

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff)

**Metaanalyse zum postoperativen Management bezüglich
der Antikoagulation nach mikrovaskulärer Transplantation**

Felicitas B. Starz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk

2. apl. Prof. Dr. Per Sonne Holm

Die Dissertation wurde am 04.06.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 05.11.2019 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	1
2 Abkürzungsverzeichnis	4
3 Einleitung.....	5
3.1 Grundlagen der Rekonstruktiven Chirurgie	5
3.2 Mikrochirurgische Transplantate	5
3.2.1 Geschichte	5
3.2.2 Definition "Mikrochirurgisches Transplantat"	6
3.2.3 Erfolgsrate.....	6
3.2.4 Indikation.....	6
3.2.5 Einteilung der Transplantatarten	7
3.2.6 Komplikationen.....	8
3.3 Erfolgskriterien	8
3.3.1 Chirurgische Fähigkeiten und technische Hilfsmittel.....	8
3.3.2 Postoperatives Management.....	9
3.4 Fragestellung/ Zielsetzung	12
4 Methoden und Patienten.....	13
4.1 Literaturrecherche.....	13
4.1.1 Suchstrategie	13
4.1.2 Datensammlung und -analyse.....	14
4.2 Patienten.....	17
4.2.1 Untersuchungskollektiv	17
4.2.2 Untersuchungsmethoden	17
4.2.3 Statistische Auswertung	17
4.3 Qualitätsmanagement	17
5 Ergebnisse.....	18

1 Inhaltsverzeichnis

5.1 Charakteristika der Studien	18
5.2 Zusammenhänge der Antikoagulationsregimes und Variablen ohne Berücksichtigung der Transplantatart	23
5.2.1 Zusammenhang zwischen den Medikamenten und den Variablen Lappenverlust und Teilverlust.....	23
5.2.2 Zusammenhang zwischen dem Verzicht einer Antikoagulation und den einzelnen Komplikationen.....	26
5.2.3 Zusammenhang zwischen der Kombination zweier Medikamente und den einzelnen Komplikationen.....	27
5.2.4 Zusammenhang zwischen Aspirin und den einzelnen Komplikationen	29
5.2.5 Zusammenhang zwischen Heparin und den einzelnen Komplikationen	31
5.2.6 Zusammenhang zwischen Dextran und den einzelnen Komplikationen	33
5.2.7 Zusammenhang zwischen Prostaglandin und den einzelnen Komplikationen	35
5.2.8 Vergleich der Komplikationsraten zwischen den Antikoagulationsregimes	37
5.3 Zusammenhänge der Antikoagulationsregimes und Variablen unter Berücksichtigung der Transplantatart	41
5.4 Auswertung des Patientenkollektivs	43
5.4.1 Ursachen für mikrochirurgische Rekonstruktionen	43
5.4.2 Verwendete Lappentransplantate.....	43
5.4.3 Komplikationen.....	44
5.4.4 Vorerkrankungen.....	45
5.4.5 Antikoagulation.....	45
6 Diskussion	47
6.1 Diskussion der Methodik	47
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	48
7 Zusammenfassung	60
8 Literaturverzeichnis.....	62
9 Abbildungsverzeichnis	66

1 Inhaltsverzeichnis

10 Tabellenverzeichnis	67
------------------------------	----

2 Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
ADP	Adenosindiphosphat
i.v.; s.c.; p.o.	intravenös, subkutan, per os
bzw.	beziehungsweise
TX-A2	Thromboxan A2
GIT	Gastrointestinaltrakt
HIT-1; HIT-2	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I/2
UF	Unfraktionierte(s) Heparin(e)
NMH	Niedermolekulare(s) Heparin(e)
aPTT	aktiviert partielle Thromboplastinzeit
M, F	Männer, Frauen
PS, RS, IS	prospektive Studie, retrospektive Studie, interventionelle Studie
k.A., GR	keine Angabe, Gruppe
AK	Antikoagulation
PG	Prostaglandin(e)
Hep	Heparin
De	Dextran
vs.	versus
cc/h=ml/h	Milliliter/h
mg, µg	Milligramm, Mikrogramm
NMD	Niedermolekulares Dextran
etc.	et cetera

3 Einleitung

3.1 Grundlagen der Rekonstruktiven Chirurgie

Die rekonstruktive Chirurgie beschäftigt sich mit der Deckung eines Defekts und der Wiederherstellung anatomischer Verhältnisse unter Berücksichtigung ästhetischer und funktioneller Aspekte.

An das traditionelle Modell der "Rekonstruktiven Leiter" anlehnd, reichen die Versorgungsmöglichkeiten vom einfach durchzuführenden primären Wundverschluss bis hin zum mikrochirurgischen Gewebettransfer, welcher an oberster Stufe der Leiter steht und demnach den höchsten Schwierigkeitsgrad und technischen Aufwand bedeutet.

Kriterien, welche bei der Verfahrensauswahl eine Rolle spielen, sind einerseits die Ausdehnung, Lokalisation und Art des Defekts und andererseits patientenbezogene Faktoren wie der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten (Kapalschinski N., 2014).

Unterschieden werden freie Transplantate, gestielte Transplantate, welche in Nah- und Fernlappen eingeteilt werden und mikrochirurgische Transplantate.

Kleine bis mittelgroße Weichgewebedefekte können mit lokalen Lappenplastiken gedeckt werden. Bei unzureichend aus der Umgebung zu mobilisierenden Gewebe stehen gestielte Fernlappen oder mikrovaskuläre Transplantate zur Auswahl, wobei die Indikation ersterer immer seltener gestellt wird. Dies liegt zum einen in den Nachteilen während der Einheilungsphase begründet, zum anderen an der erfolgreichen Einführung freier mikrovaskulärer Transplantate (Schwenzer & Ehrenfeld, 2010).

3.2 Mikrochirurgische Transplantate

3.2.1 Geschichte

Der Begriff "Mikrochirurgie" wurde erstmalig 1960 durch den Gefäßchirurgen Jacobsen der Universität Vermont definiert (Kneser et al., 2016). Durch den stetigen technischen Fortschritt, wie der Entwicklung von Operationsmikroskopen, speziellen Mikroinstrumenten und feinem Nahtmaterial, gewannen mikrochirurgische Verfahren in den verschiedensten Fachrichtungen immer mehr an Bedeutung (Kneser et al., 2016).

Im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie spielen freie mikrovaskuläre Transplantate seit 1977 eine Rolle (Hausamen et al., 2012) und gelten derzeit als Therapie der

Wahl in der Rekonstruktion ausgedehnter Weichgewebe- und Knochendefekte im Kopf- und Halsbereich (Schwenzer & Ehrenfeld, 2010).

3.2.2 Definition "Mikrochirurgisches Transplantat"

Körpereigenes Gewebe sowie dessen zuführende Arterie und drainierende Vene werden im Bereich der Spenderregion entnommen und an die Stelle des Defekts verpflanzt. Dabei werden die Blutgefäße mithilfe eines Operationsmikroskops und der entsprechenden Nahttechnik an die Gefäße der Empfängerregion angeschlossen, was eine sofortige Durchblutung des transplantierten Gewebes ermöglicht (Hausamen et al., 2012).

3.2.3 Erfolgsrate

Als heutzutage eine der wichtigsten Rekonstruktionsformen im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ist der mikrovaskuläre Gewebettransfer mit einer Erfolgsrate von über 90% zu verzeichnen (Hoelzle et al., 2008).

In der Literatur sind Angaben zwischen 90 und 99% hinsichtlich dieser Quote zu finden. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass unter anderem verschiedene Faktoren wie eine erfolgte Strahlentherapie, Voroperationen am Hals, Qualität der Gefäße und Arteriosklerose eine entscheidende Rolle bei der vollständigen Einheilung eines Lappens spielen (Hoelzle et al., 2008).

3.2.4 Indikation

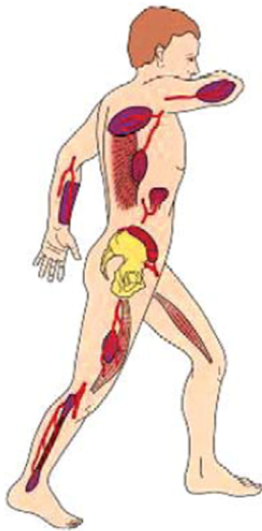
Da sowohl die Inzidenz maligner Tumoren, als auch der Anspruch seitens der Patienten an funktionell und ästhetisch hoch ansprechende Maßnahmen stetig steigt, liegt eine der Hauptindikationen freier mikrochirurgischer Transplantate im Bereich der Rekonstruktion nach ablativer Tumorchirurgie (Hoelzle et al., 2008).

Daneben kommen diese im Rahmen von Traumata, Verbrennungen, degenerativen Veränderungen und angeborenen Krankheiten zum Einsatz und können mittlerweile in allen Altersgruppen angewendet werden.

Zu rekonstruierende Defekte im Kopf-Halsbereich reichen von mehrschichtigen fazialen Gewebedefekten mit und ohne begleitende Ober- und Unterkieferdefekte über zervikale Weichteildefekte wie zum Beispiel nach Bestrahlung von Schilddrüsenkarzinomen bis hin zu Gewebedefekten nach einer Rezidivoperation, bei denen ein alternativer Defektverschluss nicht mehr durchführbar ist (Fleischer & Kleinsasser, 2013).

3.2.5 Einteilung der Transplantatarten

Derzeit stehen verschiedene Transplantate mit unterschiedlichen Indikationsspektren zur Verfügung. Diese erfüllen die Anforderungen an einen klinischen Routineeinsatz: definierte anatomische Gegebenheiten im Bereich der Spenderregion, kaliberstarke Blutgefäße und eine geringe Beeinträchtigung hinsichtlich der Funktion und Ästhetik an der Entnahmestelle.



von kranial nach kaudal: lateraler Oberarmflappen, Skapulalappen, Latissimus-dorsi-Lappen, Unterarmflappen, Dünndarmtransplantat, Beckenkammtransplantat, Gracilisflappen, anterolateraler Oberschenkel/ Vastus-lateralis-Lappen, Fibulatransplantat (Hoelzle et al., 2008)

Abbildung 1 Entnahmeregionen für mikrovaskuläre Transplantate

Je nach Gewebeanteilen werden faszio-/septokutane Transplantate, muskulokutane und osteo(myo)kutane Transplantate unterschieden (Hausamen et al., 2012).

Bestehend aus Haut, Subkutis und Faszie bzw. Septum sind die faszio-/septokutanen Transplantate vor allem zur Deckung oberflächlicher Defekte indiziert. An erster Stelle ist der Radialisflappen zu nennen, der aufgrund seiner universellen Einsetzbarkeit das klinisch am häufigsten eingesetzte Transplantat dieser Gruppe darstellt. Der Ulnarisflappen, Skapula- und Paraskapulalappen gehören ebenfalls in diese Kategorie.

Zur Versorgung voluminöser in die Tiefe sich ausdehnender Defekte eignen sich die muskulokutanen Lappen, welche neben Haut und Subkutis auch aus dem darunterliegenden Muskel bestehen. Vertreter dieser Gruppe sind beispielsweise der Latissimus-dorsi-Lappen, der Rectus-abdominis-Lappen, der Vastus-lateralis-Lappen und der Gracilis-Lappen.

Defekte des Ober- und Unterkiefers können mit mikrochirurgischen Knochentransplantaten versorgt werden. Diese setzen sich aus einem Knochensegment und der anhaftenden

Muskulatur zusammen und haben gegenüber den freien Knochentransplantaten kaum Resorptionen. Zu nennen sind das Beckenkammtransplantat, das Skapulatransplantat und das Fibulatransplantat (Schwenzer & Ehrenfeld, 2010).

3.2.6 Komplikationen

Obwohl freie mikrovaskuläre Transplantate, als einer der Hauptpfeiler der Rekonstruktionsmöglichkeiten in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, hohe Erfolgsquoten aufweisen, treten peri- und postoperative Komplikationen nach wie vor auf und sind sowohl für den Operateur als auch den Patienten als frustrierend zu bewerten (Zhou et al., 2017).

Als häufigste Komplikation ist die venöse Thrombose im Bereich der Anastomose zu erwähnen (Barton et al., 2017). Vor allem in Hinblick auf die Möglichkeit einer Lungenembolie stellt dies eine gefürchtete Komplikation dar. Es kann aber auch zu einer Blutung und Ausbildung eines Hämatoms kommen. Weitere unerwünschte Verläufe sind arterielle Thrombosen, Infektionen, Fisteln, Wundheilungsstörungen und Nekrosen.

Respiratorische, kardiovaskuläre, neurologische oder gastrointestinale perioperative Komplikationen können ebenfalls auftreten und hängen vor allem mit dem Allgemeinzustand des Patienten zusammen (Suh et al., 2004).

3.3 Erfolgskriterien

3.3.1 Chirurgische Fähigkeiten und technische Hilfsmittel

Aufgrund der speziellen Anastomosentechnik und den besonderen technischen Hilfsmitteln sollten mikrochirurgische Fähigkeiten durch den Operateur ausreichend am Modell und Tiermodell erlernt werden (Hausamen et al., 2012).

Auf ein Operationsmikroskop ist für ein sauberes und präzises Arbeiten nicht zu verzichten. Spezielle Mikroinstrumente, Gefäßclips, Approximatorclips und Nahtmaterial der Stärke 8-0, 9-0 und 11-0 stehen zur Anastomosierung zur Verfügung. Dabei ist sowohl bei der Präparation der Gefäße, als auch bei der Durchführung der Anastomose auf ein atraumatisches Vorgehen zu achten. Gebräuchliche Techniken sind die End-zu-End-Anastomose und die End-zu-Seit-Anastomose (Hausamen et al., 2012).

3.3.2 Postoperatives Management

3.3.2.1 Lappenmonitoring

In den ersten 24 Stunden nach erfolgter Operation wird das Risiko eines Lappenverlustes am Höchsten eingeschätzt, weswegen dem postoperativen Monitoring eine bedeutende Rolle zugesprochen wird (Salgado et al., 2010).

Dabei erscheint folgendes Schema als sinnvoll: stündliches Monitoring bis zum 3. postoperativen Tag, 2-stündlich bis zum 5. postoperativen Tag und dann stetig abnehmend bis zur Entlassung des Patienten (Durnig et al., 2008). Obwohl Durnig et al. (2008) das klinische Monitoring und die einfache Fotodokumentation als Goldstandard bezeichnen, sind zahlreiche technische Hilfsmittel zur Lappenbeurteilung auf dem Markt erhältlich. Hierzu zählen beispielsweise die Ultraschall-Doppler-Sonde, die Lipox-pO₂-Sonde und die Thermosonde.

Ebenfalls zum Erfolg beitragend ist die entsprechende Schulung des Pflegepersonals, um jede klinische Veränderung beispielsweise Farbe, Temperatur oder Schwellung durch den Operateur beurteilen zu lassen (Chang et al., 2016). Dies liegt vor allem im engen Entscheidungskorridor, ob eine Revision erfolgen sollte oder nicht, begründet.

