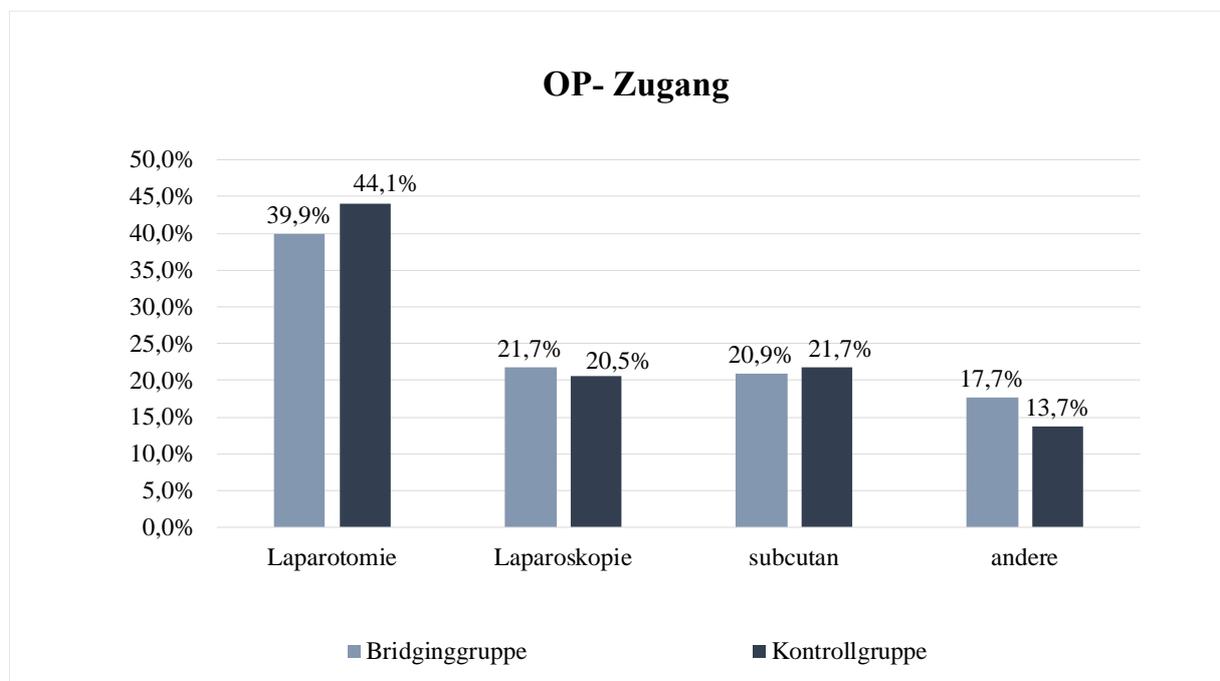


Abbildung 12: OP-Zugang

Hinsichtlich der OP- Kategorie (p=0,592) und des operativen Zugangswegs (p=0,597) ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

3.2. Postoperative Blutungskomplikationen

Das individuelle Blutungsrisiko konnte anhand des HAS-BLED-Scores abgeschätzt werden.

Tabelle 16: HAS-BLED-Score Bridging- versus Kontrollgruppe

	Bridginggruppe (n= 263)	Kontrollgruppe (n= 263)	p-Wert
HAS-BLED-Score	2.6±1.0	2.2±1.2	<0.001
Hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score > 2)	46 (18%)	31 (12%)	0,11

In der Bridginggruppe kam es in 22,1% der Fälle, in der Kontrollgruppe in 6,1% der Fälle zu einer postoperativen Blutungskomplikation (p<0,0001).

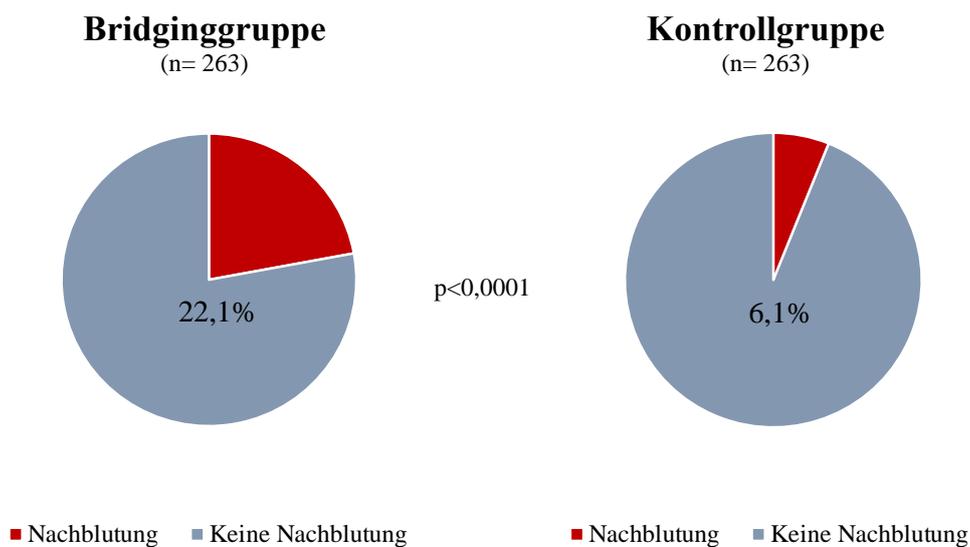


Abbildung 13: Inzidenz von Blutungskomplikationen

Transfusionspflichtige Nachblutungen traten in der Bridginggruppe in 8,7% der Fälle auf, in der Kontrollgruppe bei 0,8%. ($p < 0,0001$).

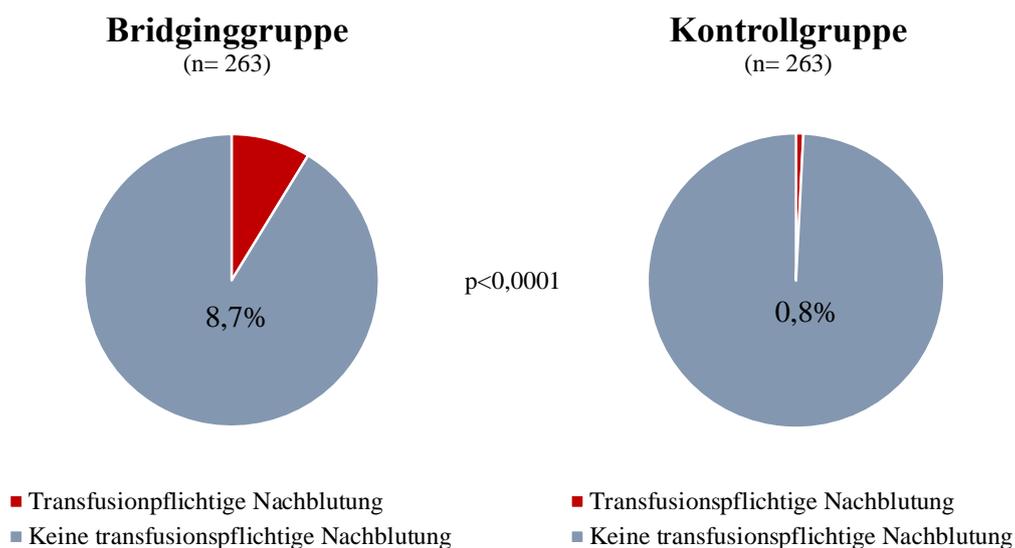


Abbildung 14: Transfusionspflichtige Nachblutungen

Die schwere Blutung trat in der Bridginggruppe in 8,4% versus 0,8% in der Kontrollgruppe auf ($p < 0,0001$).

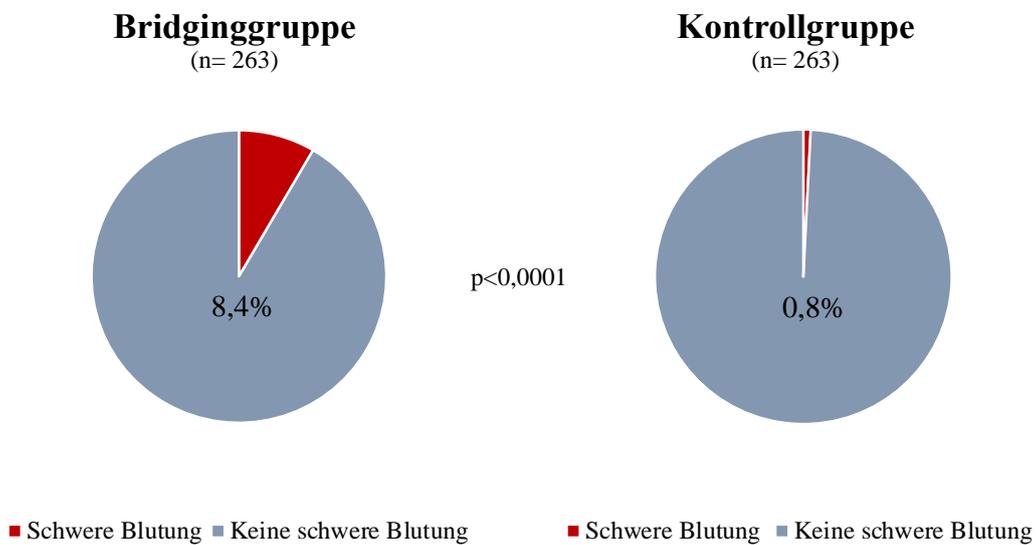


Abbildung 15: Schwere postoperative Nachblutungen

3.2.1. Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz

Unabhängig der perioperativen Antikoagulation wurde der Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz auf Blutungskomplikationen untersucht. In der Gruppe der Patienten mit einer Niereninsuffizienz \geq Grad 3 ($GFR < 60 \text{ ml/ min /1,73 m}^2$) traten in 20,3% der Fälle Blutungen auf, verglichen mit 12,0% in der Gruppe mit kaum eingeschränkter Nierenfunktion ($p=0,21$).

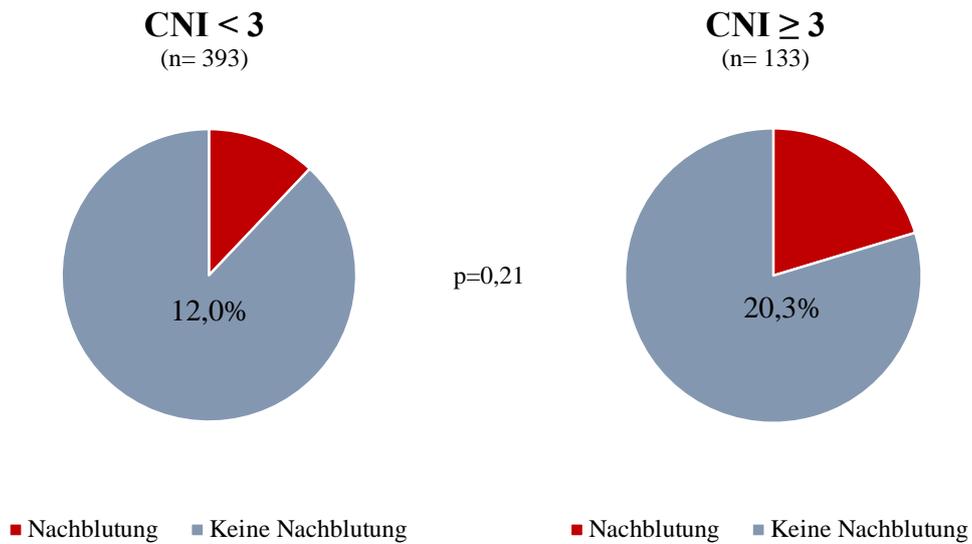


Abbildung 16: Blutungskomplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz

Es kam in 12,0% der Fälle zu einer Nachblutung, welche die Gabe einer Bluttransfusion erforderte. In der Vergleichsgruppe waren es 2,3% ($p < 0,0001$).

