

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Der Einfluss einer perioperativen  
Thrombozytenaggregationshemmung  
auf Transfusionsbedarf und klinischen Verlauf bei  
allgemein- und viszeralchirurgischen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johannes Heinrich Eisenhuth

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Daniel Vallböhmer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Vorauswertungen dieser Arbeit an kleinerem Studienkollektiv wurden bereits präsentiert:

Riediger, R., Eisenhuth, J., Vaghiri, S., Kraus, S., Vay, C., Knoefel W.T., Vallböhmer, D., (2015), Der Einfluss einer perioperativen Thrombozyten-Aggregationshemmung auf Transfusionsbedarf und klinischen Verlauf bei allgemein-/ viszeralchirurgischen Patienten, Meeting Abstract, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München

## **Einfluss einer perioperativen Thrombozytenaggregationshemmung auf Transfusionsbedarf und klinischen Verlauf bei allgemein- und viszeralchirurgischen Patienten**

**Einleitung:** In Deutschland werden pro Jahr zirka vier bis sieben Prozent aller Patienten, bei denen weniger als zwölf Monate zuvor eine Stentimplantation durchgeführt worden ist, einer nicht kardialen Operation unterzogen. Nach Stentimplantation wird eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erforderlich. Im Falle einer perioperativen Fortführung dieser antiaggregativen Therapie werden Blutungsrisiken befürchtet. Wegen des gleichzeitig erhöhten und lebensbedrohlichen Risikos einer Stentthrombose bei Absetzen der Therapie ist an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Kinderchirurgie der Universität Düsseldorf der interdisziplinäre Konsens getroffen worden, eine antiaggregative Therapie unter operativen Maßnahmen fortzuführen.

**Ziel:** Unter diesem Konsens ist das Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie, Transfusions- und Blutungsrisiko sowie die perioperative Morbidität und Mortalität unter fortgeführter antiaggregativer Therapie zu analysieren.

**Material und Methoden:** Patienten, die zwischen 01/2009 und 08/2013 einem allgemein- oder viszeralchirurgischem Eingriff unter einfacher (Aspirin bzw. Clopidogrel) oder dualer (Aspirin + Clopidogrel) Antiaggregation unterzogen worden sind, werden hinsichtlich des Transfusionsbedarfes, des klinischen Verlaufes und der Mortalität untersucht und mit einer Patientengruppe mit präoperativ pausierter Thrombozytenaggregationshemmung verglichen.

**Ergebnisse:** 624 Patienten sind identifiziert worden, die eine Thrombozytenaggregationshemmung vor einer Operation erhalten haben (175 abgesetzte Therapie, 368 Aspirin- Monotherapie, 28 Clopidogrel- Monotherapie, 53 duale antiaggregative Therapie). Patienten unter Clopidogrel- Monotherapie oder dualer antiaggregativer Therapie erhalten postoperativ signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate als Patienten unter vollständig pausierter antiaggregativer Therapie oder Aspirin- Monotherapie (H- Test nach Kruskal- Wallis mit  $X^2(3, N = 546) = 39,967, p < 0,001$ ). In der multiplen Regressionsanalyse haben pAVK, Malignom-/ Risikooperationen, Anti-Koagulation oder ein offener Zugang Einfluss auf postoperative Transfusionen ( $F(10,519) = 7,087, \text{korr. } R^2 = 0,105, p < 0,001, N = 520$ ). Patienten unter Clopidogrel- Monotherapie erleiden häufiger Myokardinfarkte als Patienten unter ASS- Monotherapie oder vollständig abgesetzter Therapie,  $X^2(3, N = 618) = 12,095, p = 0,007$ . Das Mortalitätsrisiko ist über die Gruppen gleichmäßig verteilt  $X^2(2, N = 624) = 1,935, p = 0,38$ .

**Schlussfolgerungen:** Unter Clopidogrel- Monotherapie oder dualer antiaggregativer Therapie besteht ein erhöhter Transfusionsbedarf sowie ein höheres Infarktrisiko. Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern müssen auf Transfusionsrisikofaktoren hin gescreent und das Gerinnungsmanagement daran angepasst werden.

## **Influence of antiplatelet agents on required transfusions and clinical outcome of patients in general and visceral surgery.**

**Background:** In Germany every year five to seven percent of patients, who have undergone a percutaneous transluminal angioplasty within the last twelve months, are subjected to non- cardiac surgery. After stent implantation an antiplatelet therapy is required, that is suspected of increasing perioperative bleeding risk. In case of interrupting antiplatelet therapy the risk of life threatening stent thrombosis is feared. Due to this risk of stent thrombosis at the department of general, viszeral and pediatric surgery the interdisciplinary consensus is reached to continue the antiplatelet therapy.

**Aim:** The aim of this retrospective monocentric study is to investigate the amount of transfusions, the bleeding risk and perioperative morbidity and mortality under adherence to this consensus.

**Methods:** Patients, who have undergone general or visceral surgery between 01/2001 and 08/2013, under continued antiplatelet monotherapy (aspirin/ clopidogrel) or dual antiplatelet therapy (clopidogrel + aspirin) are investigated. Required transfusions, clinical outcome and perioperative mortality are analysed in comparison to a group of patients, who had interrupted antiplatelet therapy.

**Results:** We identify 624 patients suitable for inclusion, who have taken antiplatelet agents before surgery. (175 interrupted antiplatelet therapy, 368 took aspirin monotherapy, 28 clopidogrel monotherapy, 53 dual antiplatelet therapy) Patients under monotherapy with clopidogrel or dual antiplatelet therapy need a higher amount of transfusions during surgery compared to patients taking aspirin monotherapy or none antiplatelet therapy (Kruskal–Wallis H test,  $X^2(3, N = 546) = 39,967, p < 0,001$ ). Risk factors with significant influence on the amount of postoperative transfusions are peripheral artery disease, malignant tumor or high risk operation, anticoagulation and open surgery ( $F(10,519) = 7.087, \text{adjusted } R^2 = 0.105, p < 0.001, N = 520$ ). Patients taking clopidogrel monotherapy suffer more frequent myocardial infarction ( $X^2(3, N = 618) = 12.095, p = 0.007$ ). There is no difference in mortality between groups ( $X^2(2, N = 624) = 1.935, p = 0.38$ ).

**Conclusion:** Patients under antiplatelet therapy including clopidogrel require a higher amount of transfusions and are more susceptible to suffer myocardial infarction. These patients have to be examined for these risk factors and coagulation management has to be improved.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ABGS</b>	Abgesetzte TAH	<b>LAA</b>	<i>Left Atrial Appendage</i>
<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>		Linkes Vorhofohr
<b>ACS</b>	<i>Acute Coronary Syndromel</i> Akutes Koronarsyndrom	<b>M</b>	Mittelwert
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon	<b>MACCE</b>	<i>Major Adverse Cardiovascular And Cerebrovascular Events/</i> Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat	<b>MACE</b>	<i>Major Adverse Cardiovascular Events/</i> Schwere kardiovaskuläre Komplikationen
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>	<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>ARC</b>	<i>Academic Research Consortium</i>	<b>NOAK</b>	Neue orale Antikoaganzien
<b>ASA</b>	American Society of Anaesthesiologists	<b>NSTE-ACS</b>	<i>Non- ST- Segment- Elevation- ACS/</i> Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebungen.
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure (-Monotherapie)	<b>NSTEMI</b>	<i>Non- ST- Segment Elevation Myocardial Infarction/</i> Nicht- ST- Hebungsinfarkt
<b>AVK</b>	Arterielle Verschlusskrankheit	<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>BARC</b>	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>	<b>p</b>	Signifikanzwert p
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>	<b>p*</b>	p Bonferroni- korrigiert
<b>BMS</b>	<i>Bare Metal Stent</i>	<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschluss-Krankheit
<b>CABG</b>	<i>Coronary Artery Bypass Grafting/</i> Koronararterielle Bypassoperation	<b>PAD</b>	<i>Peripheral artery disease</i>
<b>cAVK</b>	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale
<b>CLOP</b>	Clopidogrel	<b>PCI</b>	<i>Percutaneous Coronary Intervention/</i> Perkutane Koronarintervention
<b>COX</b>	Cylcoxygenase	<b>Q3</b>	Drittes Quartil
<b>CYP2C9</b>	Cytochrom P450 2C9	<b>SCAD</b>	<i>Stable Coronary Artery Disease/</i> Stabile koronare Herzkrankheit
<b>DAPT</b>	<i>Dual Antiplatelet Therapy,</i> duale antiaggregative Therapie	<b>SD</b>	<i>Standard Deviation/</i> Standardabweichung
<b>DES</b>	<i>Drug Eluting Stent</i>	<b>TAH</b>	Thrombozytenaggregations-Hemmung/ Hemmer
<b>dTAH</b>	Duale Thrombozyten-Aggregationshemmung	<b>TIMI</b>	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction (bleeding criteria, study group)</i>
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>	<b>TEA</b>	Thrombendarteriektomie
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrate	<b>TVT</b>	Tiefe Venenthrombose
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate	<b>VSG</b>	<i>Vascular Study Group of New England</i>
<b>GP I- IIa</b>	Glykoproteine I- IIa		
<b>GUSTO</b>	<i>Global Utilisation OF Streptokinase And Tpa for Occluded Arteries (bleeding criteria, trial)</i>		
<b>IMC</b>	<i>Intermediate Care Unit/</i> Überwachungsstation		
<b>ICU</b>	<i>Intensive Care Unit/</i> Intensivstation		
<b>ISTH</b>	<i>International Society for Thrombosis and Haemostasis</i>		

<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>VTE</b>	Venöse Thromboembolie
<b>VWF</b>	Von- Willebrand- Faktor

## **Inhalt**

1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung in das Thema.....	1
1.2 Ziel der Arbeit .....	2
1.3 Übersicht über die Thrombozytenaggregationshemmer .....	2
1.3.1 Thrombozytenaggregationshemmer und deren Wirkmechanismen	3
1.3.2 Proaggregative Wirkmechanismen der perioperativen Situation ....	5
1.3.3 Indikationen für eine antiaggregative Monotherapie (SAPT) .....	6
1.3.4 Indikationen für eine duale antiaggregative Therapie (DAPT) .....	6
1.3.5 Indikationen für eine Triple- Therapie .....	8
1.3.6 Unerwünschte Wirkungen der Thrombozyten- Aggregationshemmer .....	9
1.4 Aktueller Kenntnisstand zum Blutungs- und Ischämierisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern .....	9
1.4.1 Risiken beim vorzeitigen Beenden einer Thrombozyten- Aggregationshemmung.....	10
1.4.2 Blutungsrisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern.....	11
1.5 Leitlinienempfehlung zum perioperativen Umgang mit Thrombozyten- Aggregationshemmern .....	12
2. Patienten, Material und Methoden .....	15
2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums.....	15
2.2 Quellen für Patientendaten .....	15
2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	15
2.4 Erfassungs- und Beobachtungszeitraum.....	16
2.5 Auswahlmethode .....	16
2.6 Verwendete Software .....	16
2.7 Einteilung und Kontrolle der Gruppen.....	16

2.8 Auswahl des Absetzzeitraumes .....	18
2.9 Unabhängige Variablen .....	18
2.9.1 Biographische und biometrische Daten, Gruppenvariablen .....	19
2.9.2 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf das Blutungsrisiko .....	19
2.9.3 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf ischämische Ereignisse .	20
2.9.4 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf Blutungsrisiko und ischämische Ereignisse .....	20
2.9.5 Unabhängige Variablen ohne spezifischen Einfluss auf Blutungs- oder Ischämierisiko .....	22
2.10 Abhängige Variablen .....	23
2.10.1 Schwierigkeiten bei der Definition von abhängigen Variablen ....	23
2.10.2 Definition abhängiger Variablen für Blutungen .....	24
2.10.3 Definition abhängiger Variablen für ischämische Ereignisse .....	24
2.10.4 Definition weiterer abhängiger Variablen für den Behandlungserfolg .....	25
2.11 Definition von Hypothesen .....	25
2.12 Statistik .....	26
2.12.1 Deskriptive Statistik .....	26
2.12.2 Univariate Verfahren bei ordinal-, intervall- und verhältnisskalierten Variablen .....	26
2.12.3 Univariate Verfahren bei nominalskalierten Variablen .....	26
2.12.4 Multivariate Verfahren für intervall- und verhältnisskalierte Variablen .....	27
2.12.5 Festlegung des Signifikanzniveaus .....	27
2.12.6 Umgang mit Ausreißern und fehlenden Werten .....	28
2.12.7 Überlegungen zur optimalen Stichprobengröße .....	28
2.12.8 Optimale Stichprobengrößen .....	29

3. Ergebnisse.....	30
3.1 Patientencharakteristika .....	30
3.1.1 Charakteristika abhängig von der Medikation präoperativ (Ursprungskohorte).....	30
3.1.2 Charakteristika perioperativ - Kohorte A .....	33
3.1.3 Charakteristika perioperativ – Kohorte B .....	37
3.2 Untersuchung von Blutungsereignissen .....	40
3.2.1 Intraoperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten.....	40
3.2.2 Postoperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten.....	44
3.2.3 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bis zu 30 Tagen ....	44
3.2.4 Gesamte postoperative Transfusionen von Erythrozyten Konzentraten .....	47
3.2.5 Transfusionschance.....	49
3.2.6 Blutungsbedingte Reoperationen .....	51
3.2.7 Zusammenfassung der Zielvariablen zum Blutungsrisiko .....	52
3.3 Untersuchung von ischämischen Ereignissen .....	54
3.3.1 Myokardinfarkte .....	54
3.3.2 Schlaganfälle .....	56
3.3.3 Todesfälle .....	56
3.3.4 Major Adverse Cardiovascular Events MACE .....	56
3.3.5 Zusammenfassung ischämischer Events .....	56
3.4 Untersuchung von Parametern für den Behandlungserfolg .....	56
3.4.1 Dauer des stationären Aufenthaltes.....	56
3.4.2 Überwachungspflicht nach Operation .....	59
3.5 Regressionsmodell für postoperativen Transfusionsbedarf .....	61
4. Diskussion der Ergebnisse.....	65
4.1 Einordnung der Ergebnisse über das Blutungsrisiko in den aktuellen	

Forschungsstand .....	65
4.2 Einordnung der Ischämie- und Mortalitätschancen in den aktuellen Forschungsstand .....	69
4.3 Einordnung der erfassten Aufenthaltsdauer und Überwachungspflichtigkeit in den aktuellen Forschungsstand.....	70
4.4 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse .....	71
4.5 Neue Aspekte dieser Studie gegenüber Vergleichsstudien .....	71
4.6 Limitationen .....	72
4.7 Schlussfolgerungen .....	74
4.8 Ausblick .....	75
5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	76
6. Anhang.....	85
6.1 Danksagung .....	85

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung in das Thema

Perioperative Mortalität und Morbidität werden maßgeblich von schweren kardialen Komplikationen beeinflusst (1). Zirka die Hälfte aller Todesfälle nach nicht- kardialer Chirurgie kann mit schweren kardialen Komplikationen in Verbindung gebracht werden. (2). Daher zielen die Bemühungen um mehr perioperative Sicherheit besonders auf Präventionsstrategien für Patienten ab, die bereits bekannte Risikofaktoren für kardiale Komplikationen aufweisen. (2)

Ein solcher Risikofaktor für schwere kardiale Komplikationen ist die koronare Herzerkrankung. Schätzungen gehen von zirka drei Millionen Patienten aus, die mit Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung einer nicht- kardialen Operation unterzogen werden. (2) Von diesen drei Millionen Patienten leiden schätzungsweise zwei Prozent tatsächlich an einer koronaren Herzerkrankung. (2) Zur Therapie und Prävention der koronaren Herzerkrankung werden den Betroffenen Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben, sodass Patienten mit koronarer Herzerkrankung überwiegend Acetylsalicylsäure oder einen anderen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. (3) Über 40 Prozent der Patienten erhalten vor einer nicht kardialen Operation eine solche Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin. (4)

Eine besondere Gruppe bilden darunter Patienten, die vor der Operation eine Stentimplantation erhalten haben und denen in der Folge eine doppelte antiaggregative Therapie verordnet wird. (5) Aus dieser Gruppe müssen sich innerhalb von fünf Jahren nach Stentimplantation fast 25 Prozent einer nicht kardialen Operation unterziehen. (5) Im Jahr 2006 hat diese Zahl in Deutschland bei zirka 12500 Patienten gelegen. (6) Um ein konkretes Beispiel zu nennen, sind an der Universität Düsseldorf im Jahr 2009 ungefähr vier Prozent aller Schilddrüsenoperationen an Patienten durchgeführt worden, die vorher eine antiaggregative Therapie erhalten haben. (7) Mit der Hemmung der Thrombozytenfunktion erhöht eine antiaggregative Therapie aber auch das Blutungsrisiko. (5) Perioperativ ist die Abwägung von Blutungskomplikationen und dem Risiko erneuter kardiovaskulärer bzw. ischämischer Ereignisse eine Herausforderung für Operateur und Anästhesisten. (4, 8) Die beschriebene Vielzahl der Patienten, bei denen eine solche Abwägung erforderlich ist, unterstreicht die Bedeutung des perioperativen Managements einer antiaggregativen Therapie bei operativen, hier im Besonderen bei allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen, das in dieser Studie vertiefend untersucht werden soll.

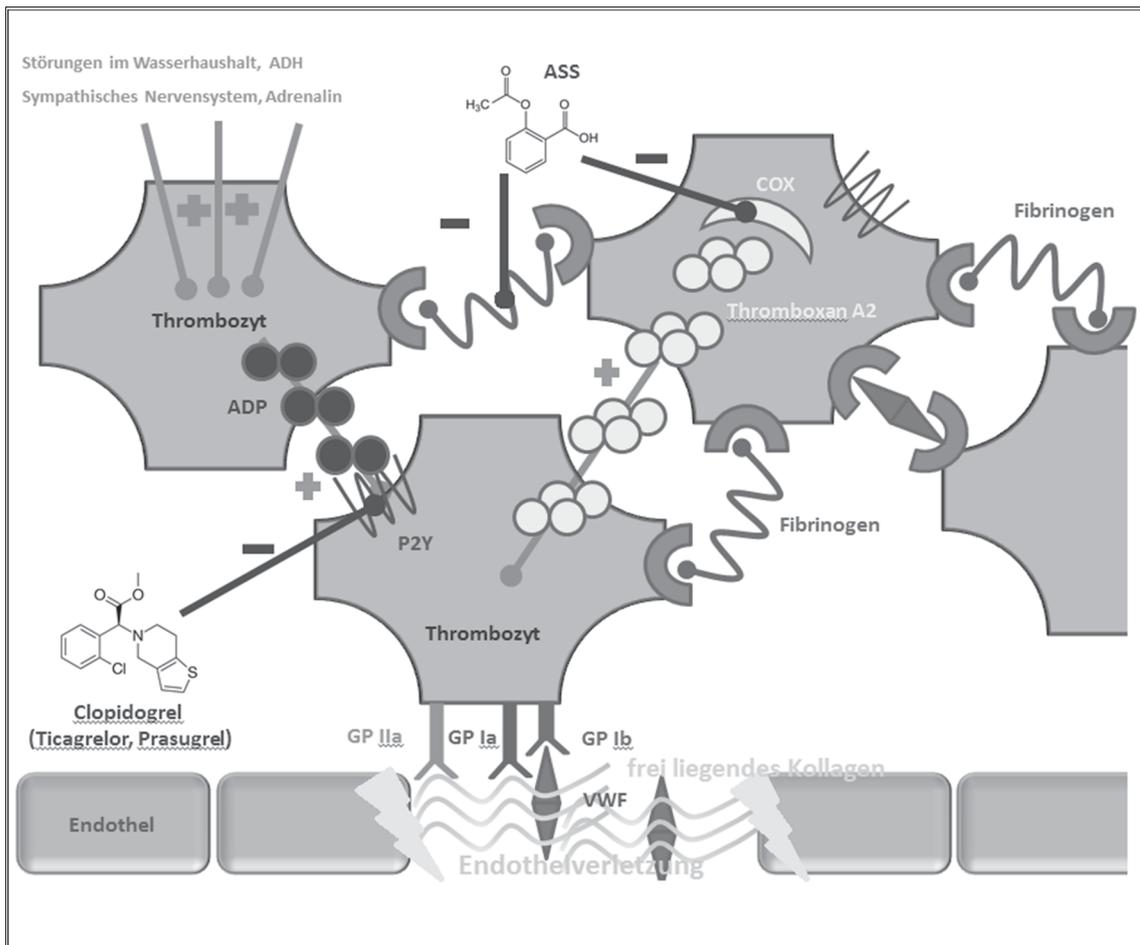
## **1.2 Ziel der Arbeit**

An der Universitätsklinik Düsseldorf ist bereits 2009 der interdisziplinäre Konsens getroffen worden, insbesondere die einfache sowie falls möglich auch die duale antiaggregative Therapie perioperativ soweit medizinisch vertretbar fortzuführen. Vor dem genannten Hintergrund des Konsenses sowie der schwierigen Abwägung zwischen Ischämie- und Blutungsrisiko soll die nun vorliegende retrospektive monozentrische Kohortenstudie zur Klärung der Fragestellung beitragen, inwieweit durch ein Absetzen bzw. die Umstellung der antiaggregativen Therapie das Management von Blutungs- und Ischämierisiko vor allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen optimiert werden kann.

Primär fokussiert wird die Studie auf die Untersuchung des perioperativen Transfusionsbedarfs und des Transfusionsrisikos in Abhängigkeit von den zuvor gegebenen Thrombozytenaggregationshemmern. Die untersuchten Thrombozytenaggregationshemmer sind ASS und Clopidogrel sowie deren Kombination in einer sogenannten dualen antiaggregativen Therapie. Daneben werden außerdem Parameter für das perioperative Ischämierisiko, die Mortalität, die Überwachungspflicht und die Länge des stationären Aufenthaltes erhoben, um damit einen Überblick über den perioperativen Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern zu gewinnen.

## **1.3 Übersicht über die Thrombozytenaggregationshemmer**

Die Gemeinsamkeit in der sehr heterogenen Gruppe der in dieser Studie untersuchten Thrombozytenaggregationshemmern besteht in der Hemmung von „Verstärkungsmechanismen der Thrombozytenaktivierung“ (9) Anhand Abbildung 1 werden nun die Wirkungsmechanismen der einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer zur Vermeidung einer Thrombusbildung sowie die dieser Wirkung gegenüberstehende Pathomechanismen während einer Operation veranschaulicht. Unterschieden werden P2Y12- Inhibitoren wie Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel auf der einen Seite und ASS auf der anderen Seite.



**Abb.1:** Primäre Hämostase und Angriffspunkte von TAH und perioperativen Stoffwechsel-Veränderungen. Unter Verwendung von Vorlagen aus (10) und (9). Erklärung im Text.

### 1.3.1 Thrombozyten-Aggregationshemmer und deren Wirkmechanismen

Ziel der Thrombozytenaggregationshemmer ist die Verhinderung einer überschießenden Bildung eines Thrombus im arteriellen Gefäßsystem und damit einer Blutunterversorgung bzw. Ischämie im nachgeschalteten Gefäßbett. Zu den durch überschießende Thrombusbildung verursachten ischämischen Ereignissen gehören neben Myokardinfarkt auch ischämische Schlaganfälle und periphere arterielle Ischämien, die durch eine Gabe von antiaggregativen Medikamenten vermindert werden. (11) Natürlicher Ausgangspunkt für die Gerinnungsaktivierung und damit Thrombusbildung sind eine Verletzung des Endothels mit Freilegung von Kollagen und Freierwerb von Gewebethromboplastin. Der Mechanismus einer Atherothrombose und damit von kardiovaskulären, ischämischen Ereignissen wie beim Herzinfarkt beginnt in der Regel mit der Verletzung der Gefäßwand durch eine arteriosklerotische Plaqueruptur. (12, 13, 14) Iatrogen induziert werden kann das Fehlen einer natürlichen Gefäßwand aber auch durch eine Stentimplantation, womit

Patienten nach kürzlich erfolgtem Stenting perioperativ ein besonders hohes Ischämierisiko aufweisen. (15)

Vom Gewebethromboplastin ausgehend erfolgt zunächst die Aktivierung der plasmatischen nicht- zellulären Gerinnung, die in der Abbildung nicht dargestellt ist. (9, 10) Vermittelt durch den direkten Kontakt mit subendotheliale Kollagen über die Glykoproteine IIa und Ia (GP IIa, GP Ia) sowie indirekt über den Kontakt von Glykoprotein Ib mit dem am Kollagen gebundenen Von-Willebrand- Faktor (VWF) werden dann die Thrombozyten aktiviert und adhären am verletzten Endothel. (9, 10) Über den Rezeptor- Komplex der Glykoproteine IIb/IIIa erfolgt zunächst die Quervernetzung lose über den VWF, später fester über Fibrinogen. Diesen Vorgang nennt man Thrombozytenaggregation. (10) Dieser Prozess der Quervernetzung wird über verschiedene Mediatoren stimuliert, in deren Synthese- oder Signalweg die Thrombozytenaggregationshemmer an verschiedenen Punkten eingreifen. Zu den wichtigsten Verstärkungsmechanismen zählt die Stimulation über an P2Y1- und P2Y12- Rezeptoren gebundenes, vorher von den bereits aktivierten und aggregierenden Thrombozyten freigesetztes Adenosindiphosphat (ADP). (10) Außerdem über das durch die Thrombozyten- eigene Cyclooxygenase (COX) hergestellte Thromboxan A<sub>2</sub>, das außerdem eine Vasokonstriktion bedingt. (10) Anhand dieser beiden Mechanismen unterscheidet man den irreversiblen COX- I- Inhibitor Acetylsalicylsäure (ASS), der auch eine Inaktivierung von Fibrinogen durch Acetylierung bewirkt. (16, 17) Und die P2Y12- Rezeptor- Inhibitoren Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel. Die Wirkung von ASS ist dosisabhängig: Zunächst thrombozytenhemmend ab 30 mg/d, in höherer Dosierung ab 2g/d dann auch analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. (10) Die Dosis für die antiaggregative Dauertherapie liegt in Deutschland bei 100 mg pro Tag. (16) In dieser Dosierung hemmt ASS bis zu 70 Prozent der zirkulierenden Thrombozyten. (17) Dabei wird ASS rasch nach oraler Einnahme aufgenommen, wirkt schon nach zirka acht Minuten und blockiert die Thrombozyten irreversibel für die gesamte Lebensdauer von zirka acht Tagen. (16, 17) P2Y12- Inhibitoren hemmen die durch Adenosindiphosphat vermittelte Aktivierung der Thrombozyten und damit deren Aggregation. Clopidogrel wird in einem zweistufigen Aktivierungsprozess zum größten Teil in unwirksame Metaboliten umgewandelt (16, 17) und nur ca. 15% des Clopidogrels werden in der Leber aktiviert. (16) Aufgrund des Aktivierungsmetabolismus vom Polymorphismus des CYP2C19- Gens weist Clopidogrel erhebliche interindividuelle Wirkunterschiede auf. So haben betroffene Patienten unter Clopidogrel- Therapie mit langsamer Metabolisierungsfähigkeit ein deutlich schlechteres kardiovaskuläres Outcome (18), wohingegen schnell metabolisierende Patienten eher durch ein erhebliches Blutungsrisiko

auszeichnen. (19). Unter einer erhöhten Plättchenreaktivität trotz antiaggregativer Therapie, die auch unter dem Begriff high (on-treatment) platelet reactivity bekannt ist, kommt es häufiger zu schweren kardialen Komplikationen. (17) Bei geringer Dosis von 75 mg wird der Beginn der Wirkung erst nach Tagen erreicht, weshalb zugunsten einer je nach Autor unterschiedlich definierten früheren Wirkung im Rahmen von drei bis vierundzwanzig Stunden eine Loading-Dose von 300- 600mg verabreicht wird. (10, 16, 17). Danach beträgt die Erhaltungsdosis von Clopidogrel 75 mg pro Tag. (16) Durchschnittlich scheint Clopidogrel bis zu 70% aller Thrombozyten effektiv hemmen zu können. (17) Die vollständige Erholung der Thrombozytenfunktion ist nach fünf bis sieben Tagen abgeschlossen. (17) Aufgrund dieser unausgeglichene Wirkung von Clopidogrel sind mittlerweile mit dem reversibel hemmenden Prasugrel und dem irreversibel hemmenden Ticagrelor P2Y12- Inhibitoren entwickelt worden, die besseres pharmakodynamisches und -kinetisches Profil mit einer ausgeglicheneren Wirkung auf die Thrombozytenfunktion besitzen (17). Ticagrelor und Prasugrel zeichnen sich durch einen schnellen Wirkbeginn von etwa vier Stunden sowie durch eine effektivere Hemmung von bis zu 90% aller Thrombozyten aus. (17) Ticagrelor wird mit einer Dosis von 180 mg aufgesättigt und dann in täglicher Dosis von zweimal 90 mg verabreicht. (16) Die Therapie mit Prasugrel wird mit einer Aufsattdosis von 60 mg gestartet und dann mit einer täglichen Dosis von 10 mg fortgeführt. (16) Nach Absetzen wird eine volle Funktionstüchtigkeit der Thrombozyten unter Ticagrelor nach drei bis fünf Tagen und unter Prasugrel nach zirka sieben bis zehn Tagen beobachtet. (10, 17) Der Vollständigkeit halber seien neben den langfristig oral verabreichten Thrombozytenaggregationshemmern außerdem der intravenös verabreichte P2Y12- Inhibitor Cangrelor sowie die ebenfalls intravenös verabreichten GPIIb/IIIa- Rezeptorinhibitoren Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban genannt, die eine sehr kurze Wirk-, Eliminations- sowie Thrombozytenerholungszeit besitzen. (17)

### **1.3.2 Proaggregative Wirkmechanismen der perioperativen Situation**

Peri- und postoperative Veränderungen im Körper begünstigen die Entstehung von ischämischen Ereignissen, indem sie ein prothrombogenes Milieu erzeugen. (2, 9) Zu diesen Milieu- Veränderungen gehören eine durch inneroperativen Stress erhöhte adrenerge Aktivität, gesteigerte Thrombozytenreaktivität, plasmatische Hyperkoagulabilität und Störungen im Wasserhaushalt durch Sekretion von ADH. (2, 5) Postoperative Anämie, Hypothermie und Schmerzen bieten einen weiteren Stimulus für das sympathische Nervensystem und triggern über die zelluläre Ebene hinausgehend sekundär über einen erhöhten Sauerstoffverbrauch Ischämien.