Ein gesunder Lappen zeichnet sich durch eine pinke Farbe aus, ist noch leicht geschwollen und hat eine warme Temperatur. Die Reperfusion nach manueller Kompression sollte nach 2-3 Sekunden eintreten. Während im Falle einer venösen Insuffizienz die Farbe bläulicher wird, die Schwellung zunimmt, die Temperatur abnimmt und die Reperfusion nach unter 2 Sekunden einsetzt, liegen die Zeichen einer arteriellen Störung in einem blassen, kalten Aussehen des Lappens und einem späteren Einsetzen der Reperfusion (Salgado et al., 2010).

3.3.2.2 Antikoagulation

Angesichts dessen, dass Thrombosen mit einer Rate von 10 bis 12 % zu den Hauptkomplikationen zählen (Hanasono & Butler, 2008) ist die Gabe gerinnungshemmender Pharmaka unter den Operateuren weit verbreitet (Barton et al., 2017). Es existiert keine evidenzbasierte Handlungsempfehlung bezüglich der Art, Dauer und Dosierung des Pharmakons, sondern wird viel mehr von der Erfahrung des jeweiligen Behandlers bestimmt (Prsic et al., 2015).

Gerinnungshemmende Medikamente lassen sich in Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer einteilen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2014).

Vitamin-K-Antagonisten, Heparine und direkt wirkende Antikoagulantien entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der Gerinnungsfaktoren, während Acetylsalicylsäure (ASS), ADP-Rezeptor-Antagonisten, Prostaglandin und Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten die Thrombozytenaggregation verhindern.

Laut Chien et al. (2005) gehören zu einem idealen gerinnungshemmenden Medikament folgende Eigenschaften: eine effektive Thromboseprophylaxe, ein geringes Nebenwirkungsprofil, eine niedrige Komplikationsrate und eine einfache Anwendung.

Die am häufigsten verwendeten Substanzen sind Aspirin, Heparine und Dextran (Barton et al., 2017).

3.3.2.2.1 Aspirin

Acetylsalicylsäure, auch als ASS bekannt, hemmt irreversibel die Cyclooxygenase 1 und hemmt dadurch unter anderem die Bildung von Thromboxan A₂, welches wiederum für die Aggregation der Thrombozyten eine wesentliche Rolle spielt. Anwendung findet ASS vor allem zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien (Kneser et al., 2016).

Die Halbwertszeit beträgt lediglich 15 Minuten, was auf die schnelle Deacetylierung im Pfortaderkreislauf und Gastrointestinaltrakt zurückzuführen ist. Obwohl die TX-A₂ vermittelte Thrombozytenaggregation nach 48 Stunden wieder normalisiert ist, sollte bei langdauernder ASS-Einnahme vor großen chirurgischen Eingriffen eine Karenz von 5 Tagen abgewartet werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind die Ulkusbildung im GIT, die Blutungsneigung, die verminderte Nierenperfusion, das Aspirin-Asthma und bei Kindern das Reye-Syndrom (Graefe et al., 2016).

3.3.2.2.2 Heparin

Heparine sind Gemische aus unverzweigten Polysacchariden und beeinflussen die Blutgerinnung durch ihre Wirkungsverstärkung von Antithrombin III. Je nach Größe des Heparins hemmt dann der Heparin-AT-III-Komplex entweder den Faktor Xa und/oder den Faktor II (Thrombin) direkt. Da eine enterale Resorption aufgrund der Molekülgröße und negativen Ladungen nicht möglich ist, erfolgt die Applikation intravenös oder subkutan.

Man unterscheidet unfraktionierte Heparine (UF) und niedermolekulare Heparine (NMH), die aus UF gewonnen werden können und maximal 18 Saccharid-Reste lang sind (Graefe et al., 2016).

Indiziert sind Heparine zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe und zur therapeutischen Antikoagulation beispielsweise bei Vorhofflimmern oder einer Lungenembolie

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015). Während unabhängig der Indikation die Anwendung der NMH subkutan erfolgt, ist bei den UF bei therapeutischer Indikation eine intravenöse Applikation erforderlich.

Neben Blutungen und Osteoporose sind vor allem die Thrombozytopenien, auch als HIT-1 und HIT-2 bekannt, als eine gefürchtete Nebenwirkung zu nennen.

Bei den UF handelt es sich um Calcium- oder Natrium-Salze wie Heparin-Calcium (Calciparin). Durch die hohe Affinität zu Endothelzellen, Makrophagen und Plasmaproteinen kommt es bei intravenöser Applikation initial zu einer schnellen Elimination. Die Halbwertszeit beträgt 60-90 Minuten, weswegen die UF 2-3mal pro Tag injiziert werden müssen. Bei subkutaner Gabe gilt: je länger die Heparinmoleküle, desto langsamer der Wirkbeginn. Das Monitoring der UF erfolgt über die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Wirkung der UF kann mit Protamin antagonisiert werden. Aufgrund der guten intravenösen Steuerbarkeit und des geringen renalen Akkumulationsrisikos werden UF nach wie vor in Notfallsituationen und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt.

Zu den NMH zählen unter anderem Dalteparin (Fragmin), Enoxaparin (Clexane) und Certoparin (Sandoparin), welche die UF außerhalb von Intensivstation und Operationssaal fast vollständig abgelöst haben. Da unter anderem die Bindung an Plasmaproteine geringer ist, weisen NMH gegenüber UF einige Vorteile auf. Dazu gehören eine bessere Bioverfügbarkeit (85-95%), längere Halbwertszeiten (3-5 Stunden), ein geringeres Nebenwirkungsprofil (weniger HIT) und eine einfachere Handhabung. Aufgrund der kleineren Molekülgröße erfolgt die Elimination vor allem renal, weshalb bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich ist. Das Gerinnungsmonitoring mittels Anti-F-Xa-Test ist nur in Ausnahmefällen nötig und ein Antidot ist hier nur partiell wirksam. (Y. C. Chen et al., 2013).

3.3.2.2.3 Dextran

Das Glukopolysaccharid Dextran ist klinisch sowohl in niedermolekularer Form (Dextran 40) als auch in höhermolekularen Formen (Dextran 60-85) erhältlich.

Dextran 40 wirkt durch Zunahme des Plasmavolumens und daraus folgender Verringerung der Viskosität des Blutes antithrombotisch (Hanasono & Butler, 2008).

Aufgrund starker systemischer Nebenwirkungen wie Lungenödeme und anaphylaktischer Reaktionen gilt die Verwendung von Dextran als Thromboseprophylaxe in der Mikrochirurgie als kritisch zu bewerten (Disa et al., 2003).

3.4 Fragestellung/ Zielsetzung

Da die Praxis zeigt, dass der therapeutische Korridor sehr eng ist zwischen zu starker Antikoagulation mit Folge einer Transplantatnekrose und zu geringer Antikoagulation, welche zu einer Lungenembolie führen kann, beschäftigt sich die Dissertation mit der Fragestellung, ob es in der Literatur eine klare evidenzbasierte Handlungsempfehlung zur postoperativen Antikoagulation nach mikrovaskulärer Transplantation gibt. Durch eine Literaturanalyse soll geprüft werden, ob renommierte Autoren einen gängigen Standard nennen und anhand der Überlebensraten und Komplikationsraten soll analysiert werden, ob eine derartige Empfehlung ausgesprochen werden kann. Diese Ergebnisse sollen dann mit den ebenfalls erhobenen Daten eines Patientenkollektivs der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München für den Zeitraum von Januar 2016 bis Januar 2017 abgeglichen werden.

4 Methoden und Patienten

4.1 Literaturrecherche

4.1.1 Suchstrategie

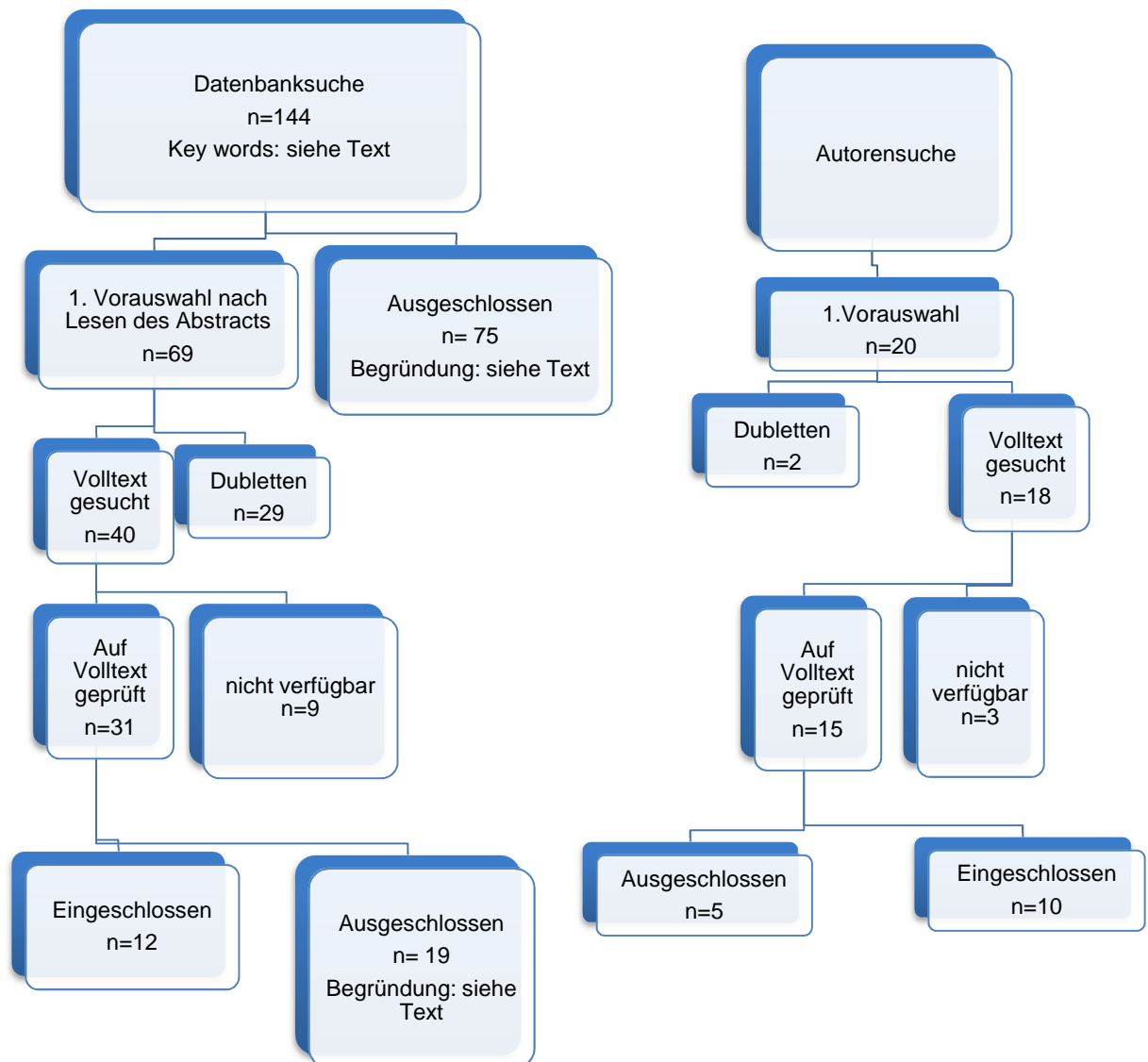


Abbildung 2 Schautafel Literaturrecherche

4.1.1.1 Elektronische Suche

Mit Hilfe der medizinischen Datenbank PubMed erfolgte die Literaturrecherche von September

2016 bis September 2017.

Dabei wurde nach den folgenden "key words" gesucht: "free flap" AND "postoperative anticoagulation" AND "head and neck"; "free flap" AND "anticoagulation" AND "thrombosis"; "anticoagulation" AND "free tissue transfer" AND "microvascular complications"; "free flap success" AND "anticoagulation"; "free flap thrombosis" AND "anticoagulation".

Insgesamt wurden 144 Artikel durch die Datenbanksuche identifiziert. Nach Lesen der Zusammenfassung kamen 69 dieser Artikel in die erste Vorauswahl. Ausschlusskriterien waren Literaturübersichten, Fallstudien, Tierstudien und Studien über Brustrekonstruktionen. Es wurden 29 Dubletten entfernt und der Volltext von 40 relevanten Artikeln gesucht, von denen 31 gefunden und gelesen wurden. Nach Ausschluss der Artikel, die keine Angaben bezüglich der postoperativen Antikoagulation enthielten oder aufgrund der oben bereits genannten Ausschlusskriterien, wurden 13 Artikel eingeschlossen. Da zwei Artikel bezüglich der Autoren, der Anzahl der Patienten bzw. Transplantate, des Instituts und des Zeitraums der Studie übereinstimmten, wurde nur der ältere der beiden Artikel in die Datenerhebung miteinbezogen. Demnach wurden endgültig 12 Artikel in die Studie eingeschlossen.

4.1.1.2 Autorensuche

Alle Erstautoren, die in den zuvor ausgeschlossenen Reviews benannt waren, wurden in einer weiteren elektronischen Suche mittels Name und Publikationsdatum gesucht.

Die folgenden Autoren wurden nach relevanten Artikeln gescreent: Blackwell, Chalian, Chernichenko, Jones, Brands, Dasonville, Eckardt, Fukuiwa, Jayaprasad, Nakamizo, Okochi, Pohlenz, Reiter, Simpson, Suh, Urken.

Es konnten 20 Artikel in die Vorauswahl eingeschlossen werden. Nach Entfernen von 2 Dubletten und 3 nicht verfügbaren Artikeln, wurde der Volltext von 15 Artikeln geprüft. Da das Antikoagulationsregime bei 4 Artikeln nicht benannt wurde, wurden diese ausgeschlossen. Auch hier stimmten 2 Artikel angesichts ihrer Autoren, des Instituts und des Zeitraums überein. Die Studien waren zwar nicht 100% deckungsgleich, aber aufgrund von Überlappungen im Patientenkollektiv wurde nur die ältere Studie in die Datenerhebung genommen. Schlussendlich wurden anhand der Autorensuche weitere 10 Artikel eingeschlossen.

4.1.2 Datensammlung und -analyse

4.1.2.1 Datenextraktion

Die 22 endgültig in die Studie eingeschlossenen Artikel wurden anschließend analysiert und

die benötigten Daten in einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

Daten bezüglich des Patientenkollektivs, darunter mittleres Alter, die Geschlechterverteilung, Ursache für die Transplantation und relevante Vorerkrankungen, sofern angegeben, wurden erhoben.

Ferner wurden die Informationen bezüglich des Studiendesigns, der beteiligten Autoren und des Publikationsjahres eingetragen.

Weitere Angaben, wie die Anzahl der Transplantate, die Entnahmestelle, die Lappenart, die Überlebensrate, die wichtigsten Komplikationen und das postoperative Management, wurden ebenfalls für jeden Artikel entnommen.

Bezüglich der postoperativen Antikoagulation wurden alle vertretenen Regimes zusammengetragen und alle relevanten Informationen wie Wirkstoff, Dosierung, Applikationsform und Dauer eingetragen.