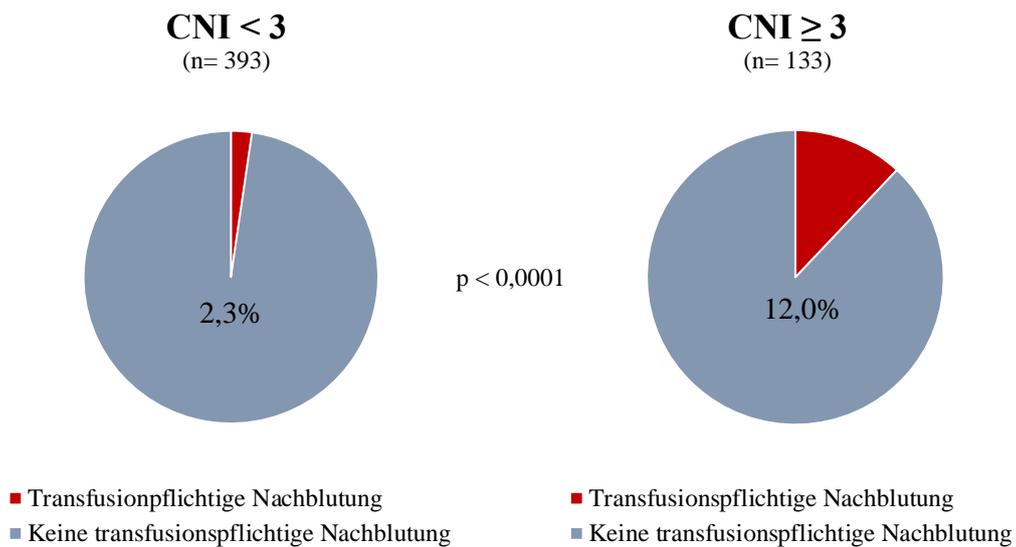


Abbildung 17: Transfusionspflichtige Nachblutung bei chronischer Niereninsuffizienz

Zu einer schweren Blutung kam es in der Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in 12,0% versus 2% der Fälle in der Vergleichsgruppe ($p < 0,0001$).

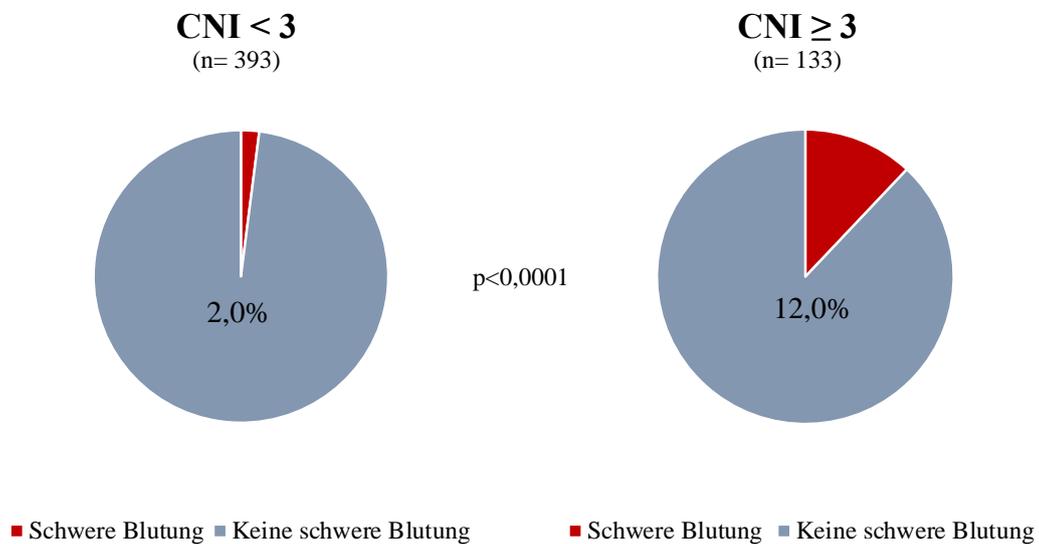


Abbildung 18: Schwere postoperative Nachblutungen bei chronischer Niereninsuffizienz

3.2.2. Blutungskomplikationen bei Thromboembolieprophylaxe

Patienten der Bridginggruppe mit einer Thromboseprophylaxe wurden selektiert und mit den Patienten der Kontrollgruppe auf postoperative Blutungen hin verglichen.

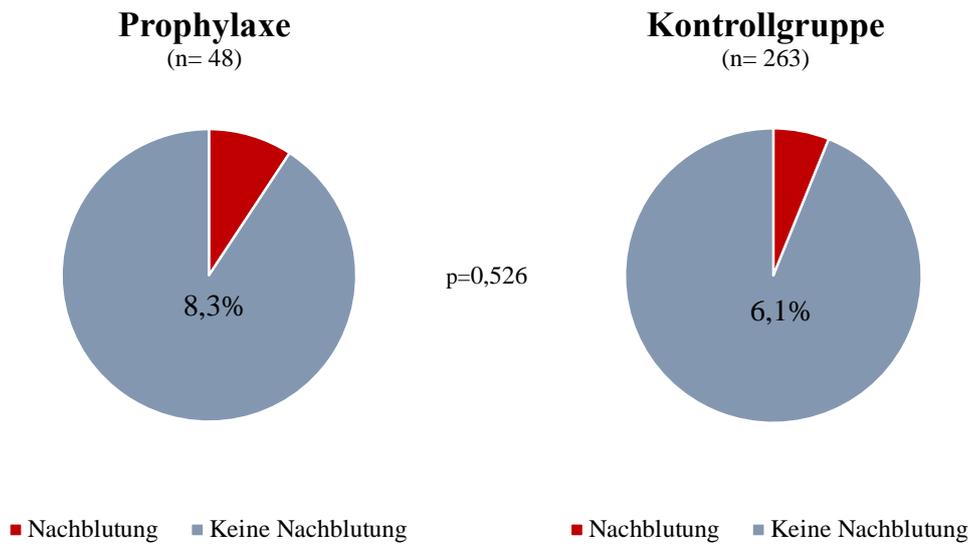


Abbildung 19: Blutungskomplikationen bei NMH-Prophylaxe in der Bridginggruppe versus Kontrollgruppe

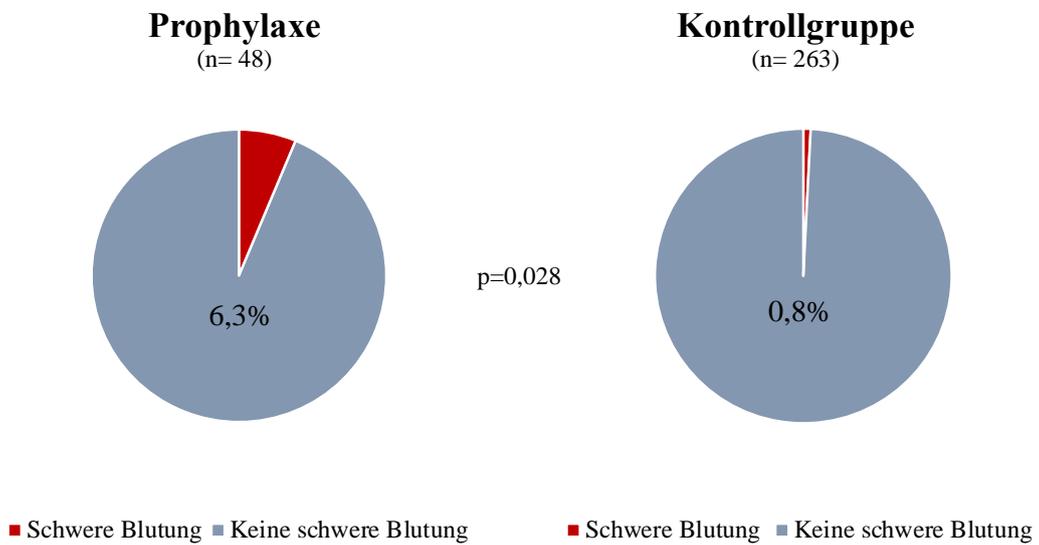


Abbildung 20: Schwere postoperative Nachblutungen bei NMH-Prophylaxe in der Bridging- versus Kontrollgruppe

3.3. Thromboembolische Ereignisse

Postoperativ kam es bei 1,9% der Patienten in der Kontrollgruppe und 0,8% der Patienten in der Bridginggruppe zu einem thromboembolischen Ereignis ($p=0,23$).

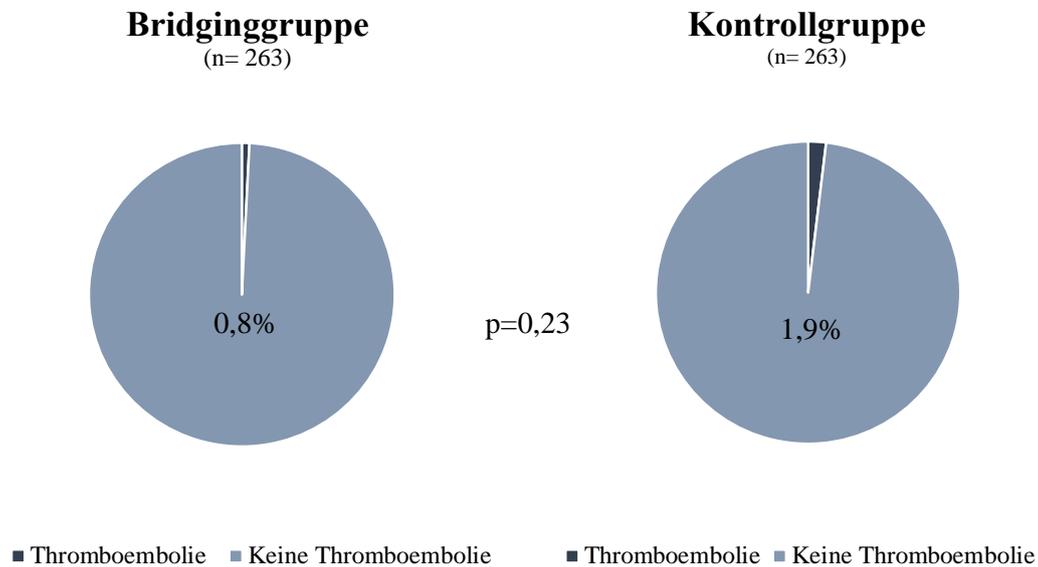


Abbildung 21: Postoperative thromboembolische Ereignisse

3.4. Postoperative Komplikationen

Um das postoperative Outcome einzuteilen und zu objektivieren hat sich die Dindo-Klassifikation etabliert. Sie differenziert in Gruppen und zusätzlichen Untergruppen das Ausmaß der postoperativen Komplikation.