(1) Damit sind Blutverlust bzw. Anämie und ischämisches Risiko miteinander verknüpft, sodass ein erhöhter Blutverlust auch zu mehr Schlaganfällen und Herzinfarkten führen kann. (20)

### **1.3.3 Indikationen für eine antiaggregative Monotherapie (SAPT)**

ASS besitzt bei arteriosklerotischen Erkrankungen ein weites Spektrum von Indikationen: In der Notfallmedizin beim Akuten Koronarsyndrom wird es als fester Bestandteil der Basistherapie verabreicht. (10) Zudem wird es zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzerkrankung, der peripheren arteriellen Verschlusskrankungen und nach Transitorisch ischämischen Attacken sowie nach ischämischen zerebralen Insulten gegeben. (10, 21, 22)

Weltweit und in Deutschland ist Clopidogrel der am häufigsten verschriebene P2Y12- Inhibitor. (17, 23) Clopidogrel wird im Falle von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit einer ASS- Therapie in der Sekundärprophylaxe bei KHK und ischämischem Insult eingesetzt. (10) Sofern keine koronare Herzerkrankung besteht, sollte bei pAVK im Bereich der unteren Extremitätenarterien Clopidogrel im Rahmen der Sekundärprophylaxe als Monotherapie bevorzugt gegenüber ASS verabreicht werden. (24)

### **1.3.4 Indikationen für eine duale antiaggregative Therapie (DAPT)**

Die duale antiaggregative Therapie besteht aus ASS und einem P2Y12- Inhibitor. Die Therapie wird einerseits nach Stentimplantation eingesetzt, um eine Stentthrombose insbesondere innerhalb der kritischen Reendothelialisierungsphase nach Stentimplantation zu verhindern. (17) Andererseits soll sie den Progress einer koronaren Herzerkrankung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms verlangsamen und so das Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt oder eine Todesfolge vermindern. (25). Eine DAPT soll sowohl bei der konservativen, nicht- interventionellen als auch bei der interventionellen Therapie des akuten Koronarsyndroms verabreicht werden. (25) Bei der Therapie eines akuten Koronarsyndroms sollen Prasugrel und Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bevorzugt werden. (10, 25) Wird eine konservative, d.h. nicht- interventionelle Therapie eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt, so sollte diese sofern vom Blutungsrisiko vertretbar führend mit Ticagrelor erfolgen. (25) Für die konservative Therapie des akuten Koronarsyndroms wird Prasugrel nicht empfohlen. (25) Trotz Leitlinienempfehlung gibt es Expertenmeinungen aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsspektrums zugunsten einer insgesamt zurückhaltenden Verwendung von Prasugrel. (26) Bis zum Leitlinien- Update 2017 war Clopidogrel die Referenzsubstanz bei der dualen antiaggregativen Therapie beim akuten Koronarsyndrom. (27). Im Falle des akuten Koronarsyndroms wird Clopidogrel nur noch bei Kontraindikationen für neuere ADP- Rezeptor-

Antagonisten wie Ticagrelor und Prasugrel verwendet, da diese neueren P2Y12- Inhibitoren bezüglich schwerer kardialer Komplikationen und Sterblichkeit Clopidogrel überlegen sind. (10, 25) Es wird empfohlen, die DAPT bei gesicherter Indikation zur Katheterintervention bei akutem Koronarsyndrom schon vor der perkutanen Koronarintervention einzuleiten. (25) Trotz Konkurrenz zu anderen P2Y12- Inhibitoren wie Ticagrelor und Prasugrel gibt es nach wie vor Indikationen, bei denen Clopidogrel vorzuziehen ist. So ist Clopidogrel bei elektiver PCI im Rahmen der Behandlung einer SCAD der einzige zugelassene P2Y12- Inhibitor. (10) Ebenso wird Clopidogrel häufig nach intrakavitärer Device- Therapie wie nach LAA- oder PFO- Occluder- Implantation in der Regel auch als duale antiaggregative Therapie eingesetzt. (28, 29) Intravenöse Thrombozytenaggregationshemmer werden für Nischenindikationen vorbehalten. Beispielsweise die GIIb/IIIa- Rezeptorinhibitoren bei Hochrisikointervention ohne vorherige Behandlung mit P2Y12- Inhibitoren sowie bei großen Thromben im Koronargefäß. (17, 30)

Das Standard- Therapieintervall einer dualen antiaggregativen Therapie liegt bei der Behandlung des ACS bei einer Dauer von zwölf Monaten. (25) Je nach individuellem Risikoprofil kann eine Verlängerung (hohes Reinfarkt- Risiko, > 12 Monate) oder auch eine Verkürzung (hohes Blutungsrisiko, < 12 Monate) erwogen werden. (25, 31). Beim ACS kann bei besonders hohem Blutungsrisiko eine Verkürzung der DAPT auf sechs Monate erwogen werden. (25). Eine verlängerte DAPT bis auf 48 Monate kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Blutungsrisikos eine Reduktion von Herzinfarkten bewirken. (25) Bei stabiler Angina pectoris wird nach Stentimplantation eine Dauer der DAPT von sechs Monaten empfohlen, wobei die Therapiedauer bei extremem Blutungsrisiko auf drei Monate verkürzt werden kann. (25) Zur Abschätzung des Risikos für und wider einer verkürzten oder verlängerten TAH- Gabe sind Scores wie der PRECISE-DAPT-Score oder der DAPT- Score validiert worden. (32) Nach Myokardinfarkt wird lediglich Ticagrelor bei Verlängerung der DAPT empfohlen. (25) Auf die Gesamtsterblichkeit hat die verlängerte Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern jedoch keine Auswirkungen. (33) Eine Übersicht über die genannten Empfehlungen gibt folgende Tabelle:

<b>Indikation</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Verlängerung</b>	<b>Verkürzung</b>
<b>SCAD</b>	6 Monate	bis 30 Monate	3 Monate
<b>NSTE- ACS</b>	12 Monate	bis 48 Monate	6 Monate
<b>STEMI</b>	12 Monate	<i>keine Empfehlung</i>	6 Monate

***Tabelle 1: Empfohlene Dauer eine DAPT nach ESC- Leitlinie (25)***

Aufgrund neuer Stententwicklungen mit kürzerer Reendothelialisierungsphase und damit geringerer Thrombogenizität empfehlen die Leitlinienkommentare die

Länge der Therapie nicht mehr an den Stenttyp, sondern an die Indikation für die Gabe der dualen antiaggregativen Therapie (SCAD vs. ACS) anzupassen. (15, 17, 25, 34- 36) Bei elektiver Implantation eines Bare- Metal- Stents ist bisher eine Therapiedauer von mindestens vier Wochen und nach Implantation eines Drug- Eluting- Stents von grundsätzlich sechs bis zwölf Monaten (11, 37) empfohlen worden. Bevorzugt wird in der Regel die Implantation eines Drug- Eluting- Stents, da er trotz des erhöhten Risikos einer Blutung aufgrund der längeren dualen antiaggregativen Therapie doch nachweislich das Risiko einer Stent- Thrombose und damit einer Reintervention senkt. (38)

### **1.3.5 Indikationen für eine Triple- Therapie**

Unter einer Triple- Therapie versteht man die gleichzeitige Gabe von ASS, Clopidogrel und einem oralen Antikoagulant in effektiver Dosierung, falls Indikationen sowohl für eine duale antiaggregative Therapie als auch für eine effektive Antikoagulation gleichzeitig vorliegen. (11) Klassische Indikationen für eine effektive Antikoagulation sind die Behandlung tiefer Venenthrombosen oder einer Lungenarterienembolie und die Prophylaxe kardioembolischer Ereignisse beim Vorhofflimmern sowie nach mechanischem Herzklappenersatz. (10, 16)

Betroffen von einer Triple- Therapie sind in der Regel Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen oder Vorhofflimmern, die einen Stent erhalten. (11, 39). Die gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregations- Hemmern erfolgt entweder als duale Therapie (Clopidogrel + OAK/NOAK) oder Triple- Therapie (dTAH + OAK/NOAK), um Patienten sowohl vor kardiovaskulären Komplikationen nach Stentimplantation als auch vor zerebrovaskulären Komplikationen bei Vorhofflimmern oder Herzklappenersatz zu schützen (11). Meistens reicht schon die zweifache Therapie bestehend aus einem OAK und P2Y12- Inhibitors zur Vermeidung beider Ereignisformen aus und wird auch aufgrund des geringeren Blutungsrisikos gegenüber der klassischen Triple- Therapie bevorzugt. (11, 39, 40). Eine klassische Triple- Therapie ist eher Patienten mit besonders hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse vorbehalten. (11) Verwendet werden entweder Vitamin- K- Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin (OAK) oder neue orale Antikoagulanzen (NOAK) wie Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban (Direkte Faktor- Xa- Inhibitoren) sowie Dabigatran (Direkter Thrombin- Inhibitor). Die aktuellen Leitlinien zur Triple- Therapie empfehlen ausschließlich Clopidogrel (11, 25, 41, 42) als P2Y12- Inhibitor zur Kombination. Abhängig von Blutungs- und Ischämierisiko gibt es verschiedene Therapieregime. Dabei wird ASS je nach Risiko für ein bis sechs Monate, Clopidogrel für insgesamt 12 Monate und das Antikoagulant in effektiver Dosierung dann dauerhaft weitergegeben. (25) Aktuell werden Varianten der

Triple- Therapie auch außerhalb des klassischen Indikationsspektrums für Antikoagulanzen in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt. Bei stabiler koronarer Herzerkrankung sowie peripherer arterieller Verschlusskrankung konnte der COMPASS- Trial zeigen, dass eine dauerhafte Kombinationstherapie aus ASS und niedrig dosiertem Rivaroxaban das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und die Mortalität senkt. (41, 43–45) Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und vorausgegangenem Myokardinfarkt oder symptomatischer pAVK wird empfohlen, eine solche langfristige Therapie mit Rivaroxaban und ASS in Kombination zu erwägen. (46–48) Da zirka fünf Prozent aller Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, unter Triple- Therapie stehen, wird in dieser Studie die Antikoagulation als besonderer Konfundierungsfaktor berücksichtigt. (49)

### **1.3.6 Unerwünschte Wirkungen der Thrombozytenaggregationshemmer**

Thrombozytenaggregationshemmer besitzen ein ausgeprägtes Nebenwirkungsspektrum. Alle Thrombozytenaggregationshemmer erhöhen das nicht-operative, spontane Blutungsrisiko. (9, 16, 50, 51) Zu den bekanntesten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Irritationen mit Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu gefürchteten oberen gastrointestinalen Blutungen bei Ausbildung von Magen- oder Duodenalulzerationen im Falle von ASS und Clopidogrel. (9, 10) Unverträglichkeitsreaktionen sind beispielsweise das „Aspirin- Asthma“. (10) Häufig kommt es unter Ticagrelor zu einer Dyspnoe-Symptomatik, die nicht selten zu einem Wechsel des Therapieregimes führt. (9) Bei Fieber erleidenden Kindern führt das Reye- Syndrom zur Hepato- und Enzephalopathie. (10) Kontraindikationen für eine ASS- Therapie sind die gleichzeitige Gabe von Metotrexat und die Anwendung vor allem im dritten Trimenon der Schwangerschaft, da eine ASS- Einnahme in der Schwangerschaft zu einem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen kann. (10) Clopidogrel sollte in Schwangerschaft und Stillzeit nicht gegeben werden. (10) Eine Leberfunktionsstörung ab Stadium Child B, aktive Blutungen, eine positive Blutungsanamnese, Kindesalter, Gravidität und Stillzeit stellen Kontraindikationen für eine Therapie mit Ticagrelor dar. (9, 10). Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund von TIA oder Apoplex sollte kein Prasugrel verabreicht werden. (52, 53) Prasugrel ist bei schwerer Leberfunktionsstörung im Stadium Child C sowie bei Kindern, in der Gravidität sowie in der Stillzeit kontraindiziert. (10)

## **1.4 Aktueller Kenntnisstand zum Blutungs- und Ischämierisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern**

Der Kenntnisstand zum perioperativen Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern ist, wie in größeren Reviews und allen

aktuellen Metaanalysen betont wird, bei nicht- kardialer Chirurgie eingeschränkt und noch nicht dazu geeignet, praktische Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern zu geben. (15, 16, 54) Insbesondere ist die Evidenz in randomisiert- kontrollierten Studien für und gegen eine Fortführung einer antiaggregativen Therapie begrenzt und auf kleine Studien mit geringen Eventzahlen begrenzt. (54) Empfehlungen bezüglich des perioperativen Managements einer antiaggregativen Therapie basieren zum größten Teil noch auf Beobachtungsstudien mit einem sehr heterogenen und kleinen Patientenkollektiv sowie auf Expertenmeinungen. (15, 55) Das Ausmaß des Einflusses von antiaggregativer Therapie auf perioperatives Blutungs- und Ischämierisiko verbleibt unklar. (15) Annahmen zum perioperativen Blutungsrisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern sind überwiegend aus kardiochirurgischen Untersuchungen entnommen. (17) Dabei sind die perioperativen Empfehlungen für die kardiale Chirurgie nicht einfach auf die nicht- kardiale Chirurgie übertragbar: Nicht- kardiale Chirurgie, insbesondere die abdominelle Chirurgie, unterscheidet sich von der kardialen Chirurgie teils deutlich in der postoperativen Stressantwort und deren medikamentöser Beeinflussbarkeit sowie in der Wahrscheinlichkeit für Blutungsereignisse als auch im Potenzial, schwere kardiale oder zerebrale Komplikationen zu verursachen. (56, 57)

In den Studien über nicht- kardiale Operationen wiederum unterscheidet sich das untersuchte Blutungsrisiko abhängig davon, ob auch größere abdominelle Eingriffe oder nur Operationen eingeschlossen werden, die ein leichtes Blutungsrisiko erwarten lassen. (56, 58) Bezüglich der einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer gibt es ebenfalls große Unterschiede in der Evidenz: Gibt es bereits große Metaanalysen zum perioperativen Umgang mit ASS, so verbleiben die Ergebnisse für ältere P2Y12- Inhibitoren wie Clopidogrel heterogen oder sind im Falle neuerer Inhibitoren wie Prasugrel oder Ticagrelor noch gar nicht vorhanden. (4, 5, 59) Columbo et al. können als Autoren der aktuellsten Metaanalyse, keine Studien identifizieren, die sich mit dem Blutungsrisiko von Prasugrel und Ticagrelor perioperativ explizit befassen. (4) Für Clopidogrel sowie die duale antiaggregative Therapie besteht eine Evidenzlücke vor allem aufgrund von Heterogenität: So finden sich innerhalb der wenigen zumeist retrospektiven Studien über die perioperative Gabe von Clopidogrel oder DAPT während nicht- kardialer Chirurgie sowohl Beschreibungen erhöhter, als auch gleichbleibender Blutungsrisiken. (56, 60)

#### **1.4.1 Risiken beim vorzeitigen Beenden einer Thrombozyten-Aggregationshemmung**

Bereits ein Absetzen der (Mono-) Therapie mit ASS kann das Risiko, ein postoperatives Koronarsyndrom zu erleiden, um das Dreifache erhöhen. (17)

Burger et al. können in einer Metaanalyse zeigen, dass in zirka zehn Prozent der Fälle mit einem postoperativen akuten Koronarsyndrom eine Pausierung der Therapie mit ASS vorausgegangen ist. (59)

Das vorzeitige Ende der dualen Thrombozytenaggregationshemmung ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer subakuten Stentthrombose mit einer infarktbedingten Letalität zwischen 45 und 75 Prozent. (5, 16, 19) Die Häufigkeit schwerer kardialen Komplikationen hängt ab vom Intervall zwischen Stentimplantation und Operation. (5) Insbesondere während der Reendothelialisierungsphase nach Stentimplantation ist das Risiko für eine schwere kardiale Komplikation hoch. (17) Diese liegt nach BMS- Implantation zwischen 14 Tagen und 30 Tagen sowie nach DES- Implantation zwischen 3 und 6 Monaten. (17) Bei nicht- kardialer Chirurgie während der Reendothelialisierungsphase steigt die Zahl der Myokardinfarkte um bis zu 30% und die Mortalität auf 20- 86%. (17) In den ersten 30- 45 Tagen nach Stentimplantation ist das Risiko für postoperative ischämische Ereignisse und Todesfolge unter einer nicht- kardialen Operation am größten und sinkt danach deutlich und kontinuierlich ab. (61 –65)

#### **1.4.2 Blutungsrisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern**

Schon ohne Operation ist das spontane Blutungsrisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern infolge der Interaktion mit der Plättchenfunktion erhöht. (17, 19) Das spontane Blutungsrisiko unter Thrombozytenaggregationshemmern ist unter Monotherapie mit ASS am geringsten und nimmt mit der dualen antiaggregativen Therapie zu. Das spontane Blutungsrisiko ist dabei unter dualer Therapie mit Prasugrel am höchsten. (17)

Das Risiko, unter ASS bei einer Operation zu bluten, ist zwar um das Eineinhalb- bis Zweifache erhöht aber mit Ausnahme intrakranieller Eingriffe ohne gleichzeitigen Anstieg der Letalität. (16, 17, 59, 66) Die Gültigkeit der genannten Zahlen wird dadurch eingeschränkt, wie Metanalaysen zeigen, dass Studien bei gleicher Intervention/ Operation sehr unterschiedliche Blutungsraten ermitteln. (59) Bereits aus Metaanalysen zur Wirkung von Clopidogrel bei kardialer Chirurgie ist bekannt, dass es unter Einfluss einer Thrombozytenaggregationshemmung zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos (bis zu 60%) als auch zu einem erhöhten blutungsbedingten Reoperationsrisiko kommt (zwischen 80 und 100%). (5, 55) Blutungskomplikationen treten unter Clopidogrel- Einwirkung gehäuft innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation auf. (67) Größere Metaanalysen betrachten das perioperative Blutungsrisiko von Clopidogrel fast ausschließlich im Rahmen einer dualen antiaggregativen Therapie, d.h. in Verbindung mit ASS (55) In der aktuellsten Metaanalyse von Colombo et al. ist eine Beurteilung bezüglich des

Transfusionsrisikos unter Clopidogrel bei sehr heterogenen Studien nicht möglich, obwohl tendenziell ein erhöhtes Transfusionsrisiko besteht. (4) Unter dualer antiaggregativer Therapie wird die Häufigkeit von Blutungen bei nicht-kardialer Chirurgie bei anderen Autoren zwischen 1 und 21% angegeben, was die Heterogenität der Ergebnisse noch einmal unterstreicht. (5) Respektive weniger eingeschlossener Studien zu allgemein- und viszeralchirurgischen Operationen kann bei Columbo et al. kein erhöhtes Risiko für blutungsbedingte Reinterventionen festgestellt werden. (4) Damit widersprechen Columbo et al. früheren Metaanalysen, die ein- bis zweifach erhöhtes Risiko für blutungsbedingte Reinterventionen beschrieben haben. (55) Einzelne Studien, beispielsweise von Chu et al., können zeigen, dass es unter fortgeführter Clopidogreltherapie zu einer erhöhten Rehospitalisierungsrate nach Operationen sowie zu einem längeren stationären Aufenthalt kommt, ohne dass Rehospitalisierung und längerer Aufenthalt mit Blutungskomplikationen im Zusammenhang stehen. (68) Es gibt bisher keine Studien zum Blutungsrisiko unter Prasugrel und Ticagrelor. (4) Aufgrund stärkerer Thrombozytenhemmung kann man für nicht kardiale Operationen erwarten, dass unter Prasugrel und Ticagrelor das Blutungsrisiko noch größer ist als unter Clopidogrel. (5) Der gleichzeitige Einsatz von Antikoagulanzen und Antiaggreganzien kann einen wesentlichen zusätzlichen Risikofaktor für Blutungen darstellen. Schon die Thromboseprophylaxe mit Heparinen allein erhöht das perioperative Blutungsrisiko erheblich um ca. 60%. (69) Zur Triple- Therapie perioperativ liegt bisher eine größere Studie mit folgendem Ergebnis vor: Im Vergleich zur DAPT führt eine Triple- Therapie zu mehr klinischen Blutungsereignissen insgesamt, aber ohne die Zahl der Transfusionen signifikant zu erhöhen. (49)

### **1.5 Leitlinienempfehlung zum perioperativen Umgang mit Thrombozyten- Aggregationshemmern**

Generell empfiehlt der aktuelle Kommentar zur europäischen kardiologischen Leitlinie zum perioperativen Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern nach Stentimplantation, eine Entscheidung bezüglich Therapieunterbrechung oder Weitergabe abhängig von Risiko einer Stentthrombose, Dringlichkeit der Operation und periprozeduralem Risiko in einem interdisziplinären Team bestehend aus Chirurgen, interventionellem Kardiologen, Kardiologen, Anästhesisten, Hämostaseologen vorzunehmen. (5, 25) Die aktuelle europäische Leitlinie zum chronischen Koronarsyndrom präzisiert, dass vor allem, wenn eine elektive nicht- kardiale Operation innerhalb der nächsten drei bis sechs Monate nach einer elektiven Stentimplantation erfolgen muss, die Entscheidung für oder wider der Fortführung einer Thrombozyten- Aggregationshemmung in einem solchen multidisziplinären Team entschieden werden sollte. (46) Elektive Operationen sollten wenn möglich erst nach Ablauf

der empfohlenen Einnahmedauer für eine duale antiaggregative Therapie durchgeführt werden, wenn nur noch eine Monotherapie mit ASS eingenommen wird. (5, 16) Nach Myokardinfarkt oder bei hohem Ischämierisiko sollte mindestens ein Abstand von sechs Monaten nach Stentimplantation bis zur Operation gewahrt werden. (25) Nur bei besonders dringlicher Indikation ohne Möglichkeit einer Verschiebung kann ein Eingriff innerhalb des Zeitraumes von dreißig Tagen nach Stentimplantation erfolgen. (25) Angeraten ist es außerdem, im Falle einer vorzeitigen Unterbrechung oder notwendigen Anpassung der Thrombozytenaggregationshemmung, eine Operation in einem Zentrum mit Möglichkeit zur perkutanen Koronarintervention durchzuführen. (5, 70) Die Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) empfehlen, auf eine nicht- kardiale Operation im Zeitraum von dreißig Tagen nach BMS- Implantation und sechs Monaten nach DES- Implantation wenn möglich zu verzichten. (52) Ist das Risiko für das Überleben bei Unterlassen einer Operation größer als das Risiko, eine Stentthrombose zu erleiden, kann eine antiaggregative Therapie schon nach drei Monaten kurzzeitig unterbrochen werden. (52) Innerhalb des kritischen Zeitfensters einer Thrombozytenaggregationshemmung nach Stentimplantation wird in den europäischen Leitlinien eine Fortführung der Antiaggregation empfohlen, falls es aus chirurgischer Sicht vertretbar ist. (16) Bei geringem periprozeduralem Blutungsrisiko wird empfohlen, die Thrombozyten-Aggregationshemmung nicht zu unterbrechen. (25) Wenn möglich sollte mindestens eine Monotherapie mit niedrig dosierter ASS perioperativ durchgehalten werden. (46) Bei mäßigem Blutungsrisiko kann eine Unterbrechung der Therapie mit dem P2Y12- Antagonisten unter Fortführung der Therapie mit ASS erwogen werden. (25) Nur bei intrakraniellen Eingriffen, Prostatektomien, intraokulären Eingriffen und Operationen mit besonders hohem Blutungsrisiko darf eine Unterbrechung der gesamten DAPT erwogen werden. (25, 46)

US- amerikanische und europäische Leitlinien stimmen überwiegend darin überein: Ist eine Unterbrechung der Therapie der P2Y12- Inhibitor bei gleichzeitig erhöhtem Blutungs- und thromboembolischem Risiko erwünscht, so soll der P2Y12- Inhibitor möglichst spät abgesetzt werden und die Therapie möglichst früh wieder aufgenommen werden. (16, 25, 52) Für Wiederaufnahme der Therapie wird ein Zeitfenster von weniger als 48 Stunden empfohlen. (16, 25) Es kann auch die Gabe einer Wiederaufsättigungsdosis erwogen werden. (16) Bei hohem Blutungs- und niedrigem thromboembolischem Risiko sollte auf eine rechtzeitige Pausierung des P2Y12- Inhibitors geachtet werden. (27) Wie in Tabelle 2 gezeigt wird, hängt der Mindest- Zeitraum der Therapie- Unterbrechung vor einer Operation vom P2Y12- Inhibitor spezifisch ab (16, 25).

Für ASS empfehlen US- amerikanische und europäische Leitlinien bei zur Sekundärprophylaxe vorbehandelten Patienten grundsätzlich die Fortführung der Therapie mit Ausnahme zu erwartender erheblicher Blutungs-Komplikationen. (71) Sollte in diesen Fällen eine Pausierung von ASS gewünscht sein, beträgt das empfohlene Intervall sieben Tage. (16) Ein perioperatives Fortführen einer Therapie mit den neueren P2Y12- Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor wird über die Leitlinien hinausgehend kritisch bewertet und in einigen europäischen Reviews nicht empfohlen. (5) Ein spezifisches Intervall, in dem die TAH abgesetzt werden sollen, wird im Gegensatz zu den europäischen Leitlinien in den US- amerikanischen Leitlinien nicht angegeben. (5) Die amerikanischen Leitlinien empfehlen ferner bei Patienten mit besonders hohem ischämischem Risiko die Möglichkeit des Bridgings mit Glykoprotein- IIb/ IIIa- Rezeptorblockern. (71) Die Leitlinie der Society of Thoracic Surgeons empfiehlt seit 2012 eine Thrombozytenfunktionsmessung bei dringlichen Operationen, um die Wartezeit vor dem Eingriff nach Absetzen der antiaggregativen Therapie zu verkürzen. (71)

<b>Abzusetzender APA</b>	<b>ASS</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>Ticagrelor</b>
<b>Tage vor OP</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

***Tabelle 2: Empfohlener Absetzzeitraum für alle TAH nach ESC- Leitlinien (16, 25)***

Da bei Operationen mit Notfallindikation die DAPT nicht mehr zeitgerecht abgesetzt werden kann, sollte hier ein geeignetes Blutungsmanagement fokussiert werden. (16) Zum Management einer zusätzlichen Therapie mit Antikoagulanzen, spezifisch einer Triple- Therapie, gibt es keine konkreten Angaben in den ESC- Leitlinien. (27) Dazu fehlt aktuell auch die Evidenz. (49) Zur Minimierung des Blutungsrisikos vor einer Operation oder Intervention kann ein NOAK/OAK pausiert und durch ein Standard- oder niedermolekulares Heparin in höherer bzw. "effektiver" Dosierung ersetzt werden. Diese Praxis wird "Bridging" genannt. Ein Bridging von Antikoagulanzen wird bei hohem thromboembolischem Risiko nach mechanischem Herzklappenersatz empfohlen. (72) Bei niedrigem thromboembolischem Risiko kann die Antikoagulation ohne Bridging bis zu sieben Tage unterbrochen werden. (44). Tabelle 3 stellt eine Zusammenfassung bzw. Synopse der Leitlinienempfehlungen dar.

<b>Empfehlung/Leitlinie</b>	<b>ESC</b>	<b>ACC</b>
<b>Entscheidungsfindung</b>	<i>interdisziplinär (Anästhesie, Kardiologie, Chirurgie etc.)</i>	
<b>Elektive OP frühestens nach DES</b>	<i>30 Tage</i>	<i>3 Monate</i>
<b>Elektive OP empfohlen nach DES</b>	<i>6 Monate</i>	<i>6 Monate</i>
<b>TAH nach Reendothelialisierung</b>	<i>Fortführung von Aspirin, falls immer möglich Pausieren von P2Y12, wenn nötig</i>	

**Tabelle 3: Synopse der Leitlinien zum perioperativen Umgang mit TAH modifiziert nach Song (17)**

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums**

Für die Durchführung der vorliegenden Studie liegt unter der Studiennummer 4754 ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf vor.

### **2.2 Quellen für Patientendaten**

Alle für die Studie relevanten Informationen über Patienten liegen digital in Form von Anästhesieprotokollen und digitalisierten, d.h. eingescannten Patientenakten vor. Diese beiden Quellen werden ausschließlich für die Datenerfassung benutzt. Die Anästhesieprotokolle können in der Datenbank MEDLINQ- Anästhesie- Classic® und die digitalisierten Patientenakten über das Krankenhausinformationssystem Siemens später Cerner Medico® eingesehen werden.

### **2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

In die Studie werden alle Patienten aufgenommen, die vor einer Operation eine einfache oder doppelte antiaggregativen Therapie erhalten oder diese aufgrund der Operation nach beschriebenen Leitlinienkriterien vorher abgesetzt haben. Es werden ausschließlich allgemein- und viszeralchirurgische Operationen untersucht. Ausgeschlossen werden Patienten, die aufgrund fehlender Indikation keine antiaggregative Therapie vor einer Operation erhalten haben. Patienten, die eine Therapie mit einem neuen Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Prasugrel und Ticagrelor oder einem nicht mehr zugelassenem wie Ticlopidin erhalten, werden soweit anhand der Anästhesieprotokolle differenzierbar nicht in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist die fehlende Dokumentation über den genauen

Thrombozytenaggregationshemmer. Patienten, die vorher eine Operation in einer anderen chirurgischen Abteilung, in der Allgemeinchirurgie im selben Aufenthalt oder weniger als dreißig Tage in einem anderen Krankenhaus erhalten haben, werden ebenfalls ausgeschlossen, da in diesen Fällen nicht unterschieden werden kann, ob die Zielgrößen durch die untersuchte Operation oder die vorherige beeinflusst werden. Die genaue Indikation für die antiaggregative Therapie (SCAD, interventionelle oder konservative Therapie des ACS, konservative oder interventionelle Therapie der AVK) spielt für den Einschluss keine Rolle.

## **2.4 Erfassungs- und Beobachtungszeitraum**

Alle Patienten, die im Zeitraum 01/2009 bis 08/2013 operiert worden sind, können mit Hilfe der elektronisch abgespeicherten Anästhesieprotokolle erfasst werden. Das Ende des Erfassungszeitraumes markiert der 31.08.2013, da über dieses Datum hinaus in den Erfassungsjahren 2014/15 die Patientenakten nur noch unvollständig oder noch gar nicht digitalisiert worden sind. Als Beobachtungszeitraum steht der gesamte in den Patientenakten erfasste stationäre Aufenthalt zur Verfügung.

## **2.5 Auswahlmethode**

Alle Patienten werden mit der Suchfunktion der Datenbank MEDLINQ-Anästhesie- Classic® ausgewählt.

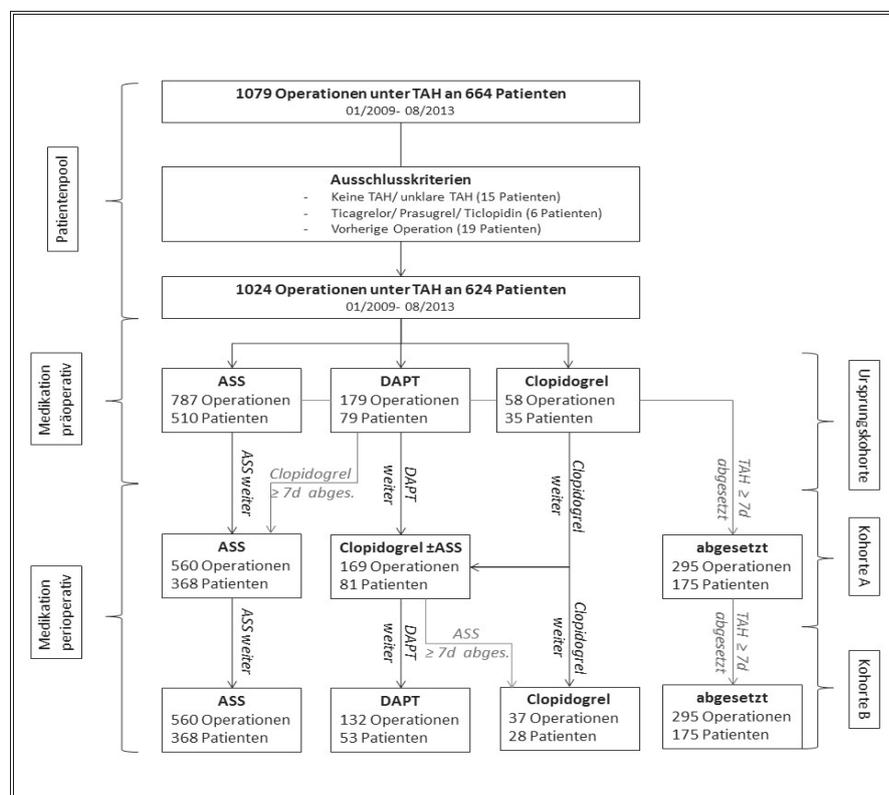
## **2.6 Verwendete Software**

Wie bereits erwähnt sind für die Datenerfassung die Software MEDLINQ-Anästhesie- Classic® und das Krankenhausinformationssystem Siemens später Cerner Medico® verwendet worden. Alle statistischen univariaten und multivariaten Verfahren werden mit Hilfe der Software IBM SPSS® Statistics 25 berechnet. Poweranalysen werden mit der Software G\*Power 3.1.9.4 der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf durchgeführt. Berechnungen von Tests zum Vergleich von Spaltenanteilen (z- Tests) werden mit IBM SPSS® Statistics 25 und mit Hilfe der Python- Bibliotheken NumPy und SciPy durchgeführt. (73, 74)

## **2.7 Einteilung und Kontrolle der Gruppen**

Abbildung 2 gibt eine Übersicht darüber, wie die Gruppen in der aktuellen Studie aufgeteilt werden. Nach Sichtung der Anästhesieprotokolle ist es möglich, die Patienten zunächst abhängig von der Medikation vor der Prämedikationsvisite in drei Gruppen einzuteilen: ASS-, Clopidogrel-Monotherapie und duale antiaggregative Therapie. Diese Einteilung spiegelt nur wieder, welches Therapieregime die Patienten vor der Operation erhalten haben. Diese Verteilung vor der Prämedikationsvisite wird in den folgenden

Untersuchungen als Ursprungskohorte aufgeführt. Nach Durchsicht der Patientenakten ist es möglich, die Gruppen dann weiter dahin gehend zu differenzieren, ob die antiaggregative Therapie nach der Prämedikationsvisite abgesetzt, modifiziert oder fortgeführt worden ist. In der Gruppe "ASS" erhalten die Patienten eine entsprechende Monotherapie. Das heißt hierin werden auch Patienten eingeordnet, die vorher eine DAPT erhalten haben und bei denen Clopidogrel pausiert worden ist. Es ergibt sich hierdurch die neue Gruppe "abgesetzt" mit Patienten, bei denen jegliche Thrombozyten-Aggregationshemmung vor der Operation abgesetzt worden ist. Aufgrund von statistischen Vorüberlegungen zugunsten möglichst einheitlicher Gruppengrößen und –Homogenität werden Patienten, die während der Operation eine Medikation mit Clopidogrel erhalten unabhängig davon, ob mit oder ohne ASS, zunächst in der Gruppe "Clopidogrel ± ASS" zusammengefasst. Diese Aufteilungsebene wird im Folgenden Kohorte A genannt. Die Gruppe "Clopidogrel ± ASS" wird dann in einer zweiten Kohorte, im Folgenden Kohorte B genannt, weiter ausdifferenziert in eine Gruppe "Clopidogrel" bei Monotherapie mit Clopidogrel und in die Gruppe "DAPT", in der sich alle Patienten befinden, bei denen eine doppelte antiaggregative Therapie perioperativ fortgeführt worden ist. Am Ende der Datenerhebung wird die korrekte Gruppenverteilung noch einmal stichprobenartig überprüft. Wie in Abbildung 2 dargestellt, können so insgesamt 1024 Operationen an 624 Patienten als gültige Fälle untersucht werden.



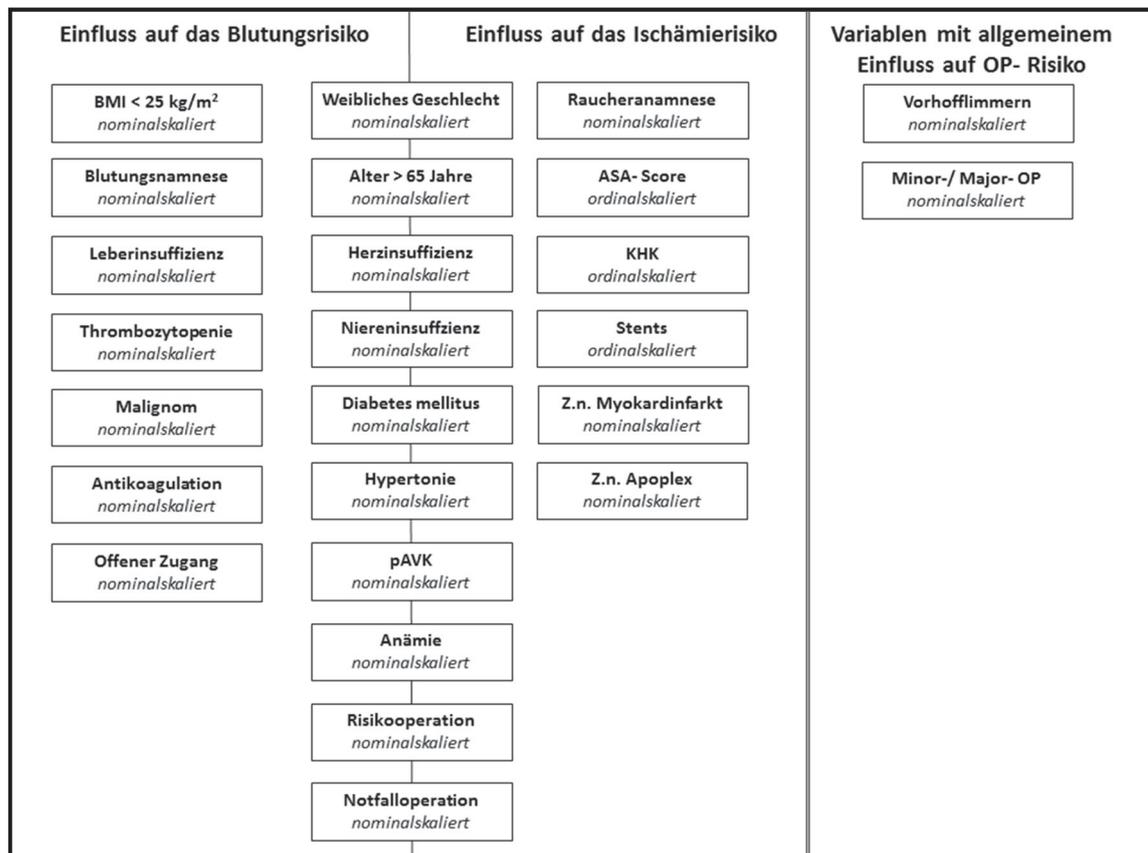
**Abb. 2: Patientenauswahl und Gruppeneinteilung**

## 2.8 Auswahl des Absetzzeitraumes

Thrombozytenaggregationshemmer gelten in dieser Studie als abgesetzt bzw. pausiert, wenn sie mindestens sieben Tage vor der Operation nicht mehr gegeben worden sind. Damit orientiert sich die Studie sowohl an der Thrombozytenregenerationszeit von fünf bis maximal zehn Tagen, an vergleichbaren Studien als auch an der klinischen Realität, in der ASS zirka sieben Tage vor einer Operation mit einer breiten Streuung von bis zu 38 Tagen abgesetzt wird. (58, 75- 78) Insbesondere für Clopidogrel erweitern wir den in den oben beschriebenen Leitlinien empfohlenen Mindestzeitraum von fünf auf sieben Tage, da im Kontrast zu den Empfehlungen eine längere Wirkung von Clopidogrel mit großen interindividuellen Unterschieden nachgewiesen werden kann. (79, 80)

## 2.9 Unabhängige Variablen

Da die Studie darauf abzielt, das Blutungs- und Ischämierisiko unter antiaggregativer Therapie perioperativ zu erfassen, erfolgt die Variablenauswahl unter besonderer Berücksichtigung von aus der gängigen Literatur bekannten Prediktoren für Blutungs- bzw. Transfusionsereignisse einerseits und für ischämische bzw. kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse andererseits. Eine Übersicht über die ausgewählten Variablen gibt Abbildung 3.



**Abb. 3:** Aufgenommene Variablen mit statistischem Skalenniveau

### 2.9.1 Biographische und biometrische Daten, Gruppenvariablen

Die Patientengruppen werden entsprechend der bereits beschriebenen Gruppeneinteilung kodiert. Für alle eingeschlossenen Patienten werden biographische und -metrische Variablen wie Alter, Geschlecht und Größe und Gewicht erfasst.