4.1.2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik Software R (Version 3.3.0) und in Zusammenarbeit und Absprache mit dem IMSE (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie). Deskriptive Statistiken wurden mit Hilfe von Microsoft Office Excel erstellt.

Mithilfe des Chi²-Tests nach Pearson wurden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen blutgerinnungshemmenden Medikamenten und einzelnen Variablen getestet. Je nach Stichprobengröße wurde dazu die Yates-Korrektur oder der exakte Test nach Fischer verwendet. Wurde der exakte Test nach Fischer herangezogen, sind die entsprechenden p-Werte mit einer # versehen.

Parameter, deren Unabhängigkeit getestet wurden, waren: Lappenverlust, Teilverlust, Thrombose, Hämatom, Blutung, Blutstau, Infektion, Lungenembolie, Wundheilungsstörung, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nekrose oder Teilnekrose des Lappens.

Anschließend wurden dieselben Überlegungen für die verschiedenen Dosierungsmöglichkeiten der Medikamente durchgeführt.

Kombinationsmöglichkeiten zweier Medikamente in den einzelnen Studien waren Aspirin+ Heparin, Aspirin+ Dextran, Heparin+ Dextran und Heparin+ Prostaglandin.

Für Aspirin erfolgte eine Dosierungseinteilung in niedrig (<100mg), mittel (100mg) und hoch (>100mg).

Mehrere Einteilungen erschienen für Heparin als sinnvoll. Aufgrund der unterschiedlichen

Wirkungsweise musste zwischen UF und NMH unterschieden werden. Beide Heparinformen wurden dann in eine niedrige, mittlere und hohe Dosierungsgruppe eingeteilt. Im Falle der UF erfolgte die Applikation ausschließlich intravenös und es wurden die folgenden Gruppen unterschieden: niedrig (<10.000 U i.v.), mittel (10.000-15.000 U i.v.) und hoch (>15.000 U i.v.). Die NMH wurden eingeteilt in: niedrig (<5000 U s.c.), mittel (5000 U. s.c.) und hoch (>5000 U s.c.).

Innerhalb der Dextran-Gruppe wurden 3 Dosierungsschemata untersucht: NMD <100cc/h für <5Tage, NMD <100 cc/h für ≥5 Tage und NMD >100cc/h.

Ebenfalls in 3 Gruppen eingeteilt wurde Prostaglandin: PGE1 120µg, PGE1 60-120µg und PGE1 80µg.

Um der Fragestellung nachzugehen, ob die Art des Transplantats eine Rolle für den Einheilungserfolg spielt, wurden alle vorher genannten Überlegungen auch nochmal jeweils einzeln für die Gruppen fasziokutan, myokutan und osteomyokutan durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde in allen statistischen Berechnungen auf $p= 0,05$ festgelegt. Werte über diesem Wert wurden als nicht signifikant, p-Werte kleiner als 0,05 als signifikant anerkannt. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben.

4.2 Patienten

4.2.1 Untersuchungskollektiv

Es wurde eine retrospektive Datenerhebung für den Zeitraum Januar 2016 bis Januar 2017 durchgeführt. Geeignet waren Patienten, die zur Rekonstruktion des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches mit einem mikrochirurgischen Transplantat in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München versorgt wurden.

4.2.2 Untersuchungsmethoden

Zur Erfassung der klinischen Daten wurden alle Protokolle der Tumorkonferenz der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München und Patientenakten für den genannten Zeitraum durchsucht und die Patientendaten in einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

Es wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Diagnose, Art des mikrovaskulären Gewebetransfers, Lappenerfolg, Art der Vorbehandlung, Komplikationen und postoperative blutgerinnungshemmende Medikamente.

4.2.3 Statistische Auswertung

Demographische und medizinische Faktoren der Patienten wurden mit der deskriptiven Statistik dargestellt. Hierfür wurde Microsoft Office Excel verwendet.

4.3 Qualitätsmanagement

Nachdem die Daten von verschiedenen Quellen (digitale Artikel, Patientenakten, Protokolle) in eine Excel-Tabelle eingetragen wurden, erfolgte eine Überprüfung der Quelldaten bei 10% der Studien und Patienten. Es konnten keine Abweichungen gefunden werden und die Korrektheit der Datenübernahme an dieser Stelle gesichert werden. Anschließend wurden die Daten der Excel-Tabelle in die Statistiksoftware importiert.

5 Ergebnisse

5.1 Charakteristika der Studien

Unter den 22 Artikeln handelte es sich um 14 retrospektive Studien, 5 prospektive, 2 gemischt retro- und prospektive Studien und 1 interventionelle Studie.

Alle Angaben bezüglich Erstautor, Studiendesign, Publikationsdatum, Anzahl der Patienten, Geschlechterverteilung und mittleres Alter sind der nachfolgenden Tabelle 1 zu entnehmen.

Im Durchschnitt waren 2,8mal so viele Männer wie Frauen in den Patientenkollektiven vertreten und das mittlere Alter lag bei 56,9 Jahren. Der Anteil an Tumorpatienten war mit einem durchschnittlichen Wert von 96,82% sehr hoch. Weitere Indikationsursachen waren traumatische, angeborene und radionekrotische Defekte.

Von den insgesamt 6330 Transplantaten kam es in 258 Fällen zu einem Lappenverlust, was einer Überlebensrate von 95,93% entspricht.

Die häufigsten Komplikationen, dazu gehörten Thrombosen, Hämatome, Infektionen, Nekrosen und Teilnekrosen, waren mit einer Rate von durchschnittlich 7,5%, 3,2%, 9,4%, 1,9% und 3,8% unter den Studien zu verzeichnen. Genauere Angaben der einzelnen Studien zum postoperativen Antikoagulationsmanagement und den prozentualen Anteilen von Lappenverlust und Komplikationen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

5 Ergebnisse

Erstautor	Studien- design	Publikations- datum	Anzahl der Patienten	Anteil Männer / Frauen (%)		Anteil an Tumor- patienten (%)	Mittleres Alter (Jahre)
				M	F		
Chien	RS	2005	210	69	31	98,6	58
Senchenkov	RS	2015	255	18,4	81,6	95,2	51
Gerressen	RS	2013	406	70,2	29,8	94	57
Lighthall	PS	2011	k.A.	49,5	50,5	k.A.	64,3
Aschjian	PS	2007	288	43,2	56,8	100	55,6
Eley	RS	2013	153	M/F= 1,4		100	60,3
Karimi	I	2016	30	70	30	100	45,1
Riva	RS	2012	1233	GR1: M/F= 18,4 GR2: M/F= 15,3 GR3: M/F= 27,2		100	GR1: 51,7 GR2: 51,5 GR3: 52,1
Disa	PS	2001	94	GR1: 54 GR2: 72 GR3: 63	GR1: 46 GR2: 28 GR3: 37	100	GR1: 58 GR2: 59 GR3: 57
Jones	RS + PS	1996	286	59,1	40,9	92,7	55
Dassonville	RS	2007	201	74,6	25,4	91,9	60,1
Suh	PS	2004	388	65,2	34,8	95	19- 90
Chalian	RS	2001	154	k.A.	k.A.	100	k.A.
Pohlentz	RS	2007	188	55,3	44,7	85	4- 92
Chernichenko	RS	2008	124	72	28	100	66
Jayaprasad	RS	2013	168	GR1: 72,1 GR2: 69,5	GR1: 27,9 GR2: 30,5	100	55,6
Nakamizo	RS	2004	182	79,1	20,9	100	60,9
Blackburn	RS+ PS	2011	68	GR1: M/F= 4; GR2: M/F= 2		100	60
Zhou	RS	2017	869	M/F= 1,5		N.A.	48,9
Reiter	RS	2012	128	64,9	35,1	87,5	51,8
Okochi	RS	2012	150	k.A.	k.A.	100	GR1: 69 GR2: 61
Blackwell	PS	1999	115	M/F= 3,7		96,5	19- 88

RS= retrospektiv; PS= prospektiv, I= interventionelle Studie; k.A.= keine Angabe; GR= Gruppe, M=Männer, F=Frauen

Tabelle 1 Charakteristika der Studien

5 Ergebnisse

Erstautor	Anzahl der Transplantate	Anti-koagulationsregime (Anzahl der Transplantate)	Lappenverlust (%)	Thrombose (%)	Hämatom (%)	Infektion (%)	Nekrose (%)	Teilnekrose (%)
Chien	216	Aspirin+ Heparin	2,8	k.A.	5,6	k.A.	k.A.	k.A.
Senchenkoy	57	Aspirin+ Heparin	1,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gerressen	406	UF oder NMH	8,6	8,9	3,4	k.A.	k.A.	k.A.
Llghthall	390	GR1: keine AK (184) GR2: Aspirin (142) GR3: Heparin (25) GR4: Aspirin+ Heparin (23) GR5: UF (16)	6,4	k.A.	7,2	9	k.A.	k.A.
Aschjian	505	GR1: Aspirin (260) GR2: NMH (245)	0,6	k.A.	3	5,9	2,6	k.A.
Eley	173	Dalteparin (v.D.) mit (120)/ ohne Aspirin (53)	5,8	k.A.	3,5	k.A.	k.A.	k.A.
Karimi	30	Aspirin+ Enoxaparin	0	k.A.	16,6	k.A.	0	k.A.
Riva	1351	GR1: PG (232) GR2: Dextran (283) GR3: keine AK (836)	5,4	9	2,5	17,5	k.A.	k.A.
Disa	94	GR1: Dextran (v.D.) (35) GR2: Dextran (v.D.) (32) GR3: Aspirin (27)	0	2,1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jones	305	Dextran+ Aspirin	8,9	k.A.	5,6	k.A.	k.A.	k.A.
Dassonville	213	NMH	6,6	12,2	8	11,3	k.A.	5,2
Suh	400	Aspirin	0,75	k.A.	2,25	2,75	0,75	3
Chalian	156	UF oder Dextran	0,6	3,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Pohlentz	202	UF	2,9	8	2,5	k.A.	3	4
Chernichenko	127	Aspirin	2,4	4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jayaprasad	172	GR1: NMH+ Dextran (86) GR2: NMH (86)	2,9	10,5	4,1	k.A.	k.A.	k.A.
Nakamizo	187	PG	2,7	2,1	k.A.	16,6	2,7	k.A.
Blackburn	59	Dalteparin (v.D.)	8,5	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Zhou	881	GR1: Aspirin+ Dextran (723) GR2: keine AK (158)	3	k.A.	0,2	0,1	k.A.	k.A.
Reiter	137	Enoxaparin (v.D.)	2,2	2,2	5,3	k.A.	k.A.	k.A.
Okochi	150	GR1: Heparin + PG (9) GR2: PG (141)	4	4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Blackwell	119	Aspirin	0,8	k.A.	1,7	k.A.	k.A.	k.A.

k.A.= keine Angabe; GR= Gruppe; PG= Prostaglandin; UF= Unfraktioniertes Heparin; NMH= Niedermolekulares Heparin; AK= Antikoagulation; v.D= verschiedene Dosierungen

Tabelle 2 Antikoagulationsregimes und Komplikationsraten der einzelnen Studien

Die postoperative Gabe blutgerinnungshemmender Medikamente unterschied sich zwischen den einzelnen Studien deutlich hinsichtlich Wirkstoff, Dosierung, Applikationsform und Dauer der Einnahme. Aspirin, Heparin in unfractionierter und niedermolekularer Form, Dextran-40 und Prostaglandin E1 wurden entweder als Mono- oder Kombinationsmedikation verabreicht. Alternativ wurde auf eine postoperative Antikoagulation verzichtet.

Die nachfolgende Abbildung 3 stellt die Anzahl der Transplantate für jedes Medikament dar. Anzahlmäßig erhielten die meisten Patienten Heparin. Innerhalb der Heparin-Gruppe wurde in 918 Fällen NMH subkutan und in 680 Fällen UF intravenös verabreicht. In einigen Studien erfolgte die Berechnung der untersuchten Parameter allerdings nicht getrennt für beide Kollektive, was dazu führte, dass in diesen Fällen für die statistische Berechnung die Heparinform unbekannt blieb.

An zweiter Stelle stand die Kombinationstherapie aus zwei verschiedenen blutgerinnungshemmenden Medikamenten.

Ebenfalls einer hohen Anzahl von über 1000 Transplantaten wurde entweder postoperativ Aspirin verabreicht oder es wurde auf eine Antikoagulation verzichtet. Eher selten erhielten die Patienten Dextran oder Prostaglandin.

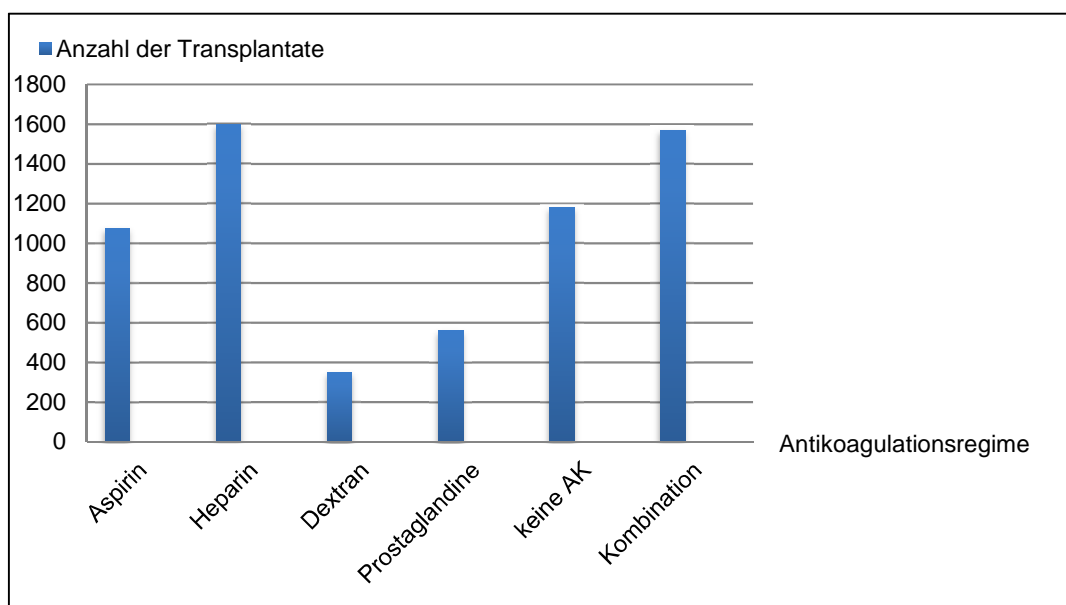


Abbildung 3 Anzahl der Transplantate für jedes Medikament

5 Ergebnisse

Eine Einteilung nach der Entnahmeregion erfolgte bei 20 Artikeln. Die Tabelle 3 fasst alle in den Studien vorkommenden Transplantate mit der jeweiligen Fallzahl und der entsprechenden Zugehörigkeit in die drei Gruppen fasziokutan, muskulokutan und osteomyokutan zusammen. Alle 3 Transplantatarten waren mit einem ähnlichen Anteil in den Studien vertreten, wie im Kreisdiagramm (Abbildung 4) dargestellt ist.