Folgendes Diagramm zeigt die Verteilung der beiden Gruppen bezüglich der Dindo-Klassifikation und gibt Auskunft über den jeweiligen postoperativen Verlauf.

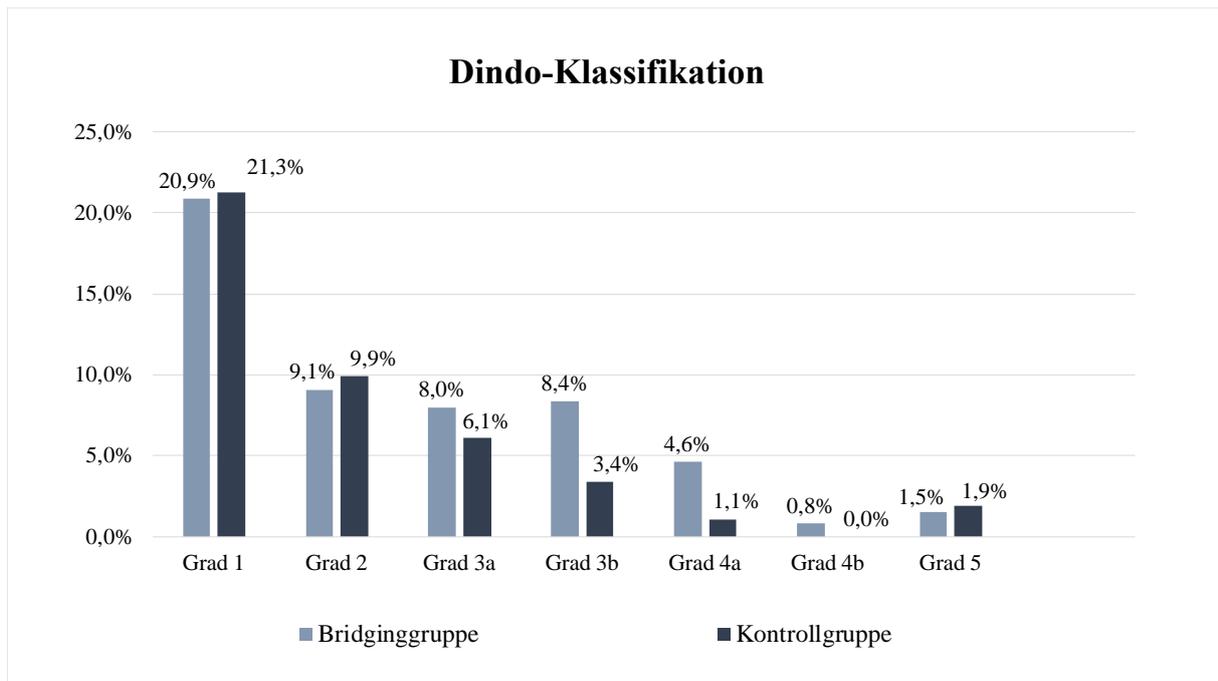


Abbildung 22: Postoperative Komplikationen

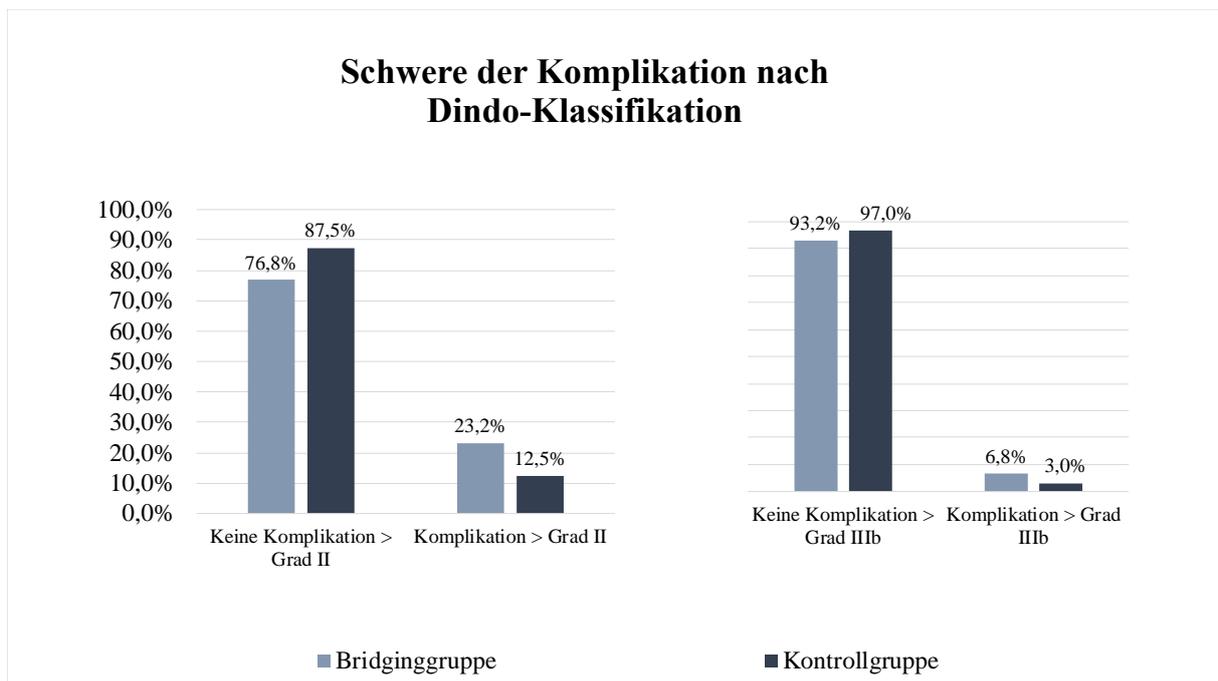


Abbildung 23: Schwere postoperative Komplikationen

Postoperativ verstarben in der Kontrollgruppe 5, in der Bridginggruppe 4 Patienten (p=1,0).

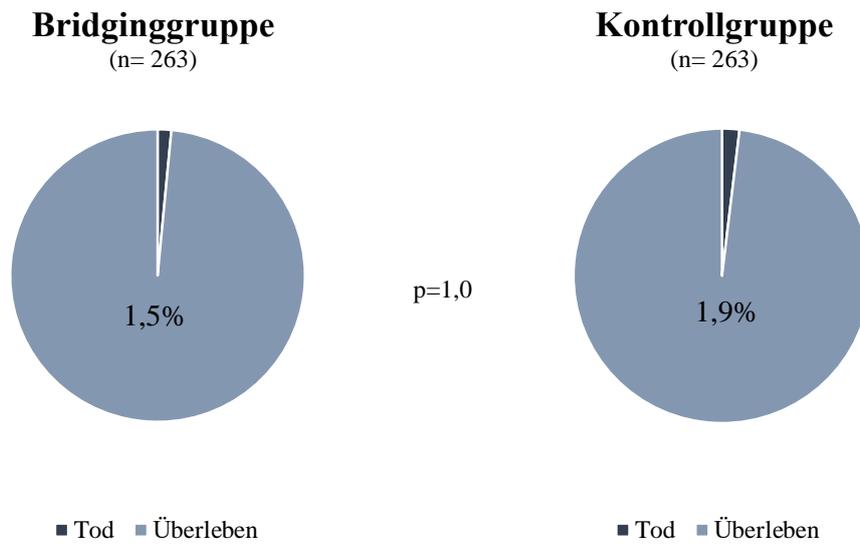


Abbildung 24: Postoperative Mortalität

Revisionseingriffe waren bei 15,2% der Patienten in der Bridginggruppe und bei 5,4% in der Kontrollgruppe indiziert ($p < 0,0001$).

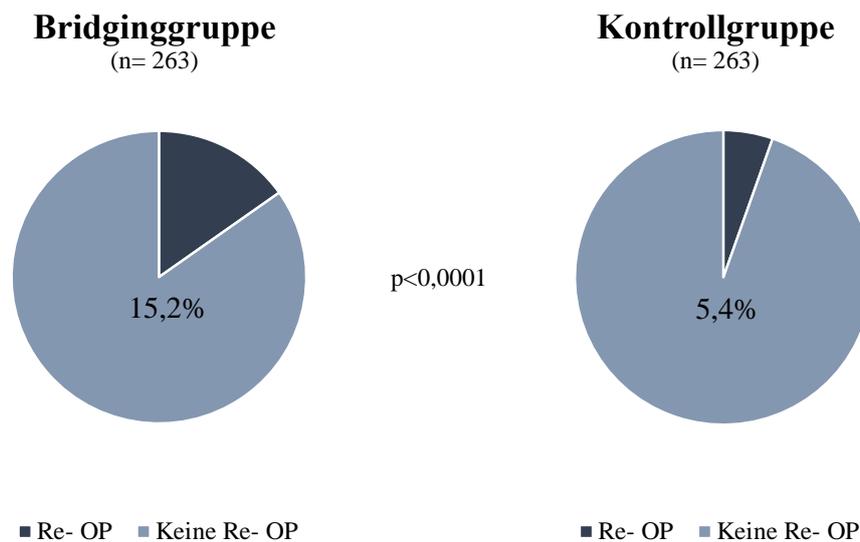


Abbildung 25: Revisions-Operationen Bridging- versus Kontrollgruppe

Zudem wurde der Bedarf an Reinterventionen in Abhängigkeit von der jeweiligen Niereninsuffizienz des Patienten untersucht.