### 2.9.2 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf das Blutungsrisiko

Einflussfaktoren der Komorbidität und Komedikation auf das Blutungsrisiko und auf den Transfusionsbedarf werden aktuellen Blutungsscores zur Antikoagulation (81) sowie einzelnen Studien zu perioperativen Risikofaktoren in der Chirurgie entlehnt. (45, 82) Einschränkung muss daher zu den gesammelten Blutungsrisikofaktoren gesagt werden, dass sie im Wesentlichen in Kollektiven identifiziert werden, an denen der Einfluss einer Antikoagulation und nicht einer Antiaggregation untersucht worden ist. Folgende Faktoren werden als einflussreich auf das Blutungsrisiko und den Transfusionsbedarf identifiziert:

- **Gewicht:** Ein BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  kann Auswirkungen i.S. einer Erhöhung des Blutungsrisikos haben, sodass diese Variable ebenfalls intervallskaliert aufgenommen wurde. (83)
- **Blutungsanamnese:** Eine anamnestische Prädisposition zu Blutungen z.B. zu gastrointestinalen Blutungen oder Z.n. kürzlicher Blutung und Behandlung ist ein weiterer Risikofaktor und wurde nominalskaliert soweit in der Anästhesieanamnese oder in den Vordiagnosen beschrieben aufgenommen. (84, 85)
- **Offener operativer Zugang.** Sowohl für größere chirurgische Eingriffe wie der kolorektalen Chirurgie als auch für kleinere Eingriffe wie der Cholezystektomie ist ein erhöhtes Blutungsrisiko belegt. (45, 82) Der operative Zugang wird nominalskaliert als offen, laparoskopisch oder nicht- abdominell (andere) z.B. bei Thyreoidektomien erfasst.
- **Leberfunktionsstörungen** werden nominalskaliert, sofern in den Vordiagnosen beschrieben, mit einem Zirrhosegrad nach Child- Pugh-Klassifikation  $\geq$  Stadium B aufgenommen. Die Erkrankung wird im HAS-BLED- Score ab einer Verdopplung des Bilirubinwertes und im HEMORR2HAGES- Score als terminale Leberinsuffizienz beschrieben, sodass die erfassten Child- Stadien diesen Definitionen am ehesten gerecht werden. (86, 87)
- **Thrombozytopenie:** Eine Thrombozytopenie  $< 150 \text{ tsd./} \mu\text{l}$  wird ebenfalls, da in diversen Quellen ebenfalls als wichtiger Risikofaktor vorbeschrieben, nominalskaliert aufgenommen. (84, 87, 88)
- **Malignität bzw. Karzinomdiagnose** wird ebenfalls, da unter den stärksten Prediktoren verteten, nominalskaliert aufgenommen. (81)

- **Antikoagulation:** Wie in der Einleitung ausführlich beschrieben erhöhen sowohl eine Thromboseprophylaxe als auch eine effektive Antikoagulation perioperativ das Blutungsrisiko, sodass eine Antikoagulation nominalskaliert ebenfalls in die Erfassung mit einfließt.

### 2.9.3 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf ischämische Ereignisse

Variablen zur perioperativen Vorraussage über ischämische, d.h. kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, sind entsprechenden Scores entnommen. Im Wesentlichen sind zur Abschätzung des postoperativen kardiovaskulären Risikos zwei Scores etabliert: Der Revised Cardiac Risk Score nach Lee und für Patienten vor vaskulärer Chirurgie der Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG). (89) Daneben gibt es außerdem Scores zur Abschätzung vor allem des zerebrovaskulären Risikos für besondere Operationen wie die TEA. (90) Konkordant zum HAS- BLED- Score gibt es noch den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc Score zur Abschätzung des embolischen Risikos unter Vorhofflimmern. (91) Es werden aus diesen Quellen folgende Variablen entnommen:

- **ASA- Score:** Der Score der American Society of Anesthesiologists ist ein Prediktor für kardiovaskuläre Events und wird ordinalskaliert aufgenommen. (92)
- **KHK:** Das Vorliegen einer KHK in den Vordiagnosen wird als nominalskalierte Variable aufgenommen. (89)
- **Z.n. Stentimplantation:** Der Zustand nach Stentimplantation wird nominalskaliert aufgenommen. Auch "Koronare Herzerkrankung (Stent)" genannt, siehe Tabelle 7 und folgende. (89)
- **Myokardinfarkt oder andere arterielle Embolien:** Nominalskaliert bei Beschreibung in den Vordiagnosen (89)
- **Apoplex/ ischämischer Insult:** Nominalskaliert bei Beschreibung in den Vordiagnosen. (89)
- **Raucheranamnese:** Nominalskaliert bei Angabe im Anästhesieprotokoll. (89)

### 2.9.4 Unabhängige Variablen mit Einfluss auf Blutungsrisiko und ischämische Ereignisse

Zwischen den Einflussgrößen auf das Blutungsrisiko und auf das ischämische Risiko gibt es eine große Schnittmenge. Pisters et al. kommen zu dem Schluss, Risikofaktoren für Blutungen und ischämische Ereignisse unterschieden sich kaum. (86) Folgende Variablen können sowohl das Blutungs- als auch das ischämische Risiko erhöhen.

- **Alter > 65 Jahren.** Einordnungen des Alters bezüglich des Blutungsrisikos fallen in der aktuellen Literatur zwar sehr heterogen (50-

79 Jahre) (82) aus. Aber ein steigendes Blutungsrisiko mit dem Alter ist bekannt und durch den HAS- BLED- Score ab einem Alter von > 65 Jahren auch validiert und wird nominalskaliert aufgenommen. (86) Ebenso verhält es sich mit dem Alter zwischen 60 und 80 Jahren als Risikofaktor für ischämische Ereignisse (89, 90) Konkordant zum Blutungsrisiko wird auch in diesem Fall ein Alter > 65 Jahre untersucht.

- **Weibliches Geschlecht:** Der Einfluss des Geschlechts auf das Blutungsrisiko verbleibt kontrovers. Überwiegend wird ein weibliches Geschlecht als Risikofaktor für Blutungen genannt. (37, 93–96) Die Leitlinie zur Prophylaxe der VTE und eine einzelne Studie geben als Risikofaktor aber das männliche Geschlecht an. (69, 84) Für das embolische Risiko ist ein weibliches Geschlecht im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc-Score validiert. (91) Der Riskofaktor wird aufgenommen.
- **Risikooperationen** fließen als nominalskalierte Variable ein und sind in der Leitlinie zur Prävention der venösen Thromboembolie des American College of Chest Physicians als folgende Operationen hervorgehoben: Magenkarzinom- Chirurgie, Pankreatikoduodenektomie, Leberteilresektionen, gemischte abdominelle Chirurgie. (84) Darüber hinaus scheint es Hinweise dafür zu geben, dass eine antiaggregative Therapie besonders im Rahmen von Blutungen bei kolorektaler Chirurgie relevant wird. (56) Intraperitoneale Operationen erhöhen darüber hinaus das kardiovaskuläre Risiko. (89)
- **Dringlichkeit** der Operation: Aus der Kardiochirurgie ist bekannt, dass Notfalloperationen ein größeres Risiko für Blutungen aufweisen. (83) Ebenso ist eine dringliche oder Notfalloperation verantwortlich für ein erhöhtes Ischämierisiko. (16) Daher wird in der Dringlichkeit zwischen Notfall- und elektiver Operation unterschieden.
- **Herzinsuffizienz:** Eine Herzinsuffizienz ist beidermaßen als Risikofaktor für Blutungen und Embolien beschrieben und wird nominalskaliert aufgenommen, wenn vorher eine schwere Herzinsuffizienz entsprechend NYHA- Klassifikation III und IV in den Vordiagnosen beschrieben worden ist. (89, 96)
- **Nierenfunktionsstörungen** werden entsprechend der gängigen Literatur zu Blutungsrisiko als Niereninsuffizienz ab einer GFR ≤ 50 ml/min nominalskaliert aufgenommen. (81) Eine schwere Niereninsuffizienz ist ebenso ein Risikofaktor für ein adverses kardiovaskuläres Ereignis. (89, 90)
- **Diabetes mellitus:** Auch diese Erkrankung wird als Prediktor für beide Risiken genannt. (81, 89). Da Blutzuckerwerte nicht immer regelmäßig

erfasst worden sind, wird die Erkrankung nominalskaliert erfasst, wenn sie in den Vordiagnosen beschrieben worden ist.

- **Hypertonie:** Die Angaben, ab welchem Hypertoniegrad, eine Blutung wahrscheinlicher wird ( $RR_{sys} > 160 \text{ mmHg} - 180 \text{ mmHg}$ ) sind in der Literatur sehr heterogen. (86) Für thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern ist die Hypertonie alleine ein schwacher, in Kombination mit anderen, z.B. mit dem Geschlecht, aber validierter Prediktor. (91) Eine Hypertonie wird nominalskaliert aufgenommen, wenn sie in den Vordiagnosen des Patienten beschrieben worden ist. Eine weitere Einordnung ist aufgrund der Datenqualität nicht sinnvoll.
- **pAVK:** Perioperativ ist eine periphere arterielle Verschlusskrankung ein Risikofaktor für ischämische Ereignisse insbesondere nach Intervention/ Amputation als auch für Blutungen. (89, 90, 96) Die Erkrankung wird in zwei nominalskalierten Variablen aufgenommen. Einerseits, wenn eine pAVK/cAVK, andererseits, wenn eine Mehretagen-AVK (pAVK  $\pm$  cAVK  $\pm$  KHK) beschrieben wird.
- **Anämie:** Eine Anämie ist Prediktor für Blutungsereignisse und wird nominalskaliert erfasst, wenn der Hämoglobinwert bei Männern  $< 13 \text{ g/dl}$  und bei Frauen  $< 12 \text{ g/dl}$  liegt. (97), (81) Ebenso ist eine Anämie insbesondere bei kolorektaler Chirurgie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben worden. (45, 89)

### 2.9.5 Unabhängige Variablen ohne spezifischen Einfluss auf Blutungs- oder Ischämierisiko

Weitere Variablen zur Klassifikation des Operationsrisikos werden vergleichbaren Studien entnommen. (58) Darunter Folgende:

- **Operationsklassifikation:** Ferner wird ebenfalls nominalskaliert zwischen *Minor-* und *Major-* Operationen unterschieden. Eine *Major-* Prozedur ist definiert als Operation mit Eröffnung der Bauchhöhle oder des Thorax mit Veränderung der Anatomie oder Entfernung von Organen. *Minor-* Prozeduren zeichnen sich durch Operationen am Weichteilgewebe wie offene Inguinalherniotomien oder oberflächliche Lymphknotendissektionen aus. (58)
- **Vorhofflimmern** Es gibt ausschließlich eine Studie, die Vorhofflimmern als Blutungsrisikofaktor diskutiert. (85) Allerdings wird von Beyth et al. der Risikofaktor Vorhofflimmern zugunsten von Diabetes mellitus im Outpatient Bleeding Risk Index für Patienten unter Warfarin verlassen, da er in der Ableitungs- Kohorte schon nicht mehr das Signifikanzkriterium erreicht. (98) In den Studien zum kardiovaskulären Risiko während Operationen ist Vorhofflimmern meist nicht als Risikofaktor, sondern als Endpunkt definiert. (89) Daher wird die Variable

nominalskaliert, falls in der Patientengeschichte vorbeschrieben, für die Komorbidität mit aufgenommen.

## 2.10 Abhängige Variablen

### 2.10.1 Schwierigkeiten bei der Definition von abhängigen Variablen

Eine Übersicht über die in dieser Studie verwendeten abhängigen Variablen zeigt Abbildung 4. Die Zahl der angenommenen Risikofaktoren für eine Blutung sowie die Inzidenz von Blutungen kann abhängig vom zugrunde liegenden Definitionsschema für Blutungen sein. (95, 99) Zur Beurteilung des perioperativen Blutungsrisikos verwenden chirurgische Studien sehr unterschiedliche Definitionen für eine Blutung, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse deutlich erschwert. (15, 19, 55). Diese heterogenen Zielgrößen für Blutungsereignisse lassen sich in folgende Kategorien sortieren: Rein klinische Zielgrößen (z.B. Hämatome), rein numerische Zielgrößen (z.B. Anzahl von Transfusionen, Hämoglobinverlust) oder daraus zusammengesetzte Definitionen (TIMI/ GUSTO/ BARC/ ISTH) (100, 101)

- Rein klinische Zielgrößen umfassen beispielsweise sichtbare Blutungen im Operationssitus, äußerlich sichtbare Hämatombildung und blutungsbedingte Reoperationen. (102) Schäfer et al. beschreiben in ihrer Studie Blutungen als Hämatombildung in der Peritonealhöhle, dem Retroperitoneum oder äußerlich in der Bauchwand. (99) Für die Metaanalyse von Siller- Matula sind Reoperationen und Hämatombildungen das ausschlaggebende Kriterium, um Blutungsrisiken einzuschätzen. (55)
- Rein numerische Zielgrößen umfassen die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate oder die perioperative Änderung des Hämatokritwertes. (85) Aufgrund der Vergleichbarkeit ist für die Metaanalyse von Childers et al. nur der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten die entscheidende Zielgröße und klinische Parameter werden aufgrund der heterogenen Definitionen zur Einschätzung des Blutungsrisikos nicht berücksichtigt. (102)

Bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Endpunkte können wiederum solitäre und kombinierte Endpunkte wie MACCE oder MACE, die Studien zu Koronarinterventionen entlehnt sind, unterschieden werden. (103) Zu den solitären Ereignissen, die Grundlage der genannten kombinierten Endpunkte sind, zählen vereinfacht:

- **Todesereignis** (103)
- **Myokardinfarkt** beispielsweise definiert nach der aktuellen universellen Definition eines Myokardinfarktes. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gilt die dritte universelle Definition eines Myokardinfarktes. (104) Nach dieser

Definition liegt ein Myokardinfarkt vor, wenn ein relevanter Anstieg oder Abfall eines herzspezifischen Biomarkers (z.B. Troponin) zu verzeichnen ist und mindestens ein weiteres Merkmal für einen Herzinfarkt vorliegt. (104) Zu diesen Merkmalen gehören die Stenokardie, EKG-Veränderungen wie die ST-Streckenhebung, die Ausprägung von Q-Wellen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock. (104) Außerdem die Identifikation eines Thrombus durch Herzkatheter oder Autopsie sowie die Darstellung von Herzmuskelverlust oder Wandbewegungsstörung in der Bildgebung. (104)

- **Revaskularisation** z.B. CABG oder perkutane PCI. (103)
- **Hirninfarkt** beispielsweise definiert nach ARC- Definition als akuter zerebraler, spinaler oder retinaler Funktionsverlust verursacht durch einen Infarkt im Bereich des zentralen Nervensystems. (105)

### 2.10.2 Definition abhängiger Variablen für Blutungen

Aufgrund der erwähnten Diskussion um die Vergleichbarkeit von Studien zur antiaggregativen Therapie werden sowohl klinische, numerische als auch soweit möglich zusammengesetzte Blutungsdefinitionen den Zielgrößen zugrunde gelegt. Folgende Definitionen von Blutungen werden aufgenommen:

- **Reoperationen**, dessen inbegriffen Reoperationen aufgrund von Blutungen, sofern in den Operationsprotokollen vermerkt, als nominalskalierte Variable.

Als numerische Größen für eine Blutung werden zählbare, standardisierte Blutprodukte als verhältnisskalierte Variablen aufgenommen:

- **Zahl der transfundierten EK** intraoperativ und postoperativ bis zum einschließlich 30. Behandlungstag sowie postoperativ insgesamt bis zum Ende des stationären Aufenthaltes.

Um weitere mit anderen Studien vergleichbare Größen zu bilden, werden **Transfusionsraten (Transfusion ja/nein)** als nominalskalierte Variablen aus den vorhergenannten Variablen abgeleitet.

### 2.10.3 Definition abhängiger Variablen für ischämische Ereignisse

Folgende nominalskalierte Variablen werden zur solitären oder kombinierten Definition ischämischer Ereignisse aufgenommen:

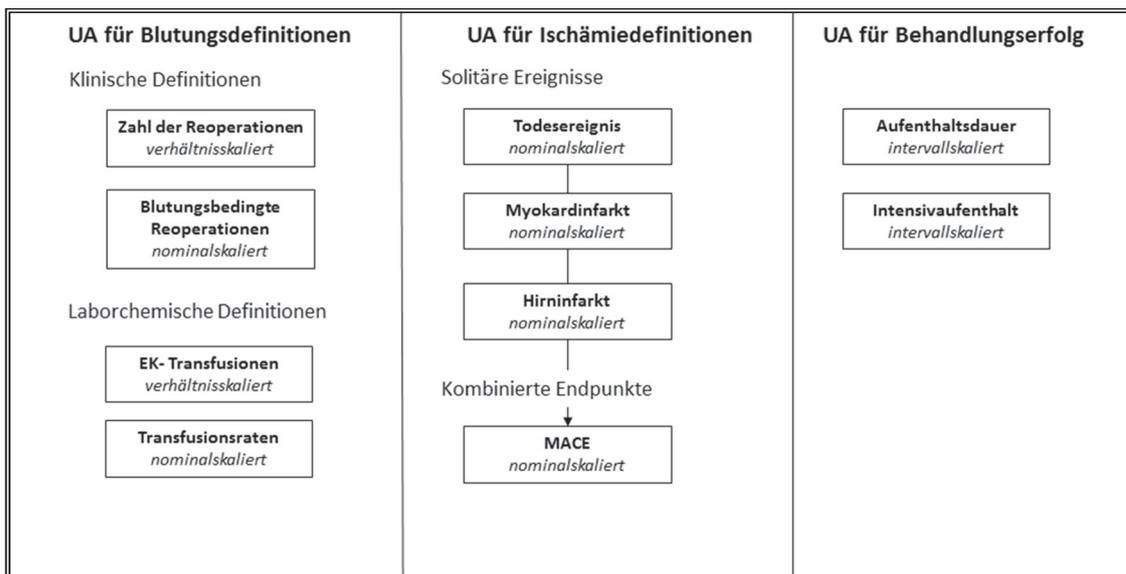
- **Todesereignis**, wenn ein Patient peri- oder postoperativ verstirbt und Reanimationsmaßnahmen erfolglos bleiben.
- **Myokardinfarkt**, sofern in der Verlaufsdokumentation der digitalen Patientenakte beschrieben. Welche Definition genau, diesem Ereignis durch den behandelnden Arzt zugrunde liegt, kann retrospektiv nicht rekonstruiert werden.

- **Hirnfarkt**, sofern in der Verlaufsdokumentation der digitalen Patientenakte beschrieben. Auch hier kann retrospektiv nicht rekonstruiert werden, welche Definition genau vorausgesetzt wird.
- **MACE** als kombinierter Endpunkt der beschriebenen drei solitären ischämischen Ereignisse.

#### 2.10.4 Definition weiterer abhängiger Variablen für den Behandlungserfolg

Daneben werden weitere Variablen mit aufgenommen, die in vergleichbaren Studien mitgetestet werden. Von diesen Variablen werden aufgenommen:

- **Dauer des stationären Aufenthaltes:** In einer vergleichbaren Studie von Chu et al. verbleiben Patienten unter fortgeführter antiaggregativer Therapie mit Clopidogrel länger stationär, wobei dieser längere stationäre Aufenthalt nicht auf Transfusionen zurückgeführt werden kann. (68) Die Dauer des Aufenthaltes wird intervallskaliert aufgenommen.
- **Überwachungsaufenthalte** werden ebenfalls in vergleichbaren Studien untersucht und nominalskaliert aufgenommen, wenn Patienten einen Intensiv- oder Intermediate- Care- Aufenthalt benötigen. (56, 77)



**Abb. 4:** Zielgrößen mit statistischem Skalenniveau

#### 2.11 Definition von Hypothesen

Folgende Hypothesen sollen in der Studie geprüft werden:

- Primärer Endpunkt "Transfusionsrisiko und -Zahl": Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ASS/ Clopidogrel/ ASS + Clopidogrel/abgesetzt) bezogen auf die Transfusionschance und die Transfusionszahl (H0)

- B) Sekundärer Endpunkt "Ischämische Ereignisse": Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ASS/ Clopidogrel/ ASS + Clopidogrel/abgesetzt) bezogen auf ischämische Ereignisse (H0)
- C) Sekundärer Endpunkt "Todesfälle": Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ASS/ Clopidogrel/ ASS + Clopidogrel/abgesetzt) bezogen auf ischämische Ereignisse/Todesfälle (H0)
- D) Tertiärer Endpunkt "Stationäre Aufenthaltsdauer": Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ASS/ Clopidogrel/ ASS + Clopidogrel/abgesetzt) bezogen auf die stationäre Aufenthaltsdauer (H0)
- E) Tertiärer Endpunkt "Intensivaufenthalt": Es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ASS/ Clopidogrel/ ASS + Clopidogrel/abgesetzt) bezogen auf den Intensivaufenthalt (H0)

## **2.12 Statistik**

### **2.12.1 Deskriptive Statistik**

Die deskriptive Beschreibung von kategorialen Variablen erfolgt durch Benennung von Häufigkeiten und Prozentwerten. Stetige Variablen werden durch Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. durch Median mit Interquartilsabständen beschrieben.

### **2.12.2 Univariate Verfahren bei ordinal-, intervall- und verhältnisskalierten Variablen**

In den folgenden Untersuchungen werden die Voraussetzungen für parametrische Verfahren überprüft: Die Varianzhomogenität wird durch den Levene's- Test überprüft, die Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov- Test. Vorausgreifend auf den Ergebnisteil sei an dieser Stelle angemerkt, dass das Kollektiv die Voraussetzungen für parametrische Verfahren nicht erfüllen wird. Bei den zu erwartenden, nicht- normalverteilten intervall- und verhältnisskalierten abhängigen Variablen sollen nicht-parametrische Verfahren bevorzugt werden. Bei zwei zu vergleichenden unabhängigen Gruppen soll anstelle des parametrischen t- Tests der U- Test von Mann- Whitney durchgeführt werden. Bei mehr als zwei zu vergleichenden unabhängigen Gruppen soll anstelle einer Varianzanalyse der H- Test von Kruskal und Wallis erhoben werden. Post hoc werden dann Dunn- Bonferroni- Tests durchgeführt. Ordinalskalierte Variablen werden grundsätzlich mit den angegebenen nicht- parametrischen Verfahren überprüft (U- Test/ H- Test).

### **2.12.3 Univariate Verfahren bei nominalskalierten Variablen**

Bei nominalskalierten abhängigen Variablen wird bei einem Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen der Vierfelder-  $\chi^2$ - Test durchgeführt. Bei mehr als zwei Gruppen wird ein kxm- Felder-  $\chi^2$ - Test erhoben. Als Voraussetzungen für

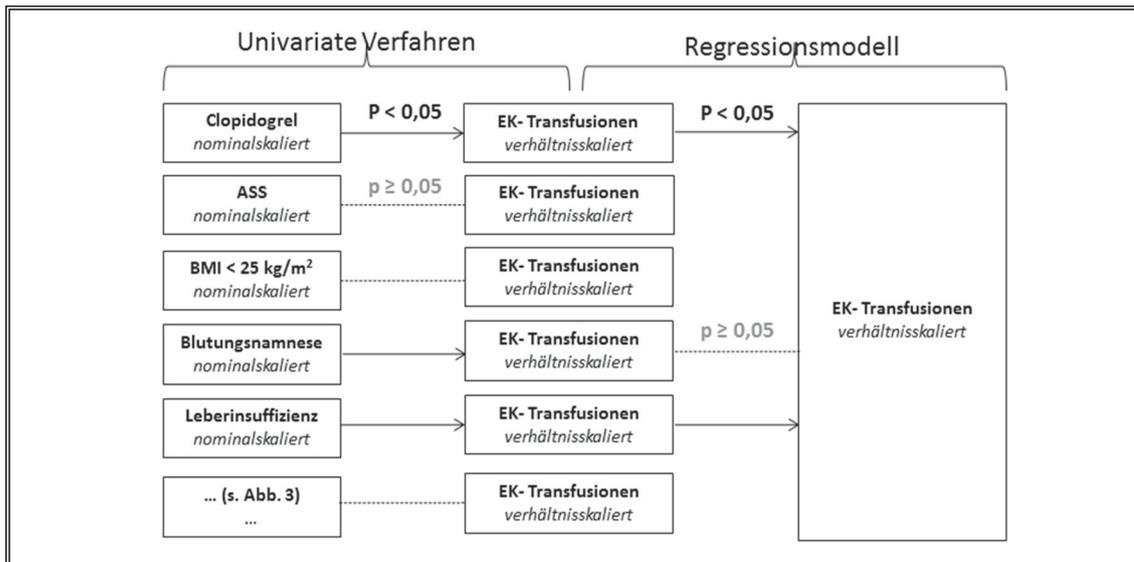
einen  $\chi^2$ - Test gelten, dass Zelhäufigkeiten kleiner Fünf in weniger als einem Fünftel der Zellen erwartet werden und in keiner Zelle eine Häufigkeit kleiner Eins erwartet wird. Bei Verletzung der Voraussetzungen des  $\chi^2$ - Tests wird alternativ ein Fisher- Yates- Test für die Vierfeldertafeln oder alternativ bei kxm- Feldertafeln ein Fisher- Freeman- Halton- Test durchgeführt. In diesem Fall wird im Verlaufstext nicht erneut auf die Begründung im Sinne einer Verletzung der Voraussetzung eingegangen. Bei Mehrgruppenvergleichen mit kxm- Feldern werden außerdem Spaltenverhältnisse mittels wiederholter z- Tests auf signifikante Unterschiede geprüft. Sofern die beschriebenen Zielvariablen untersucht werden, erfolgt die Beschreibung der Ergebnisse des Vierfelder-  $\chi^2$ - Test mit Hilfe von Odds Ratios.

#### **2.12.4 Multivariate Verfahren für intervall- und verhältnisskalierte Variablen**

Wie Abbildung 5 zeigt, werden unabhängige Variablen, für die in den univariaten Verfahren ein signifikanter Einfluss auf intervall- und verhältnisskalierte abhängige Variablen nachgewiesen werden kann, außerdem in ein lineares Regressionsmodell aufgenommen. Insbesondere die Stärke des Einflusses der jeweiligen Variablen auf die Transfusionszahlen von EK soll hiermit in Abgrenzung voneinander bestimmt werden. Hierzu werden kategoriale Variablen als Dummy- Variablen kodiert. Korrelationen werden anhand von Cramers V beschrieben. Die Unabhängigkeit der Regressions-Residuen wird näherungsweise mit dem Durbin- Watson- Test beschrieben. Die Normalverteilung der Regressionsresiduen wird mit einem Kolmogorov- Smirnov- Test geprüft. Abhängig von der Normalverteilung wird die Homoskedastizität entweder im Falle der Normalverteilung mit dem Breusch- Pagan- Test oder im Falle einer abweichenden Verteilung mit dem White- Test getestet. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt mit Hilfe der Regressionskoeffizienten bzw. der adjustierten Odds Ratio.

#### **2.12.5 Festlegung des Signifikanzniveaus**

Als Signifikanzniveau wird für jedes univariate Verfahren ein Wert von  $p < 0,05$  angenommen. Als multivariates Verfahren wird eine lineare Regressionsanalyse ausgewählt. Hierbei werden Variablen in das Regressionsmodell mit aufgenommen, welche ebenfalls zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  getestet werden.



**Abb. 5:** Logistische Regressionsmodell für die Zielgröße "EK- Transfusionen"

### 2.12.6 Umgang mit Ausreißern und fehlenden Werten

Vorausgreifend auf den Ergebnisteil sei genannt, dass innerhalb der untersuchten Kohorten zwischen den Gruppen teils erhebliche Unterschiede in der Verteilung von Extremwerten vorliegen und die Kohorten nicht symmetrisch sind. Um die nicht-parametrische Verteilung zu berücksichtigen, werden in den folgenden Untersuchungen besonders abweichende Extremwerte nach dem Tukey- Kriterium ausgeschlossen, die mehr als drei Interquartilsabstände über dem dritten Quartil ( $X > Q3 + 3 \times IQA$ ) der jeweilig untersuchten Gruppe liegen. Einschränkend muss nach Tukey bei deutlich rechtsschiefer Verteilung aus Symmetriegründen davon ausgegangen werden, dass innerhalb der gewählten Schranken deutlich weniger Werte vorliegen als unter Annahme einer Normalverteilung. Bei der Untersuchung der intraoperativ transfundierten EK kommen beispielsweise in einzelnen Gruppen so häufig Patienten ohne Transfusionen vor, dass der IQA neben dem Median Null beträgt. In solchen Fällen, in denen eine konventionelle Ausreißerdiagnostik per Tukey- Kriterium nicht erfolgen kann oder von einem erheblichen Verlust der Rohwerte in der Kohorte insgesamt auszugehen ist, werden bevorzugt Verfahren verwendet, die weniger anfällig für Ausreißer sind und ersatzweise Extremwerte unter Berücksichtigung des Satzes von Tschebyscheff identifiziert ( $X > M + 4 \times SD$ ). Fehlende Werte werden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt.

### 2.12.7 Überlegungen zur optimalen Stichprobengröße

Wie in der Einleitung erwähnt überprüfen thematisch vergleichbare Studien sehr heterogen definierte Zielgrößen und verwenden davon abhängig sehr unterschiedliche statistische Verfahren. Deshalb lassen sich nur sehr eingeschränkt optimale Stichprobengrößen ermitteln. Für wenige besondere Situationen können Annahmen zum optimalen Stichprobenumfang getroffen

werden. Diesen Annahmen wird eine  $\alpha$ - Fehler- Wahrscheinlichkeit von 0,05 und eine Power ( $\beta$ -1- Fehler- Wahrscheinlichkeit) von 0,8 zugrunde gelegt.

### **2.12.8 Optimale Stichprobengrößen**

Ozao und Chernoguz et al. vergleichen Patienten, die Clopidogrel über die Operation fortführen, mit denjenigen, die Clopidogrel vor einer Operation abgesetzt haben. (56, 77) Beide Studien zeichnen sich durch eine geringe Stichprobengröße aus. Ozao et al. schließen 51 Patienten, Chernoguz et al. 104 Patienten ein. (56, 77) Ozao und Chernoguz ermitteln signifikant mehr Hämatokritabfälle mit Transfusionsnotwendigkeit (*Blood Loss Requiring Transfusion*) in der Gruppe der fortgeführten Clopidogreltherapie. (56, 77). Es wird jeweils ein  $\chi^2$ - Test bzw. bei sehr kleinen Stichproben Fisher's exakter Test durchgeführt. (56, 77). Beide Studien haben eine geringe statistische Power. Zu o.g. Voraussetzung wird mit der Software G\*Power für die Kohorte von Ozao-Choy et al. eine optimale Stichprobengröße von 268 Patienten und für Chernoguz et al. von 140 Patienten berechnet. Yamamoto et al. vergleichen Patienten unter fortgeführter dualer antiaggregativer Therapie (*dual antiplatelet therapy, DAPT*) mit denjenigen, die perioperativ nur ASS erhalten (*Single antiplatelet therapy, SAPT*). (106) Auch diese Studie zeigt signifikant mehr Blutungsereignisse (*Overall Bleeding*) in der Gruppe, in der Clopidogrel fortgeführt wird. (106) Es wird mittels Fisher's- exaktem Test auf Signifikanz geprüft. (106) Auch diese Studie erreicht mit 151 Patienten die optimale Stichprobengröße nicht, da nach entsprechender Berechnung 298 Patienten eingeschlossen werden müssen, um eine Power von 0,8 zu erreichen. Chernoguz et al, vergleichen anhand der genannten Gruppen außerdem die Mortalität. (56) In der Gruppe der fortgeführten Clopidogreltherapie ergibt sich eine höhere Mortalität. (56) Für einen Vergleich zwischen den von Chernoguz et al. verwendeten Gruppen ergibt sich eine optimale Verteilung in einer Kohorte von ca. 500 Patienten. Die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse ist in allen drei genannten Studien sehr gering, sodass die Ermittlung einer optimalen Stichprobengröße bezüglich der Ischämiedefinitionen nicht sinnvoll ist. (56, 77, 106). Zusammengefasst liegt die optimale Stichprobengröße unter der Voraussetzung der gleichmäßigen Verteilung auf zwei Gruppen zwischen 80 und 149 Patienten in jeder Gruppe für Blutungsereignisse und bei ca. 250 Patienten für die Mortalität. Da in dieser Studie einerseits unterschiedliche Blutungs- und Ischämiedefinitionen unter Einsatz verschiedener Verfahren getestet werden und andererseits Mehrgruppenvergleiche in den genannten vergleichbaren Studien nicht durchgeführt werden, besitzt diese Untersuchung Pilotstudiencharakter. Anhand der berechneten Stichproben kann davon ausgegangen werden, dass aber auch die vorliegende Studie zumindest für die Chi- Quadrat- Tests von geringer statistischer Power ist.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Folgende Tabellen (Tabelle 4- 9) stellen die Charakteristika der Ursprungkohorte und der jeweils daraus ermittelten Kohorten dar, die den jeweiligen Tests zugrunde gelegt werden.

##### 3.1.1 Charakteristika abhängig von der Medikation präoperativ (Ursprungkohorte)

Charakteristika	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<b>N</b>	<b>510</b>	<b>35</b>	<b>79</b>	<b>624</b>	$\emptyset$
Operation, N	787	58	179	1024	$\emptyset$
Alter, M $\pm$ SD	68 $\pm$ 12	71 $\pm$ 10	69 $\pm$ 12	69 $\pm$ 12	0,467
Männliches Geschlecht, N (%)	351 (69%)	23 (66%)	57 (72%)	431 (69%)	0,759
Body Mass Index, M $\pm$ SD	26 $\pm$ 6	26 $\pm$ 4	26 $\pm$ 6	26 $\pm$ 6	0,981

**Tabelle 4.: Allgemeine und demographische Patientencharakteristika in der Ursprungkohorte** (Aspirin = ASS, siehe auch folgende Tabellen.)

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, zeigen sich die Gruppen mit einer Anzahl von 510 mit ASS, 35 mit Clopidogrel und 79 mit dual antiaggregativ prämedizierten Patienten unterschiedlich groß. Für die verhältnisskalierten Variablen Alter und BMI ergibt ein Kolmogorov- Smirnov- Test keine Normalverteilung,  $p < 0,001$ . Entsprechende Levene's- Tests für Alter ( $F(2,621) = 0,727$ ,  $p = 0,484$ ) und BMI ( $F(2,609) = 1,142$ ,  $p = 0,320$ ) ergeben eine Varianzhomogenität. Damit sind zwei wichtige Voraussetzungen (einheitliche Gruppengröße, Normalverteilung) für die Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA nicht erfüllt, sodass ein nicht-parametrischer H- Test nach Kruskal- Wallis durchgeführt wird. Dieser ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für Alter ( $X^2(2, N = 624) = 1,522$ ,  $p = 0,467$ ) und für den BMI ( $X^2(2, N = 612) = 0,38$ ,  $p = 0,981$ ). Somit können beide Merkmale als gleichmäßig verteilt über die Gruppen angenommen werden.