Art des Transplantats	Entnahmeregion	Fallzahl
faziokutan	Radialis	1989
	Ulnaris	7
myokutan	ALT	1155
	Grazilis	6
	Jejunum	294
	Latissimus-dorsi	221
	Leiste	1
	Oberarm	17
	Paraskapula	1
	Rectus-abdominis	282
osteomyokutan	Skapula	121
	Beckenkamm	148
	Fibula	1335
-	Kombination aus 2 Transplantaten	90

Tabelle 3 Entnahmeregion, Fallzahl und Art der Transplantate

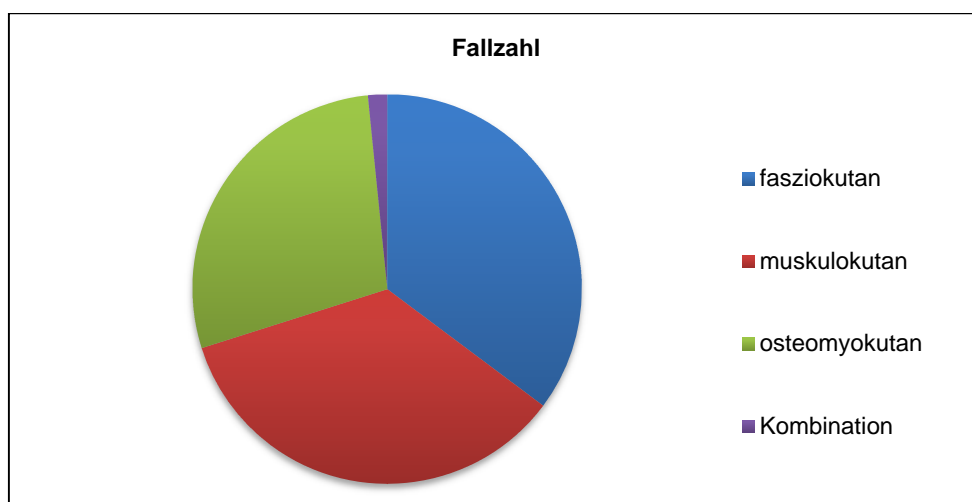


Abbildung 4 Anteile der einzelnen Transplantatarten

5.2 Zusammenhänge der Antikoagulationsregimes und Variablen ohne Berücksichtigung der Transplantatart

5.2.1 Zusammenhang zwischen den Medikamenten und den Variablen Lappenverlust und Teilverlust

Keine Antikoagulation und die postoperative Gabe von Aspirin waren signifikante Einflussfaktoren, die eine Auswirkung auf den Lappenerfolg hatten, während alle anderen Antikoagulationsregimes keinen signifikanten Einfluss einnahmen. Der Verzicht einer postoperativen Antikoagulation war mit einem höheren relativen Anteil an Lappenverlusten assoziiert, wohingegen die Transplantate, welche Aspirin verabreicht bekamen einen um den Faktor 4 geringeren Anteil an Lappenverlusten hatten (vergleiche Tabelle 4 und 5).

Bezogen auf den Parameter Teilverlust hatte der Verzicht einer Antikoagulation ($4,133e^{-7}$) und die Gabe von Prostaglandin (0,0426) einen negativen Einfluss, während die Antikoagulation mittels Aspirin (0,002163) und Heparin (0,002251) mit weniger Teilverlusten gekennzeichnet war.

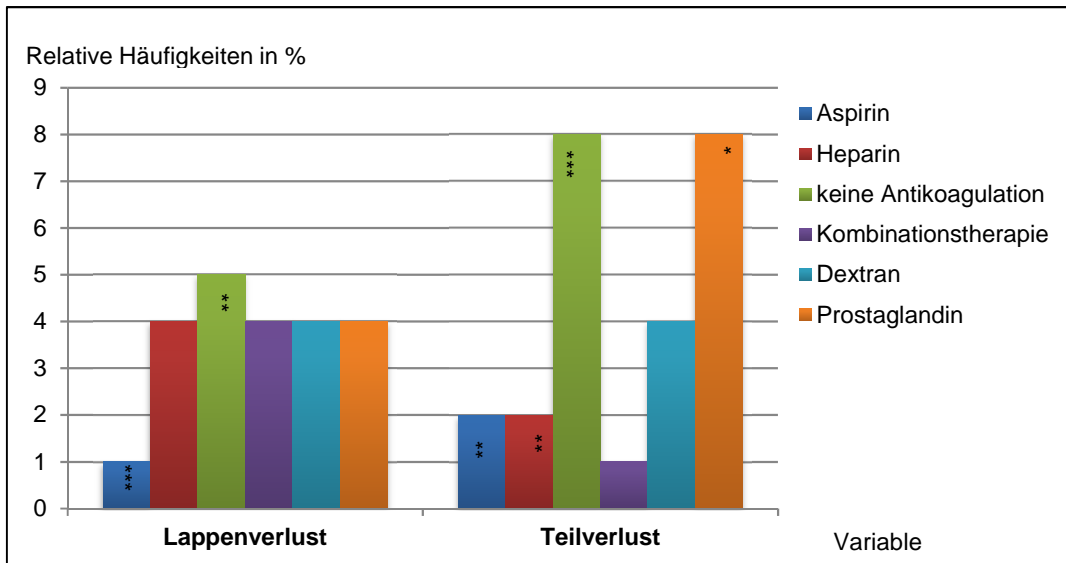
Medikament		keine AK	Kombination	Aspirin	Heparin	Dextran	Prostaglandin
p-Wert	Lappenverlust	0,0057	0,4921	1,567e⁻⁰⁵	0,7636	0,9361	0,6955
	Teilverlust	4,133e⁻⁷	#0,1293	0,002163	0,002251	0,4983	0,0426

Tabelle 4 p-Werte der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes

Lappen- verlust	Medikament											
	Keine AK		Kombination		Aspirin		Heparin		Dextran		Prostaglandin	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	60 (0.05)	153 (0.03)	58 (0.04)	155 (0.04)	16 (0.01)	197 (0.04)	41 (0.04)	172 (0.04)	18 (0.04)	195 (0.04)	23 (0.04)	190 (0.04)
Nein	1110 (0.95)	4402 (0.97)	1373 (0.96)	4139 (0.96)	1082 (0.99)	4430 (0.96)	1121 (0.96)	4391 (0.96)	488 (0.96)	5024 (0.96)	537 (0.96)	4975 (0.96)
Teil- verlust	Medikament											
	Keine AK		Kombination		Aspirin		Heparin		Dextran		Prostaglandin	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	70 (0.08)	56 (0.03)	1 (0.01)	125 (0.05)	8 (0.02)	118 (0.06)	13 (0.02)	113 (0.06)	15 (0.04)	110 (0.05)	19 (0.08)	107 (0.05)
Nein	766 (0.92)	1545 (0.97)	85 (0.99)	2226 (0.95)	398 (0.98)	1913 (0.94)	514 (0.98)	1797 (0.94)	335 (0.96)	1976 (0.95)	213 (0.92)	2098 (0.95)

Tabelle 5 Absolute und relative Häufigkeiten der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes

In Abbildung 5 werden die relativen Häufigkeiten der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes veranschaulicht und signifikante P-werte hervorgehoben.



p-Wert: *= signifikant, **= sehr signifikant, ***= hoch signifikant

Abbildung 5 Relative Häufigkeiten der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes

5.2.1.1 Kombination aus zwei Medikamenten

Unter den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Medikamente hatte lediglich die Gabe von Heparin zusammen mit Prostaglandin einen signifikant negativen Einfluss auf den Lappenverlust. Der relative Anteil an Verlusten unter dieser Kombinationstherapie fiel mit 22% sehr hoch aus.

5.2.1.2 Aspirin

Der exakte Test nach Fischer lieferte einen hochsignifikanten Unterschied (0,007694) zwischen den einzelnen Dosierungsgruppen des Aspirins bezogen auf die Verlustrate. Doppelt so viele Lappenverluste waren in der hohen gegenüber der niedrigen Dosierungsgruppe zu verzeichnen.

5.2.1.3 Heparin

Die Unterscheidung zwischen UF und NMH ergab keinen aussagekräftigen p-Wert für die Variable Lappenverlust (0,9444). Die Form des Heparins nahm demnach in den eingeschlossenen Studien keinen Einfluss auf den Lappenverlust ein. Es konnten für NMH als auch UF ähnliche relative Anteile gezeigt werden (siehe Tabelle 6).

Sowohl für die Dosierungsgruppen der UF, als auch die der NMH waren die p-Werte mit

5 Ergebnisse

#0,08452 und #0,2162 nicht signifikant.

		Lappenverlust	
		Ja	Nein
Heparinform	NMH	29.00 (0.03)	827.00 (0.97)
	UF	14.00 (0.04)	369.00 (0.96)

Tabelle 6 Absolute und relative Häufigkeiten der Variable Lappenverlust für die Gabe von NMH und UF

5.2.1.4 Dextran

Keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den verschiedenen Dosierungen des Dextrans (#0,4701) und dem Parameter Lappenverlust.

5.2.1.5 Prostaglandin

Die unterschiedlichen Dosierungen des Prostaglandins standen ebenfalls in keinem Zusammenhang mit dem Lappenverlust (#0,2394).

5.2.2 Zusammenhang zwischen dem Verzicht einer Antikoagulation und den einzelnen Komplikationen

Für die Variablen Blutung, Blutstau, Lungenembolie, Wundheilungsstörung, Herzinfarkt, Nekrose und Teilnekrose waren für die statistische Berechnung nicht genügend Daten vorhanden. Der Verzicht einer Antikoagulation hatte einen signifikant positiven Einfluss auf die Hämatomrate (0,01059) hingegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Infektionsrate ($4,553e^{-09}$) (vergleiche Tabelle 7). Die relativen Häufigkeiten der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation sind in der Abbildung 6 veranschaulicht sowie zusammen mit den absoluten Häufigkeiten in der Tabelle 8 aufgeführt.

Komplikation	Thrombose	Hämatom	Infektion	Schlaganfall
p-Wert	0,06965	0,01059	4,553e⁻⁰⁹	0,5985

Tabelle 7 p-Werte der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation

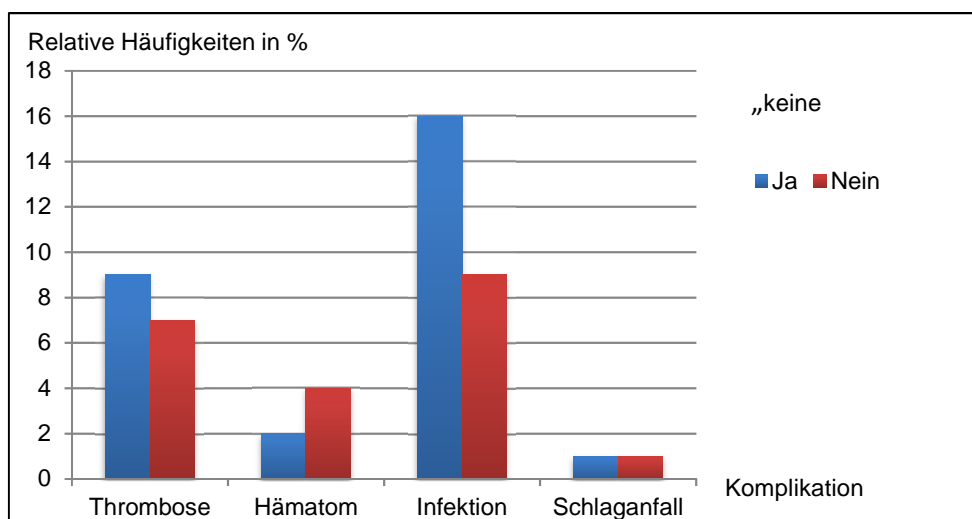


Abbildung 6 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation

keine AK	Komplikation							
	Thrombose		Hämatom		Infektion		Schlaganfall	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	74 (0.09)	762 (0.91)	25 (0.02)	995 (0.98)	168 (0.16)	852 (0.84)	12 (0.01)	824 (0.99)
Nein	128 (0.07)	1757 (0.93)	135 (0.04)	3016 (0.96)	201 (0.09)	1966 (0.91)	5 (0.01)	519 (0.99)

Tabelle 8 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation

5.2.3 Zusammenhang zwischen der Kombination zweier Medikamente und den einzelnen Komplikationen

Die Parameter Lungenembolie und Wundheilungsstörung konnten aufgrund mangelnder Daten nicht berechnet werden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Kombinationstherapie und den Komplikationen Hämatom (0,009924) und Blutung (0,009902) (siehe Tabelle 9). Für alle anderen Komplikationen war diese Relation nicht signifikant. Der Anteil für das Auftreten eines Hämatoms, als auch einer Blutung, war für die Kombinationstherapie jeweils höher als ohne. Abbildung 7 gibt einen Überblick aller relativen Häufigkeiten der Komplikationen unter der Kombinationstherapie. Alle absoluten und relativen Häufigkeiten sind nochmals in der Tabelle 10 zusammengefasst.

Diejenigen p-Werte, welche für die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten zweier Medikamente in Bezug auf die Komplikationen berechnet werden konnten, sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Ein signifikanter Zusammenhang, der die Blutungsrate negativ beeinflusste, konnte für die gemeinsame Gabe von Aspirin und Heparin gezeigt werden (#0,009902). Der relative Anteil an Blutungen entsprach hier 5%, wohingegen die Kontrollgruppe einen relativen Blutungsanteil von 1% zeigte. Es konnten keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen den Kombinationsmöglichkeiten und den Komplikationen berechnet werden.