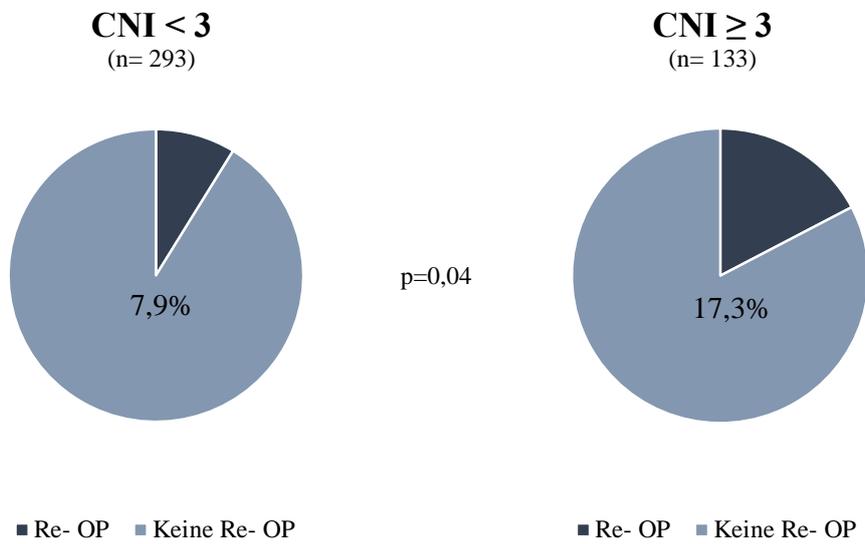


Abbildung 26: Reinterventionsbedarf in Abhängigkeit von der Niereninsuffizienz

3.5. Postoperative Behandlung

Die durchschnittliche postoperative stationäre Liegezeit der Patienten lag in der Kontrollgruppe bei $9,3 \pm 9,3$ Tagen verglichen mit $11,7 \pm 11,1$ Tagen in der Bridginggruppe ($p=0,009$).

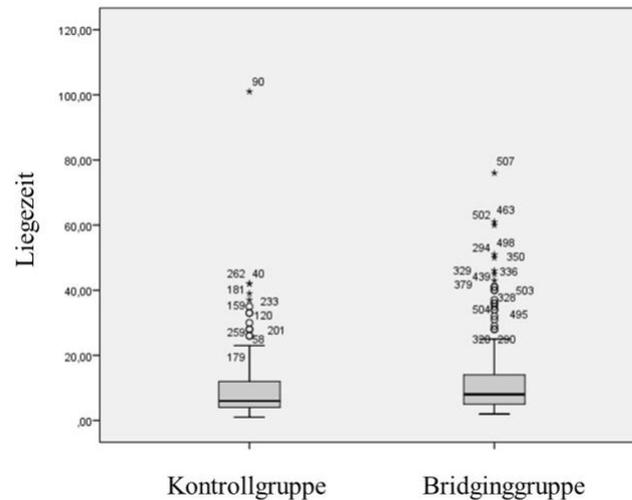


Abbildung 27: Postoperative stationäre Behandlungsdauer (in Tagen)

Patienten der Bridginggruppe mussten postoperativ statistisch signifikant häufiger auf einer Intermediate Care oder Intensivstation überwacht bzw. behandelt werden ($p<0,0001$).

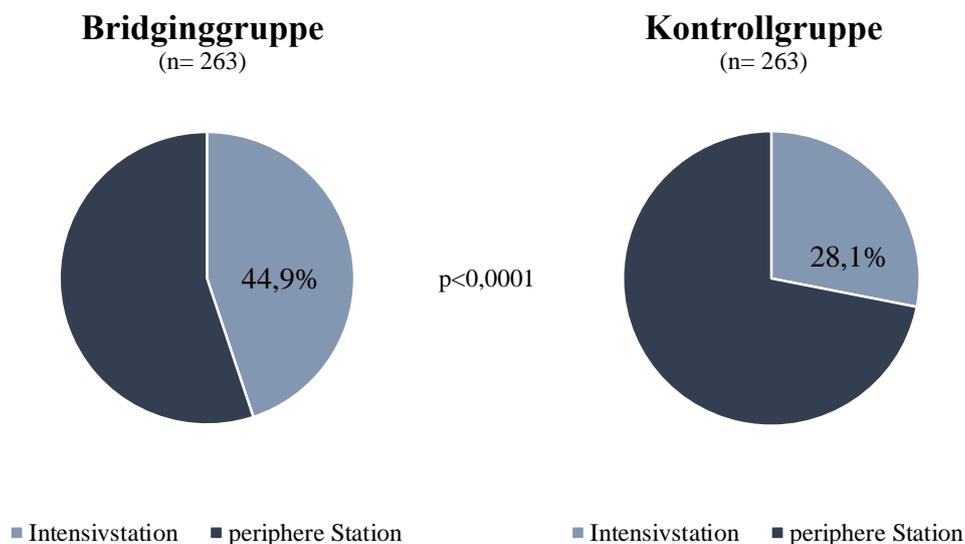


Abbildung 28: Intensivmedizinischer Behandlungsbedarf Bridging- versus Kontrollgruppe

3.6. Risikofaktoren für eine schwere Blutung

Mit Hilfe uni- und multivariater Analysen konnten folgende Risikofaktoren für eine schwere Blutung identifiziert werden:

Tabelle 17: Risikofaktoren für eine schwere postoperative Nachblutung

	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)	Odds- ratio (95% CI)
Engriffsspezifisches Blutungsrisiko	0,003	0,008	1,8 (1,2- 2,9)
HAS-BLED-Score	0,31		
Maligne Tumorerkrankung	0,52		
Alter > 65 Jahre	0,084		
Arterieller Hypertonus	0,041		
Herzinsuffizienz	0,039		
Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/ min /1,73 m ²)	<0,0001	<0,0001	5,8 (2,3- 14,6)
Hämoglobinwert	0,82		
International Normalized Ratio (INR)	0,072		
Thrombozytenwert	0,77		
Perioperatives Bridging	<0,0001		
Therapeutische Dosierung NMH	<0,0001	<0,0001	18,7 (3,6- 95)
Präoperative Pausierung NMH ≥ 24 Stunden	0,007		
Postoperative Pausierung NMH ≥ 24 Stunden	0,006	0,068	1,5 (0,9- 2,2)

4. DISKUSSION

Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war es den Einfluss von OAK und BRIDGING auf postoperative Blutungskomplikationen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie zu charakterisieren. Die anhand der bisher vorhandenen Literatur vermutete relevante Zunahme von Blutungskomplikationen konnte bestätigt werden.

4.1. Studiendesign

Der statistische Vergleich zwischen Bridging- und Kontrollgruppe ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Art des operativen Eingriffs, das Geschlecht und das Alter, da die Patienten über diese Variablen gepaart worden waren (Tabelle 14).

Die geringen Abweichungen bei den OP-Kategorien zwischen den Gruppen ergeben sich aus individuellen Entscheidungen bezüglich der Größe des Eingriffs, die nach Selektion bei der Betrachtung des OP-Berichts auffielen.

Zusätzlich wurden Komorbiditäten der Patienten erfasst und auf Unterschiede bezüglich der Gruppenverteilung hin untersucht. Für den Großteil der erfassten Komorbiditäten konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einzelner Komorbidität und Gruppenzugehörigkeit abgeleitet werden (Tabelle 15). Für die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit/arterielle Verschlusskrankheit und die chronische Niereninsuffizienz zeigte sich eine statistisch relevante Korrelation zwischen der einzelnen Nebendiagnose und der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit.

Die Patienten der Bridginggruppe waren im Durchschnitt deutlich morbider und verfügten über mehr Nebendiagnosen. Dies überrascht nicht, da die Indikation für eine OAK wie im Falle eines Vorhofflimmerns mit einer hohen Anzahl von Begleiterkrankungen assoziiert ist.(2) Alleine aufgrund ihrer Ein- und Ausschlusskriterien war die Kontrollgruppe gesünder.

Dies spiegelt sich auch im Vergleich der präoperativen ASA-Klassifikation wider. Die Bridginggruppe hatte im Durchschnitt höhere ASA-Werte ($p < 0,0001$).

4.2. Postoperative Komplikationen

4.2.1. Blutungskomplikationen

In der Bridginggruppe kam es deutlich häufiger zu Blutungskomplikationen, insbesondere zu schweren Nachblutungen. Die Ergebnisse zeigten statistisch, aber vor allem klinisch signifikante Unterschiede in diesem Bereich.

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos wurde der HAS-BLED-Score in beiden Studiengruppen ausgewertet. Der Vergleich des HAS-BLED-Scores ergab keine klinisch signifikanten Unterschiede. Eine Population mit höherem Blutungsrisiko konnte nicht identifiziert werden.

4.2.1.1. Vergleich der Blutungsinzidenz mit aktuellen Studien

Inwiefern decken sich diese Beobachtungen mit aktuellen Studien?

Die BRIDGE-Studie verglich in einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie die Blutungs- und Thromboembolieinzidenz zwischen einer Bridging- und einer Placebogruppe. Es kam in 1,3% der Fälle in der Placebogruppe und in 3,2% in der Bridginggruppe zu einer schweren Blutung. 8,4% der Patienten der Bridginggruppe erlitten eine Blutung versus 0,8% der Patienten der Kontrollgruppe.(26)

Im Vergleich mit der Bridginggruppe der BRIDGE-Studie zeigte die Bridginggruppe des UKW einen höheren Wert an schweren Blutungen, während die Kontrollgruppen vergleichbare Werte aufwiesen. Zur Evaluation der Ursachen muss das jeweilige Studiendesign herangezogen werden.

Die eingeschlossenen Eingriffe der BRIDGE-Studie wurden zum Großteil als klein klassifiziert (Placebogruppe 89,3%, Dalteparingruppe 89,5%), was mit einem niedrigen Blutungsrisiko einhergeht, während dieses Studiendesign ein heterogeneres Eingriffsspektrum aufwies. Das Würzburger Patientenkollektiv unterzog sich neben Standardeingriffen der Allgemein- und Viszeralchirurgie auch komplexeren Eingriffen.

Die BRIDGE-Studie registrierte bei 12,0% der Fälle in der Placebogruppe versus 20,9% der Fälle in der Bridginggruppe Nachblutungen. Die hier vorgestellte Studie verzeichnete 6,1% Nachblutungen in der Kontrollgruppe und 22,1% in der Bridginggruppe. Bezüglich Nachblutungen ergaben sich vergleichbare Werte zwischen den Ergebnissen der BRIDGE-Studie und der Bridginggruppe des UKW. Bei Patienten der Kontrollgruppe des UKW kam es seltener zu Nachblutungen im Vergleich mit der Placebogruppe der BRIDGE-Studie. Eine

höhere Morbidität der Placebogruppe der BRIDGE-Studie könnte hierfür verantwortlich sein. Aufgrund des Studiendesigns der BRIDGE-Studie verfügten die Patienten der Placebogruppe genauso wie die der Bridginggruppe über eine Indikation zur Antikoagulation und waren definitionsgemäß kränker. Patienten aus der Kontrollgruppe des UKW dieser Studie waren im Vergleich dazu gesünder und verfügten über keine Indikation zu Antikoagulation.

4.2.1.2. *Blutung und chronische Niereninsuffizienz*

Es wurde untersucht ob und inwiefern sich der Grad der Niereninsuffizienz auf die Blutung auswirkt. Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Grad 3 und größer, was einer GFR $< 60 \text{ ml /min/ } 1,73 \text{ m}^2$ entspricht, wurden mit Patienten mit kaum eingeschränkter Nierenfunktion verglichen. Es ergab sich für die schwere Blutung und die transfusionspflichtige Nachblutung eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Blutung und Schwere der Niereninsuffizienz. Folglich scheint eine Niereninsuffizienz mit einer erniedrigten GFR das Risiko für eine Blutung zu erhöhen.