Nach entsprechender Prüfung der Voraussetzungen ergeben Chi- Quadrat- Tests signifikante Unterschiede in der Verteilung folgender Vorerkrankungen: KHK ( $X^2(2, N = 622) = 43,79$ ,  $p < 0,001$ ), Leberzirrhose (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N = 621) = 13,124$ ,  $p < 0,001$ ), Niereninsuffizienz ( $X^2(2, N = 624) = 23,739$ ,  $p < 0,001$ ), Herzinsuffizienz ( $X^2(2, N = 615) = 29,143$ ,  $p < 0,001$ ), Mehretagen- AVK ( $X^2(df, N = 620) = 20,389$ ,  $p < 0,001$ ) sowie Herzinfarkt und andere arterielle Embolien ( $X^2(2, N = 618) = 40,253$ ,  $p < 0,001$ ). Multiple, zweiseitige Spaltenverhältnis- bzw. z- Tests mit Bonferroni- Korrektur ( $p^* = p \cdot 3$ ) zeigen post hoc, dass die dual antiaggregierten Patienten signifikant häufiger als ASS- Patienten ( $Z_{ASS/DAPT} = 6,487$ ,  $p^* < 0,001$ ) und Patienten unter Clopidogrel- Monotherapie ( $Z_{CLOP/DAPT} = 5,535$ ,  $p^* < 0,001$ ) an einer koronaren

Herzerkrankung leiden. Konkordant hierzu gilt dies auch für Herzinfarkte und andere arterielle Embolien ( $z_{ASS/DAPT} = 6,346$ ,  $p^* < 0,001$  und  $z_{CLOP/DAPT} = 2,998$ ,  $p^* = 0,008$ ). Patienten mit einer Clopidogrel- Monotherapie leiden häufiger an einer Leberzirrhose als ASS- ( $z = 4,382$ ,  $p^* < 0,001$ ) und dual antiaggregierte Patienten ( $z = 3,260$ ,  $p^* = 0,003$ ). Von einer Niereninsuffizienz sind ausschließlich ASS- Patienten geringer betroffen ( $z_{ASS/DUAL} = 4,486$ ,  $p^* < 0,001$  und  $z_{ASS/CLOP} = 2,548$ ,  $p^* = 0,033$ ). Bei der Herzinsuffizienz ( $z_{ASS/DAPT} = 5,401$ ,  $p^* < 0,001$ ) und Mehretagen-Verschlusserkrankung ( $z_{ASS/DAPT} = 4,477$ ,  $p^* < 0,001$ ) unterschieden sich in der Verteilung nur dual antiaggregierte Patienten und ASS- Patienten signifikant voneinander. Bei vorerkrankten Patienten mit arterieller Hypertonie ( $X^2(df, N = 623) = 1,199$ ,  $p = 0,549$ ), Diabetes mellitus ( $X^2(df, N = 624) = 3,6$ ,  $p = 0,165$ ), Hypercholesterinämie ( $X^2(df, N = 620) = 5,125$ ,  $p = 0,077$ ), Raucheranamnese ( $X^2(df, N = 624) = 0,216$ ,  $p = 0,898$ ), Vorhofflimmern ( $X^2(df, N = 622) = 5,827$ ,  $p = 0,054$ ) und Apoplex ( $X^2(df, N = 620) = 0,753$ ,  $p = 0,686$ ) zeigen sich keine signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen in den Chi- Quadrat- Tests. Eine Übersicht über die genannten Ergebnisse gibt die auf der nächsten Seite folgende Tabelle 5.

Komorbidität, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Hypertonie</i>	392 (77%)	28 (80%)	65 (82%)	485 (78%)	<i>0,549</i>
<i>Koronare Herzerkrankung</i>	281 (55%)	17 (49%)	74 (94%) <sub>AB(&lt; 0,001)</sub>	372 (60%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Diabetes mellitus</i>	142 (28%)	15 (43%)	23 (29%)	180 (29%)	<i>0,165</i>
<i>Leberzirrhose</i>	14 (3%)	6 (17%) <sub>A(&lt;0,001)C(0,03)</sub>	1 (1%)	21 (3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Niereninsuffizienz</i>	98 (19%)	13 (37%) <sub>A(0,033)</sub>	33 (42%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	144 (23%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Hypercholesterinämie</i>	178 (35%)	8 (23%)	35 (44%)	221 (36%)	<i>0,077</i>
<i>Raucher</i>	113 (22%)	7 (20%)	16 (20%)	136 (22%)	<i>0,898</i>
<i>Vorhofflimmern</i>	82 (16%)	10 (29%)	19 (24%)	111 (18%)	<i>0,054</i>
<i>Herzinsuffizienz</i>	87 (17%)	8 (23%)	34 (44%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	129 (21%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Mehretagenverschlusserkrankung</i>	102 (20%)	10 (29%)	34 (43%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	146 (24%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Ischämischer Insult</i>	72 (14%)	6 (17%)	9 (11%)	87 (14%)	<i>0,686</i>
<i>Herzinfarkt/ andere art. Embolie</i>	143 (28%)	12 (34%)	51 (65%) <sub>A(&lt;0,001)B(0,008)</sub>	206 (33%)	<b>&lt; 0,001</b>

**Tabelle 5: Vorerkrankungen in der Ursprungskohorte** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert. Aspirin = ASS, auch folgende Tab.)

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Verteilung des ASA- Scores über die Gruppen. Die Gruppen unterscheiden sich signifikant bei besonders hohen ( $X^2_{ASA \geq 4}(2, N = 620) = 24,498$ ,  $p < 0,001$ ) und niedrigen Scores ( $X^2_{ASA \leq 2}(2, N = 620) = 27,343$ ,  $p < 0,001$ ) voneinander. Bei einem mittleren ASA- Score von 3 unterscheiden sich die Gruppen nicht ( $X^2_{ASA=3}(2, N = 620) = 2,262$ ,  $p = 0,323$ ). Ausschließlich im Vergleich zur ASS- Gruppe befinden sich post hoc besonders schwer erkrankte Patienten (ASA $\geq$ 4) unter den dual antiaggregierten ( $z_{ASS/DAPT} = 4,908$ ,  $p^* < 0,001$ ) und umgekehrt im Vergleich zur Gruppe der dual

antiaggregierten Patienten besonders viele Patienten mit ASS- Monotherapie in einer Kategorie mit geringem ASA- Score ( $z_{ASS/DAPT} = 4,922, p^* < 0,001$ )

ASA- Score, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
≤ 2	154 (30%) <sub>C(&lt;0,001)</sub>	5 (14%)	3 (4%)	162 (26%)	< 0,001
3	307 (61%)	24 (69%)	53 (68%)	384 (62%)	0,323
≥ 4	46 (9%)	6 (17%)	22 (28%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	74 (12%)	< 0,001

**Tabelle 6: Verteilung der ASA- Scores in der Ursprungskohorte** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Bezüglich der Indikationen für eine antiaggregative Therapie unterschieden sich die Gruppen wie in Tabelle 7 ersichtlich in jeder Kategorie signifikant unter Ausnahme der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankung ( $X^2(2, N = 624) = 2,649, p = 0,266$ ). Höchstsignifikant ist der Unterschied für die Stentversorgung ( $X^2(2, N = 624) = 94,086, p < 0,001$ ), wobei dieser in der deutlichen höheren Verteilung auf die dual antiaggregierten Patienten begründet liegt ( $z_{ASS/DAPT} = 9,513, p^* < 0,001$  und  $z_{CLOP/DAPT} = 6,044, p^* < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied in der konservativen Behandlung der KHK ( $X^2(2, N = 624) = 8,337, p = 0,015$ ) wird durch den Kontrast zwischen den ASS- und den dual antiaggregierten Patienten erreicht ( $z_{ASS/DAPT} = 2,870, p^* = 0,012$ ). Da kein Patient eine duale Antiaggregation bei Apoplex erhält, wird in diesem Fall (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 16,668,  $p < 0,001$ ) auf anschließende z- Tests verzichtet. Andere Indikationen sind fast ausschließlich in den Gruppen mit Monotherapien zu finden ( $X^2(2, N = 624) = 18,875, p < 0,001$  und  $z_{ASS/DAPT} = 4,347, p < 0,001$  und  $z_{CLOP/DAPT} = 3,612, p = 0,001$ ).

Indikation, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Koronare Herzerkrankung (Stent)	131 (27%)	7 (20%)	63 (80%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	201 (34%)	< 0,001
Koronare Herzerkrankung (kons.)	142 (29%) <sub>C(0,012)</sub>	10 (29%)	10 (13%)	162 (27%)	0,015
Ischämischer Insult/ cAVK	61 (13%)	6 (17%)	0 (0%)	67 (11%)	< 0,001
pAVK	36 (8%)	5 (14%)	5 (6%)	46 (8%)	0,266
Andere	112 (23%) <sub>C(&lt;0,001)</sub>	7 (20%) <sub>C(0,001)</sub>	1 (1%)	120 (20%)	< 0,001

**Tabelle 7: Indikationen für eine TAH in der Ursprungskohorte** (Siehe Erklärung Tabelle 6)

Dringlichkeit, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Elektiv	411 (81%)	28 (80%)	62 (78%)	501 (80%)	0,908
Notfall	99 (19%)	7 (20%)	17 (22%)	123 (20%)	0,908
Operationszugang, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Laparoskopisch	65 (13%)	5 (14%)	13 (17%)	83 (13%)	0,593
Offen	395 (77%)	27 (77%)	53 (67%)	475 (76%)	0,131
Andere	50 (10%)	3 (9%)	13 (16%)	66 (11%)	0,193
Operativklassifikation, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Minor	165 (32%)	12 (34%)	32 (41%)	209 (33%)	0,358
Major	345 (68%)	23 (66%)	47 (59%)	415 (67%)	0,358
Operationszeit, M ± SD	199 ± 145	219 ± 147	181 ± 166	198 ± 148	0,088

**Tabelle 8: Operationscharakteristika in der Ursprungskohorte** (Siehe Erklärung Tabelle 6)

Sämtliche Kategorien zur Operationsdringlichkeit, Operationsklassifikation und zum Operationszugang verbleiben gleichmäßig über die Gruppen verteilt (vgl. Tabelle 8). Für elektive bzw. Notfalloperationen ( $X^2(2, N = 624) = 0,194, p = 0,908$ ), offene ( $X^2(2, N = 624) = 4,062, p = 0,131$ ), laparoskopische (Fisher-Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 1,055,  $p = 0,593$ ) und Operationen mit nicht-abdominalem Situs (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 3,192,  $p = 0,593$ ), verbleiben die entsprechenden Chi- Quadrat- Tests jenseits des Signifikanzniveaus. Das Gleiche gilt für das Minor- bzw. Major- Kriterium ( $X^2(2, N = 624) = 4,062, p = 0,358$ ). Bei fehlenden Voraussetzungen für eine ANOVA (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) ergibt ein H - Test nach Kruskal- Wallis keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die Operationszeit ( $X^2(2, N = 619) = 4,855, p = 0,088$ ).

Komedikation, N (%)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Antikoagulation	132 (26%)	15 (43%)	34 (44%) <sub>A(0,003)</sub>	181 (29%)	<b>0,001</b>
SSRI	20 (4%)	1 (3%)	1 (1%)	22 (4%)	0,561

**Tabelle 9: Komedikation in der Ursprungskohorte** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Wie in Tabelle 9 zu sehen verbleibt die Verteilung von SSRI über die Gruppen gleichmäßig (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 1,062,  $p = 0,561$ ). Hingegen ist die Antikoagulation häufiger in der dualen Therapiegruppe ( $X^2(2, N = 621) = 14,131, p = 0,001$ ) zu finden, aber ausschließlich im Vergleich zur ASS- Gruppe ( $z = 3,307, p^* = 0,003$ ).

### 3.1.2 Charakteristika perioperativ - Kohorte A

In der ersten Testkohorte werden die Patienten, je nachdem welche Medikation über die Operation hinweg beibehalten wird, in die Gruppen "abgesetzt", "ASS-Monotherapie" und "Clopidogrel- Mono- oder duale Therapie" unterteilt. Wie auch bei der Ursprungskohorte bleiben die Gruppen unterschiedlich groß.

Charakteristika	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (B)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<b>N</b>	<b>175</b>	<b>368</b>	<b>81</b>	<b>624</b>	$\emptyset$
Operation, N	295	560	169	1024	$\emptyset$
Alter, M± SD	68 ± 11	69 ± 12	70 ± 13	69 ± 12	0,406
Männliches Geschlecht, N (%)	123 (70%)	249 (68%)	59 (73%)	431 (69%)	0,606
Body Mass Index, M ± SD	27 ± 5	26 ± 6	26 ± 5	26 ± 6	0,567

**Tabelle 10: Allgemeine und demographische Charakteristika in Kohorte A**

Für das Alter wird bei Varianzhomogenität über den Gruppen (Levene's- Test mit  $F(2,621) = 0,248, p = 0,780$ ) aber nicht bestehender Normalverteilung (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) ein H- Test nach Kruskal- Wallis durchgeführt, der zeigt, dass das Alter zwischen den Gruppen gleichmäßig verteilt ist ( $F(2,624) = 1,804, p = 0,406$ ). Ein ähnliches Ergebnis ergibt sich bei

Varianzhomogenität (Levenes- Test mit  $F(2,621) = 0,248$ ,  $p = 0,780$ ) und ebenfalls fehlender Normalverteilung (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) für den BMI (H- Test nach Kruskal- Wallis mit  $F(2,612) = 1,135$ ,  $p = 0,567$ ). Das Geschlecht ist unabhängig auf die Gruppen verteilt ( $X^2(2, N = 624) = 1,001$ ,  $p = 0,606$ ). Eine Übersicht über die genannten Charakteristika zeigt Tabelle 10.

Komorbilität, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Hypertonie</i>	129 (74%)	289 (79%)	67 (83%)	485 (78%)	0,221
<i>Koronare Herzerkrankung</i>	86 (49%)	221 (60%)	65 (80%) <sub>A(&lt;0,001) B(0,002)</sub>	372 (60%)	< 0,001
<i>Diabetes mellitus</i>	37 (21%)	116 (32%) <sub>A(0,036)</sub>	27 (33%)	180 (29%)	0,028
<i>Leberzirrhose</i>	5 (3%)	11 (3%)	5 (6%)	21 (3%)	0,343
<i>Niereninsuffizienz</i>	25 (14%)	80 (22%)	39 (48%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	144 (23%)	< 0,001
<i>Hypercholesterinämie</i>	68 (39%)	124 (34%)	29 (36%)	221 (36%)	0,511
<i>Raucher</i>	41 (23%)	79 (21%)	16 (20%)	136 (22%)	0,781
<i>Vorhofflimmern</i>	31 (18%)	59 (16%)	21 (26%)	111 (18%)	0,113
<i>Herzinsuffizienz</i>	30 (17%)	69 (19%)	30 (38%) <sub>AB(0,001)</sub>	129 (21%)	< 0,001
<i>Mehretagenverschlusserkrankung</i>	30 (17%)	85 (23%)	31 (38%) <sub>A(0,001) B(0,016)</sub>	146 (24%)	0,001
<i>Ischämischer Insult</i>	35 (20%) <sub>B(0,019)</sub>	41 (11%)	11 (14%)	87 (14%)	0,024
<i>Herzinfarkt/ andere art. Embolie</i>	42 (24%)	120 (33%)	44 (54%) <sub>A(&lt;0,001) B(0,001)</sub>	206 (33%)	< 0,001

**Tabelle 11: Vorerkrankungen in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Eine Übersicht über die Verteilung der Vorerkrankungen ist in Tabelle 11 zu sehen. Signifikant unterscheiden sich die Gruppen für die KHK ( $X^2(2, N = 622) = 21,905$ ,  $p < 0,001$ ), die Herzinsuffizienz ( $X^2(2, N = 615) = 16,037$ ,  $p < 0,001$ ), die Mehretagen- AVK ( $X^2(2, N = 620) = 13,611$ ,  $p = 0,001$ ), den ischämischen Insult ( $X^2(df, N = 620) = 7,493$ ,  $p = 0,024$ ), den Diabetes mellitus ( $X^2(2, N = 624) = 7,138$ ,  $p = 0,028$ ) und die Niereninsuffizienz ( $X^2(2, N = 624) = 36,672$ ,  $p < 0,001$ ). Post hoc ergeben z- Tests, dass die KHK ( $Z_{ABGS/CLOP} = 4,663$ ,  $p^* < 0,001$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 3,396$ ,  $p^* = 0,002$ ), die Herzinsuffizienz ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,593$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 3,650$ ,  $p^* = 0,001$ ), die Mehretagen- AVK ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,665$ ,  $p^* = 0,001$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 2,781$ ,  $p^* = 0,016$ ) die Niereninsuffizienz ( $Z_{ABGS/CLOP} = 5,819$ , und  $Z_{ASS/CLOP} = 4,875$ ,  $p^* < 0,001$ ) häufiger in der Gruppe der mit Clopidogrel behandelten Patienten im Vergleich zu den Gruppen mit abgesetzter oder ASS- Monotherapie vorkommen. Signifikante Unterschiede für den Diabetes mellitus ( $Z_{ASS/ABGS} = 2,513$ ,  $p^* = 0,036$ ) und den ischämischen Insult ( $Z_{ASS/ABGS} = 2,729$ ,  $p^* = 0,019$ ) ergeben sich zwischen den Gruppen mit abgesetzter und ASS- Monotherapie. Gleichmäßig bleiben die Gruppen in der Verteilung der Vorerkrankungen Leberzirrhose (Fisher- Freeman- Halton- Test (N= 621) = 2,246,  $p = 0,343$ ), Hypercholesterinämie ( $X^2(2, N = 624) = 1,341$ ,  $p = 0,511$ ), Vorhofflimmern ( $X^2(2, N = 622) = 4,353$ ,  $p = 0,113$ ) und der Raucheranamnese ( $X^2(2, N = 624) = 0,495$ ,  $p = 0,781$ ).

ASA- Score, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
≤ 2	55 (32%) <sub>C(&lt;0,001)</sub>	101 (28%) <sub>C(&lt;0,001)</sub>	6 (8%)	162 (26%)	<b>&lt; 0,001</b>
3	102 (59%)	232 (63%)	50 (63%)	384 (62%)	0,751
≥ 4	17 (10%)	33 (9%)	24 (30%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	74 (12%)	<b>&lt; 0,001</b>

**Tabelle 12: Verteilung der ASA- Scores über die Gruppen in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Verteilung von Patienten mit besonders niedrigem ( $X^2(2, N = 620) = 17,499, p < 0,001$ ) bzw. hohem ASA-Score ( $X^2(2, N = 620) = 28,580, p < 0,001$ ) signifikant (vgl. Tabelle 12). Dieser Unterschied wird durch die Gruppe der mit Clopidogrel antiaggregierten Patienten hervorgerufen, in der häufiger Patienten mit hohem ASA- Score ( $Z_{ABGS/CLOP} = 4,071$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 5,092, p^* < 0,001$ ) bzw. besonders wenig Patienten mit geringem ASA- Score ( $Z_{ABGS/CLOP} = 4,178$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 3,813, p^* < 0,001$ ) zu finden sind. Für einen mittleren ASA- Score ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $X^2(2, N = 620) = 1,149, p = 0,563$ ).

Indikation, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
Koronare Herzkrankung (Stent)	38 (22%)	113 (31%)	50 (62%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	201 (32%)	<b>&lt; 0,001</b>
Koronare Herzkrankung (kons.)	45 (26%)	105 (29%) <sub>C(0,033)</sub>	12 (15%)	162 (26%)	<b>0,039</b>
Ischämischer Insult/ cAVK	28 (16%) <sub>C(0,015)</sub>	36 (10%)	3 (4%)	67 (11%)	<b>0,008</b>
pAVK	11 (6%)	26 (7%)	9 (11%)	46(7%)	0,366
Andere	39 (22%) <sub>C(0,025)</sub>	74 (20%) <sub>C(0,045)</sub>	7 (9%)	120 (19%)	<b>0,029</b>

**Tabelle 13: Indikationen für eine TAH in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Bei den Indikationen (vgl. Tabelle 13) zeigen sich zwischen den Gruppen bei einer Behandlung durch Stenting ( $X^2(2, N = 624) = 41,532, p < 0,001$ ), bei der konservativen KHK- Behandlung ( $X^2(2, N = 624) = 6,507, p = 0,039$ ) und beim ischämischen Insult ( $X^2(2, 624) = 9,588, p = 0,008$ ) sowie bei anderen Indikationen ( $X^2(2, N = 624) = 7,081, p = 0,029$ ) signifikante Unterschiede. Dabei liegen post hoc in der Gruppe der mit Clopidogrel behandelten Patienten die Stentindikation ( $Z_{ABGS/CLOP} = 6,269$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 5,256, p^* < 0,001$ ) weit häufiger und andere Indikationen seltener vor ( $Z_{ABGS/CLOP} = 2,644, p^* = 0,025$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 2,43, p = 0,045$ ) als in den anderen Gruppen. Eine Ausnahme ist die konservative KHK- Behandlung. In diesem Fall ergibt sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit ASS- Mono- und der Gruppe mit Clopidogrel- Therapie ( $Z_{ASS/CLOP} = 2,546, p^* = 0,033$ ). Eine weitere Ausnahme ist die Verteilung der Behandlung eines ischämischen Insultes, die sich zwischen den Gruppen mit abgesetzter und Clopidogrel- Therapie signifikant unterscheidet ( $Z_{ABGS/CLOP} = 2,805, p^* = 0,015$ ). Für die Indikation

pAVK ( $X^2(2, N = 624) = 2,012, p = 0,366$ ) verfehlt der Chi- Quadrat- Test das Signifikanzniveau.

Dringlichkeit, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Elektiv</i>	165 (94%) <sub>BC(&lt;0,001)</sub>	275 (75%)	20 (25%)	501 (80%)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Notfall</i>	10 (6%)	93 (25%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	61 (75%) <sub>A(&lt;0,001)</sub>	123 (20%)	<b>&lt; 0,001</b>
Operationszugang, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Laparoskopisch</i>	24 (11%)	48 (13%)	11 (14%)	83 (13%)	0,974
<i>Offen</i>	132 (75%)	285 (77%)	58 (72%)	475 (76%)	0,519
<i>Andere</i>	19 (11%)	35 (10%)	12 (15%)	66 (11%)	0,369
Operationsklassifikation, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Minor</i>	51 (29%)	121 (33%)	37 (46%) <sub>A(0,029)</sub>	209 (33%)	<b>0,031</b>
<i>Major</i>	124 (71%) <sub>C(0,029)</sub>	247 (67%)	44 (54%)	415 (67%)	<b>0,031</b>
Operationszeit, M ± SD, min	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
	227 ± 152 <sub>B(0,003) C(0,002)</sub>	188 ± 143	179 ± 154	198 ± 148	<b>&lt; 0,001</b>

**Table 14: Operationscharakteristika in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Wie Tabelle 14 zeigt, werden Patienten mit abgesetzter Medikation signifikant häufiger elektiv operiert ( $X^2(2, 624) = 30,123, p < 0,001$  und  $Z_{ABGS/CLOP} = 4,39, Z_{ABGS/ASS} = 5,433, p^* < 0,001$ ). Dabei gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wenn Patienten laparoskopisch ( $X^2(2, 624) = 0,053, p = 0,974$ ), offen ( $X^2(2, 624) = 1,31, p = 0,519$ ) oder am nicht- abdominellen Situs ( $X^2(2, 624) = 1,995, p = 0,369$ ) operiert wurden. Schwere Operationen finden sich häufiger in der Gruppe ohne Thrombozytenaggregation im Vergleich zur Gruppe mit fortgeführter Clopidogrel- Medikation ( $X^2(2, 624) = 6,949, p = 0,031$  und  $Z_{ABGS/CLOP} = 2,591, p^* = 0,029$ ). Für die Operationszeit wird bei Varianzhomogenität über den Gruppen (Levenes- Test mit  $F(2,616) = 1.704, p = 0.183$ ) aber nicht bestehender Normalverteilung (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) ein H- Test nach Kruskal- Wallis durchgeführt, der zeigt, dass die Operationszeit zwischen den Gruppen unterschiedlich verteilt ist ( $F(2,619) = 15,351, p < 0,001$ ). Post hoc zeigen Dunn- Bonferroni- Tests, dass Patienten ohne Thrombozytenaggregationshemmung signifikant länger operiert werden als Patienten mit fortgeführter ASS- Mono- ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,411, p^* = 0,002$ ) oder Clopidogrel- Therapie ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,273, p^* = 0,003$ ).

Komedikation, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel ± Aspirin (C)	Summe	P- Wert
<i>Antikoagulation</i>	62 (36%) <sub>B(0,017)</sub>	89 (24%)	30 (38%) <sub>B(0,036)</sub>	181 (29%)	<b>0,004</b>
<i>SSRI</i>	3 (2%)	17 (5%)	2 (2%)	22 (4%)	0,222

**Table 15: Komedikation in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Bei der relevanten Komedikation ergibt sich ein Unterschied für eine zeitgleiche Antikoagulation ( $X^2(2, N = 621) = 10,913, p = 0,004$ ). Patienten mit ASS- Monotherapie werden signifikant seltener antikoaguliert als Patienten ohne

antiaggregative Therapie ( $Z_{ABGS/ASS} = 2,775$ ,  $p^* = 0,017$ ) oder mit fortgesetzter Clopidogrel- Medikation ( $Z_{CLOP/ASS} = 2,516$ ,  $p^* = 0,036$ ). Für eine Komedikation mit SSRI ergibt sich eine unabhängige Verteilung über die Gruppen (Fisher-Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 2,903,  $p = 0,222$ ).

### 3.1.3 Charakteristika perioperativ – Kohorte B

Charakteristika	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (B)	Clopidogrel mono (C)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P- Wert
N	175	368	28	53	624	∅
Operation, N	295	560	37	132	1024	∅
Alter, M± SD	68 ± 11	69 ± 12	70 ± 10	69 ± 14	69 ± 12	0,365
Männliches Geschlecht, N (%)	123 (70%)	249 (68%)	21 (75%)	38 (72%)	431 (69%)	0,778
Body Mass Index, M± SD	27 ± 5	26 ± 6	26 ± 4	26 ± 5	26 ± 6	0,574

**Tabelle 46: Allgemeine und demographische Charakteristika von Kohorte B**

Konkordant zur Ursprungskohorte zeigen sich auch in der Testkohorte B unterschiedlich große Gruppen (vgl. Tabelle 16). Für die nicht normalverteilten Variablen Alter und BMI (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) zeigen H- Tests nach Kruskal- Wallis eine gleichmäßige Alters- ( $F(3,620) = 1,060$ ,  $p = 0,365$ ) und BMI- Verteilung ( $F(3,608) = 0,664$ ,  $p = 0,574$ ) über die Gruppen. Eine gleichmäßige Verteilung ist ebenso für das Geschlecht gegeben ( $(\chi^2(3, N = 624) = 1,094$ ,  $p = 0,778$ ).

Komorbidität, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P- Wert
Hypertonie	129 (74%)	289 (79%)	22 (79%)	45 (85%)	485 (78%)	0,328
KHK	86 (49%)	221 (60%)	14 (50%)	51 (96%) <sub>ABC(&lt;0,001)</sub>	372 (60%)	< 0,001
Diabetes mellitus	37 (21%)	116 (32%)	10 (36%)	17 (32%)	180 (29%)	0,064
Leberzirrhose	5 (3%)	11 (3%)	5 (18%)	0	21 (3%)	0,005
Niereninsuffizienz	25 (14%)	80 (22%)	14 (50%) <sub>A(&lt;0,001)B(0,004)</sub>	25 (47%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	144 (23%)	< 0,001
Hypercholesterinämie	68 (39%)	124 (34%)	8 (29%)	21 (40%)	221 (36%)	0,509
Raucher	41 (23%)	79 (21%)	7 (25%)	9 (17%)	136 (22%)	0,756
Vorhofflimmern	31 (18%)	59 (16%)	9 (32%)	12 (23%)	111 (18%)	0,14
Herzinsuffizienz	30 (17%)	69 (19%)	6 (21%)	24 (47%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	129 (21%)	< 0,001
Mehretagen- AVK	30 (17%)	85 (23%)	9 (32%)	22 (42%) <sub>A(0,001)B(0,027)</sub>	146 (24%)	0,002
Ischämischer Insult	35 (20%) <sub>B(0,038)</sub>	41 (11%)	5 (18%)	6 (11%)	87 (14%)	0,043
Herzinfarkt/ Embolie	42 (24%)	120 (33%)	7 (25%)	37 (70%) <sub>AB(&lt;0,001)C(0,001)</sub>	206 (33%)	< 0,001

**Tabelle 17: Vorerkrankungen in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Wie Tabelle 17 zeigt, unterscheiden sich die Gruppen bei den Vorerkrankungen signifikant bei der KHK ( $\chi^2(3, N = 622) = 38,192$ ,  $p < 0,001$ ), Niereninsuffizienz ( $\chi^2(3, N = 624) = 36,754$ ,  $p < 0,001$ ), Herzinsuffizienz ( $\chi^2(3, N = 615) = 23,2$ ,  $p < 0,001$ ), Herzinfarkten ( $\chi^2(3, N = 618) = 39,476$ ,  $p < 0,001$ ), Mehretagen- AVK ( $\chi^2(3, N = 620) = 14,504$ ,  $p = 0,002$ ) und bei ischämischen Insulten ( $\chi^2(3, N = 620) = 8,142$ ,  $p = 0,043$ ). Bezüglich der z- Tests post hoc erfolgt eine

Bonferroni- Korrektur ( $p^* = p \cdot 6$ ). Post hoc ist der Anteil der KHK- Patienten nur in der Gruppe der dual antiaggregierten Patienten signifikant höher ( $Z_{ABGS/DAPT} = 6,098$ ,  $Z_{ASS/DAPT} = 5,13$ ,  $Z_{CLOP/DAPT} = 4,97$ ,  $p^* < 0,001$ ) als in allen anderen Gruppen. Konkordant hierzu zeigt sich dieses Verhältnis auch bei den Herzinfarkten ( $Z_{ABGS/DAPT} = 6,14$ ,  $Z_{ASS/DAPT} = 5,14$ ,  $p^* < 0,001$  und  $Z_{CLOP/DAPT} = 3,851$ ,  $p^* = 0,001$ ). Die Niereninsuffizienz kommt in jeder der Gruppen mit Clopidogrel behandelten Patienten häufiger vor ( $Z_{ABGS/DAPT} = 5,069$ ,  $Z_{ASS/DUAL} = 4,001$ ,  $Z_{ABGS/CLOP} = 4,454$ ,  $p^* < 0,001$ ,  $Z_{ASS/CLOP} = 3,388$ ,  $p^* = 0,004$ ). Die Herzinsuffizienz ist häufiger in der Gruppe der dual antiaggregierten zu finden als in den Gruppen mit ASS- Mono- oder abgesetzter antiaggregativer Therapie ( $Z_{ABGS/DAPT} = 4,385$ ,  $Z_{ASS/DAPT} = 4,482$ ,  $p^* < 0,001$ ). Das gilt auch für die Mehretagen- AVK ( $Z_{ABGS/DAPT} = 3,681$ ,  $p^* = 0,001$  und  $Z_{ASS/DAPT} = 2,84$ ,  $p^* = 0,027$ ). Bezüglich ischämischer Insulte sind nur in der Gruppe mit abgesetzter antiaggregativer Therapie mehr Fälle als in der Gruppe mit ASS- Monotherapie zu finden ( $Z_{ABGS/ASS} = 2,729$ ,  $p^* = 0,038$ ). Auch bei der Leberzirrhose zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Fisher- Freeman- Halton- Test (N = 621) = 12,048,  $p = 0,005$ ). Bei insgesamt äußerst geringer Häufigkeit der Erkrankung in den einzelnen Gruppen und gänzlich fehlendem Auftreten in der Gruppe der dual antiaggregierten Patienten wird hier auf z- Tests verzichtet. Eine gleichmäßige Verteilung in allen Gruppen kann für Vorerkrankte mit Diabetes mellitus ( $X^2(3, N = 624) = 7,256$ ,  $p = 0,064$ ), Hypercholesterinämie ( $X^2(3, N = 620) = 2,317$ ,  $p = 0,509$ ), Raucheranamnese ( $X^2(3, N = 624) = 1,186$ ,  $p = 0,756$ ) und Vorhofflimmern ( $X^2(3, N = 622) = 5,481$ ,  $p = 0,140$ ) angenommen werden. Die häufigere Verteilung von Herz- Kreislauf- Erkrankungen in der Gruppe mit doppelter Thrombozytenaggregation spiegelt sich im ASA- Score (vgl. Tabelle 18) wider: Diese Gruppe ist anteilmäßig weniger mit niedrigem ( $X^2(3, N = 620) = 18,527$ ,  $p < 0,001$ ) und besonders häufig mit hohem ASA- Score ( $X^2(3, N = 620) = 31,591$ ,  $p < 0,001$ ) vertreten. Wobei dieser Unterschied für einen ASA- Score  $\leq 2$  ( $Z_{ABGS/DAPT} = 4,045$ ,  $p^* < 0,001$  und  $Z_{ASS/DAPT} = 3,719$ ,  $p^* = 0,001$ ) und einen ASA- Score  $\geq 4$  ( $Z_{ABGS/DAPT} = 4,345$ ,  $Z_{ASS/DAPT} = 5,278$ ,  $p^* < 0,001$ ) nur zur Gruppe mit abgesetzter Therapie oder ASS- Therapie signifikant ist. Ein mittlerer ASA- Score (= 3) ist gleichmäßig über die Gruppen verteilt ( $X^2(3, N = 620) = 1,208$ ,  $p^* = 0,751$ ).