		Komplikation								
		Thrombose	Hämatom	Blutung	Blutstau	Schlaganfall	Herzinfarkt	Infektion	Nekrose	Teilnekrose
p-Wert	Kombination	0,5642	0,009924	#0,009902	#0,7559	#0,1073	-	#0,1768	#1	#1
	ASS+ Hep	-	0,1292	#0,009902	#0,7559	-	-	#0,1768	#1	#1
	ASS+ De	-	0,1372	-	-	-	-	-	-	-
	Hep+ De	#0,9615	#0,3837	-	-	-	-	-	-	-
	Hep+ PG	#0,1398	-	-	-	0,1073	0,3602	-	-	-

ASS= Aspirin; Hep= Heparin; De= Dextran; PG= Prostaglandin

Tabelle 9 p-Werte der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente und deren Kombinationsmöglichkeiten

5 Ergebnisse

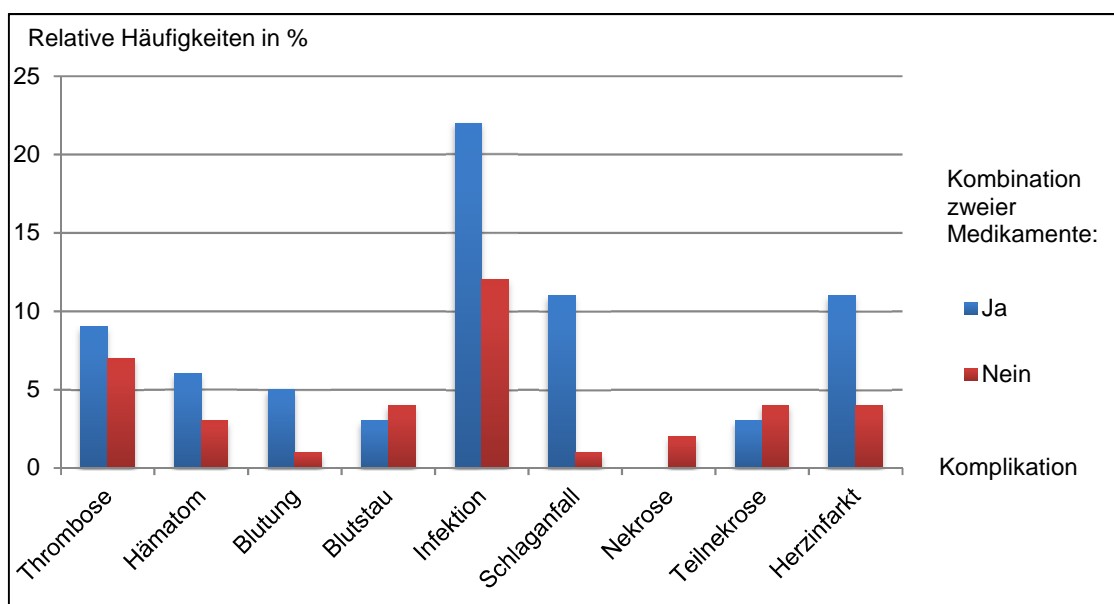


Abbildung 7 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente

Kombination	Komplikation											
	Thrombose		Hämatom		Blutung		Blutstau		Infektion		Schlaganfall	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	9 (0.09)	86 (0.91)	42 (0.06)	718 (0.94)	6 (0.05)	109 (0.95)	6 (0.03)	210 (0.97)	5 (0.22)	18 (0.78)	1 (0.11)	8 (0.89)
Nein	193 (0.07)	2433 (0.93)	118 (0.03)	3293 (0.97)	6 (0.01)	530 (0.99)	5 (0.04)	132 (0.96)	364 (0.12)	2800 (0.88)	16 (0.01)	1335 (0.99)
	Nekrose		Teilnekrose		Herzinfarkt							
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein						
Ja	0 (0.00)	30 (1.00)	1 (0.03)	29 (0.97)	1 (0.11)	8 (0.89)						
Nein	27 (0.02)	1267 (0.98)	31 (0.04)	784 (0.96)	5 (0.04)	114 (0.96)						

Tabelle 10 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente

5.2.4 Zusammenhang zwischen Aspirin und den einzelnen Komplikationen

Es waren ungenügend Daten für die Auswertung der Variablen Blutstau und Schlaganfall vorhanden. Bezogen auf die Komplikationen Blutung (0,03329) und Infektion ($2,063e^{-7}$) nahm die Gabe von Aspirin einen signifikant positiven Einfluss ein (vergleiche Tabelle 11). Die relativen Anteile lagen für Aspirin bei 0% bezogen auf eine Blutung und 5% bezogen auf eine Infektion gegenüber 3% und 14% in der Nicht-Aspirin-Gruppe (siehe Tabelle 12). Ansonsten konnte das Verabreichen von Aspirin mit keiner anderen Komplikation assoziiert werden. Ebenfalls in der Tabelle 11 sind die p-Werte der Dosierungsgruppen des Aspirins bezogen auf die jeweilige Komplikation aufgeführt. Wegen fehlender Daten fiel die Auswertung hier jedoch spärlich aus.

Die Komplikationen, die unter Aspirin-Gabe auftraten, sind anhand ihrer relativen Häufigkeiten in der nachfolgenden Abbildung 8 grafisch dargestellt.

		Komplikation								
		Thrombose	Hämatom	Blutung	Infektion	Lungenembolie	Wundheilungsstörung	Nekrose	Teilnekrose	Herzinfarkt
p-Wert	Aspirin	#0,2588	0,09326	#0,03329	2,063e⁻¹¹	#1	0,8244	0,4461	0,3392	#0,3602
	hoch vs. mittel vs. niedrig	-	#0,1179	-	-	-	-	#0,07901	-	-
	hoch vs. niedrig	-	-	#0,003965	0,4159	-	0,2331	-	-	-
	mittel vs. niedrig	-	-	-	-	-	-	-	#1	-

Tabelle 11 p-Werte der Komplikationen für Aspirin und die jeweiligen Dosierungsgruppen

5 Ergebnisse

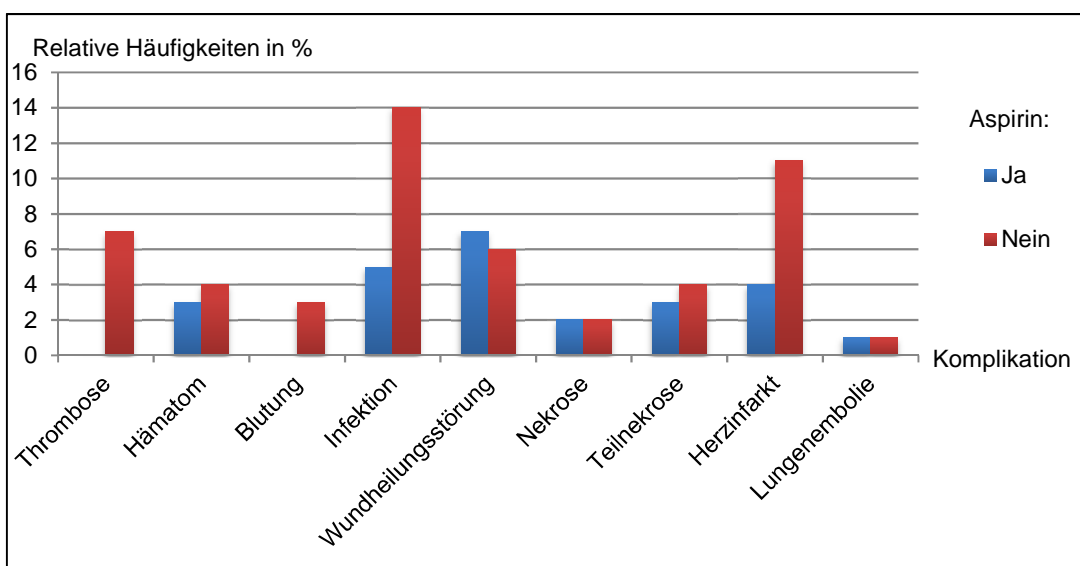


Abbildung 8 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Aspirin

Aspirin	Komplikation											
	Thrombose		Hämatom		Blutung		Infektion		Lungenembolie		Wundheilungsstörung	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	0 (0.00)	27 (1.00)	27 (0.03)	917 (0.97)	1 (0.00)	259 (1.00)	42 (0.05)	783 (0.95)	3 (0.01)	257 (0.99)	45 (0.07)	615 (0.93)
Nein	202 (0.07)	2492 (0.93)	133 (0.04)	3094 (0.96)	11 (0.03)	280 (0.97)	327 (0.14)	2035 (0.86)	4 (0.01)	300 (0.99)	42 (0.06)	618 (0.94)
	Nekrose		Teilnekrose		Herzinfarkt							
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein						
Ja	11 (0.02)	649 (0.98)	12 (0.03)	388 (0.97)	5 (0.04)	114 (0.96)						
Nein	16 (0.02)	648 (0.98)	20 (0.04)	425 (0.96)	1 (0.11)	8 (0.89)						

Tabelle 12 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Aspirin

5.2.5 Zusammenhang zwischen Heparin und den einzelnen Komplikationen

Es fehlten für die Variablen Schlaganfall und Herzinfarkt genügend Daten für die Auswertung. Heparin erwies sich als ein negativer Einflussfaktor auf die Hämatomrate (0,02259), wobei innerhalb der Heparin-Gruppe ein Anteil von 5% ein Hämatom entwickelten, während in der Nicht-Heparin-Gruppe dieser Anteil bei nur 3% lag (siehe Tabelle 13 und 14). Keine weiteren signifikanten Zusammenhänge ergaben sich für Heparin. Die relativen Häufigkeiten der Komplikationen unter der Gabe von Heparin veranschaulicht Grafik 9.

Ebenfalls in der Tabelle 13 sind die p-Werte für die Dosierungsgruppen des Heparins aufgeführt. Fehlende Werte konnten aufgrund mangelnder Daten nicht berechnet werden.

Die Art des Heparins zeigte einen signifikanten Unterschied bezogen auf den Parameter Wundheilungsstörung (0,05077). Der relative Anteil lag hierbei in der Gruppe der UF bei 9%, hingegen bei den NMH nur bei 5%. Weitere signifikante Unterschiede zwischen UF und NMH hinsichtlich einer bestimmten Komplikation ergaben sich nicht.

Für die UF wiesen die einzelnen Dosierungen keine aussagekräftigen Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter auf.

Ein signifikanter Wert ergab sich unter den Dosierungen der NMH und der Variable Hämatom. Hier lag der größte relative Anteil jedoch in derjenigen Gruppe der NMH, die keine genaueren Angaben bezüglich der Dosierung nannten, weswegen hier keine weiteren Rückschlüsse gezogen werden können. Alle anderen Parameter zeigten für die verschiedenen Dosierungen keine signifikanten Unterschiede.

		Komplikation								
		Thrombose	Hämatom	Blutstau	Infektion	Wundheilungsstörung	Nekrose	Teilnekrose	Blutung	Lungenembolie
p-Wert	Heparin	0,8966	0,02259	0,7559	0,1371	0,8244	0,5692	0,3156	1	#1
	UF vs. NMH	0,4494	0,9055		#0,6569	0,05077	#0,5395	0,7903	-	-
	UF DG	0,1139	-		-	-	-	-	-	-
	NMH DG	0,393	#0,001336		#0,2326	-	#1	-	#0,06189	#1

DG= Dosierungsgruppe

Tabelle 13 p-Werte der Komplikationen für Heparin und die jeweiligen Dosierungsgruppen

5 Ergebnisse

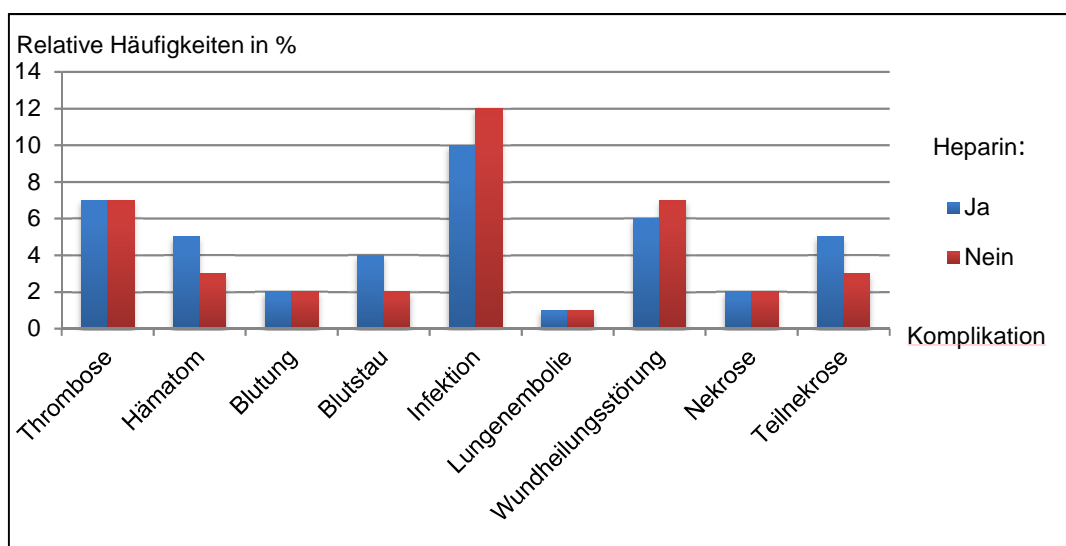


Abbildung 9 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Heparin

Heparin	Komplikation											
	Thrombose		Hämatom		Blutung		Blutstau		Infektion		Lungenembolie	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	62 (0.07)	791 (0.93)	50 (0.05)	928 (0.95)	5 (0.02)	271 (0.98)	5 (0.04)	132 (0.96)	50 (0.10)	472 (0.90)	4 (0.01)	300 (0.99)
Nein	140 (0.07)	1728 (0.93)	110 (0.03)	2083 (0.97)	7 (0.02)	368 (0.98)	6 (0.02)	210 (0.97)	319 (0.12)	2346 (0.88)	3 (0.01)	257 (0.99)
	Wundheilungsstörung		Nekrose		Teilnekrose							
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein						
Ja	42 (0.06)	618 (0.94)	11 (0.02)	436 (0.98)	19 (0.05)	396 (0.95)						
Nein	45 (0.07)	615 (0.93)	16 (0.02)	861 (0.98)	13 (0.03)	417 (0.97)						

Tabelle 14 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Heparin

5.2.6 Zusammenhang zwischen Dextran und den einzelnen Komplikationen

Die p-Werte konnten für die Variablen Blutung, Blutstau, Lungenembolie, Wundheilungsstörung, Nekrose und Teilnekrose nicht ausgewertet werden, da die Datenlage nicht ausreichend war. In Zusammenhang mit dem Vorkommen einer Infektion spielte Dextran eine signifikante Rolle (0,03671) (siehe Tabelle 15). Gegenüber einem relativen Infektionsanteil von 11% in der Nicht-Dextran-Gruppe, lag dieser in der Dextran-Gruppe bei 16% (vergleiche Tabelle 16). Für die übrigen Variablen zeigte sich für die Gabe von Dextran kein signifikanter Zusammenhang. Die relativen Häufigkeiten der Komplikationen für die postoperative Gabe von Dextran sind in der Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Keine signifikanten Unterschiede waren für die 3 Dosierungsgruppen des Dextrans bezogen auf die Parameter Thrombose und Hämatom zu verzeichnen. Alle weiteren Komplikationen konnten für die Unterscheidung der Dosierungen aufgrund mangelnder Daten nicht berechnet werden (vergleiche Tabelle 16).