Aktuelle Studien spiegeln diese Beobachtung wider.(34-40) Wilke und Kollegen beschäftigten sich in einer Übersichtsarbeit mit der Thematik der Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit thromboembolischen Ereignissen und Blutungen. Die publizierten und in der Arbeit zusammengefassten Daten zeigten, dass die schwere chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) ein unabhängiger Einflussfaktor für Mortalität, Thromboembolien und eventuell auch für schwere Blutungen war.(41)

Die Pathogenese der Blutung bei Niereninsuffizienz ist multifaktoriell. Defekte der zellulären Gerinnung, ein Ungleichgewicht der Mediatoren der physiologischen Endothelfunktion sowie die Begleiterkrankungen mit Interventionsbedarf führen unabhängig der Antikoagulation zu einer erhöhten Blutungsinzidenz.(42)

Zudem zeigte sich, dass zahlreiche Antikoagulanzen ab einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/ min/ } 1,73 \text{ m}^2$) zur Akkumulation neigen.(41) Die resultierenden erhöhten Wirkspiegel führten zu erhöhten Blutungsraten.

Das niedermolekulare Enoxaparin (Standard Bridging- und Prophylaxeantikoagulanzen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW) soll laut Hersteller bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/ min/ } 1,73 \text{ m}^2$) in der Dosis angepasst werden. Bereits bei einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/ min/ } 1,73 \text{ m}^2$) ist Vorsicht geboten und eventuell eine Dosisreduktion erforderlich.

4.2.1.3. *Vergleich der Blutungskomplikation Prophylaxe- versus Kontrollgruppe*

Einige Risikofaktoren für eine Thromboembolie bei Vorhofflimmern (Tabelle 1) gelten gleichzeitig auch als Risikofaktor für eine Blutung (Tabelle 3). Es wurde untersucht, inwiefern sich die Blutungskomplikation bei Patienten mit einer oralen Antikoagulation in der Vorgeschichte oder einer Indikation dafür, die lediglich eine Thromboembolieprophylaxe erhielten, verhält.

Es ergaben sich vergleichbare Werte für eine Nachblutung in der Prophylaxe- und Kontrollgruppe. Ein Verzicht auf eine therapeutische Dosierung eines Antikoagulanz führte zu einer niedrigeren Nachblutungsinzidenz im Vergleich zu der Bridginggruppe.

Der Vergleich der Prophylaxe- und Kontrollgruppe bezüglich des Auftretens einer schweren Blutung ergab zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, die Werte orientierten sich aber eher an denen der Bridging- als an denen der Kontrollgruppe. Das Bestehen einer Indikation zur Antikoagulation scheint das Risiko für eine schwere Blutung zu erhöhen. Patienten unter oder mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation verfügten tendenziell über mehr Komorbiditäten. Diese scheinen auch unabhängig eines BRIDGINGs das Blutungsrisiko zu erhöhen.

4.2.1.4. *Risikofaktoren für eine schwere Blutung*

Die Studie untersuchte, welche Faktoren die schwere Blutung beeinflussen. Als statistisch unabhängige Risikofaktoren für eine schwere Blutung konnten eine therapeutische Dosierung niedermolekularen Heparins, eine chronische Niereninsuffizienz und der Schweregrad der Operation identifiziert werden.

Den stärksten Einflussparameter stellt dabei die therapeutische Dosierung niedermolekularen Heparins dar, die mit einer mehr als 6-fachen Risikoerhöhung für eine schwere Nachblutung einherging. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten ein 1,6-fach erhöhtes Risiko, perioperativ eine schwere Nachblutung zu erleiden. Der Schweregrad der Operation führte zu einer Risikoverdoppelung.

Diese Werte zeigen, dass vor allem die Niereninsuffizienz und der Eingriff an sich mit seinem individuellen Risikoprofil in die präoperative Risikoevaluation einbezogen werden müssen. Eine therapeutische Dosierung führte zu einer massiven Erhöhung der Chance auf eine schwere Blutung, sodass die Indikation mit Umsicht und Blick auf weitere Risikofaktoren gefällt werden muss. Das thromboembolische Risiko darf dabei nicht außer Acht gelassen werden.

Diese Ergebnisse überraschen nicht und decken sich mit Erkenntnissen aus aktuellen Studien.(25, 26, 29) Die Niereninsuffizienz als Risikofaktor für eine Blutung wurde im letzten Unterpunkt schon besprochen und auch einzeln analysiert.

Die BRIDGE-Studie konnte dem Verzicht auf ein BRIDGING keine Unterlegenheit in der Prävention arterieller Thromboembolien gegenüber einem BRIDGING nachweisen. Kein BRIDGING ergab im Vergleich zu BRIDGING ein relatives Risiko von 0,41 (95% CI) einer schweren Blutung. Der Verzicht auf ein BRIDGING minimierte demzufolge das Risiko für eine schwere Blutung.(26)

Auch das ORBIT-AF-Register kam zu diesem Schluss. BRIDGING führte zu einer Zunahme der Inzidenz schwerer Blutungen oder erneuter Hospitalisationen aufgrund von Blutungskomplikationen (adjusted OR 3,84, 95%, CI 2,07- 7,14).(29)

Die Metaanalyse von Siegal und Kollegen konnte einem BRIDGING ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (5 Studien; OR, 3,60, 95% CI, 1,52-8,50) nachweisen. Analog zu den Ergebnissen dieser Studie konnte die therapeutische Dosierung niedermolekularen Heparins als Risikofaktor für eine Nachblutung identifiziert werden.(25)

4.2.2. Thromboembolische Ereignisse

Ein weiterer Endpunkt der Studie war das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Beide Gruppen verzeichneten vergleichbare Werte an thromboembolischen Ereignissen ($p=0,23$). Trotz prophylaktischer Dosierung des Enoxaparins blieb eine Häufung von thromboembolischen Ereignissen in der Kontrollgruppe aus.

Aktuelle Studien stützen diese Beobachtung. Die BRIDGE-Studie zeigte für die Kontrollgruppe keine Häufung arterieller Thromboembolien (0,4% versus 0,3% in Bridginggruppe).(26) Dem Verzicht auf ein BRIDGING konnte keine Unterlegenheit gegenüber einem BRIDGING nachgewiesen werden. Ein Großteil der Patienten verfügte mit einem niedrigen CHADS-VASc-Score über ein geringes Thromboembolierisiko. Niedrige Werte thromboembolischer Komplikationen sind die logische Konsequenz.

Das ORBIT-AF-Register verzeichnete bei 0,5% der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 0,8% in der Bridginggruppe ein thromboembolisches Ereignis ($p=0,5$) während der Unterbrechung bzw. Überbrückung der Antikoagulation.(29) Auch diese Studie konnte dem Bridging keine Überlegenheit bei der Prävention thromboembolischer Ereignisse nachweisen.

Siegal und Kollegen analysierten in einer Metaanalyse acht Studien (aus insgesamt 34), die sowohl thromboembolische Ereignisse in der Bridging- als auch in der Kontrollgruppe erfassten. Es ergab sich keine Reduktion der Thromboembolierate durch ein BRIDGING (OR, 0,80, 95% CI, 0,42-1,54).(25) Zudem erwies sich das Risiko für arterielle (OR, 0,83, 95% CI, 0,36-1,95) und venöse Thromboembolien (OR, 1,00, 95% CI, 0,32- 3,12) als konstant.(25)

4.2.3. Allgemeine postoperative Komplikationen

Patienten der Bridginggruppe erlitten deutlich häufiger schwere postoperative Komplikationen inklusive Revisionsoperationen, welche zu verlängerten stationären Aufenthalten führten.

Bezüglich der Komorbiditäten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen des UKW. Primäres Unterscheidungskriterium zwischen den Studiengruppen war die Indikation zur OAK. Die Indikationen Vorhofflimmern und Herzklappenersatz sind häufig mit weiteren kardiovaskulären und renalen Erkrankungen assoziiert. Nur wenige Patienten waren aufgrund einer TVT oder einer Thrombophilie antikoaguliert, Unterschiede bezüglich der Komorbiditäten in den Studiengruppen überraschen folglich nicht. Die Ergebnisse bezüglich Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung, und Aufenthaltsdauer müssen deshalb mit Vorsicht und im Kontext mit den Komorbiditäten interpretiert werden. Komorbiditäten führen häufig zu komplikationsreicheren perioperativen Verläufen, die nicht alleine auf die perioperative Antikoagulation zurückzuführen sind.

Erfreulicherweise konnten die postoperativen Komplikationen in der Bridginggruppe des UKW meist erfolgreich therapiert werden, sodass es zu keiner erhöhten Mortalität kam.

Die ORBIT-AF-Studie verzeichnete im Rahmen des BRIDGINGS eine Häufung von anderen unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise Herzinfarkten, zusätzlichen Hospitalisationen und Tod.(29) Weitere Studien stützen diese Beobachtung.(26)

4.3. Studienlimitationen

Als eine Studienlimitation ist das Design der Studie zu nennen. Durch die retrospektive Datenerhebung lassen sich keine Kausalzusammenhänge zwischen einem BRIDGING und den vorgestellten Endpunkten ableiten. Es besteht zudem die Gefahr unvollständiger oder fehlerhafter Dokumentationen in den Akten, die sowohl prä-, peri- und postoperative

Charakteristika verändern könnten. Bei einem Großteil der erhobenen Daten handelt es sich um numerische Daten wie Laborparameter. Dieser Unsicherheitsfaktor wird dadurch minimiert.

Bei den meisten Patienten der Bridginggruppe bestand die Indikation für eine OAK aufgrund eines VHF (82%). Geringe Fallzahlen für andere Indikationen lassen keine Subgruppenanalyse zu. Die Studienergebnisse lassen somit begrenzt auf Patienten mit VHF als Indikation für eine OAK übertragen.

Die Art der Antikoagulation, mit der die Patienten in die Klinik kamen, könnte aus heutiger Sicht eine weitere Limitation darstellen. Mit 76% war der Großteil der Patienten mit Phenprocoumon, antikoaguliert. Nur 6,5% waren mit Rivaroxaban sowie 2,3% mit anderen Substanzen der Gruppe der DOAK antikoaguliert. Diese Ergebnisse verwundern nicht und sind dem Zeitpunkt der Datenrecherche der Studie geschuldet. Die Datenrecherche der Studie ist auf die Jahre 2011- 2014 beschränkt. Als erstes DOAK in Deutschland wurde Rivaroxaban im November 2011 zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Mit Apixaban im Dezember 2012 und Dabigatran 2015 folgten weitere Wirkstoffe in dieser Substanzklasse.(43) Der hohe Anteil mit Phenprocoumon antikoagulierter Patienten ist somit eine logische Konsequenz. Die Selektion der Patienten über das Codierungssystem der Klinik lässt von einem repräsentativen Querschnitt des Patientenkollektivs zum Erhebungszeitpunkt ausgehen. Eine Datenerhebung zum heutigen Zeitpunkt hätte höhere Anteile an Patienten unter DOAKs zur Folge.