ASA- Score, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P-Wert
$\leq 2$	55 (32%) <sub>D(&lt;0,001)</sub>	101 (28%) <sub>D(0,001)</sub>	4 (14%)	2(4%)	162 (26%)	< 0,001
3	102 (59%)	232 (63%)	18 (64%)	32 (62%)	384 (62%)	0,751
$\geq 4$	17 (10%)	33 (9%)	6 (21%)	18 (35%) <sub>AB(&lt;0,001)</sub>	74 (12%)	< 0,001

**Tabelle 18: Verteilung des ASA- Scores in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Eine häufigere Verteilung von Herz- Kreislauf- Erkrankungen auf die Gruppe der dual antiaggregierten Patienten bildet sich auf den Indikationen für eine antiaggregative Therapie ab (vgl. Tabelle 19). So kommt ein Stenting als Indikation signifikant häufiger in dieser Gruppe vor ( $X^2(3, N = 624) = 63,077, p < 0,001$ ) und post hoc auch im Vergleich zu allen anderen Gruppen ( $Z_{ABGS/DAPT} = 7,689, Z_{ASS/DAPT} = 6,85$  und  $Z_{CLOP/DAPT} = 4,462, p^* < 0,001$ ). Andere Indikationen kommen in dieser Gruppe folglich signifikant seltener vor ( $X^2(3, N = 624) = 11,585, p = 0,009$  sowie  $Z_{ABGS/DAPT} = 3,421$  mit  $p^* = 0,004, Z_{ASS/DAPT} = 3,241$  mit  $p^* = 0,007$  und  $Z_{CLOP/DAPT} = 2,977$  mit  $p^* = 0,017$ ). Für die Gabe bei zerebralen Gefäßerkrankungen zeigt sich eine ungleichmäßige Verteilung über die Gruppen (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 13,726,  $p = 0,003$ ). Da diese Indikation in der Gruppe der dual Antiaggregierten überhaupt nicht auftritt, wird hier auf z- Tests post hoc verzichtet. Für die konservative KHK-Behandlung ( $X^2(3, N = 624) = 7,481, p = 0,058$ ) und die pAVK (Fisher-Freeman- Halton- Test ( $N = 624$ ) = 4,386,  $p = 0,205$ ) ergeben sich gleichmäßige Verteilungen. Folgende Tabelle gibt zu den Ergebnissen einen Überblick:

Indikation, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P- Wert
Koronare Herzkrankung (Stent)	38 (22%)	113 (31%)	8 (29%)	42 (79%) <sub>ABC&lt;0,001</sub>	201 (32%)	<0,001
Koronare Herzkrankung (kons.)	45 (26%)	105 (29%)	6 (21%)	6 (11%)	162 (26%)	0,058
Ischämischer Insult/ cAVK	28 (16%)	36 (10%)	3 (11%)	0	67 (11%)	0,003
pAVK	11 (6%)	26 (7%)	5 (18%)	4 (8%)	46(7%)	0,205
Andere	39 (22%) <sub>D(0,004)</sub>	74 (20%) <sub>D(0,007)</sub>	6 (21%) <sub>D(0,017)</sub>	1 (2%)	120 (19%)	0,009

**Tabelle 19: Indikationen in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Dringlichkeit, N (%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P- Wert
Elektiv	165(94%) <sub>BD&lt;0,001</sub>	275 (75%)	23 (82%)	38 (72%)	501 (80%)	< 0,001
Notfall	10 (6%) <sub>BD&lt;0,001</sub>	93 (25%)	5 (18%)	15 (28%)	123 (20%)	< 0,001
OP- Zugang, N (%)						
Laparoskopisch	24 (14%)	48 (13%)	4 (14%)	7 (13%)	83 (13%)	0,995
Offen	132 (75%)	285 (77%)	22 (79%)	36 (68%)	475 (76%)	0,484
Andere	19 (11%)	35 (10%)	2 (7%)	10 (19%)	66 (11%)	0,199
OP- Klassifikation, N (%)						
Minor	51 (29%) <sub>D(0,020)</sub>	121 (33%)	10 (36%)	27 (51%)	209 (33%)	0,031
Major	124 (71%) <sub>D(0,020)</sub>	247 (67%)	18 (64%)	26 (49%)	415 (67%)	0,031
OP- Zeit, M ± SD, min	227 ± 152 <sub>B(0,006)D(&lt;0,001)</sub>	188 ± 143	238 ± 177 <sub>D(0,047)</sub>	147 ± 131	198 ± 148	< 0,001

**Tabelle 20: Operationscharakteristika in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Wie Tabelle 20 zeigt ergibt sich bei den Operationscharakteristika gegenüber der Ursprungskohorte der Unterschied, dass sich die Operationsdringlichkeit abweichend auf die Gruppen verteilt ( $X^2(3, N = 624) = 31,385, p < 0,001$ ). Dabei

zeigt sich post hoc, dass die Gruppe mit abgesetzter TAH signifikant seltener notfallmäßig operiert wird als die Gruppe mit ASS- Monotherapie oder dualer antiaggregativer Therapie ( $Z_{ABGS/DAPT} = 4,611$  und  $Z_{ABGS/ASS} = 5,433$  mit  $p^* < 0,001$ ). Ebenso verhält sich die OP- Klassifikation differierend ( $X^2(3, N = 624) = 8,856$ ,  $p = 0,031$ ), wobei nur die Gruppe mit abgesetzter TAH signifikant schwerere Operationen aufweist als die Gruppe mit dualer TAH ( $Z_{ABGS/DAPT} = 2,931$ ,  $p^* = 0,020$ ). Bei fehlender Normalverteilung (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) und sehr unterschiedlicher Gruppengröße wird bezüglich der Operationszeit ein H- Test nach Kruskal- Wallis durchgeführt, der ergibt, dass Operationszeit unterschiedlich über die Gruppen verteilt ist ( $F(2,619) = 22,437$ ,  $p < 0,001$ ). Post hoc ergeben Dunn- Bonferroni- Tests, dass sich die Operationszeit der Patienten mit abgesetzter Thrombozyten- Aggregationshemmung jeweils signifikant von derjenigen der Patienten mit dualer antiaggregativer Therapie ( $z = 4,297$ ,  $p^* < 0,001$ ) und ASS- Monotherapie ( $z = 3,273$ ,  $p^* = 0,006$ ) unterscheidet. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den dual antiaggregierten Patienten und denen mit Clopidogrel- Monotherapie ( $z = 2,662$ ,  $p^* = 0,047$ ). Keine Unterschiede ergeben sich in der Verteilung von laparoskopischen ( $X^2(3, N = 624) = 0,071$ ,  $p = 0,995$ ), offenen ( $X^2(3, N = 624) = 2,453$ ,  $p = 0,484$ ) oder Operationen am nicht- abdominellen Situs ( $X^2(3, N = 624) = 4,658$ ,  $p = 0,199$ ).

Komedikation, N(%)	Abgesetzt (A)	Aspirin mono (A)	Clopidogrel mono (B)	Clopidogrel & Aspirin (D)	Summe	P- Wert
Antikoagulation,	62 (36%) <sub>B(0,033)</sub>	89 (24%)	11 (41%)	19 (37%)	181 (29%)	0,011
SSRI	3 (2%)	17 (5%)	1 (4%)	1 (2%)	22 (4%)	0,335

**Tabelle 21: Komedikation in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Wie Tabelle 21 beschreibt, ergibt sich bei Komedikation mit Antikoagulanzen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $X^2(3, N = 621) = 11,064$ ,  $p = 0,011$ ), der post hoc nur zwischen der Gruppe mit abgesetzter und ASS- Monotherapie besteht ( $z = 2,775$ ,  $p^* = 0,033$ ). Bei der Komedikation mit SSRI ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Fisher- Freeman- Halton- Test ( $N=624$ ) = 3,099,  $p = 0,335$ ).

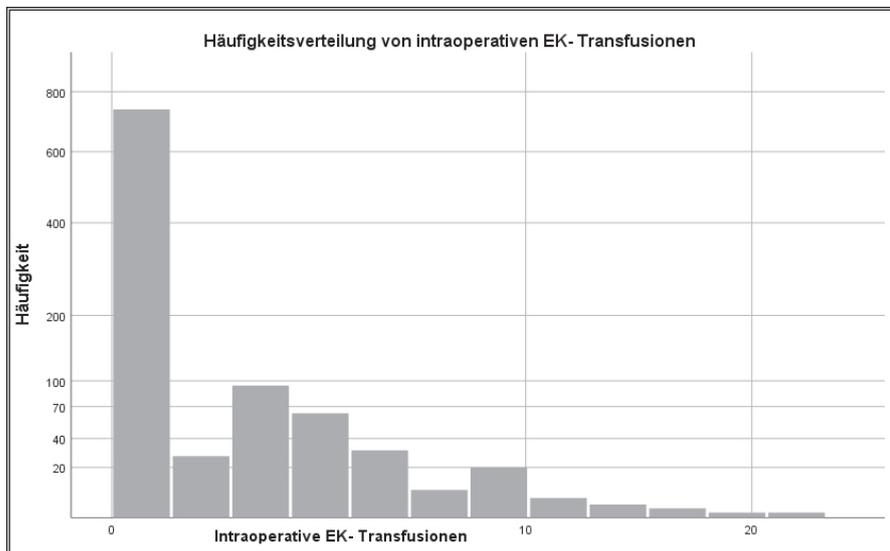
### 3.2 Untersuchung von Blutungsereignissen

Konkordant zur Abbildung 4 werden nun folgende Blutungsdefinitionen zwischen den Gruppen zunächst in Kohorte A, dann in Kohorte B untersucht: Transfusion von Blutprodukten, Transfusionsraten und Zahl der Reoperationen.

#### 3.2.1 Intraoperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Zunächst werden die intraoperativen Transfusionen von Blutprodukten untersucht. Für diese Untersuchung werden auch die Revisionsoperationen

eingeschlossen. Die intraoperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten zeichnen sich durch eine rechtsschiefe Verteilung aus und sind nicht normal verteilt (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ , vgl. Abb. 6). Ein Levene- Test ergibt trotzdem eine Varianzhomogenität über die Gruppen in beiden Kohorten (vgl. Tabelle 22).



**Abb. 6: Verteilung von intraoperativen EK- Transfusionen über beide Kohorten**

Die Gruppen weisen teils erhebliche Ausreißer auf und sind unterschiedlich groß. Vor allem in der Gruppe mit vollständig abgesetzter antiaggregativer Therapie. Wesentliche Voraussetzungen für parametrische Verfahren sind nicht erfüllt. Der IQA beträgt in mehreren Gruppen Null, sodass Ausreißer anhand der Standardabweichung identifiziert werden und ein H- Test nach Kruskal-Wallis mit anschließenden Dunn- Bonferroni- Tests post hoc durchgeführt wird. Der H- Test in Kohorte A ergibt einen knapp signifikanten Unterschied zwischen Gruppen. Post hoc zeigt unter Berücksichtigung von Ausreißern ein knapp signifikanter Unterschied zwischen mit Clopidogrel und mit ASS antiaggregierten Patienten. In der zwischen einer Clopidogrel- Mono- und einer dualen antiaggregativen Therapie differenzierenden Kohorte B zeigen die Tests post hoc, dass Patienten unter einer Clopidogrel- Monotherapie im Vergleich zu einer ASS- Monotherapie signifikant mehr Transfusionen erhalten. (vgl. Tabelle 22). Eine Clopidogrel- Monotherapie scheint den überwiegenden Anteil einer möglichen Signifikanz der durchgeführten H- Tests aufzuklären. Über die genauen statistischen Kennwerte und Teststatistiken der erläuterten Untersuchungen in beiden Kohorten geben die Tabellen 22 und 23 eine Übersicht. Damit kann unter oben genannten Einschränkungen die Nullhypothese (Kap. 2.11, Hypothese A) verworfen werden, dass die intraoperativen Transfusionszahlen über die Gruppen gleich verteilt sind.

<b>Kohorte A, EK intraoperativ</b>	<b>Keine TAH (A)</b>	<b>ASS mono (B)</b>	<b>Clopidogrel ± ASS (C)</b>	<i>gesamt</i>
<i>Operationen N</i>	295	560	169	1024
<i>Fehlende Werte, N</i>	3	9	9	21
<i>Arithmetisches Mittel</i>	1,7	1,15	1,28	1,33
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[0,89; 2,52]	[0,85; 1,46]	[0,91; 1,65]	[1,04; 1,63]
<i>Median</i>	0	0	0	0
<i>Varianz</i>	50,24	13,213	5,7	22,81
<i>Std.- Abweichung</i>	7,09	3,635	2,39	4,78
<i>Minimum</i>	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	109	52	11	109
<i>Interquartilsabstand</i>	2	0	2	1
<i>Kolmogorov- Smirnov- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	0,067
<i>SD- Kriterium für Ausschluss</i>	> 30	> 16	> 11	∅
<i>H- Test , Dunn- Test*, Statistik</i>	B (1,702) C (-0,781)	A (1,702) C (-2,227)	A (-0,781) B (1,702)	6,227
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (0,266) C (1)	A (0,226) C (0,078)	A (1) B (0,078)	0,044
<i>Operationen nach SD- Kriterium, N</i>	291	547	160	998
<i>Ausreißer</i>	1	4	0	5
<i>Verbliebene Operationen, (%)</i>	99,7%	99,3%	100%	99,5%
<i>Arithmetisches Mittel n. SD- Krit.</i>	1,33	0,93	1,28	1,1
<i>Median n. SD- Krit.</i>	0	0	0	0
<i>H- Test , Dunn- Test*, Statistik</i>	B (1,843) C (-0,866)	A (1,843) C (-2,436)	A (-0,866) B (-2,436)	7,393
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (0,196) C (1)	A (0,196) C (0,045)	A (1) B (0,045)	0,025

**Table 22: Statistische Kennwerte (Kohorte A) für die Verteilung der intraoperativ transfundierten EK.**

\*Ergebnisse der Dunn- Bonferroni- Tests post hoc mit Bezug zur mit Aufzählungsbuchstaben gekennzeichneten Gruppe (A = keine TAH, B = ASS mono, C = CLOP +/- ASS)

<i>Kohorte B, EK intraoperativ</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS mono (B)</i>	<i>Clopidogrel mono (C)</i>	<i>Clopidogrel &amp; ASS (D)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Operationen N</i>	295	560	37	132	1024
<i>Fehlende Werte, N</i>	3	9	1	8	21
<i>Arithmetisches Mittel</i>	1,7	1,15	1,86	1,11	1,33
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[0,89; 2,52]	[0,85; 1,46]	[0,99; 2,73]	[0,7; 1,52]	[1,04; 1,63]
<i>Median</i>	0	0	0	0	0
<i>Varianz</i>	50,24	13,213	6,58	5,37	22,81
<i>Std.- Abweichung</i>	7,09	3,64	2,57	2,32	4,78
<i>Minimum</i>	0	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	109	52	8	11	109
<i>Interquartilsabstand</i>	2	0	4	2	1
<i>Kolmogorov- Smirnv- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	∅	0,118
<i>SD- Kriterium für Ausschluss</i>	> 30	> 16	> 12	> 10	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	<i>B (1,702)</i> <i>C (-2,317)</i> <i>D (0,184)</i>	<i>A (1,702)</i> <i>C (-3,095)</i> <i>D (-1,041)</i>	<i>A (-2,31)</i> <i>B (-3,095)</i> <i>D (2,266)</i>	<i>A (0,184)</i> <i>B (-1,041)</i> <i>C (2,266)</i>	11,361
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	<i>B (0,533)</i> <i>C (0,123)</i> <i>D (1)</i>	<i>A (0,533)</i> <i>C (0,012)</i> <i>D (1)</i>	<i>A (0,123)</i> <i>B (0,012)</i> <i>D (0,141)</i>	<i>A (1)</i> <i>B (1)</i> <i>C (0,141)</i>	0,01
<i>Operationen nach SD- Kriterium, N</i>	291	547	36	122	996
<i>Ausreißer</i>	1	4	0	2	7
<i>Verbliebene Operationen , (%)</i>	99,7%	99,3%	100%	98,4%	99,3%
<i>Arithmetisches Mittel n. SD- Krit.</i>	1,33	0,93	1,86	0,95	1,1
<i>Median n. SD- Krit.</i>	0	0	0	0	0
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	<i>B (1,849)</i> <i>C (-2,394)</i> <i>D (0,439)</i>	<i>A (1,849)</i> <i>C (-3,238)</i> <i>D (-0,867)</i>	<i>A (-2,394)</i> <i>B (-3,238)</i> <i>D (2,479)</i>	<i>A (0,439)</i> <i>B (-0,867)</i> <i>C (2,479)</i>	12,454
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	<i>B (0,387)</i> <i>C (0,1)</i> <i>D (1)</i>	<i>A (0,387)</i> <i>C (0,007)</i> <i>D (1)</i>	<i>A (0,1)</i> <i>B (0,007)</i> <i>D (0,079)</i>	<i>A (1)</i> <i>B (1)</i> <i>C (0,079)</i>	0,006

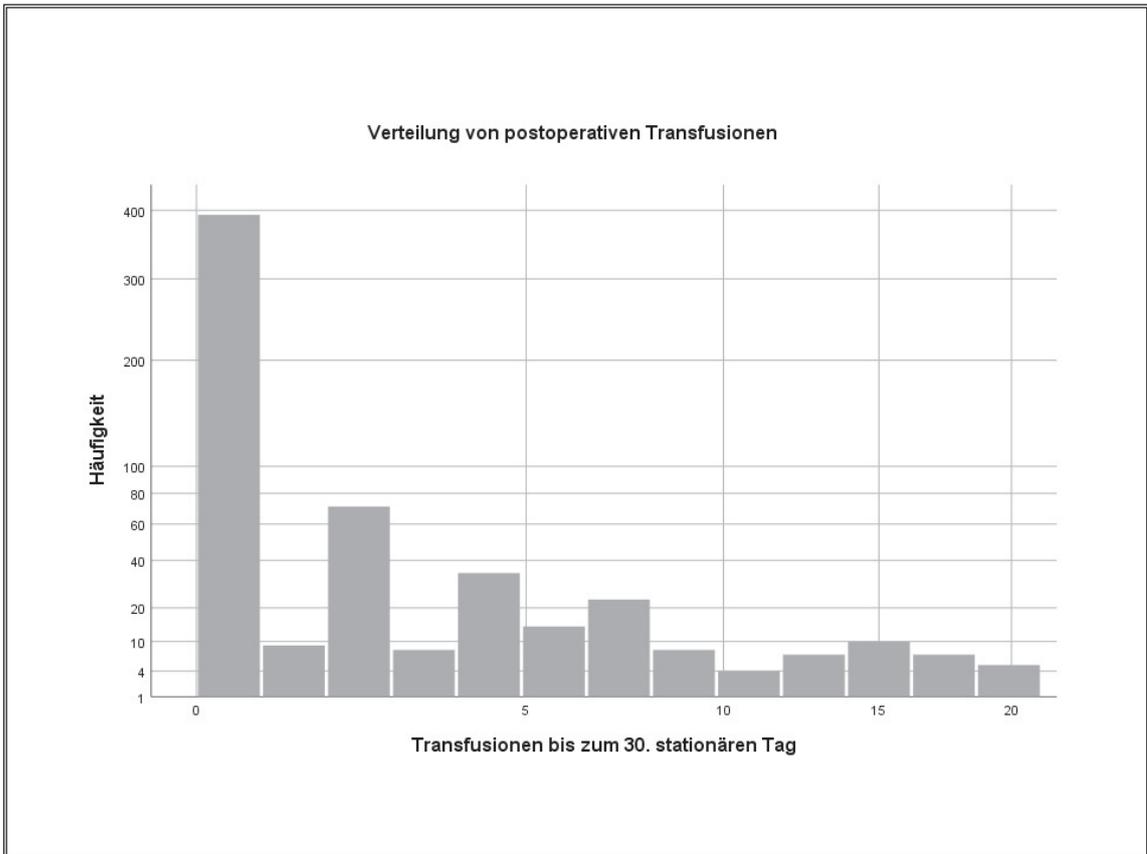
**Tabelle 235: Statistische Kennwerte (Kohorte B) für die Verteilung der intraoperativ transfundierten EK. \***  
Dunn- Bonferroni- Tests mit Bezug zur mit Aufzählungsbuchstaben gekennzeichneten Gruppe (s. auch Erläuterung v. Tabelle 22)

### **3.2.2 Postoperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten**

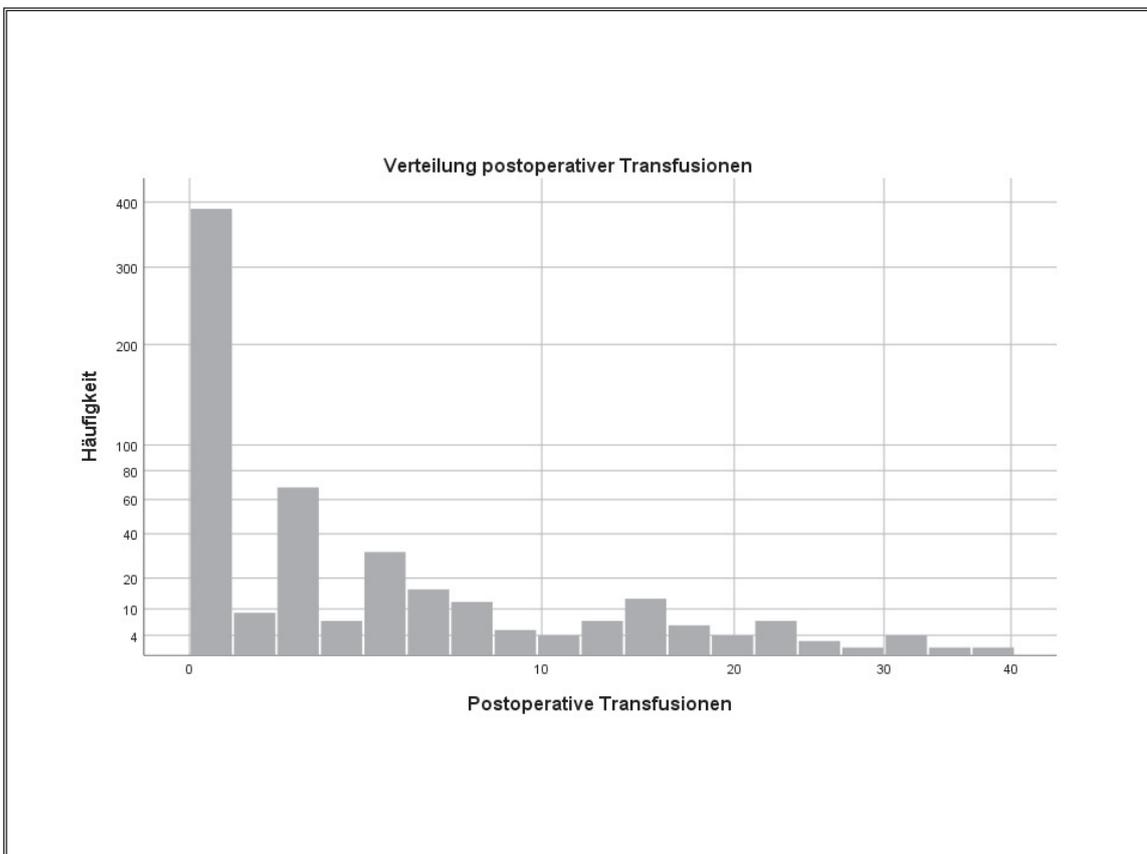
In die Auswertung der postoperativ transfundierten EK werden alle EK eingeschlossen, die postoperativ, d.h. ausschließlich stationär und nicht während einer OP transfundiert werden. Um einen zeitkritischen Wert zu erhalten, werden zunächst nur die Erythrozytenkonzentrate eingeschlossen, die bis zum dreißigsten stationären Tag transfundiert werden.

### **3.2.3 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bis zu 30 Tagen**

Für beide Kohorten zeigen Kolmogorov- Smirnov- Tests und der Levene- Test, dass weder eine Normalverteilung noch eine Varianzhomogenität in den Gruppen vorliegt. Es liegt eine rechtsschiefe Verteilung vor. Die Gruppen sind unterschiedlich groß. Wie in den Abbildungen 7 und 8 ersichtlich, zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster wie auch für die intraoperativen Transfusionen. Da erhebliche Vorraussetzungsverletzungen für parametrische Verfahren vorliegen, werden weiterhin nicht- parametrische Verfahren mit dem H- Test nach Kruskal- Wallis sowie post hoc mit Dunn- Bonferroni- Tests angewandt. In Kohorte A haben Patienten mit einer Clopidogrel- enthaltenden Antiaggregation unabhängig von der Entfernung von Ausreißern einen signifikant höheren Transfusionsbedarf als Patienten mit abgesetzter oder ASS- Monotherapie. In Kohorte B zeigt sich nach Ausreißer- Selektion ein konkordantes Ergebnis: Nach Anwendung des Tukey- Kriteriums zeigen Patienten mit dualer antiaggregativer Therapie oder Clopidogrel- Monotherapie einen signifikant höheren EK- Verbrauch als Patienten unter ASS oder ohne Therapie. Die statistischen Kennwerte zu den beschriebenen Untersuchungen zeigen die Tabellen 24 und 25. Damit kann die Nullhypothese (Kap. 2.11, Hypothese A) verworfen werden, dass die postoperativen Transfusionszahlen bis zum 30. Tag über die Gruppen gleich verteilt sind.



**Abb. 7: Verteilung von EK- Transfusionen bis zum 30. stationären Tag über beide Kohorten**



**Abb. 8: Verteilung von postoperativen EK- Transfusionen über beide Kohorten**

<i>Kohorte A, EK bis Tag 30</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS mono (B)</i>	<i>Clopidogrel ± ASS (C)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Fälle, N</i>	175	368	81	624
<i>Fehlende Werte, N</i>	2	16	4	22
<i>Arithmetisches Mittel</i>	2,64	2,11	4,57	2,58
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[1,49;3,78]	[1,4;2,82]	[2,92;6,22]	[2,01; 3,15]
<i>Median</i>	0	0	2	0
<i>Varianz</i>	58,5	46,07	52,8	50,96
<i>Std.- Abweichung</i>	7,27	6,79	7,27	7,14
<i>Minimum</i>	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	77	73	38	77
<i>Interquartilsabstand</i>	2	2	7	2
<i>Kolmogorov- Smirv- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	0,026
<i>Tukey- Kriterium für Ausschluss</i>	>8	>8	>28	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (1,018) C (-3-714)	A (1,018) C (-4,795)	A (-3,714) B (-4,795)	23,015
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (0,927) C (< 0,001)	A (0,927) C (< 0,001)	A (0,001) B (< 0,001)	< 0,001
<i>Fälle nach Tukey- Kriterium, N</i>	157	333	75	565
<i>Ausreißer</i>	16	19	2	37
<i>Verbliebene Fälle, (%)</i>	90,8%	94,6%	97,4%	93,9%
<i>Arithmetisches Mittel n. Tukey- Krit.</i>	0,92	0,95	3,77	1,32
<i>Median n. Tukey- Krit.</i>	0	0	2	0
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,195) C (-5,106)	A (0,195) C (-5,755)	A (-5,106) B (-5,755)	34,661
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (< 0,001)	A (1) C (< 0,001)	A (< 0,001) B (< 0,001)	< 0,001

**Tabelle 24: Statistische Kennwerte (Kohorte A) für die Verteilung der für innerhalb von 30 Tagen transfundierten EK.** \* Dunn- Bonferroni- Tests mit Bezug zur mit Aufzählungsbuchstaben gekennzeichneten Gruppe (s. auch Erläuterung v. Tabelle 22)

<i>Kohorte B, EK bis Tag 30</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS mono (B)</i>	<i>Clopidogrel mono (C)</i>	<i>Clopidogrel &amp; ASS (D)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Fälle N</i>	175	368	28	53	624
<i>Fehlende Werte, N</i>	2	16	1	3	22
<i>Arithmetisches Mittel</i>	2,64	2,11	6,67	3,44	2,58
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[1,49;3,78]	[1,4;2,82]	[3,38;9,95]	[1,61;5,27]	[2,01;3,15]
<i>Median</i>	0	0	2	1	0
<i>Varianz</i>	58,5	46,07	69,08	41,52	50,96
<i>Std.- Abweichung</i>	7,65	6,79	8,31	6,44	7,14
<i>Minimum</i>	0	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	77	73	31	38	77
<i>Interquartilsabstand</i>	2	2	12	4	2
<i>Kolmogorov- Smirnv- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	∅	0,028
<i>Tukey- Kriterium für Ausschluss</i>	>8	>8	>48	>16	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (1,018) C (-3,963) D (-2,122)	A (1,018) C (-4,580) D (-2,879)	A (-3,963) B (-4,580) D (2,007)	A (-2,122) B (-2,879) C (2,007)	27,044
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (< 0,001) D (0,203)	A (1) C (< 0,001) D (0,024)	A (< 0,001) B (< 0,001) D (0,268)	A (0,203) B (0,024) C (0,268)	< 0,001
<i>Fälle nach Tukey- Kriterium, N</i>	157	333	27	48	565
<i>Ausreißer</i>	16	19	0	2	37
<i>Verbliebene Fälle(%)</i>	90,8%	94,6%	100%	96%	94%
<i>Arithmetisches Mittel</i>	0,92	0,95	6,67	2,42	1,34
<i>Median n. Tukey- Krit.</i>	0	0	2	0	0
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,195) C (-5,194) D (-3,1)	A (0,195) C (-5,503) D (-3,433)	A (-5,194) B (-5,503) D (2,374)	A (-3,1) B (-3,433) C (2,374)	40,295
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (< 0,001) D (0,012)	A (1) C (< 0,001) D (0,004)	A (< 0,001) B (< 0,001) D (0,106)	A (0,012) B (0,004) C (0,106)	< 0,001

**Tabelle 25: Statistische Kennwerte (Kohorte B) für die Verteilung der innerhalb von 30 Tagen transfundierten EK.** \* Dunn- Bonferroni- Tests (s. Erläuterung v. Tabelle 22)

### 3.2.4 Gesamte postoperative Transfusionen von Erythrozyten-Konzentraten

Konkordant zu den Transfusionen in den ersten dreißig Tagen nach OP liegen bei den postoperativen Transfusionen insgesamt ebenfalls weder eine Normalverteilung noch eine Varianzhomogenität in den Gruppen vor. Es liegt eine rechtsschiefe Verteilung vor. Die Gruppengrößen unterscheiden sich deutlich. Daher werden nicht- parametrische Verfahren mit dem H- Test nach Kruskal- Wallis sowie post hoc mit Dunn- Bonferroni- Tests angewandt. In Kohorte A haben Patienten mit einer Clopidogrel- enthaltenden Antiaggregation unabhängig von der Entfernung von Ausreißern einen signifikant höheren Transfusionsbedarf als Patienten mit abgesetzter oder ASS- Monotherapie. In

Kohorte B zeigt sich konkordant zu Transfusionen im Dreißigtageszeitraum und abhängig vom Kriterium der Ausreißer- Selektion ein ähnliches Ergebnis: Nach Anwendung des Tukey- Kriteriums zeigen die Patienten einen ähnlichen Transfusionsbedarf in beiden Kohorten: Patienten mit einer Clopidogrel- enthaltenden Antiaggregation haben einen höheren Transfusionsbedarf als Patienten mit abgesetzter oder ASS- Monotherapie. Im Vergleich zur Auswertung ohne Berücksichtigung von Ausreißern scheint die Gruppe mit Clopidogrel- Monotherapie den überwiegenden Anteil an der Signifikanz des H- Tests in beiden Kohorten zu haben. Die statistischen Kennwerte zu den beschriebenen Untersuchungen zeigen die Tabellen 26 und 27. Damit kann die Nullhypothese (Kap. 2.11, Hypothese A) verworfen werden, dass die postoperativen Transfusionszahlen über die Gruppen gleich verteilt sind.

<i>Kohorte A, EK postoperativ</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS mono (B)</i>	<i>Clopidogrel ± ASS (C)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Fälle, N</i>	175	368	81	624
<i>Fehlende Werte, N</i>	2	17	4	23
<i>Arithmetisches Mittel</i>	3,31	3,11	7,35	3,71
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[1,89; 4,72]	[2,1; 4,13]	[4,44; 10,26]	[2,9; 4,53]
<i>Median</i>	0	0	2	0
<i>Varianz</i>	89,13	93,96	164,05	103,1
<i>Std.- Abweichung</i>	9,44	9,69	12,81	10,15
<i>Minimum</i>	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	85	92	65	92
<i>Interquartilsabstand</i>	2	2	9	2
<i>Kolmogorov- Smirnov- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	< 0,001
<i>Tukey- Kriterium für Ausschluss</i>	>8	>8	>36	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,884) C (-3,707)	A (0,884) C (-4,688)	A (-3,707) B (-4,688)	22,051
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (0,001)	A (1) C (< 0,001)	A (0,001) B (< 0,001)	< 0,001
<i>Fälle nach Tukey- Kriterium, N</i>	154	320	73	547
<i>Ausreißer</i>	19	31	4	52
<i>Verbliebene Fälle, (%)</i>	89%	91,2%	94,8%	91%
<i>Arithmetisches Mittel n. Tukey- Krit.</i>	0,81	0,83	5,08	1,39
<i>Median n. Tukey- Krit.</i>	0	0	2	0
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,534) C (-5,086)	A (0,534) C (-5,975)	A (-5,086) B (-5,975)	36,628
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (< 0,001)	A (1) C (< 0,001)	A (< 0,001) B (< 0,001)	< 0,001

**Tabelle 26: Statistische Kennwerte (Kohorte A) für die Verteilung der postoperativ transfundierten EK.** \* Dunn- Bonferroni- Tests (s. Erläuterung v. Tabelle 22)

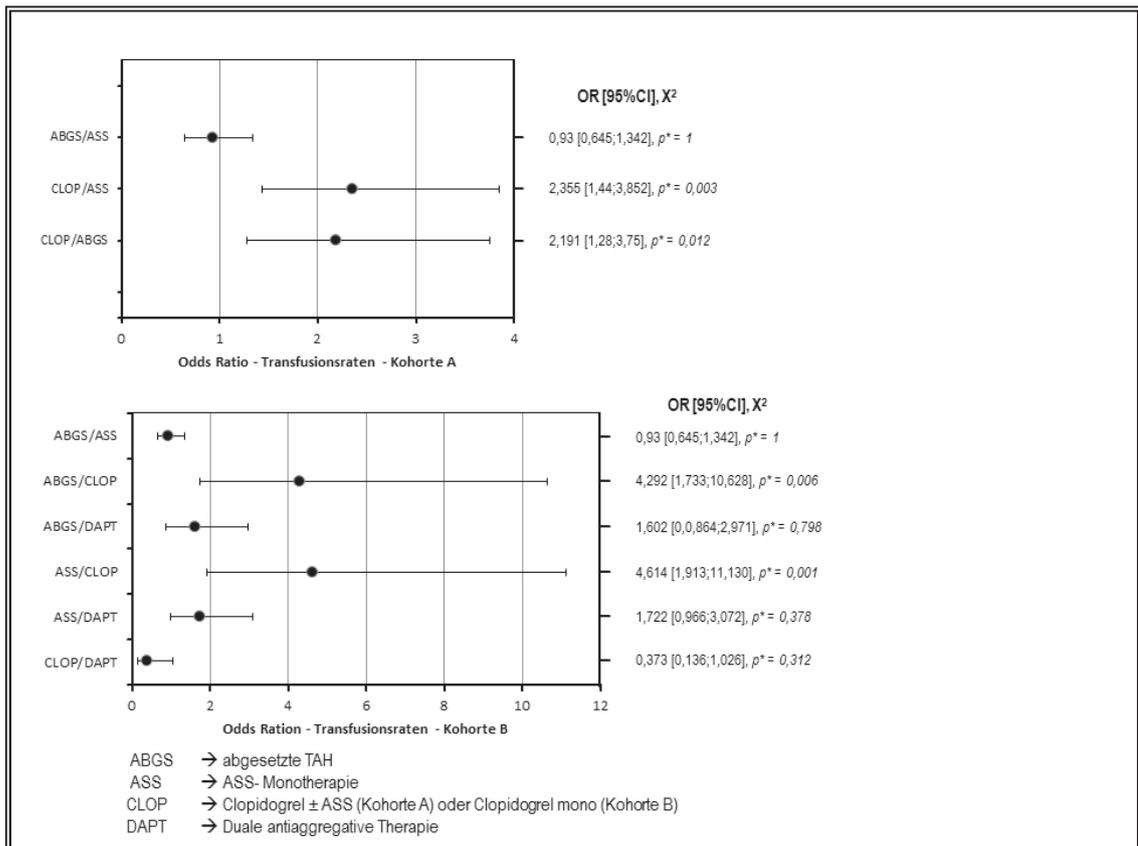
<i>Kohorte B, EK postoperativ</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS mono (B)</i>	<i>Clopidogrel mono (C)</i>	<i>Clopidogrel &amp; ASS (D)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Fälle N</i>	175	368	28	53	624
<i>Fehlende Werte, N</i>	2	17	1	3	23
<i>Arithmetisches Mittel</i>	3,31	3,11	10,93	5,42	3,71
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[1,89; 4,72]	[2,1; 4,13]	[4,42; 17,43]	[2,58; 8,26]	[2,9; 4,53]
<i>Median</i>	0	0	2	1	0
<i>Varianz</i>	89,13	93,96	270,53	100,4	103,1
<i>Std.- Abweichung</i>	9,44	9,69	16,45	10	10,15
<i>Minimum</i>	0	0	0	0	0
<i>Maximum</i>	85	92	65	39	92
<i>Interquartilsabstand</i>	2	2	16	6	2
<i>Kolmogorov- Smirv- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	∅	< 0,001
<i>Tukey- Kriterium für Ausschluss</i>	>8	>8	>64	>24	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,884) C (-3,863) D (-2,183)	A (0,884) C (-4,414) D (-2,862)	A (-3,863) B (-4,414) D (1,880)	A (-2,183) B (-2,862) C (1,880)	25,585
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (0,001) D (0,174)	A (1) C (< 0,001) D (0,025)	A (0,001) B (< 0,001) D (0,361)	A (0,174) B (0,025) C (0,361)	< 0,001
<i>Fälle nach Tukey- Kriterium, N</i>	154	320	26	46	546
<i>Ausreißer</i>	19	31	1	4	54
<i>Verbliebene Fälle(%)</i>	89%	91,2%	96,3%	92%	90,8%
<i>Arithmetisches Mittel n. Tukey- Krit.</i>	0,81	0,83	8,85	2,87	1,5
<i>Median n. Tukey- Krit.</i>	0	0	2	0	0
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B (0,535) C (-5,054) D (-2,955)	A (0,535) C (-5,512) D (-3,482)	A (-5,054) B (-5,512) D (-3,482)	A (-2,955) B (-3,482) C (2,344)	39,967
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B (1) C (< 0,001) D (0,019)	A (1) C (< 0,001) D (0,003)	A (< 0,001) B (< 0,001) D (0,115)	A (0,019) B (0,003) C (0,115)	< 0,001