		Komplikation			
		Thrombose	Hämatom	Infektion	Schlaganfall
p-Wert	Dextran	0,06981	0,08599	0,03671	#1
	NMD <100cc/h <5 Tage vs. NMD <100cc/h ≥5 Tage vs. NMD >100cc/h	#0,08237	1	-	-

Tabelle 15 p-Werte der Komplikationen für Dextran und die jeweiligen Dosierungsgruppen

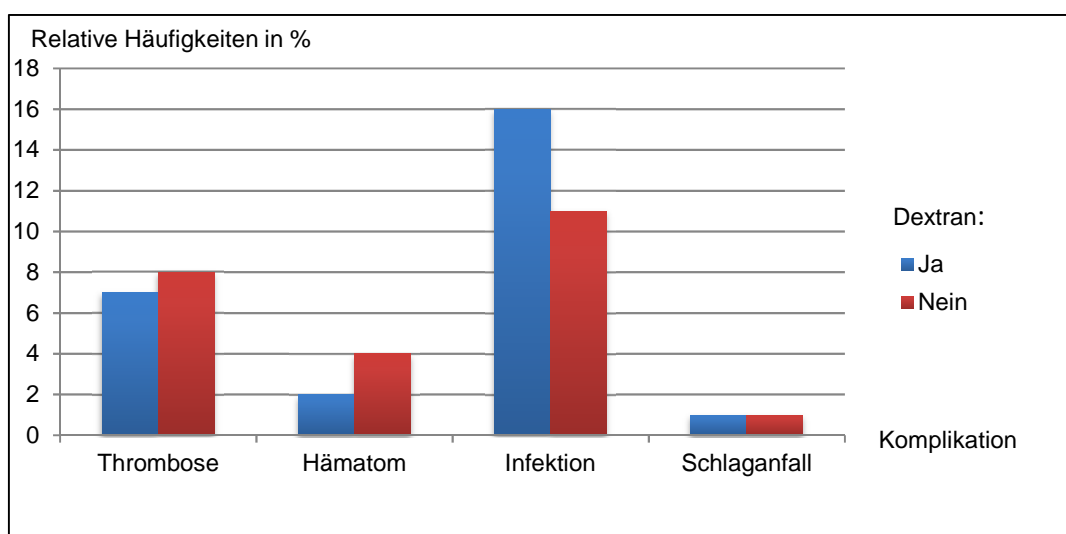


Abbildung 10 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Dextran

5 Ergebnisse

Dextran	Komplikation							
	Thrombose		Hämatom		Infektion		Schlaganfall	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	35 (0.07)	471 (0.93)	5 (0.02)	278 (0.98)	44 (0.16)	239 (0.84)	3 (0.01)	280 (0.99)
Nein	167 (0.08)	2048 (0.92)	155 (0.04)	3733 (0.96)	325 (0.11)	2579 (0.89)	14 (0.01)	1063 (0.99)

Tabelle 16 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Dextran

5.2.7 Zusammenhang zwischen Prostaglandin und den einzelnen Komplikationen

Ein Zusammenhang konnte nicht berechnet werden für die Variablen Blutung, Blutstau, Lungenembolie, Wundheilungsstörung, Teilnekrose und Herzinfarkt, da die Studien nicht genügend Daten beinhalteten. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Prostaglandin und der Variable Thrombose (0,01805) (siehe Tabelle 17). Ein 5 prozentiger relativer Anteil an Thrombosen war bei denjenigen Transplantaten vorzufinden, die Prostaglandin als blutgerinnungshemmende Medikation erhielten. Demgegenüber lag dieser Wert in der Nicht-Prostaglandin-Gruppe bei 8% (vergleiche Tabelle 18). Andere Komplikationen standen mit der Gabe von Prostaglandin in keinem signifikanten Zusammenhang. Die relativen Häufigkeiten der Komplikationen, die unter der Gabe von Prostaglandin auftraten sind in der Abbildung 11 veranschaulicht.

Bei der Untersuchung der Dosierungsgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen in Bezug auf die Parameter Thrombose (0,009233) und Infektion ($6,279e^{-06}$). Dabei verzeichnete sich in der 80 μ g Dosierungsgruppe der höchste relative Thromboseanteil mit 9%, während dieser innerhalb der 120 μ g Gruppe bei nur 4% lag. Auch hinsichtlich des Auftretens einer Infektion lag der höhere Anteil mit 16% bei der 80 μ g Gruppe, hingegen bei lediglich 1%, wenn 120 μ g Prostaglandin verabreicht wurden. Alle anderen Komplikationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 17).

		Komplikation				
		Thrombose	Hämatom	Infektion	Schlaganfall	Nekrose
p-Wert	Prostaglandin	0,01805	0,5735	0,4977	#0,3343	#0,5727
	PGE1 120 μ g vs. PGE1 60-120 μ g vs. PGE1 80 μ g	0,009233	-	6,279e⁻⁰⁶	#0,07344	-

Tabelle 17 p-Werte der Komplikationen für Prostaglandin und die jeweiligen Dosierungsgruppen

5 Ergebnisse

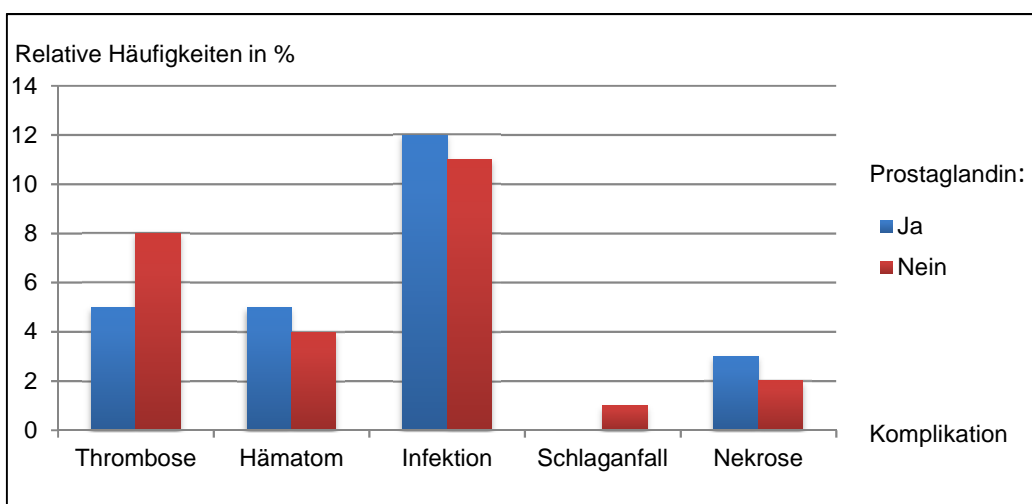


Abbildung 11 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Prostaglandin

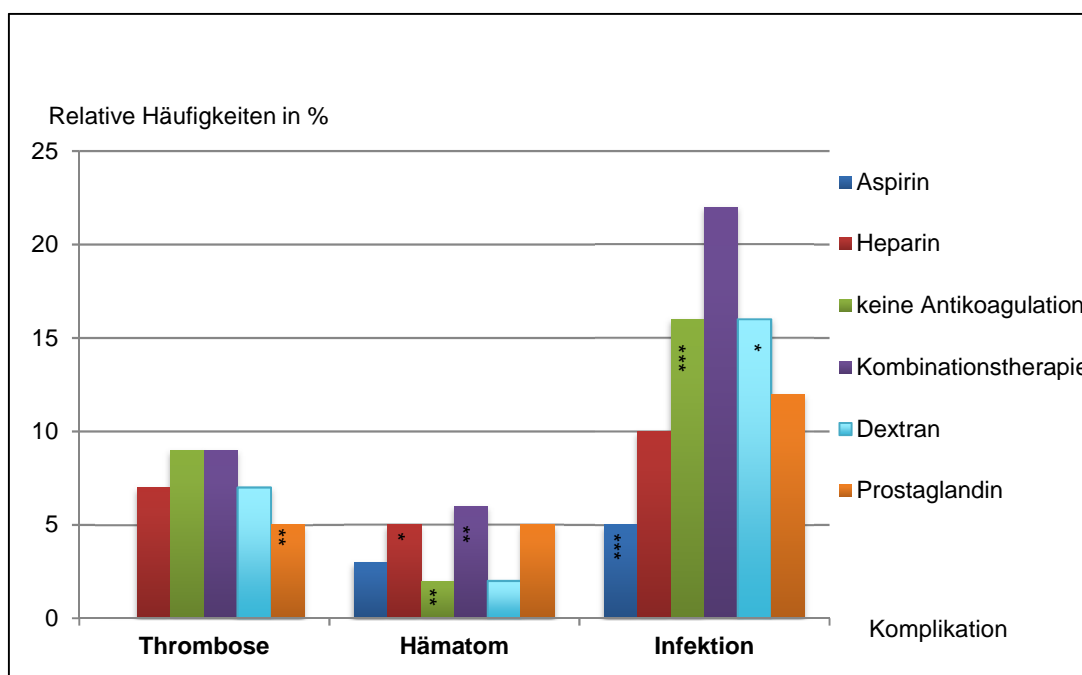
Prostaglandin	Komplikation									
	Thrombose		Hämatom		Infektion		Schlaganfall		Nekrose	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	28 (0.05)	532 (0.95)	11 (0.05)	221 (0.95)	70 (0.12)	490 (0.88)	1 (0.00)	231 (1.00)	5 (0.03)	182 (0.97)
Nein	174 (0.08)	1987 (0.92)	149 (0.04)	3790 (0.96)	299 (0.11)	2328 (0.89)	16 (0.01)	1112 (0.99)	22 (0.02)	1115 (0.98)

Tabelle 18 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Prostaglandin

5.2.8 Vergleich der Komplikationsraten zwischen den Antikoagulationsregimes

Da sich die untersuchten Parameter zwischen den Studien unterschieden, konnte auch nicht für jedes Antikoagulationsregime die entsprechende Komplikationsrate berechnet werden. Aus diesem Grund wurden mehrere Graphen erstellt, um nur die Antikoagulationsregimes und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Komplikation miteinander zu vergleichen, für die eine Berechnung möglich war.

Für die Komplikationen Thrombose, Hämatom und Infektion war ein Vergleich zwischen allen unter den Studien verabreichten Medikamenten möglich (siehe Abbildung 12). Der relative Anteil für das Auftreten einer Thrombose war für alle Pharmaka unter Monotherapie geringer als ohne Antikoagulation. Die Hämatomrate hingegen fiel, außer für Dextran, bei postoperativer Antikoagulation jeweils höher aus als ohne.



p-Wert: * = signifikant, ** = sehr signifikant, *** = hoch signifikant

Abbildung 12 Vergleich der relativen Häufigkeiten der Komplikationen Thrombose, Hämatom und Infektion

Der Vergleich für die Inzidenz eines Schlaganfalls war zwischen Dextran, Prostaglandin, der Kombinationstherapie und dem Verzicht einer Antikoagulation möglich (Abbildung 13).

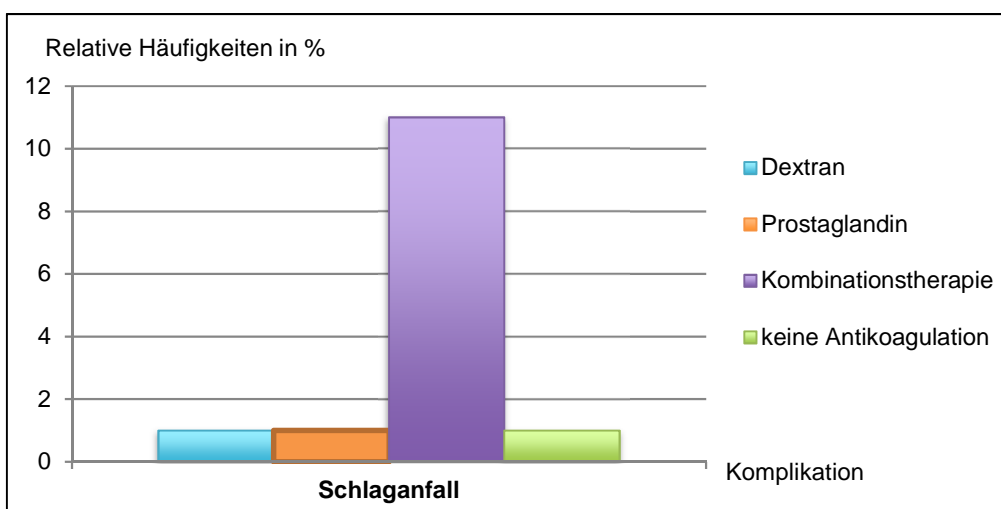
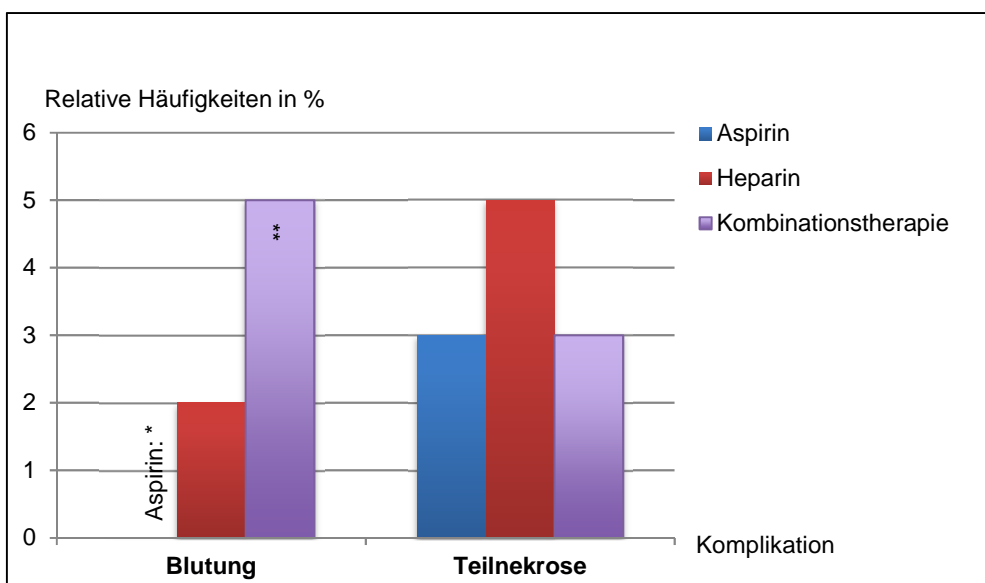


Abbildung 13 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Schlaganfalls

Für alle nachfolgenden Komplikationen war der direkte Vergleich zwischen einer Form der postoperativen Antikoagulation und dem Verzicht einer Antikoagulation nicht zu ziehen.

Die Verteilung der relativen Häufigkeiten für die Komplikationen Blutung und Teilnekrose zwischen Aspirin, Heparin und der Kombinationstherapie zeigt Abbildung 14. Das Risiko einer Blutung war fünfmal bzw. mehr als doppelt so hoch für die Kombinationstherapie wie für die postoperative Gabe von Aspirin und Heparin.



p-Wert: *= signifikant, **= sehr signifikant, ***= hoch signifikant

Abbildung 14 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Blutung und Teilnekrose

Eine Lungenembolie trat in der Aspirin-Gruppe ebenso häufig auf wie unter Heparin-Gabe. Ähnliche relative Häufigkeiten ergaben sich für den Parameter Wundheilungsstörung

(Abbildung 15).