4.4. Klinische Bedeutung

Bezüglich der Weiterentwicklung des klinikinternen BRIDGING Standards ergaben sich folgende Überlegungen. Vormalig erhielt ein Großteil der Patienten mit OAK ein BRIDGING in therapeutischer Dosierung. Gründe hierfür waren die fehlende Definition von Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko sowie die fehlende therapeutische Konsequenz aus der Differenzierung zwischen Patienten mit mittleren und hohem Thromboembolierisiko. Das folgende Beispiel unterstreicht die Problematik und die Risiken, die sich aus dieser Arbeitsanweisung ergeben:

Ein Patient mit einem Vorhofflimmern und einem CHADS-VASc-Score von 2 hat laut Definition ein geringes thromboembolisches Risiko von < 5%/Jahr.(16) Die Arbeitsanweisung des UKW sieht ein perioperatives BRIDGING in therapeutischer Dosierung vor. Bei einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko (Tabelle 6 und 7) stünde bei diesem Patienten das relativ

geringe Thromboembolierisiko nicht im Verhältnis zu dem erhöhten Blutungsrisiko durch die therapeutische Dosis niedermolekularen Heparins und dem Eingriff an sich.

Laut interner Arbeitsanweisung des UKW erhielt fast jeder Patient mit OAK in der Dauermedikation eine therapeutische Dosis NMH. Die präoperative Risikoanalyse bezüglich des Thromboembolierisikos blieb recht oberflächlich bzw. endete meist in derselben Therapieempfehlung.

Lediglich für Patienten mit eingriffsbedingtem sehr hohem Blutungsrisiko (z.B. Wirbelsäuleneingriffe, große Tumorchirurgie und Endoprothesen-Implantationen) existierte die Einschränkung, dass am ersten postoperativen Tag eine abendliche Gabe von 40 mg Enoxaparin s.c. erfolgt und die erste therapeutische Dosis erst nach 48-72 Stunden appliziert werden sollte. Eine weitere Risikostratifizierung nach eingriffsspezifischem Blutungsrisiko war nicht vorgesehen. 86% der Patienten der Bridginggruppe des UKW mit VHF verfügen über einen CHADS-Score ≤ 3 und demnach laut Definition über kein hohes Thromboserisiko.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Leitlinie angepasst werden und eine individuellere Risikoabschätzung bezüglich Thromboembolie- und Blutungsrisiko erfolgen sollte.

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wurde folgender Algorithmus ausgearbeitet, wie mit einer perioperativen Antikoagulation in der elektiven Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW verfahren werden sollte (Abbildung 29).

Perioperative Antikoagulation (elektiv)

Wenn ein Patient ambulant bei einer der u.g. Erkrankungen bisher keine Antikoagulation erhielt (z.B. wegen vergangener Blutungsepisoden oder Patientenwunsch) wird eine formal indizierte Antikoagulation NICHT präoperativ SONDERN erst postoperativ zur Entlassung in Absprache mit dem Hausarzt/ Zuweiser begonnen!

Patient (Vor- und Zuname):

Geburtsdatum:

Präoperative Risikostratifizierung		Thrombo-embolisches Risiko																	
Indikation OAK: → Tel. Rücksprache mit Hausarzt/ Zuweiser falls Indikation unklar!		niedrig	mittel	hoch															
<input type="checkbox"/> Vorhofflimmern <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>CHADS₂</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z.n. cerebraler Ischämie</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Alter >75 Jahre</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Herzinsuffizienz</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Summe</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>	CHADS ₂	Score	Z.n. cerebraler Ischämie	2	Alter >75 Jahre	1	Hypertonie	1	Diabetes mellitus	1	Herzinsuffizienz	1	Summe	_____	<input type="checkbox"/> 0-2	<input type="checkbox"/> 3-4	<input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> Apoplex <3 Monate		
	CHADS ₂	Score																	
	Z.n. cerebraler Ischämie	2																	
	Alter >75 Jahre	1																	
	Hypertonie	1																	
	Diabetes mellitus	1																	
Herzinsuffizienz	1																		
Summe	_____																		
<input type="checkbox"/> Venöse Thrombose (z.B. tiefe Beinvenenthrombose) <input type="checkbox"/> Lungenembolie		<input type="checkbox"/> >3 Monate	<input type="checkbox"/> ≤3 Monate																
<input type="checkbox"/> Herzklappenersatz <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> mechanische Doppelflügel-Aortenklappe</td> <td> <input type="checkbox"/> Sinusrhythm & CHADS₂ =0 </td> <td> <input type="checkbox"/> CHADS₂ >0 </td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> biologische Aortenklappe</td> <td></td> <td> <input type="checkbox"/> Sinusrhythm </td> <td> <input type="checkbox"/> VHF </td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> sonstige mechanische Herzklappe</td> <td></td> <td></td> <td> <input type="checkbox"/> IMMER </td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mitralklappenersatz</td> <td></td> <td></td> <td> <input type="checkbox"/> IMMER </td> </tr> </tbody> </table>	<input type="checkbox"/> mechanische Doppelflügel-Aortenklappe	<input type="checkbox"/> Sinusrhythm & CHADS ₂ =0	<input type="checkbox"/> CHADS ₂ >0		<input type="checkbox"/> biologische Aortenklappe		<input type="checkbox"/> Sinusrhythm	<input type="checkbox"/> VHF	<input type="checkbox"/> sonstige mechanische Herzklappe			<input type="checkbox"/> IMMER	<input type="checkbox"/> Mitralklappenersatz			<input type="checkbox"/> IMMER			
<input type="checkbox"/> mechanische Doppelflügel-Aortenklappe	<input type="checkbox"/> Sinusrhythm & CHADS ₂ =0	<input type="checkbox"/> CHADS ₂ >0																	
<input type="checkbox"/> biologische Aortenklappe		<input type="checkbox"/> Sinusrhythm	<input type="checkbox"/> VHF																
<input type="checkbox"/> sonstige mechanische Herzklappe			<input type="checkbox"/> IMMER																
<input type="checkbox"/> Mitralklappenersatz			<input type="checkbox"/> IMMER																
<input type="checkbox"/> Thrombophilie <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> Antithrombinmangel</td> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4"> <input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER </td> <td rowspan="4"> <input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER </td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Antiphospholipid Syndrom</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Antiphospholipid-Antikörper Nachweis</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> homozygote Faktor-V-Mutation</td> </tr> </tbody> </table>	<input type="checkbox"/> Antithrombinmangel		<input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER	<input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER	<input type="checkbox"/> Antiphospholipid Syndrom	<input type="checkbox"/> Antiphospholipid-Antikörper Nachweis	<input type="checkbox"/> homozygote Faktor-V-Mutation												
<input type="checkbox"/> Antithrombinmangel					<input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER	<input type="checkbox"/> IMMER <input type="checkbox"/> IMMER													
<input type="checkbox"/> Antiphospholipid Syndrom																			
<input type="checkbox"/> Antiphospholipid-Antikörper Nachweis																			
<input type="checkbox"/> homozygote Faktor-V-Mutation																			
<input type="checkbox"/> Andere: → Rücksprache Gerinnungsambulanz	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____																
Festlegung perioperative Bridgingstrategie		<input type="checkbox"/> Hochdosis-Prophylaxe	<input type="checkbox"/> Halbdosis-Antikoagulation	<input type="checkbox"/> Volldosis-Antikoagulation <input type="checkbox"/> Heparin-Perfusor*															

* bei chron. Niereninsuffizienz GFR <30ml/min/ extrem hohem Blutungsrisiko/ extrem hohem Thromboembolierisiko

Individuelle Dosierung Enoxaparin (Clexane®) s.c.

Alter: _____ Jahre Gewicht: _____ kg Kreatinin-Clearance: _____ ml/min

<input type="checkbox"/> Hochdosis-Prophylaxe	40mg fest , KEINE individuelle Dosisanpassung	
<input type="checkbox"/> Halbdosis/ Volldosis-Antikoagulation*	Gewichtsadaptierte Dosierung 0,8 - 1 mg/kg KG (max. 100mg Einzeldosis!) → bei starkem Übergewicht Halbdosis auf 2 Gaben verteilen z.B. 140kg Dosierung (2x 60-70mg) → bei älteren Patienten (>75 J.) eher 0,8 mg/kg KG	
*Halbdosis 1x tgl. Volldosis 2xtgl.	bei <input type="checkbox"/> chron. Niereninsuffizienz GFR <50ml/min	→ 50% Dosisreduktion → Anti-Xa Spiegel bei EDA/PDK morgens präOP! → Kontrolle Anti-Xa Spiegel postOP. nach 3-5 Tagen

Praktische Durchführung des perioperativen Bridging

bei Marcumar prä- und postoperatives Bridging, bei DOAK präoperative Pausierung ABER postoperatives Bridging

Bridging	prästationär	Tag -1	OP Tag	Tag 1	Tag 2	ab Tag 3
mit Enoxaparin (Clexane®)						
<input type="checkbox"/> Hochdosis-Prophylaxe	nur bei OAK mit Marcumar 40mg 	nur bei OAK mit Marcumar 40mg 	40mg (20mg)* 	40mg 	40mg 	40mg
<input type="checkbox"/> Halbdosis-Antikoagulation	nur bei OAK mit Marcumar ___ mg 	nur bei OAK mit Marcumar ___ mg 	40mg (20mg)* 	40mg 	___ mg 	___ mg
<input type="checkbox"/> Volldosis-Antikoagulation	nur bei OAK mit Marcumar ___ mg 	nur bei OAK mit Marcumar ___ mg 	40mg (20mg)* 	___ mg 	___ mg 	___ mg

() bei TAH (z.B. ASS) & geplanter EDA/PDK *bei chron. Niereninsuffizienz GFR 50ml/min

→ festgelegtes Procedere ankreuzen und individuelle Dosierung für ALLE Gaben in dieser Zeile eintragen

→ nicht zutreffendes bitte streichen!