**Tabelle 27: Statistische Kennwerte (Kohorte B) für die Verteilung der postoperativ transfundierten EK.** \* Dunn-Bonferroni- Tests (s. Erläuterung v. Tabelle 22)

### 3.2.5 Transfusionschance

Wie im Methodenteil erläutert, ist die Transfusionsrate ein in vergleichbaren Studien häufig verwendetes Kriterium zur Beurteilung des Transfusionsbedarfs. Für die Zahl der transfundierten Patienten zeigt ein Chi- Quadrat- Test einen signifikanten Unterschied über die Gruppen der Kohorte A ( $X^2(2, N = 624) = 12,295, p = 0,002$ ). Post hoc zeigen z- Tests, dass Patienten, die Clopidogrel erhalten, signifikant häufiger transfundiert werden als Patienten mit abgesetzter oder fortgeführter ASS- Monotherapie ( $Z_{ABGS/DAPT} = 2,885, p^* = 0,012$  und  $Z_{ASS/DAPT} = 3,469, p^* = 0,002$ , mit Korrektur  $p^* = p^* \cdot 3$ ). In Kohorte B zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Chi- Quadrat- Test ( $X^2(3, N = 624) =$

15,997,  $p = 0,001$ ) zwischen den Gruppen. In Kohorte B zeigen Spaltenverhältnistests (Bonferroni- Korrektur mit  $p^* = p * 6$ ) leicht abweichend zu den Transfusionszahlen, dass dieser Unterschied hauptsächlich durch die Gruppe mit Clopidogrel- Monotherapie im Vergleich zur ASS- Monotherapie und zur abgesetzten Therapie erzeugt wird ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,339$ ,  $p^* = 0,005$  und  $Z_{ASS/CLOP} = 3,68$ ,  $p^* = 0,001$ ). Für die duale antiaggregative Therapie ergibt sich keine Signifikanz. Die genannten Ergebnisse aus beiden Kohorten können auch als Odds- Ratios dargestellt werden. In Abbildung 9 ergeben sich die folgenden Verhältnisse:



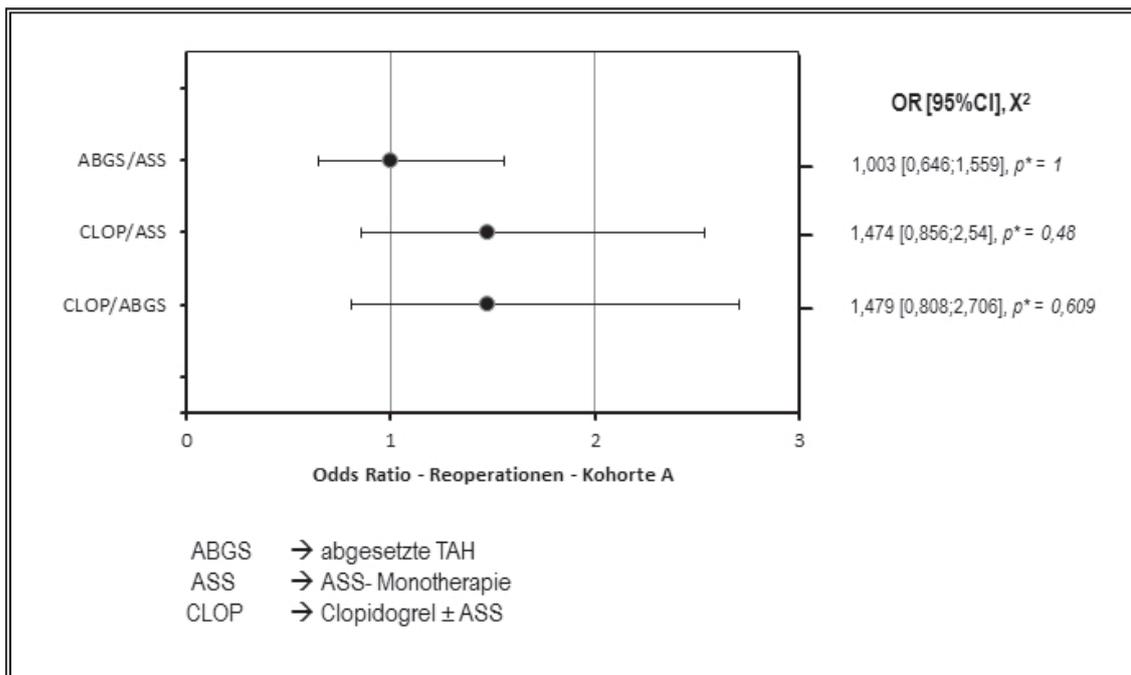
**Abb. 9: Odds Ratios zur Transfusionschance in Kohorte A und B**

Es werden zu den Odds Ratios jeweils nach Bonferroni korrigierte Signifikanzwerte für Kohorte A mit  $p^* = p * 3$  und für Kohorte B mit  $p^* = p * 6$  angegeben. Patienten, die eine Therapie mit Clopidogrel erhalten, haben eine mehr als zweifach so hohe Chance gegenüber Patienten mit ASS- Monotherapie und abgesetzter antiaggregativer Therapie für eine Transfusion. Differenziert man die Gruppe der mit Clopidogrel behandelten Patienten in Gruppen mit Clopidogrel- Monotherapie und dualer antiaggregativer Therapie, so haben Patienten mit Clopidogrel- Monotherapie eine mehr als vierfach so hohe Transfusionschance wie Patienten unter ASS- Monotherapie und abgesetzter antiaggregativer Therapie. Für die duale antiaggregative Therapie ist die Chance, transfundiert zu werden, zu den genannten Gruppen (ASS-

Monotherapie/ keine Therapie) mehr als eineinhalbfach erhöht, verpasst aber unabhängig von der Testform das Signifikanzniveau.

### 3.2.6 Blutungsbedingte Reoperationen

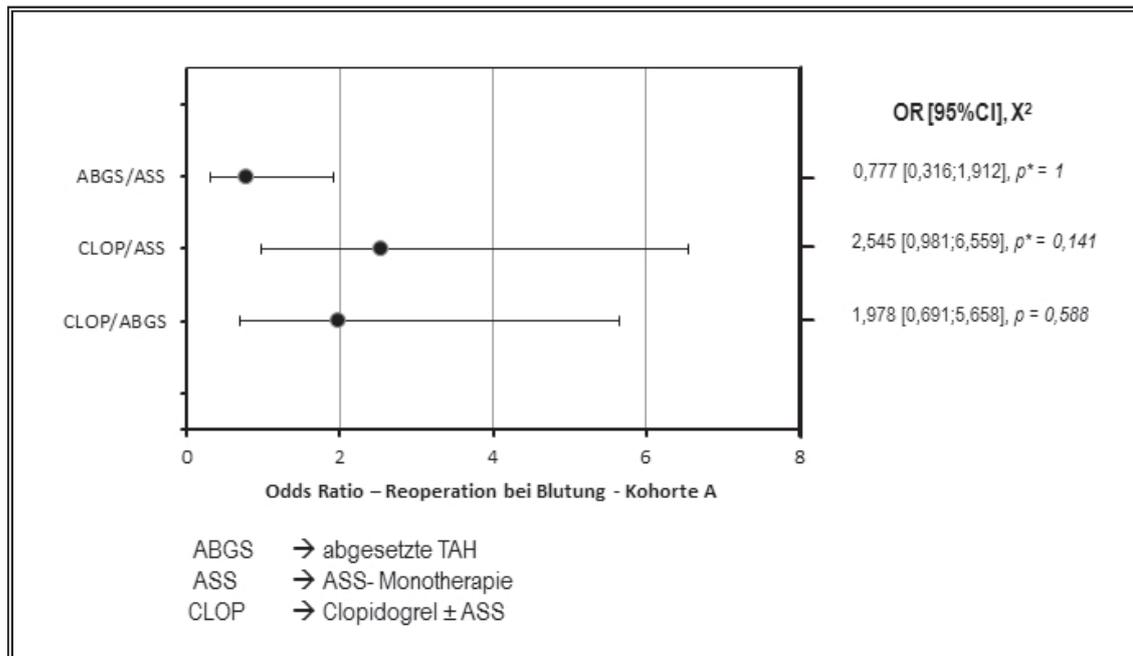
In beiden Kohorten werden zirka 22,1% der Patienten reoperiert. Das entspricht einer Anzahl von 293 Operationen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Reoperationen zwischen den Gruppen ( $X^2(2, N = 612) = 2,131, p = 0,345$ ) in Kohorte A. Auf eine weitere Spezifizierung in Kohorte B wird daher verzichtet. Abbildung 10 gibt eine Übersicht zu den Odds Ratios, die die Chance widerspiegeln, in den einzelnen Gruppen einer Reoperation zugeführt zu werden. Eine Bonferroni- Korrektur erfolgte mit  $p^* = p * 3$ . Die Chance, unter Clopidogrel- Therapie im Vergleich zur Gruppe mit ASS- Monotherapie oder abgesetzter Therapie reoperiert zu werden, ist zwar zirka um den Faktor 1,5 erhöht, aber nicht signifikant in den jeweiligen Chi- Quadrat- Tests ( $X^2_{CLOP/ABGS}(1, N = 256) = 1,623, p^* = 0,609$ ;  $X^2_{CLOP/ASS}(1, N = 449) = 1,974, p^* = 0,48$ ). Zwischen den Gruppen mit abgesetzter und ASS- Monotherapie ist die Transfusionschance mit dem Faktor 1,003 nahezu ausgeglichen ( $X^2(1, N = 543) = 0, p^* = 1$ )



**Abb. 10: Odds Ratios zur Reoperationschance in Kohorte A**

Blutungsbedingt reoperiert werden 4,6% der Patienten in beiden Kohorten. Das entspricht einer Zahl von 59 Operationen. Es gibt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den blutungsbedingten Reoperationen in Kohorte A ( $X^2(2, N = 611) = 3,919, p = 0,141$ ). Abbildung 11 gibt eine Übersicht über entsprechende Odds Ratios, die im Wesentlichen das Ergebnis des Chi- Quadrat- Tests widerspiegeln. Die Signifikanzwerte sind mit einer Bonferroni-

Korrektur ( $p^* = p \cdot 3$ ) angepasst. In der Gruppe der mit Clopidogrel behandelten Patienten ist das Risiko, blutungsbedingt reoperiert zu werden, im Vergleich zur Gruppe nicht- antiaggregierter Patienten ( $X^2(2, N = 253) = 1,670, p^* = 0,588$ ) zirka um den Faktor 2 und im Vergleich zur ASS- Monotherapie ( $X^2(1, N = 436) = 3,932, p^* = 0,141$ ) um den Faktor 2,5 nicht signifikant erhöht. Zwischen der Gruppe der nicht- antiaggregierten Patienten und denen mit ASS- Monotherapie gibt es keinen signifikanten Unterschied; die Chance transfundiert zu werden ist, mit dem Faktor 0,777 fast ausgeglichen. ( $X^2(1, N = 583) = 0,303, p^* = 1$ ).



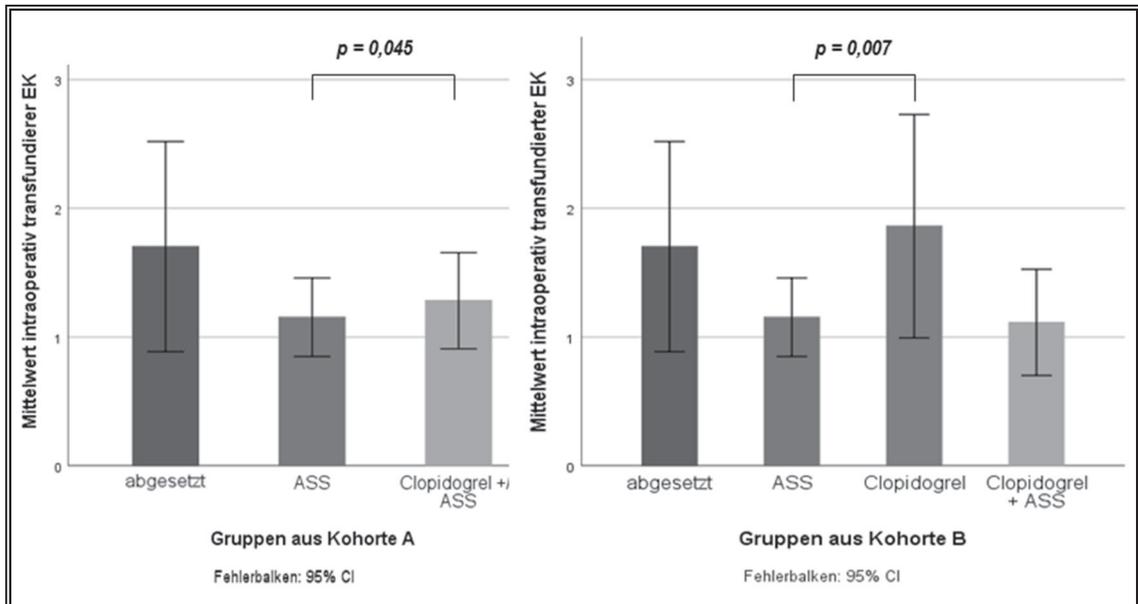
**Abb. 11: Odds Ratios zur blutungsbedingten Reoperationschance in Kohorte A**

Die Operationszahlen sind über beide Kohorten sowohl bei Reoperationen als auch bei blutungsbedingten Revision, wie dargestellt, äußerst gering, sodass auf parametrische Verfahren in diesem Fall verzichtet wird. Bei fehlender Signifikanz in Kohorte A für die jeweiligen Revisionen wird auf eine Untersuchung in Kohorte B verzichtet.

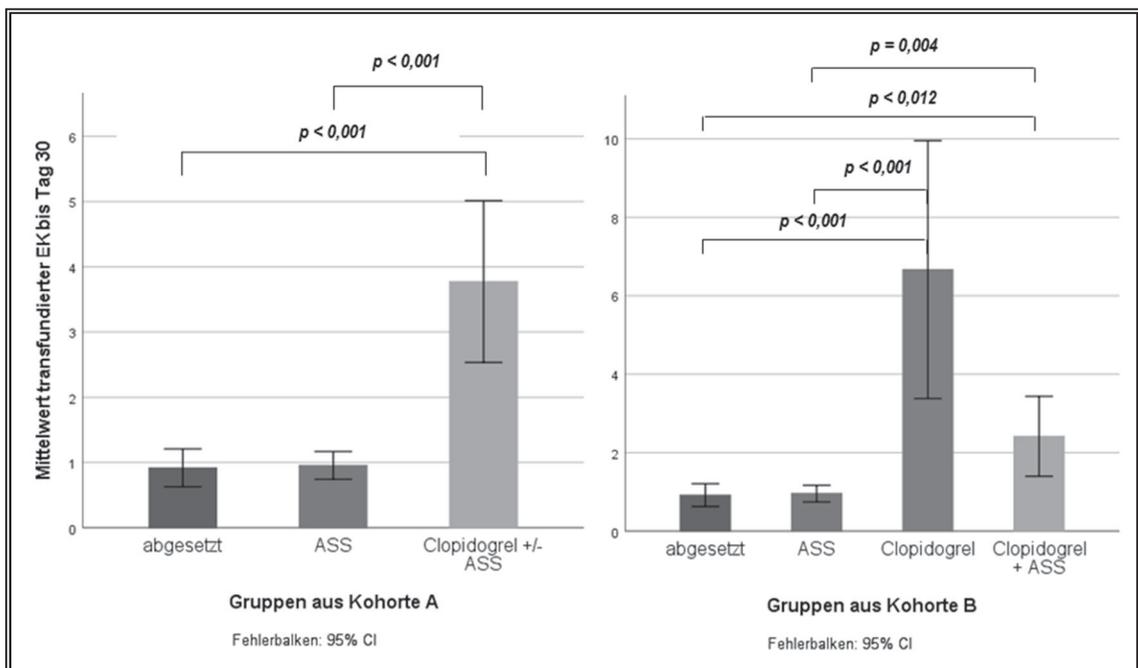
### 3.2.7 Zusammenfassung der Zielvariablen zum Blutungsrisiko

Wie in der zusammenfassenden Abbildung 12 noch einmal deutlich wird, unterscheiden sich die Gruppen bei den intraoperativen Transfusionszahlen nur im Vergleich der Gruppen mit fortgeführter Clopidogrel- oder ASS- Medikation signifikant. Die Abbildungen 13 und 14 verdeutlichen: Unter Berücksichtigung von Extremwerten weisen Patienten mit einer Clopidogrel- Medikation (duale oder Monotherapie) einen insgesamt höheren postoperativen Transfusionsbedarf auf als Patienten mit ASS- Monotherapie oder abgesetzter Therapie. Ebenso ist das Transfusionsrisiko von Patienten, die unter einer Clopidogrel- Medikation stehen, erhöht. Wobei die Signifikanz bei

Untersuchungen über die Transfusionszahlen und –Chancenverhältnisse in beiden Fällen überwiegend durch die Gruppe der Patienten erklärt wird, bei denen perioperativ eine Monotherapie mit Clopidogrel fortgesetzt wird. Bei der Zahl der Reoperationen unabhängig, ob blutungsbedingt oder nicht, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abb. 12: Intraoperativ transfundierte EK**



**Abb. 13: Bis Tag 30 transfundierte EK**

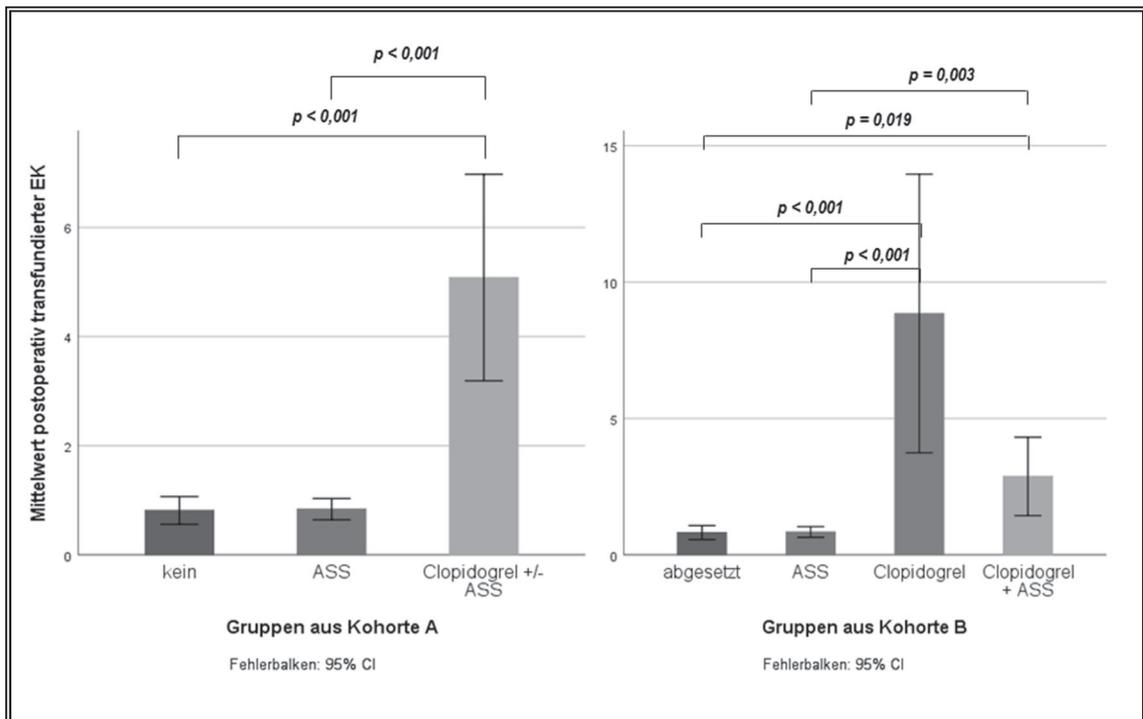


Abb. 54: Postoperativ transfundierter EK

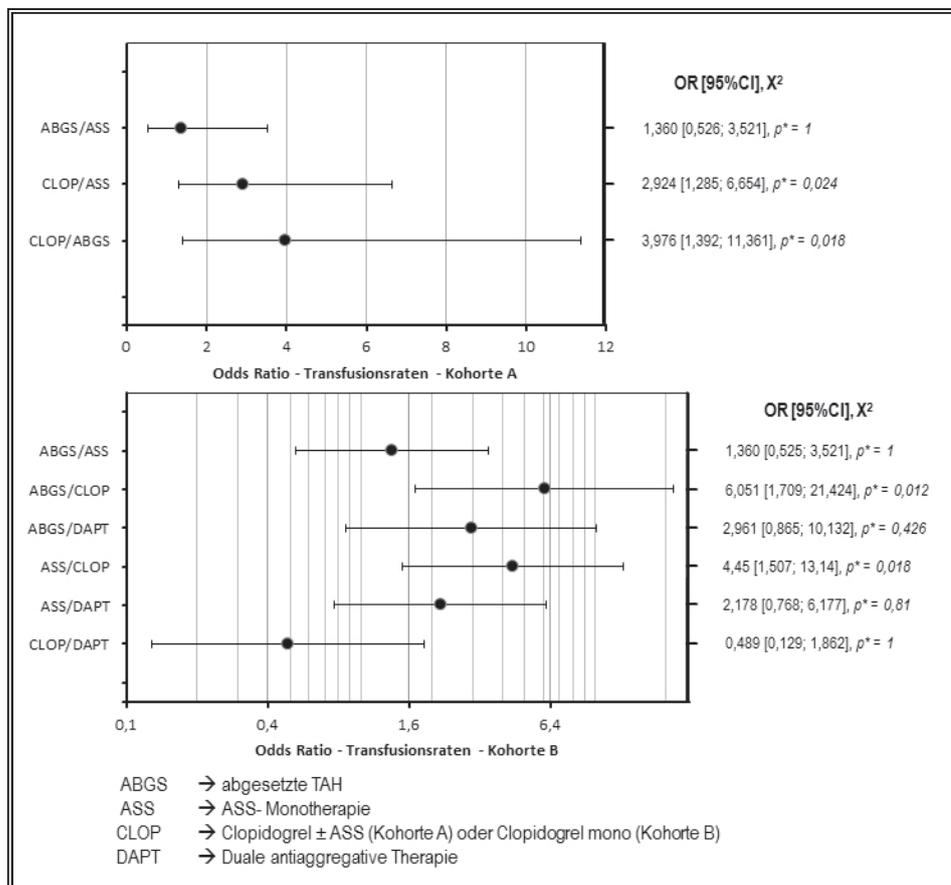
### 3.3 Untersuchung von ischämischen Ereignissen

Für die Beurteilung von ischämischen Ereignissen werden im Folgenden Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Todesereignisse sowie deren Kombination als Major Adverse Cardiac Events untersucht.

#### 3.3.1 Myokardinfarkte

Für die Myokardinfarkte ergibt ein Chi-Quadrat-Test ( $X^2(2, N = 618) = 9,649, p = 0,008$ ) für Kohorte A einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Post hoc zeigen z-Tests signifikante Unterschiede zwischen den mit Clopidogrel antiaggregierten Patienten einerseits und denen mit ASS-Monotherapie ( $Z_{ABGS/CLOP} = 2,745, p^* = 0,018$ ) und abgesetzter antiaggregativer Therapie ( $Z_{ASS/CLOP} = 2,661, p^* = 0,023$ ) andererseits (Bonferroni-Korrektur  $p^* = p \cdot 3$ ). Diese Ergebnisse lassen sich wie in Abbildung 15 als Odds Ratios darstellen. Das Chancenverhältnis, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist zwischen den Gruppen mit ASS- oder abgesetzter antiaggregativer Therapie ausgeglichen ( $X^2(1, N = 538) = 0,406, p^* = 1, OR$  s. Abb. 15). Bei Clopidogrel-Patienten ist gegenüber der Gruppe mit ASS-Monotherapie die Chance fast verdreifacht ( $X^2(1, N = 445) = 7,081, p^* = 0,024, OR$  s. Abb. 17) und gegenüber nicht-antiaggregierten Patienten fast vervierfacht ( $X^2(1, N = 7,532) = 9,649, p^* = 0,018, OR$  s. Abb. 17). Erwartungsgemäß ergibt für Kohorte B ein Chi-Quadrat-Test ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $X^2(3, N = 618) = 12,095, p = 0,007$ ). Post hoc scheint dieser Unterschied in den unterschiedlichen Spaltenanteilen der Gruppe mit Clopidogrel-Monotherapie einerseits und der Gruppen mit ASS-Monotherapie ( $Z_{ASS/CLOP} = 2,928, p^* =$

0,02) oder abgesetzter antiaggregativer Therapie ( $Z_{ABGS/CLOP} = 3,106$ ,  $p^* = 0,011$ ) andererseits begründet zu sein (Bonferroni- Korrektur  $p^* = p \cdot 6$ ). Die entsprechenden Odds Ratios in Abbildung 15 veranschaulichen die Chancen, einen Herzinfarkt zu erleiden. So ist die Herzinfarktchance der Gruppe mit Clopidogrel- Monotherapie gegenüber der Gruppe mit ASS- Monotherapie mehr als vierfach ( $X^2(1, N = 393) = 8,574$ ,  $p^* = 0,018$ , OR s. Abb. 15) und gegenüber der Gruppe mit abgesetzter antiaggregativer Therapie mehr als sechsfach erhöht ( $X^2(1, N = 173) = 9,645$ ,  $p^* = 0,012$ , OR s. Abb. 15). Die Gruppe mit dualer antiaggregativer Therapie weist zur Gruppe mit ASS- Monotherapie eine mehr als doppelt so hohe ( $X^2(1, N = 417) = 2,239$ ,  $p^* = 0,81$ , OR s. Abb. 15) und zur Gruppe mit abgesetzter Therapie eine fast dreifach so hohe Chance auf, einen Herzinfarkt zu erleiden ( $X^2(1, N = 225) = 3,249$ ,  $p^* = 0,426$ , OR s. Abb. 15). Wobei zugehörige Chi- Quadrat- Tests für die Odds Ratios der Gruppe der dual Antiaggregierten gegenüber der Gruppe mit ASS- Monotherapie und gegenüber der Gruppe mit abgesetzter Therapie deutlich das Signifikanzniveau verpassen. Eine duale antiaggregative Therapie reduziert gegenüber der Clopidogrel- Monotherapie die Herzinfarktchance auf die Hälfte, wobei auch in diesem Fall keine Signifikanz erreicht wird ( $X^2(1, N = 80) = 1,13$ ,  $p^* = 1$ , OR s. Abb. 15).



**Abb. 15: Odds Ratios für postoperative Myokardinfarkte**

Eingeschränkt muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Zahl der postoperativen Myokardinfarkte mit insgesamt 33 Ereignissen in der Gesamtkohorte gering ist und die Definition wie in Kapitel 2.9 dargestellt weit gefasst und kaum nachträglich zu objektivieren ist.

### **3.3.2 Schlaganfälle**

Insgesamt gibt es nur vier Ereignisse, die als ischämische Insulte beschrieben sind. Ein Fisher- Freeman- Halton- Test in Kohorte A ergibt für diese Konstellation keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (N = 624, Teststatistik = 2,653,  $p = 0,225$ ). Es wird daher auf weitergehende Untersuchungen verzichtet.

### **3.3.3 Todesfälle**

Insgesamt liegt die Mortalität mit 62 Todesfällen bei 624 Patienten bei 9,9%. Ein Chi- Quadrat- Test ( $X^2(2, N = 624) = 1,935, p = 0,38$ ) ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auf eine weitergehende Untersuchung kann mit diesem Ergebnis verzichtet werden.

### **3.3.4 Major Adverse Cardiovascular Events MACE**

Über die gesamte Kohorte liegen insgesamt 87 mit der Definition von MACE vereinbare Ereignisse vor. Ein Chi- Quadrat- Test für Kohorte A verbleibt trotz des einleitend signifikanten Unterschieds bei den Myokardinfarkten nicht-signifikant ( $X^2(2, N = 618) = 3,679, p = 0,159$ ). Daher wird auf eine tiefergehende Untersuchung in Kohorte B verzichtet.

### **3.3.5 Zusammenfassung ischämischer Events**

Insgesamt ist die Häufigkeit ischämischer Ereignisse deutlich geringer als diejenige von Blutungsereignissen. Für die Myokardinfarkte kann eine erhöhte Wahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten mit Clopidogrel- Monotherapie nachgewiesen werden. Für eine duale antiaggregative Therapie zeigt sich eine ähnliche Tendenz, die jedoch deutlich das Signifikanzniveau verpasst.

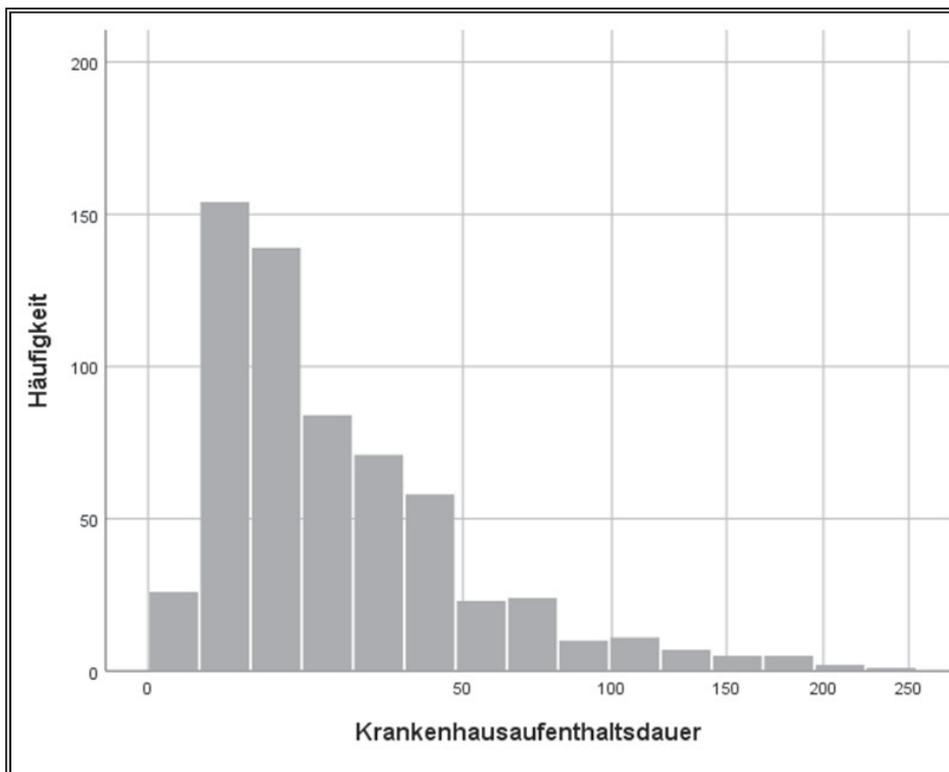
## **3.4 Untersuchung von Parametern für den Behandlungserfolg**

Im Folgenden werden wie in 2.9 definiert unspezifische Parameter des Behandlungserfolgs untersucht. Dazu gehört einerseits die Dauer des stationären Aufenthaltes als verhältnisskalierte und andererseits die Aufnahme auf eine Intensiv- Station als nominalskalierte Variable.