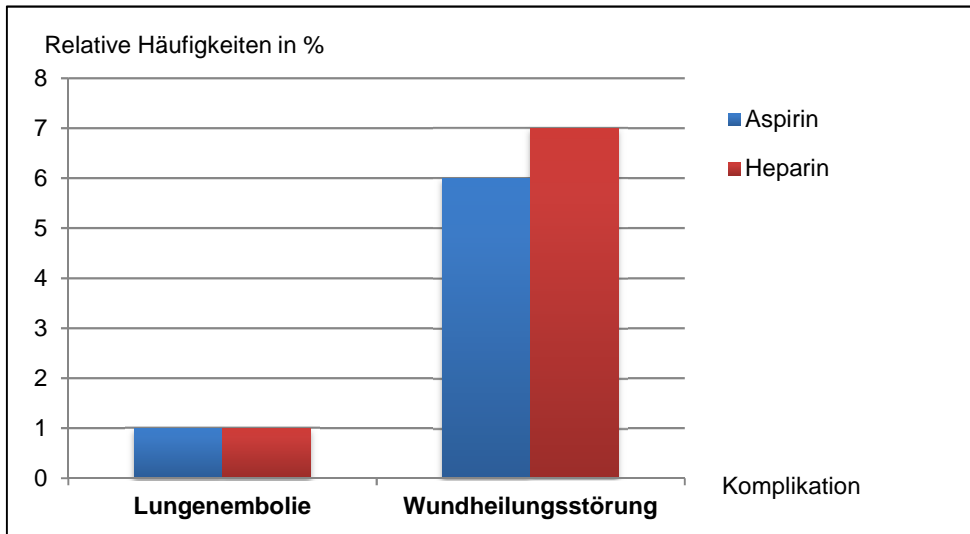


Abbildung 15 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Lungenembolie und Wundheilungsstörung

Die relative Häufigkeit eines Blutstaus unterschied sich zwischen Heparin und der Kombinationstherapie nur minimal (Abbildung 16).

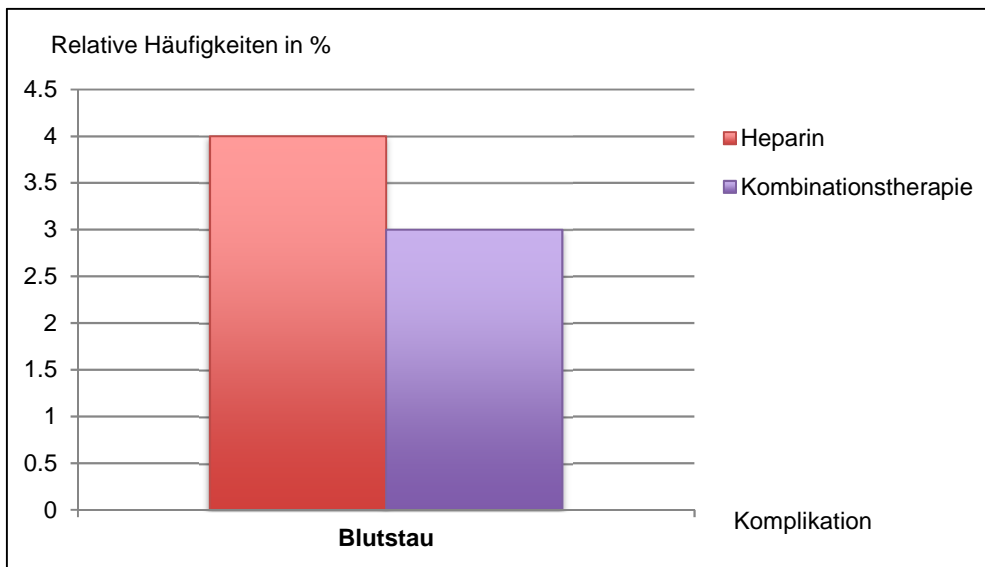


Abbildung 16 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Blutstaus

Der nachfolgenden Grafik 17 sind die relativen Häufigkeiten einer Nekrose zwischen Aspirin, Heparin, Prostaglandin und der Kombinationstherapie zu entnehmen. Während diese Komplikation bei Gabe zweier blutverdünnender Medikamente 0-mal auftrat, trat eine Nekrose unter Aspirin- oder Heparin-gabe in 2% und bei Verabreichung von Prostaglandin in 3% der Fälle auf.

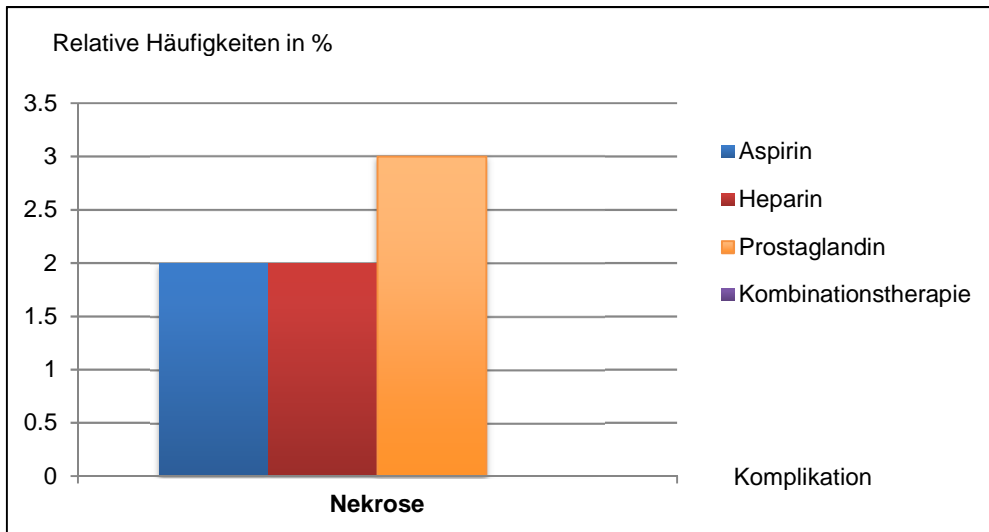


Abbildung 17 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Nekrose

Zwischen Aspirin und der Kombinationstherapie konnte ein Vergleich der relativen Häufigkeiten für die Variable Herzinfarkt erfolgen (siehe Abbildung 18).

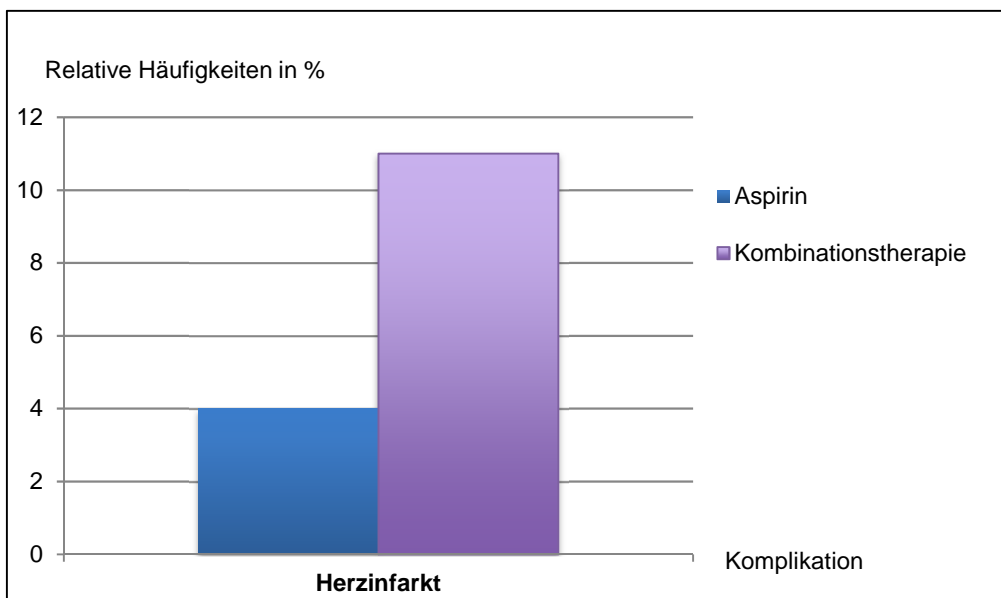


Abbildung 18 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Herzinfarkt

5.3 Zusammenhänge der Antikoagulationsregimes und Variablen unter Berücksichtigung der Transplantatart

Da viele der Studien zwar eine Einteilung anhand der Lappenarten vornahmen, jedoch die Ergebnisse bezüglich Lappenerfolg und Komplikationen nicht für jede Gruppe gesondert darstellten, war die Datenlage sehr limitiert und viele Parameter konnten nicht berechnet werden. Ermittelte Werte sind in den Tabellen 19 und 20 zusammengefasst.

Medikament	Parameter	p-Wert		
		Fasziokutan	Muskulokutan	Osteomyokutan
Kombination zweier Medikamente	Lappenverlust	#1	#1	0,5883
	Hämatom	-	#0,005797	#1
	Nekrose	#1	#1	-
	Teilnekrose	#1	-	#1
Kombination Aspirin+ Heparin	Lappenverlust	#0,75	#0,3625	#0,5107
	Hämatom	-	#0,005797	#1
	Nekrose	#1	#1	-
	Teilnekrose	#1	-	#1
Aspirin	Lappenverlust	#0,2422	#1	#1
	Teilverlust	-	#1	-
Dosierung Aspirin	Lappenverlust	#0,5869	#1	#1
Heparin	Lappenverlust	0,1644	-	#0,0005324
	Teilverlust	-	#1	-
	Hämatom	-	#0,005797	#1
	Teilnekrose	#1	-	#1
UF vs. NMH	Hämatom	-	#1	-
Dextran	Hämatom	-	-	#1
Prostaglandin	Nekrose	#1	#1	-

Tabelle 19 p-Werte der einzelnen Variablen für die Antikoagulationsregimes unter Berücksichtigung der Transplantatart

5 Ergebnisse

Medikament	Relative Häufigkeiten des Lappenverlustes					
	Fasziokutan		Muskulokutan		Osteomyokutan	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Kombination zweier Medikamente	0.02	0.03	0.00	0.00	0.05	0.08
Kombination Aspirin + Heparin	0.02	0.03	0.00	0.03	0.05	0.03
Aspirin	0.00	0.03	0.00	0.04	0.03	0.03
Dosierung Aspirin	hoch: 0.02 mittel: 0.00 niedrig: 0.00		hoch: 0.00 mittel: 0.00 niedrig: 0.00		hoch: 0.05 mittel: 0.00 niedrig: 0.03	
Heparin	0.04	0.02	-	-	0.14	0.02

Tabelle 20 Relative Häufigkeiten der Lappenverluste für die Antikoagulationsregimes unter Berücksichtigung der Transplantatart

5.4 Auswertung des Patientenkollektivs

Von Januar 2016 bis Januar 2017 wurden an 103 Patienten wegen eines tumorösen Geschehens mikrovasculäre Lappenoperationen durchgeführt. Aufgrund fehlender Daten konnten 86 Patienten eingeschlossen werden, darunter 50 Männer und 36 Frauen zwischen 33 und 88 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre.

5.4.1 Ursachen für mikrochirurgische Rekonstruktionen

Die häufigste Operationsindikation mit einer Fallzahl von 57 waren Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle (66%). Weitere Ursachen für die hier behandelten mikrovasculären Rekonstruktionen zeigt Abbildung 19.

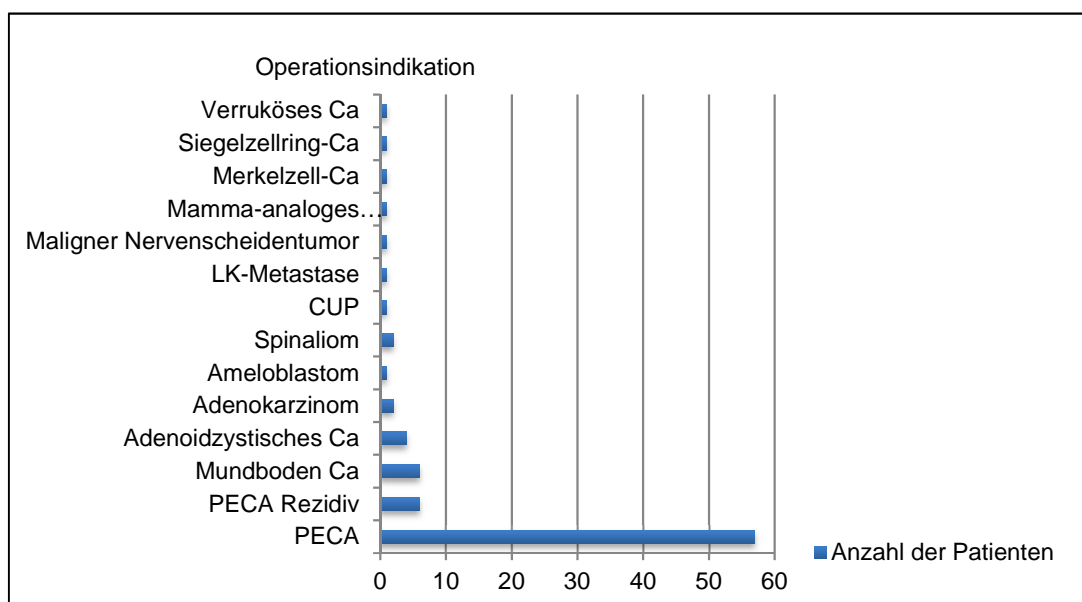


Abbildung 19 Darstellung der Patienten bezogen auf die Indikation der Lappenoperation

5.4.2 Verwendete Lappentransplantate

Das am häufigsten verwendete Transplantat stellte in 51 Fällen (59%) das Radialstransplantat dar. Die verschiedenen Transplantate, die zur Rekonstruktion zum Einsatz kamen sind in der folgenden Abbildung 20 aufgeführt.

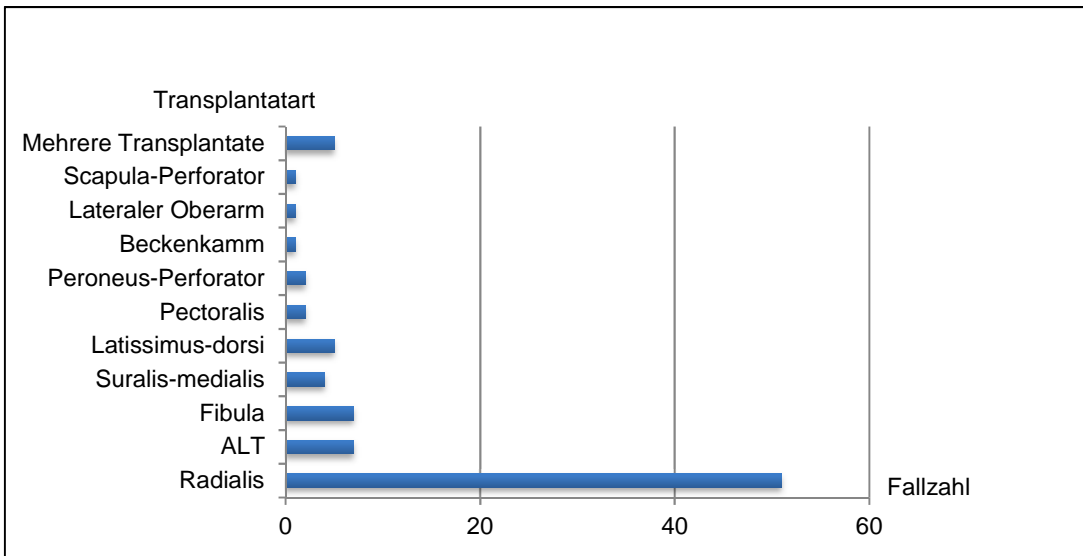


Abbildung 20 Darstellung der Verteilung der Transplantate

5.4.3 Komplikationen

In 36 Fällen kam es postoperativ zu Komplikationen. Davon traten bei 19 Patienten mehr als eine Komplikation simultan auf. Insgesamt führten diese in 8 Fällen zum vollständigen Verlust des Transplantates, was einer Überlebensrate von 90,7% entspricht. Die häufigste Komplikation war die Nekrose, gefolgt von der Dehiszenz, Lungenembolie und Stauung. Abbildung 21 zeigt eine Übersicht aller auftretenden Komplikationen.