- bei geplanter EDA/ PDK Anlage + chron. Niereninsuffizienz ODER + TAH (z.B. ASS) → Rücksprache Prämed-Ambulanz bzgl. längerer präOP Pausierung ()

- bei Volldosis-Antikoagulation + TAH (z.B. ASS Einnahme) → EDA/PDK Anlage kritisch diskutieren

Präoperative Pausierung der Antikoagulation

-> bei prästationärer Vorstellung bitte das unten gewählte Procedere in den Kurzarztbrief für den Hausarzt übernehmen (inkl. präop. Bridging bei Marcumar Einnahme)

TAH (z.B. ASS) → perioperativ nicht pausieren, außer Primärprophylaxe - dann mind. 7 Tage präOP Pause

Marcumar®
 → mind. 7 Tage PAUSE präOP, bei älteren Patienten (>75 J.) eher 10 Tage
 → jeden 2. Tag INR Kontrolle → ab INR <2 Beginn Bridging (siehe oben)
 → präOP Tag INR Kontrolle (**stat. Aufnahme IMMER 1 Tag VOR OP!**)
 → Ziel INR <1,3 (CAVE i.v.-Gabe von Vitamin K präoperativ)

<input type="checkbox"/> Eliquis®	Kreatinin-Clearance	≥80	50-80	30-50	15-30	ml/min
<input type="checkbox"/> Xarelto®	Blutungsrisiko*:	niedrig	□ ≥24h	□ ≥24h	□ ≥24h	□ ≥36h
<input type="checkbox"/> Lixiana®		mittel/ hoch	□ ≥ 48h	□ 48-72h	□ 72-96h	□ ≥96h

<input type="checkbox"/> Pradaxa®	Kreatinin-Clearance	≥80	50-80	30-50	ml/min
	Blutungsrisiko*:	niedrig	□ ≥24h	□ ≥36h	□ ≥48h
		mittel/ hoch	□ ≥48h	□ ≥60h	□ ≥96h

* **niedriges Blutungsrisiko:** Diagn. Laparoskopie, LK-Exzision, Port-Implantation, offene Leisten/Nabelhernien

* **mittleres/hohes Blutungsrisiko:** Alle Eingriffe mit EDA/PDK, Onkologische Resektionen, laparoskopische Chirurgie, offene Narbenhernien, Stomarückverlagerung, Schilddrüsenchirurgie, LK-Dissektion, Proktolog., Leber/ Nieren PE

Abbildung 29: Neue Leitlinie für die perioperative Antikoagulation der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW

Die Checkliste gliedert sich in vier Teile. Sie kann durch jeden Arzt rasch ausgefüllt werden und das perioperative Vorgehen in Bezug auf eine OAK vorgeben.

Schritt 1: Präoperative Risikostratifizierung

Anhand der Indikation zur OAK wird zunächst das individuelle thromboembolische Risiko bestimmt. Jede Indikation (VHF, VTE, LAE, Herzklappenersatz, Thrombophilien) wird mit ihren eigenen Risikofaktoren aufgeführt und einem niedrigen, mittleren oder hohen thromboembolischen Risiko zugeordnet. Hieraus leitet sich die Bridgingstrategie (Hochdosisprophylaxe, Halbdosis- Antikoagulation, Volldosis- Antikoagulation, Heparin-Perfusor) ab.

Vorteil: Alle relevanten Indikationen einer OAK mit jeweiligen thromboembolischen Risiko sind aufgeführt. Die Indikation für die OAK wird hinterfragt und die richtige Bridgingstrategie ist rasch festgelegt.

Schritt 2: Individuelle Dosierung Enoxaparin

Alter, Gewicht, Bridgingstrategie werden aufgegriffen und die Dosierung Enoxaparins zur Durchführung der Bridgingstrategie ermittelt und festgehalten.

Schritt 3: Praktische Durchführung des perioperativen BRIDGINGS

Die praktische Durchführung des perioperativen BRIDGINGS lässt sich anhand der nächsten Abbildung für verschiedene Patientengruppen (OAK mit Phenprocoumon, DOAK, Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)) exakt ableiten und festlegen. Es wird anschaulich dargestellt, zu welchem perioperativen Zeitpunkt der Patient in seiner festgelegten Bridgingstrategie sein Bridging-Antikoagulanzen erhält.

Vorteil: Es herrschen oft Unsicherheiten bezüglich Dosisreduktionen/ Pausen von Enoxaparin während eines perioperativen BRIDGINGS. Abhängig von der bestehenden Antikoagulation werden der genaue Zeitpunkt und die Dosis des Bridging-Antikoagulanzen festgelegt. Zusätzliche Einnahmen von TAH werden berücksichtigt. Weitere Überlegungen bezüglich PDK-Anlagen optimieren das individuelle perioperative Behandlungskonzept fachübergreifend.

Schritt 4: **Präoperative Pause**

Der Fragebogen enthält nun einen genauen Fahrplan bezüglich der präoperativen Pausierung aller gängigen Antikoagulanzen unter Berücksichtigung eingriffs- und patientenspezifischer Risikofaktoren. Für jeden Wirkstoff der DOAK wird die benötigte präoperative Pause abhängig von der Kreatinin-Clearance (ml/min) angegeben.

Vorteil: Jedes DOAK hat seine eigene Halbwertszeit in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance. Durch die genaue Auflistung jedes einzelnen DOAKs mit der nötigen Pausierung werden Fehler in der individuellen Pausierung der verschiedenen DOAKs minimiert bzw. eliminiert.

Anhand dieses Fragebogens, der patienten- sowie eingriffsspezifische Risikofaktoren abfragt und zugleich anschaulich die entsprechende Therapieempfehlung gibt, kann nun eine standardisierte aber zugleich auch individuellere perioperative Antikoagulation erfolgen. Die konsequente Berücksichtigung dieses Algorithmus ist ein einfacher und sinnvoller Schritt zur Minimierung von Blutungskomplikationen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW.

Die folgende Abbildung zeigt ein einfaches Behandlungs- beziehungsweise Anpassungsschema für die Verwendung von Enoxaparin bei speziellen Patientengruppen. Das Schema ist Teil der Leitlinie, wird an dieser Stelle aber nochmal hervorgehoben zur Verdeutlichung der Einfachheit einer individuellen Therapieanpassung bei der Verwendung von Enoxaparin zur perioperativen Antikoagulation.

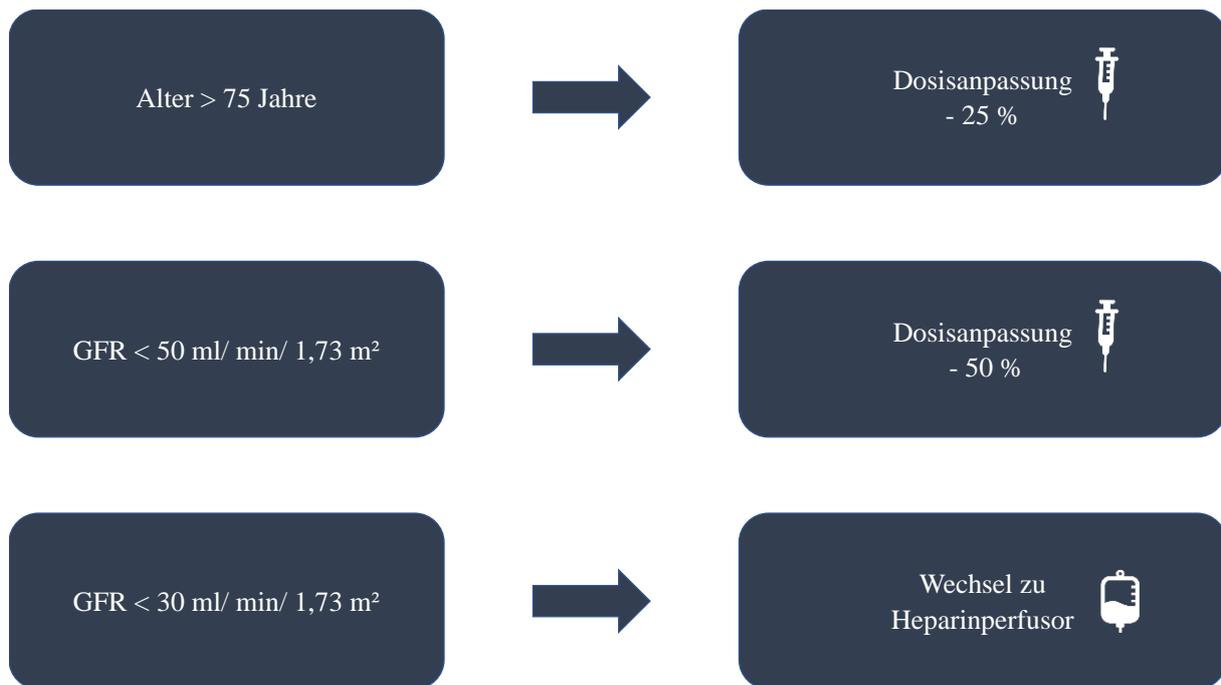


Abbildung 30: Anpassungsschema für Enoxaparin

Trotz der bestehenden Studien werden weitere randomisierte, prospektive Studien mit Fokus auf einzelne Fachdisziplinen und Interventionen benötigt, um eine abschließende Empfehlung bezüglich der perioperativen Überbrückungstherapie geben zu können. Studien, die sich ausschließlich mit einem Eingriff oder zumindest einer Disziplin beschäftigen, hätten den Vorteil, dass der Eingriff an sich als möglicher Confounder eliminiert und alleine der Patient mit seinen Komorbiditäten sowie seiner Überbrückungstherapie betrachtet werden könnte.

Multizentrische Studien oder Register mit größeren Studienpopulationen könnten zudem Ergebnisse bezüglich einer perioperativen Antikoagulation für weitere Indikationen einer OAK liefern. Obwohl sie in Deutschland recht häufig zum Einsatz kommt, existieren kaum Studien bezüglich einer halbtherapeutischen Dosierung der Antikoagulation. Aufgrund eines eventuell niedrigeren Blutungsrisikos durch die niedrigere Dosierung, wäre eine genaue Betrachtung der halbtherapeutischen Dosierung mit ihren Stärken und Schwächen wünschenswert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund des demografischen Wandels steigt die Zahl der Patienten mit dauerhaft oraler Antikoagulation. Gleichzeitig unterziehen sich immer mehr Patienten einem elektiven Eingriff. Dies führt zu einem Dilemma. Wie soll perioperativ mit der Antikoagulation verfahren werden? Ist die Fortführung der Antikoagulation aufgrund ihrer Indikation erforderlich, erfolgt eine Überbrückungstherapie mit kurzwirksamen Antikoagulanzen wie zum Beispiel niedermolekularen Heparinen. Dies bezeichnet man als BRIDGING.

Die retrospektive Fall-Kontroll-Studie hat sich mit der Fragestellung befasst, inwiefern sich ein BRIDGING auf die Blutungskomplikation und das allgemeine Outcome auswirkt. Ist ein BRIDGING überhaupt gerechtfertigt beziehungsweise übersteigt der Nutzen die Risiken?