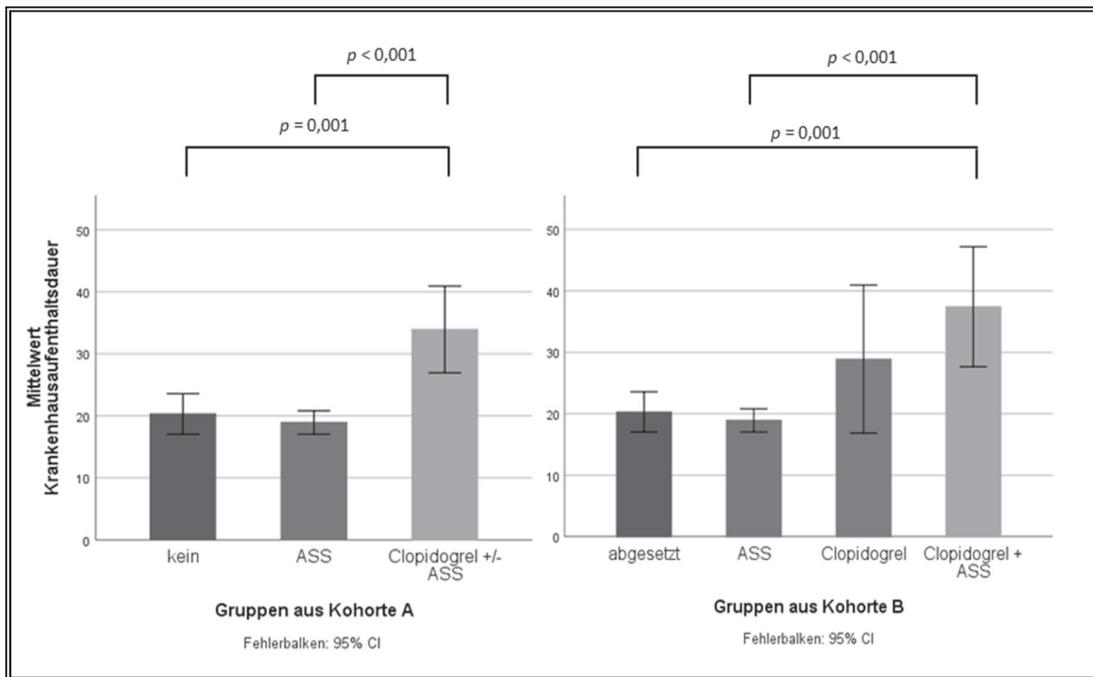
### **3.4.1 Dauer des stationären Aufenthaltes**

Wie bei den zuvor untersuchten verhältnisskalierten Variablen präsentiert die Krankenhausaufenthaltsdauer ebenfalls eine rechtsschiefe Verteilung (vgl. Abb. 6), die weder normalverteilt ist (Kolmogorov- Smirnov- Test,  $p < 0,001$ ) noch eine Homogenität der Varianzen in Kohorte A aufweist (Levenes- Statistik (2, N

= 617) = 6,069,  $p = 0,002$ ). In Kohorte B sind die Varianzen ebenfalls unterschiedlich (Levenes- Statistik (3, N = 616) = 3,82,  $p = 0,01$ ). Abbildung 16 veranschaulicht die Verteilung der Ursprungskohorte. Auf die Variable werden daher nicht- parametrische Verfahren wie der H- Test nach Kruskal- Wallis und post hoc Dunn- Bonferroni- Tests angewandt. In Kohorte A durchlaufen Patienten mit Clopidogrel- Therapie einen signifikant längeren stationären Aufenthalt als Patienten mit ASS- Monotherapie oder abgesetzter Therapie (vgl. Tabelle 28). Bei genauerer Differenzierung der Gruppen in Kohorte B zeigt sich, dass dual antiaggregierte Patienten einerseits gegenüber Patienten mit ASS- Monotherapie oder abgesetzter Therapie andererseits einen signifikant längeren stationären Aufenthalt haben (vgl. Tabelle 29). Die Ergebnisse sind unabhängig von möglichen Ausreißern stabil. Damit muss die Nullhypothese aufgegeben werden, dass Patienten unabhängig von der antiaggregativen Therapie einen ähnlich langen stationären Aufenthalt durchlaufen (Kap. 2.11, Hypothese D)



**Abb. 66: Verteilung der Krankenhausaufenthaltsdauer in der Ursprungskohorte**



**Abb. 77: Krankenhausaufenthaltsdauer in den Kohorten**

Kohorte A, Aufenthaltsdauer	Keine TAH (A)	ASS mono (B)	Clopidogrel ± ASS (C)	gesamt
Fälle, N	175	368	81	624
Fehlende Werte, N	1	3	0	4
Arithmetisches Mittel	26,85	23,36	38,02	26,26
95% Konfidenzintervall	[21,49;32,21]	[20,29;26,43]	[29,1;46,95]	[23,62;28,89]
Median	12	12	25	14
Varianz	1281,61	889,31	1627,52	1114,65
Std.- Abweichung	35,8	29,82	40,34	22,39
Minimum	1	1	1	1
Maximum	228	219	211	228
Interquartilsabstand	25	22	44	27
Kolmogorov- Smirnov- Test, p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Levene- Test, p	∅	∅	∅	< 0,001
Tukey- Kriterium für Ausschluss	>106	>94	>184	∅
H- Test, Dunn- Test*, Statistik	B (0,048) C (7,204)	A (0,048) C (9,428)	A (7,204) B (9,428)	10,777
H- Test, Dunn- Test*, p	B (1) C (0,022)	A (1) C (0,006)	A (0,022) B (0,006)	0,005
Fälle nach Tukey- Kriterium, N	165	352	79	596
Ausreißer	9	13	2	24
Verbliebene Fälle, (%)	94,8%	96,4%	97,5%	96,1%
Arithmetisches Mittel n. Tukey- Krit.	20,3	18,92	33,92	21,29
Median n. Tukey- Krit.	11	12	24	13
H- Test, Dunn- Test*, Statistik	A (0,127) C (-3,602)	A (0,127) C (-4,055)	A (-3,602) B (-4,055)	17,220
H- Test, Dunn- Test*, p	B (0,899) C (0,001)	A (0,899) C (< 0,001)	A (0,001) B (< 0,001)	< 0,001

**Tabelle 28: Krankenhausaufenthaltsdauer in Kohorte A** \*Dunn- Bonferroni- Tests (s. Erläuterung v. Tabelle 22)

<i>Kohorte B, Aufenthaltsdauer</i>	<i>Keine TAH (A)</i>	<i>ASS (B)</i>	<i>Clopidogrel (C)</i>	<i>Clopidogrel &amp; ASS (D)</i>	<i>gesamt</i>
<i>Fälle, N</i>	175	368	28	53	624
<i>Fehlende Werte, N</i>	1	3	0	0	4
<i>Arithmetisches Mittel</i>	26,85	23,36	32,96	40,7	26,26
<i>95% Konfidenzintervall</i>	[21,49;32,21]	[20,29;26,43]	[18,67;47,26]	[29,08;52,32]	[23,62;28,89]
<i>Median</i>	12	12	22	27	14
<i>Varianz</i>	1281,61	889,31	1359,15	1777,1	1114,65
<i>Std.- Abweichung</i>	35,8	29,82	36,87	42,16	33,39
<i>Minimum</i>	1	1	2	1	1
<i>Maximum</i>	228	219	143	211	228
<i>Interquartilsabstand</i>	25	22	29	49	27
<i>Kolmogorov- Smirnov- Test, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>Levene- Test, p</i>	∅	∅	∅	∅	0,01
<i>Tukey- Kriterium für Ausschluss</i>	>106	>94	>124	>203	∅
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B(0,439) C(-1,318) D(-3,153)	A(0,439) C(-1,574) D(-3,640)	A(-1,318) B(-1,574) D(-0,969)	A(-3,153) B(-3,640) C(-0,969)	15,001
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B(1) C(1) D(0,01)	A(1) C(0,692) D(0,002)	A(1) B(0,692) D(1)	A(0,01) B(0,002) C(1)	0,002
<i>Fälle nach Tukey- Kriterium, N</i>	165	352	27	52	596
<i>Ausreißer</i>	9	13	1	1	24
<i>Verbliebene Fälle, (%)</i>	94,8%	96,4%	96,4%	98,1%	96,1%
<i>Arithmetisches Mittel n. Tukey- Krit.</i>	20,3	18,92	28,89	37,42	21,37
<i>Median n. Tukey- Krit.</i>	11	12	22	27	13
<i>H- Test, Dunn- Test*, Statistik</i>	B(0,127) C(-1,535) D(-3,668)	A(0,127) C(-1,656) D(-4,007)	A(-1,535) B(-1,656) D(-1,116)	A(-3,668) B(-4,007) C(-1,116)	18,465
<i>H- Test, Dunn- Test*, p</i>	B(1) C(0,749) D(0,001)	A(1) C(0,587) D(< 0,001)	A(0,749) B(0,587) D(1)	A(0,001) B(< 0,001) C(1)	< 0,001

**Tabelle 29: Krankenhausaufenthalte in Kohorte B\*** Dunn- Bonferroni- Tests (s. Erläuterung v. Tabelle 22)

### 3.4.2 Überwachungspflicht nach Operation

Ein Chi- Quadrat- Test zeigt einen signifikanten Unterschied in der Überwachungspflichtigkeit auf Intermediate- Care- oder Intensivstation zwischen den Gruppen in Kohorte A ( $X^2(2, N = 622) = 11,192, p = 0,004$ ). Post hoc liegt dieser Unterschied zwischen der Gruppe mit Clopidogrel- Therapie und ASS- Monotherapie ( $z = 3,331, p^* = 0,003$ ). Eine Übersicht über die Verteilung der Patienten auf Überwachungseinheiten in Kohorte A zeigt Tabelle 30.

Überwachungsaufenthalt	<b>Kohorte A</b>				
	Anzahl N, (%)	abgesetzt (A)	ASS (B)	Clopidogrel +/- ASS (C)	Summe
	nein	99 (57%)	228 (62%)	34 (42%) B (0,003)	361 (58%)
	ja	75 (43%)	139 (38%)	47 (58%)	261 (42%)
gesamt	174 (28%)	367 (59%)	81 (13%)	622 (100%)	

**Tabelle 30: ICU-/ IMC- Aufenthalte in Kohorte A** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

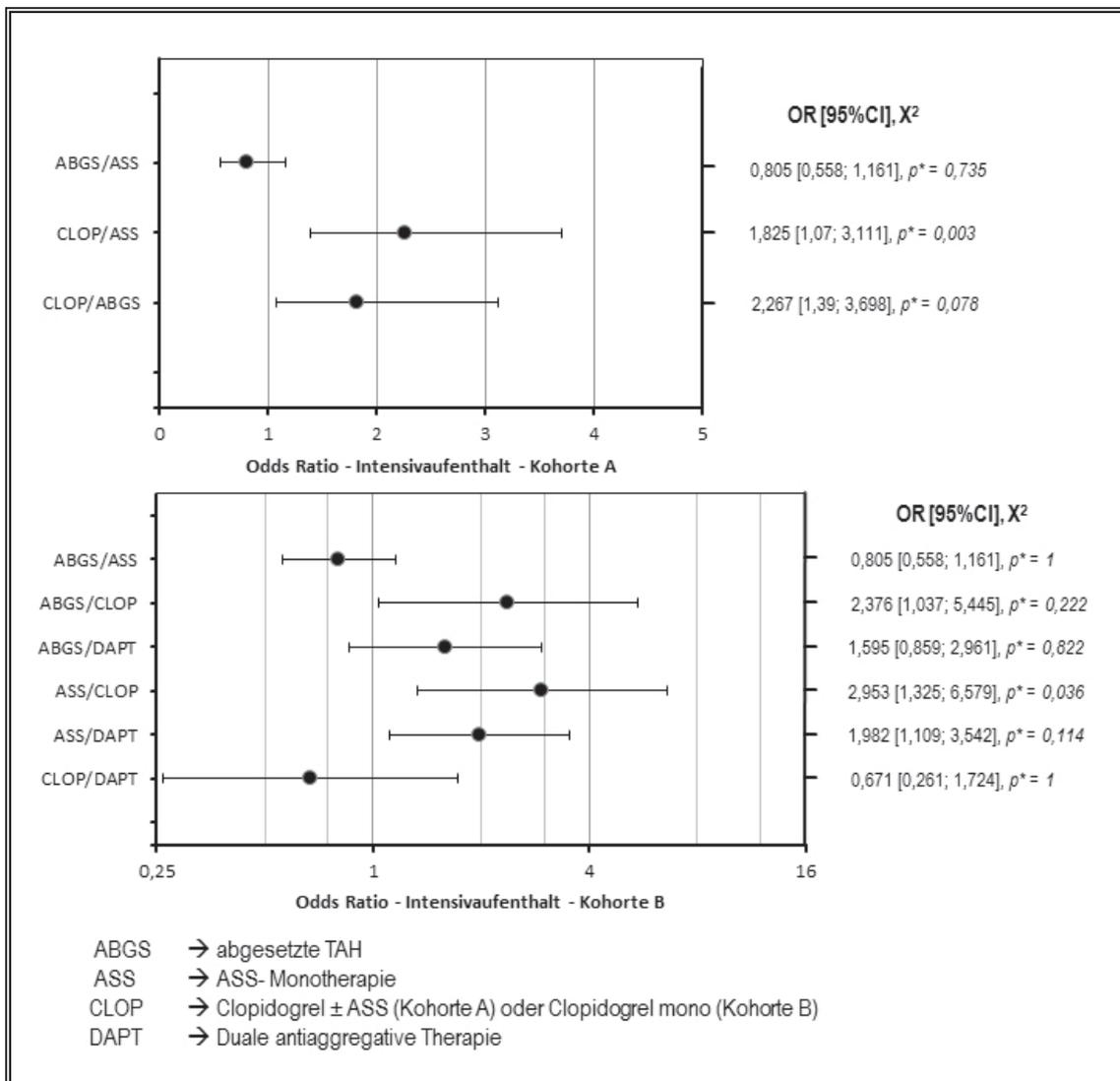
In Kohorte B zeigt sich bei ebenfalls signifikanten Chi- Quadrat- Test ( $X^2(3, N = 622) = 11,881, p = 0,008$ ) ein Unterschied zwischen der Gruppe mit Clopidogrel- und ASS- Monotherapie ( $z = 2,753, p^* = 0,035$ ). Die entsprechende Verteilung zeigt Tabelle 31.

Überwachungsaufenthalt	<b>Kohorte B</b>					
	Anzahl N, (%)	abgesetzt (A)	ASS (B)	Clopidogrel (C)	Clopidogrel + ASS (D)	Summe
	nein	99 (57%)	228 (62%)	10 (36%) B(0,035)	24 (45%)	361 (58%)
	ja	75 (43%)	139 (38%)	18 (64%)	29 (55%)	261 (42%)
gesamt	174 (28%)	367 (59%)	28 (5%)	53 (9%)	622 (100%)	

**Tabelle 31: ICU-/ IMC- Aufenthalte in Kohorte B** (Signifikante Ergebnisse von Spaltenverhältnistests sind mit dem Aufzählungszeichen der verglichenen Spalte jeweils tiefgestellt notiert.)

Entsprechende Ergebnisse können auch als Odds- Ratios dargestellt werden (Bonferroni- Korrektur mit  $p^* = p * 3$ ). Dabei ist in Kohorte A die Chance, überwachungspflichtig zu werden zwischen der Gruppe mit ASS- Monotherapie und abgesetzter Therapie ausgeglichen ( $X^2(1, N = 541) = 1,35, p^* = 0,735, OR$  s. Abb. 18). Die Chance der mit Clopidogrel therapierten Patienten ist allein gegenüber der Gruppe mit ASS- Monotherapie ( $X^2(1, N = 448) = 11,096, p^* = 0,003, OR$  s. Abb. 18) signifikant fast verdoppelt. Der Vergleich zwischen den mit Clopidogrel antiaggregierten Patienten und denjenigen mit abgesetzter Therapie trifft das Signifikanzniveau nicht ( $X^2(1, N = 255) = 4,931, p^* = 0,078, OR$  s. Abb. 18). In Kohorte B (Bonferroni- Korrektur mit  $p^* = p * 6$ ) besteht nur im Vergleich zwischen den Gruppen mit Clopidogrel- Monotherapie und mit ASS- Monotherapie eine fast dreifach so große Chance überwachungspflichtig zu werden ( $X^2(1, N = 395) = 7,577, p^* = 0,036, OR$  s.

Abb. 18), die auch signifikant ist. Eine signifikant erhöhte Überwachungspflichtigkeit der dual antiaggregierten Patienten gegenüber mit ASS ( $\chi^2(1, N = 420) = 5,474, p^* = 0,114$ , OR s. Abb. 18), Clopidogrel ( $\chi^2(1, N = 81) = 0,689, p^* = 1$ , OR s. Abb. 18) oder nicht antiaggregierten Patienten ( $\chi^2(1, N = 227) = 2,207, p^* = 0,822$ , OR s. Abb. 18) besteht nicht. Damit muss die Nullhypothese zumindest in Rücksicht auf die vermehrte Überwachungspflichtigkeit der mit Clopidogrel antiaggregierten Patienten verworfen werden, dass Patienten unabhängig von der antiaggregativen Therapie eine vergleichbare Überwachungspflicht aufweisen. (Kap. 2.11, Hypothese A)



**Abb. 18: Odds Ratios zur ICU- oder IMC- Überwachungspflichtigkeit**

### 3.5 Regressionsmodell für postoperativen Transfusionsbedarf

Aus den Untersuchungen zum postoperativen Transfusionsbedarf (vgl. Kap. 3.2.2) ergeben sich Hinweise auf einen Einfluss einer Medikation mit Clopidogrel auf die Zahl der notwendigen postoperativen Transfusionen.

Inwieweit dieser Einfluss gegenüber weiteren Blutungsrisikofaktoren abgegrenzt werden kann, soll im Folgenden eine logistische Regressionsanalyse klären. Hierzu wird zunächst der Einfluss der beschriebenen Risikofaktoren (vgl. Abb. 3) untersucht. Da wie in Kapitel 3.2.4 gezeigt wird, die postoperativen Transfusionen nicht normal verteilt sind, wird zur Überprüfung des Einflusses der Blutungsrisikofaktoren als nicht-parametrisches Verfahren der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Ausreißer, die mehr als vier Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt sind, werden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen mit entsprechenden statistischen Kennwerten sind in Tabelle 32 aufgelistet. Zu den signifikant einflussreichen Variablen zählen Leberzirrhose, Malignom, Antikoagulation, offener Zugang, Alter > 65 Jahre, Niereninsuffizienz, pAVK, Risikooperationen, Notfalloperationen und wie bereits aus Kapitel 3.2.4 bekannt und hier erneut kontrolliert die Komedikation mit Clopidogrel. Tabelle 33 zeigt die Korrelationen der Risikofaktoren zueinander. Für Risikooperationen und Malignome ergibt sich ein starker Zusammenhang (Cramers  $V = 0,497$ ,  $p < 0,001$ ). Grund hierfür ist scheinbar, dass Risikooperation überwiegend infolge einer Malignom-Erkrankung durchgeführt werden. Daher wurden beide Variablen zusammengefasst. Ein moderater Zusammenhang besteht zwischen der Anämie und Niereninsuffizienz (Cramers  $V = 0,318$ ,  $p < 0,001$ ), der wahrscheinlich in der häufig durch eine Nierenerkrankung bedingten renalen Anämie begründet liegt. Da aber andere Faktoren ebenfalls eine Anämie bedingen, wird in Rücksicht auf diese theoretischen Gründe und auf den gerade moderaten Zusammenhang auf die Zusammenlegung der Variablen verzichtet. Die Durbin-Watson-Statistik nimmt einen Wert von 2,024 an, weshalb davon auszugehen ist, dass die Residuen nicht korreliert sind. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test für die unstandardisierten Residuen zeigt mit einer Signifikanz  $< 0,001$  an, dass die Residuen nicht normal verteilt sind. Ein White-Test ergibt Heteroskedastizität ( $X^2(df, N = 55) = 82,353$ ,  $p = 0,01$ ). Damit sind zwei wichtige Voraussetzungen für eine lineare Regressionsanalyse nicht erfüllt. Kann eine multiple lineare Regression noch als relativ robust ggü. der Normalverteilungsvoraussetzung gelten, so sollte bei Heteroskedastizität ein robuster Standardfehler (HC3) verwendet werden.

(107) In der univariaten Analyse signifikante Blutungsrisikofaktoren werden zusammen mit der Clopidogrel-Medikation in der Regressionsanalyse auf einen signifikanten Einfluss hin überprüft. Die Risikofaktoren gehen in Abhängigkeit ihres anhand von Literaturwerten zu erwartenden Einflusses in die Regressionsanalyse ein. Dabei werden Quellen mit einer vergleichbaren statistischen Methodik aus Kapitel 2.8 ausgewertet. Die gewählte Reihenfolge zeigt Tabelle 34. In der Auswertung der linearen Regressionsanalyse zeigt sich, dass das Vorliegen einer pAVK, einer Risikooperation oder Malignomdiagnose,

einer offenen Operation, einer Antikoagulation signifikanten Einfluss auf die postoperativen Transfusionen hat,  $F(10,519) = 7,087$ , korr.  $R^2 = 0,105$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 520$  (vgl. Tabelle 35). Das Vorliegen einer Therapie mit Clopidogrel hat keinen signifikanten Einfluss auf die Transfusionen (ebd.).

Risikofaktor	Gruppen	N <sub>korrigiert*</sub>	M <sub>korrigiert*</sub>	Ausreißer	Teststatistik <sub>standardisiert</sub>	<i>p</i>
<i>BMI</i>	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	336	2,67	6	1,821	0,069
	BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	255	2,78	4		
<i>Blutungsanamnese</i>	nein	474	2,63	7	0,866	0,386
	ja	68	2,91	1		
<b><i>Leberzirrhose</i></b>	nein	569	2,67	8	2,161	<b>0,031</b>
	ja	21	6,33	0		
<i>Thrombozytopenie</i>	nein	532	2,65	8	1,88	0,06
	ja	60	3,75	1		
<b><i>Malignom</i></b>	nein	396	2,23	4	5,238	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	183	4,68	2		
<b><i>Antikoagulation</i></b>	nein	418	1,59	6	5,719	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	169	4,83	7		
<b><i>Offener Zugang</i></b>	nein	144	0,78	2	6,523	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	447	3,34	8		
<i>Weibliches Geschlecht</i>	nein	410	2,92	7	0,695	0,487
	ja	183	2,67	1		
<b><i>Alter &gt; 65 Jahre</i></b>	nein	190	2,13	4	2,256	<b>0,024</b>
	ja	402	3,06	5		
<i>Herzinsuffizienz</i>	nein	466	2,42	7	1,691	0,091
	ja	122	4,61	2		
<b><i>Niereninsuffizienz</i></b>	nein	465	2,05	6	4,85	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	128	5,8	2		
<i>Diabetes mellitus</i>	nein	426	2,58	5	1,31	0,19
	ja	166	3,22	4		
<i>Hypertonie</i>	nein	130	2,21	2	0,595	0,552
	ja	461	2,93	7		
<b><i>pAVK</i></b>	nein	440	2,31	6	2,915	<b>0,004</b>
	ja	77	6,14	1		
<b><i>Anämie</i></b>	nein	300	1,24	4	8,436	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	292	4,39	5		
<b><i>Risikooperation</i></b>	nein	466	2,14	4	8,484	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	130	6,5	1		
<b><i>Notfalloperation</i></b>	nein	477	2,47	7	4,288	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	115	3,97	2		
<b><i>Clopidogrel</i></b>	nein	517	2,3	7	4,747	<b>&lt; 0,001</b>
	ja	76	6,59	1		
<i>ASS</i>	nein	196	3,12	4	-1,443	0,149
	ja	396	2,59	5		

**Tabelle 32: Risikofaktoren mit signifikantem Einfluss auf den Transfusionsbedarf (fett)** \*korrigiert = unter Ausschluss von Ausreißern

Risikofaktor	Cramer-V Signifikanz	Leberzirrhose	Malignom	Anti- Koagulation	Offener Zugang	Alter > 65 Jahre	Nieren- Insuffizienz	pAVK	Anämie	Risiko- Operatio	Notfall- Operatio	Clopidogrel
Leberzirrhose		1	0,085	0,018	0,063	0,032	0,066	0,041	0,077	0,092	0,025	0,06
			0,037	0,653	0,114	0,419	0,1	0,347	0,054	0,022	0,541	0,136
Malignom		0,085	1	0,032	<i>0,239</i>	0,006	<i>0,122</i>	<i>0,124</i>	<i>0,104</i>	<b>0,497</b>	<i>0,27</i>	0,084
		<i>0,037</i>		0,432	<0,001	0,89	<i>0,003</i>	<i>0,005</i>	<i>0,01</i>	<0,001	<0,001	0,039
Antikoagulation		0,018	0,032	1	0,018	0,059	<i>0,135</i>	0,016	<i>0,223</i>	<i>0,117</i>	0,023	0,074
		0,653	0,432		0,658	0,144	<i>0,001</i>	0,715	<0,001	<i>0,003</i>	0,57	0,065
Offener Zugang		0,063	<i>0,239</i>	0,018	1	0,004	0,005	0,05	0,095	<i>0,291</i>	<i>0,117</i>	0,041
		0,114	<0,001	0,658		0,923	0,891	0,249	<i>0,017</i>	<0,001	<i>0,004</i>	0,307
Alter > 65 Jahre		0,032	0,006	0,059	0,004	1	0,057	0,085	0,063	0,069	0,062	0,019
		0,419	0,89	0,144	0,923		0,158	<i>0,049</i>	<i>0,118</i>	0,089	0,119	0,64
Niereninsuffizienz		0,066	<i>0,122</i>	<i>0,135</i>	0,005	0,057	1	<i>0,108</i>	<b>0,318</b>	0,065	0,063	0,23
		0,1	<i>0,003</i>	<i>0,001</i>	0,891	0,158		<i>0,012</i>	<0,001	0,106	0,114	<0,001
pAVK		0,041	<i>0,124</i>	0,016	0,05	0,085	<i>0,108</i>	1	<i>0,135</i>	0,032	0,054	0,099
		0,347	<i>0,005</i>	0,715	0,249	<i>0,049</i>	<i>0,012</i>		<i>0,002</i>	0,452	0,206	<i>0,021</i>
Anämie		0,077	<i>0,104</i>	<i>0,223</i>	0,095	0,063	<b>0,318</b>	<i>0,135</i>	1	<i>0,142</i>	0,028	<i>0,132</i>
		0,054	<i>0,01</i>	<0,001	<i>0,017</i>	0,118	<0,001	<i>0,002</i>		<0,001	0,479	<i>0,001</i>
Risikooperation		0,092	<b>0,497</b>	<i>0,117</i>	<i>0,291</i>	0,069	0,065	0,032	<i>0,142</i>	1	0,023	0,063
		<i>0,022</i>	<0,001	<i>0,003</i>	<0,001	0,089	0,106	0,452	<0,001		0,562	0,084
Notfalloperation		0,025	<i>0,27</i>	0,023	<i>0,117</i>	0,062	0,063	0,054	0,028	0,023	1	0,048
		0,541	<0,001	0,57	<i>0,004</i>	0,119	0,114	0,206	0,479	0,562		0,227
Clopidogrel		0,06	0,084	0,074	0,041	0,019	<i>0,23</i>	0,099	<i>0,132</i>	0,063	0,048	1
		0,136	0,039	0,065	0,307	0,64	<0,001	<i>0,021</i>	<i>0,001</i>	0,084	0,227	

**Tabelle 33: Korrelationen der in die Regressionsanalyse eingehenden Variablen** (Mäßig bis moderate Korrelationen sind fett unterlegt.)

RF	Regressionsmodell		Biancari et al.		Cohen et al.		Ruiz- Gimenez et al.		Pisters et al.	
0	Risikofaktor	OR	Risikofaktor	OR	Risikofaktor	OR	Risikofaktor	OR	Risikofaktor	OR
1	Risikooperation	2,7	Niereninsuffizienz	2,530	Risikooperation	2,7	Niereninsuffizienz	2,1	Blutungsanamnese	7,51
2	Niereninsuffizienz	2,5	Anämie	2,520	Malignom	1,69	Anämie	2,1	Niereninsuffizienz	2,86
3	Anämie	2,31	Clopidogrel	1,671			Malignom	1,7	Alter	2,66
4	Alter	2,18	Antikoagulation	1,456			Alter > 75 Jahre	1,7		
5	Malignom	1,7								
6	Clopidogrel	1,67								
7	Antikoagulation	1,456								

**Tabelle 34: Reihenfolge der in die Regressionsanalyse eingehenden Variablen (Risikofaktor/ Odds Ratio)**

Risikofaktoren	Regressions- Koeffizient	Robuster Std.- Fehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Konstante	-1,860	0,830	0,025	-3,490	-0,229
Risikooperation/Malignom	2,712	1,020	0,008	0,708	4,717
Niereninsuffizienz	2,721	1,575	0,085	-0,373	5,815
Anämie	1,247	0,965	0,197	-0,648	3,142
Alter > 65 Jahre	-0,437	1,034	0,672	-2,468	1,593
Clopidogrel	2,554	1,786	0,153	-0,955	6,064
Antikoagulation	4,102	1,344	0,002	1,461	6,743
pAVK	3,640	1,794	0,043	0,116	7,164
Notfall- Indikation	1,772	1,394	0,204	-0,966	4,511
Offene OP	1,803	0,806	0,026	0,220	3,386
Leberzirrhose	1,212	3,728	0,745	-6,113	8,537

**Tabelle 35: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse**

## **4. Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1 Einordnung der Ergebnisse über das Blutungsrisiko in den aktuellen Forschungsstand**

Burger sowie Devereaux et al. vermuten ein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko unter Monotherapie mit ASS. (59, 66) Diese Einschätzung kann durch die Analysen in diesem Studienkollektiv nicht reproduziert werden. Die Zahl der Transfusionen unter Monotherapie mit ASS ist vergleichbar mit derjenigen von Patienten mit vollständig abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung (vgl. Kap. 3.2.1 und 3.2.2). Das Chancenverhältnis für Transfusionen ist zwischen ASS und abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung nahezu ausgeglichen. Es ergibt sich auch kein höheres Risiko blutungsbedingt reoperiert zu werden (vgl. Kap. 3.2.4). Zu diesem Widerspruch müssen zwei Anmerkungen getroffen werden: Erstens handelt es sich bei der Studie von Burger et al. um eine Metaanalyse, zweitens bei Devereaux et al. um eine randomisiert- kontrollierte Studie mit einem fast 16- fach größeren Studienkollektiv. Somit ist die Aussagekraft der Vergleichsliteratur aufgrund der höheren Studienqualität sehr viel größer. Für das Ergebnis der vorliegenden Studie sprechen folgende Argumente:

Im Gegensatz zu genannten Autoren untersucht die vorliegende Studie ausschließlich allgemein- und viszeralchirurgische Eingriffe. Genannte Autoren beziehen auch urologische, orthopädische, vaskuläre und thorakale Operationen mit ein. (59, 66) Burger et al. verzichten gänzlich auf eine Untersuchung von Blutungsereignissen bei Visceral- und allgemein- chirurgischen Eingriffen. (59) In der Einleitung wird bereits darauf hingewiesen, dass sich viszeralchirurgische Eingriffe in der Wahrscheinlichkeit zu bluten von anderen Operationen unterscheiden. Devereaux et al. legen außerdem ein anderes Absetzintervall von drei Tagen für die Medikation mit ASS zugrunde. Möglicherweise wird hierdurch das Blutungsrisiko in der Vergleichsstudie überschätzt. (66)

Im vorliegenden Studienkollektiv kann unter Berücksichtigung von Ausreißern gezeigt werden, dass Patienten, die eine duale antiaggregative Therapie oder eine Monotherapie mit Clopidogrel erhalten, im postoperativen Verlauf mehr Transfusionen benötigen (vgl. Kapitel 3.2). Der Unterschied ist zu den Gruppen mit abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung und ASS- Monotherapie signifikant. Einschränkend muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die überwiegende Signifikanz vermutlich durch die Gruppe der Patienten mit Clopidogrel- Monotherapie aufgeklärt wird. Lässt man Ausreißer unberücksichtigt, so verpasst der Vergleich zwischen der Gruppe mit dualer antiaggregativer und abgesetzter antiaggregativer Therapie post hoc leicht das

Signifikanzniveau. Die Transfusionschance von mit Clopidogrel Medizierten ist gegenüber Patienten, bei denen die Thrombozytenaggregationshemmung vollständig abgesetzt wird oder die eine ASS- Monotherapie erhalten verdoppelt (Kohorte A). Konkordant zur Transfusionszahl wird die Transfusionschance ebenfalls überwiegend durch eine Monotherapie mit Clopidogrel erhöht. (Kohorte B) Das Chancenverhältnis, blutungsbedingt eine Reoperation zu erhalten, ist post hoc zweieinhalb- fach erhöht. Wobei die Reoperationen insgesamt über alle Gruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt sind. In der Regressionsanalyse (vgl. Kapitel 3.5) verfehlt Clopidogrel als Risikofaktor für Transfusionen knapp das Signifikanzniveau.

Diese Beobachtungen widersprechen damit den geläufigen Studien von Chu et al. (58), (68) sowie von Ozao- Choy et al. (77), die kein erhöhtes Blutungsrisiko unter fortgeführter Therapie mit Clopidogrel nachweisen können und stützt Autoren wie Chernoguz et al., die ein erhöhtes Risiko für Blutungen unter Clopidogrel annehmen. (56) Metanalysen wie die von Columbo et al. beschreiben unter der Einschränkung eines sehr heterogenen Studienkollektivs eine Tendenz zugunsten eines höheren Transfusionsrisikos bei Clopidogrel-Komedikation, ohne sich darauf festzulegen. (4) Es verbleibt die Frage, wie eine solche Heterogenität der Ergebnisse in den Studien zu erklären ist. Hierfür können folgende Argumente angeführt werden:

Zunächst unterscheiden sich die genannten Studien durch das Studiendesign. Die aktuellste Studie von Chu et al. ist eine randomisiert- kontrollierte Studie, die Untersuchung von Chernoguz et al. ist retrospektiv. (56, 58) Damit weisen die Studien, die zugunsten eines erhöhten Transfusionsrisikos argumentieren, eine geringere Studienqualität auf. Umgekehrt verhält sich die Größe der jeweiligen Studienkollektive. Chernoguz kann mit 105 Patienten mehr als doppelt so viele Fälle wie Vergleichsstudien rekrutieren. (56) Die vorliegende Studie, die zugunsten eines erhöhten Transfusionsbedarfes unter Clopidogrel-Komedikation argumentiert, weist wiederum ein sechsfach größeres Studienkollektiv als Chernoguz auf.

Einen weiteren erheblichen Unterschied zwischen den Studien weisen die untersuchten Operationen auf. So beschäftigen sich Chu et al. mit Hernienoperationen und laparoskopischen Cholezystektomien, die ein vergleichsweise geringes Blutungsrisiko besitzen. Chernoguz et al., Ozao- Choy et al. wie auch die vorliegende Studie untersuchen auch größere abdominelle Eingriffe. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Studien von Chu et al. die Transfusionszahl deutlich unterschätzen. (56, 58, 77) Daneben zeigen sich deutliche Unterschiede im jeweils untersuchten Medikationsregime. So stellen Chu et al. eine Gruppe mit fortgeführter Clopidogrel- Therapie einer Gruppe mit vollständig abgesetzter Therapie

gegenüber, wobei in beiden Gruppen eine Komedikation mit ASS eine Woche vor der Operation pausiert worden ist. (58) Chernoguz et al. vergleichen auf der einen Seite eine Gruppe, in der ASS alleine fortgeführt oder die Thrombozytenaggregationshemmung vollständig abgesetzt wird, mit einer Gruppe auf der anderen Seite, in der sich sowohl Patienten mit Clopidogrel-Monotherapie als auch dualer antiaggregativer Therapie befinden (58). Alle in den Vergleichsstudien vorhandenen Konstellationen können in dieser Studie reproduziert werden. Beispielsweise zeigt sich für die Transfusionszahl deutlich, dass die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen mit dualer antiaggregativer Therapie und abgesetzter Therapie (Kohorte A) deutlich abnimmt, wenn Patienten mit Clopidogrel-Monotherapie als eigene Gruppe gesondert betrachtet werden. Damit kann unterstellt werden, dass das Ergebnis einer Analyse zur perioperativen Transfusionszahl auch von den verglichenen Medikamentenregimen abhängt.

Ebenso zeigen die verwendeten statistischen Verfahren und darüber hinaus auch Ausreißer einen gewissen Einfluss auf das Testergebnis. Dies lässt sich anhand der Gruppe der dual antiaggregierten Patienten gut beschreiben.

Betrachtet man das Chancenverhältnis für die Gruppe der dual antiaggregierten Patienten, transfundiert oder blutungsbedingt reoperiert zu werden, so zeigt sich: Es ergibt sich zwar ein rein numerisch erhöhtes Chancenverhältnis für die Gruppe der dual antiaggregierten Patienten im Verhältnis zu den Gruppen mit ASS-Monotherapie oder abgesetzter Therapie. Eine Signifikanz wird allerdings nicht erreicht (vgl. Abbildung 9 und 10). Betrachtet man anstelle der Chancenverhältnisse die Transfusionszahlen wird das Signifikanzniveau jedoch in den eben genannten Konstellationen erreicht (vgl. Tabellen 25 und 26).

Bei den Transfusionszahlen wird aber der Einfluss von Ausreißern auf das Ergebnis deutlich. Unabhängig vom Umgang mit den Ausreißern weisen Patienten mit dualer antiaggregativer Therapie einen höheren Transfusionsbedarf im Vergleich mit Patienten unter ASS-Monotherapie auf. Der Einfluss von Ausreißern zeigt sich dabei besonders in Bezug auf die Gruppe mit abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung. Vergleicht man Tabelle 27 hängt das Testergebnis stark von der Berücksichtigung von Ausreißern ab. Der Transfusionsbedarf der dual antiaggregierten Patienten ist nur dann signifikant größer als in der Gruppe mit abgesetzter Therapie, wenn Ausreißer berücksichtigt werden.

Trotzdem kann man mit dem vorliegenden Ergebnis dafür argumentieren, dass Patienten mit dualer antiaggregativer Therapie stärker bluten als Patienten nach abgesetzter Therapie. Erstens zeigt sich eine erhebliche numerische Tendenz zugunsten dieser Annahme. Zweitens scheint das Ergebnis paradox, dass Patienten mit einer doppelten antiaggregativen Medikation weniger stark bluten

als Patienten mit einer einfachen Clopidogrel- Medikation. Drittens ist das Ergebnis vergleichbar mit Studien, die eine "Single Anti- Platelet- Therapy" mit ASS und eine "Dual Anti- Platelet- Therapy" vergleichen. So zeigen Yamamoto et al. in ihrem Studienkollektiv, dass Patienten mit dualer antiaggregativer Therapie stärker bluten als Patienten unter einer Monotherapie. (106) Damit lassen sich die aktuellen Studienergebnisse eher in den aktuellen Forschungsstand integrieren, wenn Ausreißer berücksichtigt werden.

Als weitere Gründe für die in Rücksicht auf das Ausreißerkriterium diskordanten Ergebnisse können folgende benannt werden: Einerseits können weitere statistische Effekte eine Ursache sein. Die Gruppe mit abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung ist etwa dreimal so groß wie die Gruppe mit dualer antiaggregativer Therapie. Hier kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppe mit dualer antiaggregativer Therapie mutmaßlich zu klein ist, um in den genannten Analysen das Signifikanzniveau zu erreichen.

Andererseits liegt bereits im Studienkollektiv eine Präselektion durch den vorbehandelnden Chirurgen vor, sodass nach Leitlinienempfehlung (vgl. Kap. 1.5) unterstellt werden muss, dass Patienten mit hohem ischämischem und geringem Blutungsrisiko eine Thrombozytenaggregationshemmung eher behalten und mit umgekehrtem Risikoprofil eher absetzen. Damit nähert sich das Risiko an, sodass in der Gruppe mit abgesetzter Therapie das Blutungsrisiko womöglich über- und in der Gruppe mit dualer antiaggregativer Therapie unterschätzt wird. Gegen das Argument spricht allerdings, dass andere Risikofaktoren für Blutungen häufiger in der Gruppe mit fortgeführter Therapie dokumentiert werden, worauf bei der Diskussion der Limitationen im Folgenden noch genauer eingegangen wird.

Mit diesen statistischen Schwierigkeiten ist auch verbunden, dass sich nach oben genannten Ergebnissen nicht eindeutig in der Regressionsanalyse prüfen lässt, ob eine Medikation mit Clopidogrel ein unabhängiger Risikofaktor für einen erhöhten Transfusionsbedarf ist. In der Regressionsanalyse kann zwar ein hoher Regressionskoeffizient für Clopidogrel dokumentiert werden, für den das Signifikanzniveau jedoch verfehlt wird. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze:

Zunächst kann auch in diesem Fall vermutet werden, dass einerseits von statistischer Seite aus, die Stichprobe noch zu klein ist, und andererseits die nicht zu beeinflussende Präselektion des Kollektivs hierfür ursächlich ist. Mit einem Regressionskoeffizienten von über 2,5 ist eine Komedikation mit Clopidogrel trotz der Nicht- Signifikanz eine einflussreiche Größe im zugehörigen Modell. Mutmaßlich kann man annehmen, dass sich die Signifikanz in einem größeren Kollektiv ergibt.

Dem entgegen steht allerdings die These, die Childers et al. in ihrer Metaanalyse diskutieren. Die Autoren vermuten, dass die Bedeutung der antiaggregativen Therapie als Risikofaktor für Blutungen verglichen mit möglichen anderen perioperativen Risikofaktoren überschätzt wird: Die Vielzahl signifikanter klinischer Risikofaktoren und deren teils signifikante Korrelation (Niereninsuffizienz und Anämie) mit der Einnahme von Clopidogrel unterstützen die These, dass wahrscheinlich überwiegend andere klinische Risikofaktoren mehr Einfluss auf schwere kardiale Komplikationen sowie Blutungen und Transfusionen haben. (15) Eine erhöhte Komorbidität und gleichzeitig erhöhter Transfusionsbedarf in der Gruppe mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren kann auch in diesem Studienkollektiv nachgewiesen werden, sodass mit Hilfe dieser Studie auch für die These von Childers et al. argumentiert werden kann.

#### **4.2 Einordnung der Ischämie- und Mortalitätschancen in den aktuellen Forschungsstand**

Als sekundäre Endpunkte der vorliegenden Studie werden ischämische Ereignisse und die perioperative Mortalität untersucht. Nur für das Auftreten von Myokardinfarkten kann unter Clopidogrel- Monotherapie eine erhöhte perioperative Chance angenommen werden (vgl. Kap. 3.3.1). Für Major Adverse Cardiac Events, Schlaganfälle und Todesfälle ergibt sich in der Verteilung über die Gruppen kein signifikanter Unterschied. In Rückschau auf das in der Einleitung erwähnte erhöhte Risiko bei Absetzen einer Komedikation mit ASS für ischämischer Ereignisse unterscheidet sich die Chance für einen perioperativen Herzinfarkt bzw. für Major Adverse Cardiac Events in der vorliegenden Studie vom aktuellen Forschungsstand. (17, 59). Ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte bzw. Major Adverse Cardiac Events unter dualer antiaggregativer Therapie insbesondere bei Reduktion der Therapie ist hinreichend untersucht, wobei dieses Risiko überwiegend mit der zeitlichen Nähe dieser Therapie zur Stentimplantation erklärt wird (5, 17). Das erhöhte Risiko für Myokardinfarkte wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nur teilweise reproduziert. Abweichungen des Risikos bei der Komedikation mit ASS können einerseits mit der klinischen Präselektion und andererseits mit dem Studiendesign erklärt werden: Unter der Annahme, dass sich in der ASS-Gruppe eher Patienten mit geringer Komorbidität und großem zeitlichen Abstand zur Stentimplantation befinden, wird das Ischämierisiko in dieser Gruppe am ehesten unterschätzt. Darüber hinaus kommen ischämische Ereignisse in dieser Studie insgesamt eher selten vor.

Bezüglich der Mortalität reiht sich die aktuelle Studie in das kontroverse Feld der aktuellen Forschungslage ein. Auf der einen Seite gibt es Argumente für die Annahme einer erhöhten Sterblichkeit perioperativ unter Komedikation mit Clopidogrel bzw. unter dualer antiaggregativer Therapie insbesondere bei

zeitlicher Nähe zur Reendothelialisierungsphase nach Stentimplantation. (5, 17) Auf der anderen Seite stehen kleinere Studien, die keine erhöhte Mortalität unter Reduktion der dualen antiaggregativen Therapie bzw. der Reduktion auf eine einfache antiaggregative Therapie feststellen. (56, 58, 68, 106) Die vorliegende Studie stützt sowohl vom Design als auch vom Ergebnis her eher letztere Argumentationslinie. Kritisch angemerkt werden muss in diesem Zusammenhang, dass in keiner der letzteren Studien und auch in der vorliegenden Studie aufgrund der Datenqualität die zeitliche Nähe zur Stentimplantation nachgehalten wird, die einen wesentlichen Risikofaktor darstellt, den es mit der fortgeführten Gabe einer dualen antiaggregativen Therapie zu überbrücken gilt. Einschränkend zu der vorliegenden Studie muss auch in diesem Rahmen Rücksicht auf die klinische Präselektion genommen werden. So befinden sich in der Gruppe mit ASS- Komedikation auch Patienten, die keine Stentimplantation erhalten haben, sondern ASS aufgrund des kardiovaskulären Risikos einnehmen. In der Gruppe mit abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung befinden sich Patienten, die entweder eine Komedikation mit ASS oder Clopidogrel oder sogar eine duale antiaggregative Therapie reduziert haben. Damit hat die Gruppe mit abgesetzter Therapie ein sehr heterogenes Risikoprofil. Gleiches kann auch bei den vergleichbaren Studien unterstellt werden, die zugunsten einer geringen Mortalität argumentieren. Daher darf der sehr gut untersuchte Sachverhalt, dass ein erhöhtes Risiko zu adversen Ereignissen und zur Mortalität in zeitlicher Nähe zur Stentimplantation vorliegt, keinesfalls aufgrund dieser Studien angezweifelt werden. Diese Tatsache ist ein Grund gewesen, die in geringer Zahl vorliegenden ischämischen Ereignisse und die Mortalität als sekundäre Untersuchungspunkte zu behandeln.

#### **4.3 Einordnung der erfassten Aufenthaltsdauer und Überwachungspflichtigkeit in den aktuellen Forschungsstand**

Neben dem Ischämie- und Blutungsrisiko erheben vergleichbare Studien zum perioperativen Outcome bei Operationen unter Thrombozytenaggregations-Hemmern auch die Überwachungspflichtigkeit und die Länge des stationären Aufenthaltes. So zeigen Chernoguz et al., dass Patienten unter Clopidogrel-Therapie häufiger intensivpflichtig werden als Patienten mit unterbrochener Therapie. (56) Im vorliegenden Studienkollektiv können diese Ergebnisse teilweise reproduziert werden: Patienten mit Clopidogrel- Monotherapie zeigen im Vergleich zu Patientin unter Komedikation mit ASS post hoc eine höhere Chance auf, intensivpflichtig überwacht zu werden.

Chu et al. zeigen darüber hinaus, dass Patienten unter fortgeführter antiaggregativer Therapie mit Clopidogrel länger stationär verbleiben, wobei dieser längere stationäre Aufenthalt in der Studie nicht auf Transfusionen

zurückgeführt wird. (68) Dieses Ergebnis kann ebenfalls hochsignifikant für die Gruppe mit einer dualen antiaggregativen Therapie in dieser Studie reproduziert werden. Auch hier kann diskutiert werden, ob diese Ergebnisse mit der höheren Komorbidität in der Gruppe mit dualer antiaggregativer Therapie erklärt werden kann. Bei ähnlichem Studiendesign bei Chu et al. und dieser Studie muss davon ausgegangen werden, dass in den Gruppen mit Clopidogrel- Therapie eine höhere Komorbidität vorliegt als in den jeweiligen Vergleichsgruppen.

#### **4.4 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse**

Die aktuelle Studie liefert starke Hinweise darauf, dass Patienten unter einer fortgeführten Therapie mit Clopidogrel gemessen an Transfusionszahl und Transfusionschance ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Ebenfalls erhöht ist in diesen Gruppen das Chancenverhältnis, einen Herzinfarkt zu erleiden. Die Mortalität wird dadurch nicht verändert. Diskutiert werden muss, ob diese Risikokonstellationen entweder darin begründet liegen, dass Patienten mit Clopidogrel- Therapie tendenziell eine erhöhte Komorbidität besitzen. Oder, ob die Risikokonstellationen durch die Einnahme bzw. das Absetzen von Clopidogrel an sich beeinflusst werden. Die zentrale Frage bleibt bestehen: Ist Clopidogrel ein unabhängiger Risikofaktor für vermehrte Transfusionen? Mit den genannten Ergebnissen bildet diese Studie den aktuellen Stand der Forschung ab: Verbreitete Meinung ist, dass eine perioperative Fortführung der Thrombozytenaggregationshemmung mit einem gering erhöhten Blutungsrisiko aber ohne schwerere Komplikationen oder fatalen Ausgang einhergeht. (108)

#### **4.5 Neue Aspekte dieser Studie gegenüber Vergleichsstudien**

Die aktuelle Studie bringt in Abgrenzung zu vergleichbaren Studien neue Aspekte in den aktuellen Forschungsstand mit ein. Bisher wird seitens der Autoren anderer Studien ein geringes Patientenkollektiv bemängelt. Am unteren Rand beschränken sich die Studien von Chu et al. auf ein Kollektiv unter fünfzig Patienten am oberen Rand bei Yamamoto et al. auf ein Kollektiv von unter hundertfünfzig Patienten. (58, 68, 106) Wie im Methodenteil gezeigt wird, sind die Vergleichsstudien gemessen an ihrer Effektgröße von geringer statistischer Power bzw. untertreffen ihre eigens formulierte optimale Stichprobengröße (58). Ziel dieser Studie ist deshalb gewesen durch Einschluss aller Operationen unter Antiaggregation im Untersuchungszeitraum ein möglichst großes Patientenkollektiv zu generieren, welches sich auf insgesamt 624 Patienten ausdehnt. Damit ist die vorliegende Studie diejenige mit dem größten Patientenkollektiv.

Daneben wird in aktuellen Metanalysen bemängelt, dass genannte Studien sehr heterogene perioperative Strategien für die Thrombozytenaggregations-Hemmung untersuchen. (15, 102) In dieser Studie werden sämtliche in

Vergleichsstudien betrachtete Konstellationen für Gruppenvergleiche berücksichtigt. In Kohorte A wird dem Ansatz von Chu und Yamamoto et al. entsprochen: Eine Therapie mit Clopidogrel plus oder minus ASS-Komedikation wird Therapien mit ASS- Monomedikation oder abgesetzter Medikation gegenübergestellt. (58, 68, 106) Darüber hinaus wird in der Gruppe, der mit Clopidogrel therapierten Patienten, noch einmal in Kohorte B zwischen Patienten mit Clopidogrel- Monotherapie oder dualer antiaggregativer Therapie unterschieden, was bisher keine Studie geleistet hat. Abgeleitet von Kohorte B ergeben sich starke Hinweise darauf, dass das Ergebnis einer Untersuchung davon abhängen kann, anhand welcher Therapieregime Vergleichsgruppen gebildet werden. Was eine wichtige Antwort auf die von Maggard- Gibbons et al. aufgeworfene Frage ist, inwiefern unterschiedliche Therapieregime das perioperative Outcome beeinflussen können. (102)

Wie eingangs erläutert bemängeln die maßgeblichen Autoren von Metaanalysen zum Thema, dass Ergebnisse auf sehr unterschiedlichen Blutungsdefinitionen basieren und teils blutungsrelevante Variablen nicht berücksichtigen. (55) Verschärft wird diese Kritik durch die Erkenntnisse aus dem TRILOGY- ACS- Trial: Die Zahl der aufgenommenen Prediktoren für eine periinterventionelle Blutung ist abhängig von der zugrundegelegten Blutungsdefinition. (95) Um diesem Mangel zu begegnen, nimmt diese Studie neben der Transfusionszahl weitere gängige Parameter auf und bietet damit ein hohes Maß an Vergleichbarkeit.

#### **4.6 Limitationen**

Wie in der Einleitung beschrieben, ist 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der interdisziplinäre Konsens getroffen worden, falls keine Kontraindikationen bestehen, die Thrombozytenaggregationshemmung perioperativ fortzuführen. Bei 28 Prozent der Patienten ist dennoch die Thrombozytenaggregationshemmung verändert worden. Damit ergibt sich zwar die neue Vergleichsgruppe mit abgesetzter Therapie aber auch ein Selektionsbias. Mutmaßlich ist deshalb bei vielen Patienten eine unwillkürliche Gruppeneinteilung aufgrund der Prämedikationsvisite erfolgt. Es darf kohärent zu beschriebenen Leitlinienempfehlung vermutet werden, dass bei hohem Blutungsrisiko eine Thrombozytenaggregationshemmung eher abgesetzt und bei hohem ischämischen Risiko eher fortgeführt wird. Damit befänden sich die Patienten mit hohem Blutungsrisiko eher in den Gruppen mit niedrig- potenter oder abgesetzter Thrombozytenaggregationshemmung und Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko eher in den Gruppen mit potenter Thrombozytenaggregationshemmung. Unter Berücksichtigung dieser Vermutung kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Blutungsrisiko in den

Gruppen mit potenter Antiaggregation eher unterschätzt und in den Gruppen mit niedrig- potenter Antiaggregation eher überschätzt wird.

Daneben ist es aufgrund der großen Gruppe der Patienten, die vor der Prämedikationsvisite eine niedrig- potente antiaggregative Therapie und damit vermutlich ein geringeres kardiovaskuläres und Blutungsrisiko aufweisen, wahrscheinlich, dass aus dieser Gruppe die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Gruppe mit ASS- Monotherapie und abgesetzter Therapie entstammen. Damit könnte die Komorbidität der Patienten mit ursprünglich höher- potenter, nach der Prämedikationsvisite aber reduzierter Thrombozytenaggregationshemmung überdeckt werden, obwohl diese Patienten Blutungs- oder ischämische Ereignisse bieten. Damit wird die beschriebene Fehleinschätzung noch aggraviert und unkenntlich, ob die Ereignisse in den niedrig- potenten Gruppen nicht doch auf höherer Komorbidität beruhen.

Wie bereits Columbo et al. bemerken, entsteht ein weiterer Selektionsbias bei der Verordnung der Blutprodukte durch den Anästhesisten und der Einschätzung der Reoperationspflicht durch den Chirurgen. (4) Da nicht kontrolliert werden kann, inwieweit die Kenntnis über eine perioperative Therapie, die Verordnung von Blutprodukten bzw. die Einschätzung einer Reoperationspflicht beeinflusst. Die Einschränkungen des Selektionsbias sind aber für retrospektive- monozentrische Studien wie für die vorliegende generell nicht zu kontrollieren. Stabil gehalten kann dieser Bias nur in einer randomisiert- kontrollierten Studie, deren Durchführung sicherlich aus ethischen Gründen bei sicherer Kenntnis des erheblichen Ischämie- und Mortalitätsrisikos bei Absetzen einer Thrombozytenaggregationshemmung zurückzuweisen ist. (19)

Mit dem Selektionsbias einher geht die unterschiedliche Verteilung der Komorbiditäten auf die Gruppen. Bereits in der Ursprungskohorte sind in den Gruppen mit hochpotenter Thrombozytenaggregationshemmung mehr Patienten mit Erkrankungen vorhanden, die sowohl das Blutungsrisiko als auch das ischämische Risiko erhöhen können. Diese ungleiche Komorbidität setzt sich in die Untersuchungskohorten A und B fort. Hervorzuheben sind die koronare Herzerkrankung, Herzinfarkte, die Nieren- und Herzinsuffizienz in der Gruppe der dual antiaggregierten Patienten. Dies hängt damit zusammen, dass eben eine koronare Herzerkrankung mit Manifestation in einem Herzinfarkt die hauptsächliche Indikationssituation für eine duale antiaggregative Therapie darstellt. (vgl. Kapitel 1.2) So ist in jedem Kollektiv, ob prospektiv oder retrospektiv, mindestens eine ungleiche Verteilung für die Komorbidität einer koronaren Herzerkrankung und eines vorausgegangenen Herzinfarktes zu erwarten und auch nicht zu korrigieren. Bei vergleichbaren Studien zeigt sich eine ähnliche Verteilung in den untersuchten Kohorten. So unterscheiden sich

bei Yamamoto et al. die Vergleichsgruppen höchstsignifikant ebenfalls bei der Verteilung eines vorausgegangenen Myokardinfarktes, einer Herz- und Niereninsuffizienz. Bei Chu et al. zeigen sich selbst bei prospektivem Studiendesign zwar nicht- signifikante, dennoch aber numerische Tendenzen zugunsten einer Ungleichverteilung einer vorherigen Stentimplantation über die Gruppen. (58) Dennoch kann diese schiefe Verteilung in einem prospektiven Design über die Gruppen eher vermieden werden. (58)

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus den unterschiedlichen Gruppengrößen. Die Gruppen der Patienten mit höher- potenten Thrombozytenaggregationshemmern sind deutlich geringer besetzt als Gruppen mit niedrig- potenten Thrombozytenaggregationshemmern und abgesetzter Therapie. Einerseits wird hierdurch die Power gemindert, andererseits durch die Wahl von nicht- parametrischen Verfahren, die Poweranalyse äußerst komplex. Beim H- Test nach Kruskal- Wallis werden beispielsweise Ansätze zur Poweranalyse bemängelt, die unzuverlässige Ergebnisse abhängig von der Stichprobengröße liefern. (109) Einschränkung kann auch das Ergebnis durch die unterschiedliche Stichprobengröße beeinflusst werden (110) Daher ist auf eine Poweranalyse mit erwartbar methodisch unsicheren Ergebnissen verzichtet worden. Bei starker Effektgröße bei den Kruskal- Wallis- Tests wird jedoch in dieser Studie angenommen, dass eine adäquate Kollektivgröße erreicht wird.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Die vorliegende Studie stellt fest, dass eine Komedikation mit ASS keinen Einfluss und eine fortgeführte Therapie mit Clopidogrel einen starken Einfluss auf das Blutungsrisiko hat. Wobei Clopidogrel gegenüber anderen Risikofaktoren kein unabhängiger Risikofaktor ist. In den Gruppen mit Clopidogrel- Komedikation ist die Komorbidität größer, sodass es naheliegend erscheint, dass ein gravierender Teil der Blutungsereignisse in den Gruppen mit Clopidogrel- Monotherapie und dualer antiaggregativer Therapie auch durch die erhöhte Komorbidität erklärt wird. Signifikanten Einfluss auf das Blutungsrisiko haben im vorliegenden Kollektiv ausschließlich eine Antikoagulation, eine periphere arterielle Verschlusskrankung, eine Risiko-, Malignom- oder offene Operation. Nachfolgende Studien müssen zeigen, inwieweit Clopidogrel im größeren Kollektiv von diesen Risikofaktoren unterschieden werden kann. Hierzu werden größere prospektive Studien benötigt, deren Design es ermöglicht, eine gleiche Verteilung der Komorbidität über die Vergleichsgruppen sicherzustellen. Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse muss bei Patienten mit Clopidogreltherapie aufgrund der gleichzeitig vorliegenden Komorbidität ein erhöhter Transfusionsbedarf erwartet werden. Patienten mit Clopidogrel- Komedikation müssen daher auf diese Risikofaktoren hin

gescreent werden. Und wenn vorhanden müssen diese Risikofaktoren gesondert kontrolliert werden.

#### **4.8 Ausblick**

Die aktuelle Studie beschäftigt sich mit den am häufigsten verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmern ASS und Clopidogrel. Für zukünftige Studien muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapieregime und Indikationsspektren der Thrombozytenaggregationshemmer in einer stetigen Entwicklung befinden, sodass die Evaluation der periprozeduralen Sicherheit in gewissem Maße der eigentlichen Entwicklung auf dem Gebiet der antiaggregativen Therapie hinterher läuft. Dies stellt für den Chirurgen und Anästhesisten eine sehr unbefriedigende Situation dar. Bereits zum Abschluss der Studie sind mit Ticagrelor und Prasugrel schon neuere und potentere P2Y<sub>12</sub>- Inhibitoren im regulären Gebrauch, bevor die Wirkung der ersten Generation überhaupt ausreichend evaluiert ist. (17)

Zukünftige Studien müssen aufgrund der stetigen Entwicklung nicht nur neue Substanzen sondern auch auch neuere Therapieregime bei Verordnung der Thrombozytenaggregationshemmer berücksichtigen. In diesem Rahmen ist das neue medikamentöse Konzept der gemeinsamen Verordnung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern zu nennen, das bereits nach Herzkranzgefäßinterventionen und peripheren Gefäßinterventionen verfolgt wird. (70) Die technische Entwicklung neuer Stents, die das Zeitfenster notwendiger antiaggregativer Therapie verkürzen, wird zur Veränderung der Therapieregime ebenso beitragen. Zusammengefasst werden die zunehmende Verbreitung neuer antiaggregativer Substanzen, die zunehmende Zahl von Patienten, die sowohl orale Antikoagulation als auch antiaggregative Therapie erhalten, sowie die Stententwicklung das perioperative Ischämie- und Blutungsrisiko zukünftig erheblich beeinflussen und das perioperative Management betroffener Patienten sicherlich weiter verkomplizieren. Daher sind Studien auf dem Gebiet des perioperativen Blutungsmanagements dringend erforderlich.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Priebe H-J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004; 93(1):9–20. doi: 10.1093/bja/ae147.
2. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990; 323(26):1781–8. doi: 10.1056/NEJM199012273232601.
3. Gu Q, Dillon CF, Eberhardt MS, Wright JD, Burt VL. Preventive Aspirin and Other Antiplatelet Medication Use Among U.S. Adults Aged  $\geq 40$  Years: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Public Health Rep* 2015; 130(6):643–54. doi: 10.1177/003335491513000614.
4. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL et al. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg* 2018; 267(1):1–10. doi: 10.1097/SLA.0000000000002279.
5. E. Mahla, F. Prüller, W. Toller. Perioperatives Management bei Antiplättchentherapie. *Journal für Kardiologie* 2013; (20 (5-6)):168–72.
6. Jámbor C. / Spannagl M. / Zwissler B. Perioperatives Management von Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmung bei Koronarstents. *Passion Chirurgie* 2012 Juni; (2(06)):Artikel 02\_02. Verfügbar unter: <https://www.bdc.de/perioperatives-management-von-patienten-mit-thrombozytenaggregationshemmung-bei-koronarstents/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, Hrsg. Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2010: Universitätsklinikum Düsseldorf.
8. Kehmeier ES, Schulze VT. Kardiovaskuläre Beurteilung und Management vor nichtkardialen Eingriffen. Kommentar zur neuen ESC/ESA-Leitlinie 2014. *Herz* 2015; 40(8):1043–7. doi: 10.1007/s00059-015-4377-1.
9. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 12th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017.
10. Thomas Karow, Ruth Lang- Roth. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 26. Auflage. Pulheim: Karow; 2018.
11. Asencio LA, Huang JJ, Alpert JS. Combining antiplatelet and antithrombotic therapy (triple therapy): What are the risks and benefits? *Am J Med* 2014; 127(7):579–85. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.030.
12. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Thrombus Formation and Propagation in the Onset of Cardiovascular Events. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(8):653–64. doi: 10.5551/jat.RV17022.
13. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation* 2017; 135(25):2534–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469.

14. Stachon P, Ahrens I, Bode C, Zirlik A. Dual pathway therapy in acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(2):254–60. doi: 10.1007/s11239-015-1306-3.
15. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, MacQueen IT, Miake-Lye IM, Shanman R et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: A systematic review. *Syst Rev* 2018; 7(1):4. doi: 10.1186/s13643-017-0635-z.
16. Schlitt A, Jámbor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwissler B. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(31-32):525–32. doi: 10.3238/arztebl.2013.0525.
17. Song JW, Soh S, Shim J-K. Dual antiplatelet therapy and non-cardiac surgery: Evolving issues and anesthetic implications. *Korean J Anesthesiol* 2017; 70(1):13–21. doi: 10.4097/kjae.2017.70.1.13.
18. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4):354–62. doi: 10.1056/NEJMoa0809171.
19. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen KU. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). *Kardiologie* 2010; 4(5):353–64. doi: 10.1007/s12181-010-0298-7.
20. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126(2):207–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326.
21. Diener H-C, Putzki N, Hufnagel A, Hufschmidt A, Mattle H. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., überarb. Aufl. -. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
22. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24(8):1125–8.
23. Höer A. Arzneimittel-Atlas 2017: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. 1. Auflage. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017.
24. ABOYANS V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
25. Neumann F-J, Byrne RA, Gawaz M, Hoffmeister HM, Schäfer A, Trenk D et al. Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen

- antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Kardiologie* 2018; 12(4):250–61. doi: 10.1007/s12181-018-0258-1.
26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hrsg. Neue Thrombozytenaggregationshemmer – eine Übersicht über die aktuelle Evidenz [Therapie aktuell]. Berlin 2016; Ausgabe 2.
  27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3):213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
  28. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH et al. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: Indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2017; 19(10):1737–42. doi: 10.1093/europace/eux254.
  29. Fischer D, Haentjes J, Klein G, Schieffer B, Drexler H, Meyer GP et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: Procedural and follow-up results after implantation of the Amplatzer®-occluder device. *J Interv Cardiol* 2011; 24(1):85–91. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00593.x.
  30. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
  31. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
  32. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet* 2017; 389(10073):1025–34. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
  33. Gargiulo G, Valgimigli M, Capodanno D, Bittl JA. State of the art: Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and coronary stent implantation - past, present and future perspectives. *EuroIntervention* 2017; 13(6):717–33. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00468.
  34. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(8):805–15. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053.
  35. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373(21):2038–47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.

36. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(23):2496–507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.017.
37. Sharma PK, Chhatrwalla AK, Cohen DJ, Jang J-S, Baweja P, Gosch K et al. Predicting long-term bleeding after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89(2):199–206. doi: 10.1002/ccd.26529.
38. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63(2):141–5. doi: 10.1002/ccd.20124.
39. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
40. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, Smet BJ de, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013; 381(9872):1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
41. Burlacu A, Genovesi S, Goldsmith D, Rossignol P, Ortiz A, Kalra PA et al. Bleeding in advanced CKD patients on antithrombotic medication - A critical appraisal. *Pharmacol Res* 2018; 129:535–43. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.004.
42. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32(10):1170–85. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.591.
43. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2018; 391(10117):205–18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
44. Hammerstingl C, Schmitz A, Fimmers R, Omran H. Bridging of chronic oral anticoagulation with enoxaparin in patients with atrial fibrillation: Results from the prospective BRAVE registry. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(4):230–8. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00099.x.
45. Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: Risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* 2010; 4(1):5. doi: 10.1186/1754-9493-4-5.
46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
47. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, ABOYANS V et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(20):2306–15. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.008.

48. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of Opinion: Xarelto: EMA/CHMP/515065/2018; 2018 [Stand: 22.10.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xarelto-ii-58\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xarelto-ii-58_en.pdf).
49. Valle JA, Graham L, DeRussy A, Itani K, Hawn MT, Maddox TM. Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes in Post-PCI Patients Undergoing Non-cardiac Surgery. *World J Surg* 2017; 41(2):423–32. doi: 10.1007/s00268-016-3725-5.
50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1045–57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
51. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001–15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
52. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10):1082–115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
53. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367(14):1297–309. doi: 10.1056/NEJMoa1205512.
54. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7:CD012584. doi: 10.1002/14651858.CD012584.pub2.
55. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidzé M et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6(8):753–70. doi: 10.1177/2048872615585516.
56. Chernoguz A, Telem DA, Chu E, Ozao-Choy J, Tamaro Y, Divino CM. Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures. *Arch Surg* 2011; 146(3):334–9. doi: 10.1001/archsurg.2011.23.
57. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(1):109–17.
58. Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: A prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2016; 211(6):1019–25. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.036.
59. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257(5):399–414. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x.

60. Atay SM, Correa AM, Hofstetter WL, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA et al. Perioperative Outcomes of Patients Undergoing Lobectomy on Clopidogrel. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(6):1821–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.021.
61. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2):234–40.
62. Kałuża GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1288–94.
63. Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L, Wąsowicz M, Beattie WS, Velianou JL et al. Risk of elective major noncardiac surgery after coronary stent insertion: A population-based study. *Circulation* 2012; 126(11):1355–62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102715.
64. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet* 2013; 382(9906):1714–22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
65. Park S-K, Jung DE, Jung SA, Kim WH, Bahk J-H. Risk of non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Sci Rep* 2017; 7(1):16393. doi: 10.1038/s41598-017-16672-z.
66. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370(16):1494–503. doi: 10.1056/NEJMoa1401105.
67. Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(2):397–402. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.051.
68. Chu EW, Telem DA, Chernoguz A, Divino CM. Assessing the risk of clopidogrel-related bleeding complications in patients undergoing inguinal herniorrhaphy. *Hernia* 2011; 15(1):31–5. doi: 10.1007/s10029-010-0732-6.
69. Cohen AT, Wagner MB, Mohamed MS. Risk factors for bleeding in major abdominal surgery using heparin thromboprophylaxis. *Am J Surg* 1997; 174(1):1–5. doi: 10.1016/S0002-9610(97)00050-0.
70. Mell MW, Hawn MT. To Bleed or Not to Bleed: Is That the Question? *Ann Surg* 2018; 267(1):11–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000002411.
71. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(5):1761–81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.086.
72. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
73. Harris CR, Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D et al. Array programming with NumPy. *Nature* 2020; 585(7825):357–62. doi: 10.1038/s41586-020-2649-2.

74. Eric Jones, Travis Oliphant, Pearu Peterson and others. SciPy: Open Source Scientific Tools for Python; 2001. Verfügbar unter: <http://www.scipy.org>.
75. COHEN JA, LEEKSMA CH. Determination of the life span of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphonate. *J Clin Invest* 1956; 35(9):964–9. doi: 10.1172/JCI103356.
76. Najean Y, Ardaillou N, Dresch C. Platelet lifespan. *Annu Rev Med* 1969; 20:47–62. doi: 10.1146/annurev.me.20.020169.000403.
77. Ozao-Choy J, Tammaro Y, Fradis M, Weber K, Divino CM. Clopidogrel and bleeding after general surgery procedures. *Am Surg* 2008; 74(8):721–5.
78. Plümer L, Seiffert M, Punke MA, Kersten JF, Blankenberg S, Zöllner C et al. Aspirin Before Elective Surgery-Stop or Continue? *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(27-28):473–80. doi: 10.3238/arztebl.2017.0473.
79. Le Manach Y, Kahn D, Bachelot-Loza C, Le Sache F, Smadja DM, Remones V et al. Impact of aspirin and clopidogrel interruption on platelet function in patients undergoing major vascular surgery. *PLoS ONE* 2014; 9(8):e104491. doi: 10.1371/journal.pone.0104491.
80. Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012; 10(4):521–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04641.x.
81. Gombotz H, Knotzer H. Preoperative identification of patients with increased risk for perioperative bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26(1):82–90. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835b9a23.
82. Suuronen S, Kivivuori A, Tuimala J, Paajanen H. Bleeding complications in cholecystectomy: A register study of over 22,000 cholecystectomies in Finland. *BMC Surg* 2015; 15:97. doi: 10.1186/s12893-015-0085-2.
83. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P et al. The Papworth Bleeding Risk Score: A stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(6):924–30. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.10.003.
84. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e227S–e277S. doi: 10.1378/chest.11-2297.
85. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87(2):144–52.
86. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. 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. doi: 10.1378/chest.10-0134.
87. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3):713–9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.

88. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349(7):631–9. doi: 10.1056/NEJMoa035422.
89. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Llobet GB, Yu PC, Cardozo FA et al. Prediction of major cardiac events after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2017; 66(6):1826-1835.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2017.05.100.
90. Gupta PK, Ramanan B, Mactaggart JN, Sundaram A, Fang X, Gupta H et al. Risk index for predicting perioperative stroke, myocardial infarction, or death risk in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013; 57(2):318–26. doi: 10.1016/j.jvs.2012.08.116.
91. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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. doi: 10.1378/chest.09-1584.
92. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996; 77(2):217–22. doi: 10.1093/bja/77.2.217.
93. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159(5):457–60.
94. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130(5):1390–6. doi: 10.1378/chest.130.5.1390.
95. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, Bhatt DL, Goodman SG, Tricoci P et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart* 2017; 103(15):1168–76. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310090.
96. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, House JA, Spertus JA, Rao SV et al. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(3):222–9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.846741.
97. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis; 2020.
98. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2):91–9.
99. Schäfer M, Lauper M, Krähenbühl L. A nation's experience of bleeding complications during laparoscopy. *Am J Surg* 2000; 180(1):73–7.
100. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123(23):2736–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

101. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1):202–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
102. Maggard Gibbons M, Ulloa JG, MacQueen IT, Childers CP, Miake-Lye IM, Shanman R et al. Management of Antiplatelet Therapy Among Patients on Antiplatelet Therapy for Coronary or Cerebrovascular Disease or with Prior Percutaneous Cardiac Interventions Undergoing Elective Surgery: A Systematic Review. Washington (DC); 2017.
103. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: The story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7):701–7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.034.
104. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2551–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
105. Spitzer E, McFadden E, Vranckx P, Garcia-Garcia HM, Seltzer JH, Held C et al. Critical Appraisal of Contemporary Clinical Endpoint Definitions in Coronary Intervention Trials: A Guidance Document. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(9):805–19. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.031.
106. Yamamoto K, Wada H, Sakakura K, Ikeda N, Yamada Y, Katayama T et al. Cardiovascular and bleeding risk of non-cardiac surgery in patients on antiplatelet therapy. *J Cardiol* 2014; 64(5):334–8. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.027.
107. Hayes AF, Cai L. Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation. *Behav Res Methods* 2007; 39(4):709–22. doi: 10.3758/BF03192961.
108. Di Minno MND, Milone M, Mastronardi P, Ambrosino P, Di Minno A, Parolari A et al. Perioperative handling of antiplatelet drugs. A critical appraisal. *Curr Drug Targets* 2013; 14(8):880–8.
109. Fan C, Zhang D. A note on power and sample size calculations for the Kruskal-Wallis test for ordered categorical data. *J Biopharm Stat* 2012; 22(6):1162–73. doi: 10.1080/10543406.2011.578313.
110. Brunner, E., Konietzschke, F., Bathke, A. C., & Pauly, M. Ranks and Pseudo-Ranks-Paradoxical Results of Rank Tests. *Statistics in Medicine* 2018.

## **6. Anhang**

### **6.1 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst beim Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel, bedanken, dass er mir die Möglichkeit bot, die vorliegende Studie an seiner Klinik durchzuführen.

Besonders danke ich meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Daniel Vallböhmer, der mir stets sowohl durch kompetente Betreuung und fachliche Beratung bei der Verfassung dieser Dissertationsschrift zur Seite stand.

Ebenso gilt mein Dank meinen Eltern, die mich unermüdlich zum Abschluss dieser Arbeit motiviert haben.

Außerdem bedanke ich mich bei den Beraterinnen und Beratern des statistischen Beratungsbüros für Studierende des Instituts für Systemische Neurowissenschaften, die mir wertvolle Hinweise bei der doch letztendlich schwierigen selbstständigen statistischen Auswertung dieser Arbeit gegeben haben.