Bisherige Studien weisen dem BRIDGING keine Überlegenheit nach. 526 Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Uniklinikums Würzburg wurden in einer Bridging- (n= 263) und Kontrollgruppe (n= 263) auf perioperative Komplikationen untersucht. Die Studie zeigte, dass BRIDGING mit einer erhöhten Blutungsinzidenz (22,1% in der Bridginggruppe versus 6,1% in der Kontrollgruppe für die Nachblutung, $p \leq 0,0001$) einhergeht, während das Risiko einer Thromboembolie in beiden Gruppen gleich war (0,8% in der Bridginggruppe versus 1,9% in der Kontrollgruppe, $p=0,23$). Eine therapeutische Bridgingdosierung, eine chronische Niereninsuffizienz mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Nierenleistung sowie die Schwere des Eingriffs konnten als Risikofaktoren für die schwere Blutung identifiziert werden.

Zu viele Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW erhielten eine therapeutische Antikoagulation. Eine Anpassung der aktuellen Leitlinie des UKW schien notwendig.

Das Thromboembolierisiko muss gegen das eingriffsspezifische Blutungsrisiko abgewogen sowie weitere individuelle Patientencharakteristika in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Die Überbrückungstherapie erfolgt am häufigsten mit niedermolekularem Heparin, bei dessen Einsatz Folgendes beachtet werden sollte: Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und älteren Patienten (> 75 Jahre) sollte eine Dosisreduktion erfolgen; bei stark eingeschränkter Nierenleistung muss eventuell eine Umstellung auf unfraktioniertes Heparin erfolgen. Trotz dieser seltenen Ausnahmen scheint eine generelle Rückkehr zum Heparinperfusor nicht wünschenswert.

Auf Grundlage dieser Studie konnte ein Algorithmus für das perioperative Management bei Patienten mit oraler Antikoagulation erarbeitet werden, der sowohl alle relevanten patienten-

als auch eingriffsspezifischen Faktoren berücksichtigt. Eine solche Leitlinie vereinfacht das Procedere, reduziert das Blutungsrisiko und sollte Teil einer jeden operativen oder interventionellen Abteilung sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Koscielny J, Ziemer S, von Heymann C. [Patients with oral anticoagulation--bridging anticoagulation in the perioperative phase]. *Hamostaseologie*. 2009;29(3):247-55.
2. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3-4):168-72.
3. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-93.
4. Kaatz S, Mahan CE. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Stroke*. 2014;45(8):2497-505.
5. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Anticoagulation in Atrial Fibrillation - Current Concepts. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(2):100-7.
6. Schlitt A, Jambor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwissler B. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(31-32):525-32.
7. Nowak-Göttl U, Langer F, Limperger V, Mesters R, Trappe RU. Bridging: Perioperatives Vorgehen bei dauerhafter oraler Antikoagulation oder Plättchenfunktionshemmung. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(24):1301-7.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
9. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
10. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.

11. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
13. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):312-8.
14. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80.
15. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Der Kardiologe*. 2010;4(5):365-74.
16. Schellong SM, Halbritter K, Haas S. [Bridging anticoagulation]. *Chirurg*. 2007;78(2):125-6, 8-32.
17. Strotmann C, Wolpert C. Antikoagulation und perioperatives Bridging. *Der Kardiologe*. 2016;10(1):59-72.
18. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
19. Harrison RW, Ortel TL, Becker RC. To bridge or not to bridge: these are the questions. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(1):31-5.
20. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood*. 2012;120(24):4699-705.

21. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1109-22.
22. Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D, Fanikos J, Weinstein MC, Goldhaber SZ. Cost analysis of “bridging therapy” with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *The American Journal of Cardiology.* 2004;93(4):509-11.
23. Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD, Fain JM, Schumock GT. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the colonoscopy peri-procedure period: a cost modeling study. *The American Journal of Gastroenterology.* 2001;96(8):2360-6.
24. Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, Tubb M, Doherty M. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician.* 2013;87(8):556-66.
25. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120(15):2954-62.
26. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):875-85.
27. Krabbe B, Bauersachs RM. [Bridging in patients with long-term oral anticoagulation - new recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(3):157-60.
28. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2002;16(7):1121-43.
29. 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(13):1630-9.
30. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373(9):823-33.
31. Schinzel H, Nitschmann S. [Bridging in patients with atrial fibrillation]. *Internist (Berl).* 2015;56(10):1209-12.

32. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015. p. 488-94.
33. Andre C. Preventing bleeding and thromboembolic complications in atrial fibrillation patients undergoing surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(8):704-13.
34. Eichinger S. [Perioperative thromboprophylaxis in adults]. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159(19-20):475-80.
35. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation. *Der Anaesthesist.* 2017;66(1):5-10.
36. Biboulet P, Aubas P, Dubourdieu J, Rubenovitch J, Capdevila X, d'Athis F. Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. *Can J Anaesth.* 2001;48(4):326-32.
37. Prause G, List WF. Der anaesthesiologische Risikopatient Präoperative Evaluierung, intraoperatives Management und postoperative Überwachung. *Der Chirurg.* 1997;68(8):775-9.
38. Anesthesiologists ASo. ASA Physical Status Classification System: 2017; 2014 [www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system].
39. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
40. Levey AS, Bosch JP, Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
41. Shikanov S, Clark MA, Raman JD, Smith B, Kaag M, Russo P, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Versus Modification of Diet in Renal Disease Equations for Renal Function Evaluation in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *The Journal of Urology.* 2010;184(5):1867-71.
42. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

43. Hammerstingl C, Omran H, Bonn Registry of Alternative Anticoagulation to Prevent Vascular E. Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost.* 2009;101(6):1085-90.
44. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):757-65.
45. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, et al. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1163-8.
46. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res.* 129(2):107-15.
47. Ellis MH, Hadari R, Tchuvrero N. Hemorrhagic complications in patients treated with anticoagulant doses of a low molecular weight heparin (enoxaparin) in routine hospital practice. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:199-204.
48. Falgá C, Capdevila JA, Soler S. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2007;98:771-6.
49. Monreal M, Falgá C, Valle R. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med.* 2006;119:1073-9.
50. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:746-55.
51. Wilke T, Wehling M, Amann S, Bauersachs RM, Böttger B. Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis: Prävalenz und klinische Implikationen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(17):e166-e74.
52. Cook DJ, Douketis J, Arnold D, Crowther MA. Bleeding and venous thromboembolism in the critically ill with emphasis on patients with renal insufficiency. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):455-62.
53. Leitfaden der AkdÄ zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Stand: September 2016 2., überarbeitete Auflage.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA: Arrhythmia absoluta

ACCP: American College of Chest Physicians

ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

ATE: Arterielle Thromboembolien

DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen

EDA: Epiduralanästhesie

ERCP: Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

HWZ: Halbwertszeit

LAE: Lungenarterienembolie

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NMH: Niedermolekulares Heparin

OAK: orale Antikoagulation

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PDK: Periduralkatheter

PEG: perkutane endoskopische Gastrostomie

TAH: Thrombozytenaggregationshemmer

TIA: Transitorische ischämische Attacke

TVT: Tiefe Beinvenenthrombose

UFH: Unfraktioniertes Heparin

UKW: Universitätsklinikum Würzburg

VHF: Vorhofflimmern

VKA: Vitamin- K- Antagonisten

VTE: Venöse Thromboembolien

8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHADSVASc- und CHADS-Score (modifiziert nach (8)).....	3
Tabelle 2: Thromboembolierisiko in Abhängigkeit vom CHADS-VASc-Score (modifiziert nach (11))	4
Tabelle 3: HAS-BLED-Score (10).....	5
Tabelle 4: Übersicht über die Indikationen und die empfohlene Dauer der Therapie mit dazugehörigem Evidenzgrad (modifiziert nach (24) auf Grundlage von (18)).....	9
Tabelle 5: Risikostratifizierung für eine perioperative Thromboembolie (15, 18, 25-27).....	10
Tabelle 6: Blutungsrisiko nach Eingriffen (18, 26).....	11
Tabelle 7: Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (26)	20
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien Bridginggruppe	23
Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien Kontrollgruppe.....	24
Tabelle 10: Erfasste Variablen zur präoperativen Patientencharakterisierung	25
Tabelle 11: Definition ASA-Klassifikation.....	26
Tabelle 12: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (NKF) (39)	27
Tabelle 13: Definition Dindo-Klassifikation nach (42)	30
Tabelle 14: Allgemeine Patientencharakteristika im Gruppenvergleich.....	32
Tabelle 15: Komorbiditäten.....	34
Tabelle 16: HAS-BLED-Score Bridging- versus Kontrollgruppe	37
Tabelle 17: Risikofaktoren für eine schwere postoperative Nachblutung	48

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen für eine orale Antikoagulation	1
Abbildung 2: Perioperatives Procedere in Abhängigkeit des jeweiligen thromboembolischen Risikos.....	15

Abbildung 3: BRIDGING Schema nach S 1- Leitlinie der DEGAM	17
Abbildung 4: Thromboembolische Risikoeinteilung laut interner Arbeitsanweisung der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW	17
Abbildung 5: BRIDGING Schema nach interner Arbeitsanweisung.....	18
Abbildung 6: Ablauf der Patientenselektion	23
Abbildung 7: Einteilung der verschiedenen Eingriffe in OP-Kategorien	28
Abbildung 8: Dosierungsschemata für Enoxaparin.....	28
Abbildung 9: Einteilung nach ASA-Klassifikation.....	33
Abbildung 10: Stadium der Niereninsuffizienz.....	35
Abbildung 11: OP- Kategorie.....	36
Abbildung 12: OP-Zugang	36
Abbildung 13: Inzidenz von Blutungskomplikationen	38
Abbildung 14: Transfusionspflichtige Nachblutungen	38
Abbildung 15: Schwere postoperative Nachblutungen	39
Abbildung 16: Blutungskomplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz	40
Abbildung 17: Transfusionspflichtige Nachblutung bei chronischer Niereninsuffizienz.....	40
Abbildung 18: Schwere postoperative Nachblutungen bei chronischer Niereninsuffizienz....	41
Abbildung 19: Blutungskomplikationen bei NMH-Prophylaxe in der Bridginggruppe versus Kontrollgruppe	42
Abbildung 20: Schwere postoperative Nachblutungen bei NMH-Prophylaxe in der Bridginggruppe versus Kontrollgruppe.....	42
Abbildung 21: Postoperative thromboembolische Ereignisse	43
Abbildung 22: Postoperative Komplikationen	44
Abbildung 23: Schwere postoperative Komplikationen	44
Abbildung 24: Postoperative Mortalität	45
Abbildung 25: Revisions-Operationen Bridging- versus Kontrollgruppe	45
Abbildung 26: Reinterventionsbedarf in Abhängigkeit von der Niereninsuffizienz	46

Abbildung 27: Postoperative stationäre Behandlungsdauer (in Tagen).....	47
Abbildung 28: Intensivmedizinischer Behandlungsbedarf Bridging- versus Kontrollgruppe .	47
Abbildung 29: Neue Leitlinie für die perioperative Antikoagulation der Allgemein- und Viszeralchirurgie des UKW.....	58
Abbildung 30: Anpassungsschema für Enoxaparin	61