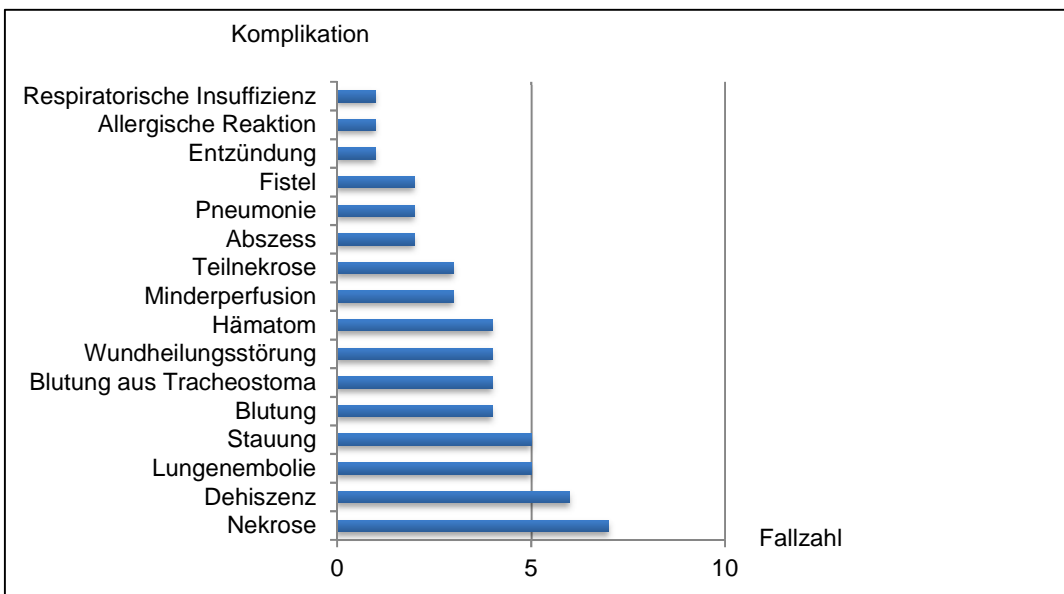


Abbildung 21 Darstellung der Verteilung der postoperativen Komplikationen

5.4.4 Vorerkrankungen

Innerhalb des Patientenkollektivs waren Vorerkrankungen oder Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum weit verbreitet und nur 13 Patienten (15%) hatten keine derartige positive Anamnese vorzuweisen. Hoher Blutdruck, Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Stenosen waren die häufigsten Erkrankungen unter denen die Patienten zusätzlich litten. Zudem hatten 16 Patienten mit anderen malignen Prozessen darunter Ösophaguskarzinome, B-Non-Hodgkin-Lymphome, Hypophysentumore usw. zu kämpfen. 30% der Patienten waren Raucher und 19,8% litten unter chronischem Alkoholabusus. Weitere Vorerkrankungen sind in der nachfolgenden Abbildung 22 aufgeführt.

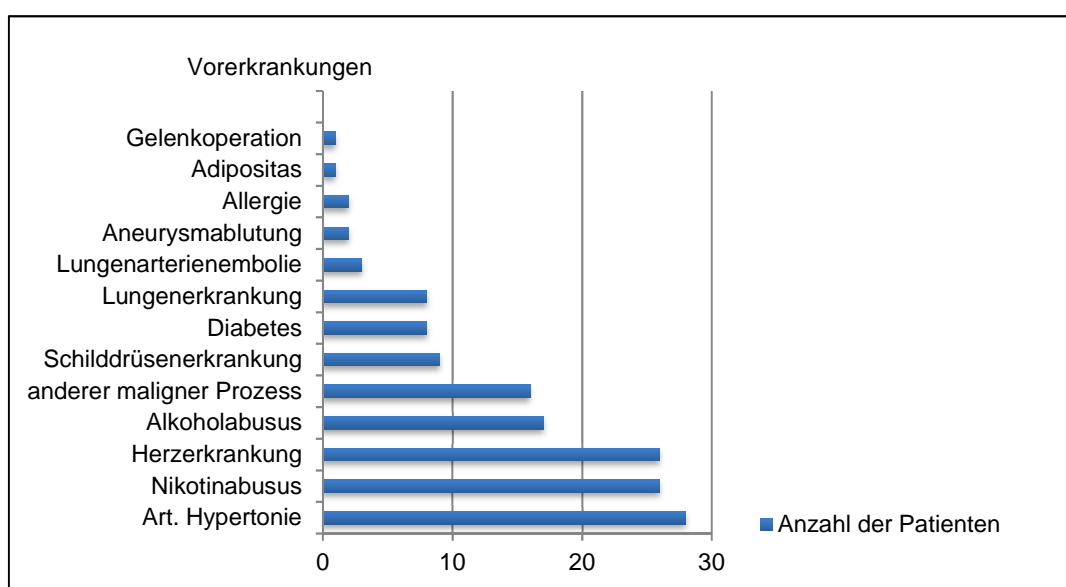


Abbildung 22 Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf die Vorerkrankungen

5.4.5 Antikoagulation

Intraoperativ erhielten 76 Patienten (88%) eine Form von Antikoagulation. Am häufigsten wurden 40mg Enoxaparin (24 Patienten) oder Heparin 5000IE (25 Patienten) verabreicht. Nur 2 Patienten erhielten über 100mg Enoxaparin, bei 12 Patienten wurde 60mg, 70mg oder 80mg Enoxaparin zur Antikoagulation verwendet und 11 Patienten bekamen weniger als 40mg Enoxaparin. Eine Kombination aus sowohl Clexanen als auch Heparin bekamen 2 Patienten.

Die postoperative Antikoagulation erfolgte bei allen Patienten. Dabei wurden unterschiedliche Dosierungen eines niedermolekularen Heparins gegeben. In einem Fall wurden täglich zwei Spritzen des Präparats Mono Embolex 8000IE verabreicht. Alle anderen Patienten erhielten Clexane in Dosierungen zwischen 20mg und 120mg. In 22 Fällen (25%) und damit am häufigsten wurden 80mg 1x täglich verschrieben, 19 bzw. 10 Patienten bekamen täglich

jeweils 60mg bzw. 70mg Clexane. Alle weiteren Antikoagulationsregimes sind der Abbildung 23 zu entnehmen.

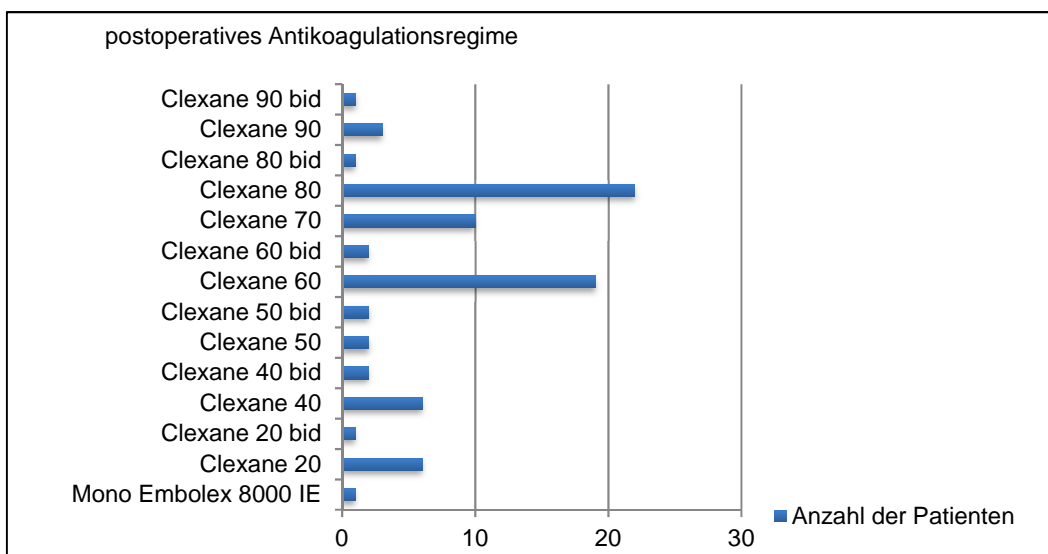


Abbildung 23 Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf das postoperative Antikoagulationsregime

Die Einteilung des Patientenkollektivs anhand der Dosierungen des Heparins in niedrig (<5000 IE), mittel (5000 IE) und hoch (>5000 IE) zeigte prozentual die meisten Lappenverluste in der niedrigen Dosierungsgruppe. Dabei kam es bei den 15 Patienten in 3 Fällen zu einem vollständigen Verlust (20%). Zu den übrigen 5 Lappenverlusten kam es bei den 66 Patienten, die eine hohe Dosierungsform des Heparins postoperativ verabreicht bekamen (7,58%).

Ebenso verhielt es sich mit den auftretenden Komplikationen. Anteilmäßig war die höchste Komplikationsrate in der niedrigen Dosierungsgruppe zu verzeichnen. Es kam dabei in 9 von 15 Patientenfällen zu einer Komplikation (60%). Ähnlich hoch lag diese Rate innerhalb des Patientenkollektivs, das 5000 IE Heparin verabreicht bekam (50%). Die restlichen Komplikationen traten in der hohen Dosierungsgruppe auf, wobei hier der Anteil bei 37,88% lag.

6 Diskussion

Der freie mikrovaskuläre Gewebetransfer stellt heutzutage eine etablierte Rekonstruktionsmöglichkeit in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie dar, der in Hinblick auf mikrochirurgische Techniken weitestgehend standardisiert ist (Jokuszies et al., 2012). Spezialisierte mikrochirurgische Zentren mit dem nötigen Expertise, die entsprechende Patientenselektion hinsichtlich adäquater Empfängergefäße, die richtige Einschätzung des Risikoprofils des Patienten hinsichtlich Vorerkrankungen und -behandlungen sowie die pharmakologische Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und deren chirurgische Intervention kennzeichnen den mikrochirurgischen Gewebetransfer mit hohen Erfolgsquoten (Kruse et al., 2010).

Obwohl laut einer Umfrage von Jokuszies et al. (2012) 84% der Operateure postoperativ mindestens ein blutgerinnungshemmendes Medikament verordnen, existiert keine evidenzbasierte Handlungsempfehlung in Bezug auf den Wirkstoff, die Dosierung, Applikationsform und Dauer (Salgado et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung der postoperativen Antikoagulation nach mikrovaskulärer Transplantation, da es in der Praxis nach wie vor durch den engen therapeutischen Korridor zwischen zu starker und zu geringer Antikoagulation zu gravierenden Komplikationen kommen kann.

Durch eine umfassende Literaturanalyse wurde eine systematische Übersicht erstellt, welche Art von blutgerinnungshemmenden Medikationen in den verschiedenen Studien verabreicht wurden und mit welchen Erfolgsquoten diese gekennzeichnet waren. Des Weiteren wurde getestet, ob die einzelnen Medikamente und deren Dosierungen in Zusammenhang mit dem Lappenerfolg und den verschiedenen Komplikationen standen. Schlussendlich wurden die Ergebnisse aus den Studien mit einem Patientenkollektiv der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München abgeglichen.

6.1 Diskussion der Methodik

Unter den Studien, die in die systematische Übersichtsanalyse eingeschlossen wurden, waren verschiedene Studiendesigns vertreten. Die häufigste Form war die retrospektive Studie.

Bezüglich der Patientenkollektive stellte zwar die Gruppe der Tumorpatienten den größten Anteil dar, jedoch betrug dieser nicht in allen Studien 100%. Einige mikrovaskuläre Transplantate wurden auch zur Rekonstruktion von Traumata oder angeborenen

Fehlbildungen operiert. Zudem lieferten nicht alle Studien Informationen über die Vorerkrankungen oder -behandlungen der Patienten. Demnach war mit einer gewissen Heterogenität hinsichtlich der Patientenkollektive zwischen den einzelnen Studien zu rechnen.

Auch in Bezug auf die Anzahl der Patienten bzw. Transplantate waren erhebliche Abweichungen zu verzeichnen. Die Fallzahlen variierten zwischen 56 und 1351 Transplantaten.

Hinsichtlich der untersuchten Parameter beinhalteten nicht alle Studien die benötigten Angaben, da manche das verabreichte Medikament lediglich in Bezug auf den Lappenverlust untersuchten und nicht hinsichtlich der Komplikationen. Daraus resultierte, dass für einige Komplikationen die Ergebnisse aus nur sehr kleinen Datensätzen stammten.

Die Antikoagulationsregimes unterschieden sich erheblich in der Art des Pharmakons, der Dosierung, Applikationsform und der Dauer der Einnahme. Variierende Fallzahlen der 6 Gruppen (Aspirin, Heparin, Prostaglandin, Dextran, keine Antikoagulation und Kombination zweier blutgerinnungshemmender Medikamente) sowie uneinheitliche Kollektivgrößen der Dosierungsgruppen der jeweiligen Regimes erschwerten den direkten Vergleich der Ergebnisse. In einigen Fällen blieben die Dosierung, Applikationsform und Dauer der Einnahme unbekannt oder es wurde in der statistischen Berechnung nicht zwischen den unterschiedlichen Kollektiven (Dosierungsgruppen oder Heparinarten) unterschieden.

Vor allem in der Heparin-Gruppe wurde die Form des Heparins in rund 1/4 (359 von 1598) der Fälle nicht berücksichtigt. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweise von UF und NMH sowie der pharmakokinetischen Veränderungen zwischen intravenöser und subkutaner Applikation fand dies in der Interpretation besondere Berücksichtigung.

Es gab Studien, die nur eine Form von Antikoagulation gaben, andere verglichen verschiedene Dosierungen eines Pharmakons und wieder andere teilten ihre Patienten in unterschiedliche Antikoagulationsgruppen auf, um diese miteinander zu vergleichen.

Des Weiteren muss mit Unterschieden bezüglich der Operationstechnik, der Anzahl der Operateure, den intraoperativen Verfahren und dem postoperativen Monitoring gerechnet werden, was einen direkten Vergleich der Studien sowie der einzelnen Medikamente untereinander erschwert bzw. die Ergebnisse aus kritischer Sicht zu interpretieren sind.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Alle 22 eingeschlossenen Studien zusammen ergaben eine Anzahl von 6330 Transplantaten mit einer durchschnittlichen Verlustrate von 4,1%. Dieser Wert entspricht annähernd der

Verlustrate von 4,4%, die in der von Barton et al. (2017) durchgeführten systematischen Übersichtsanalyse zu finden ist.

Ein Unterschied bezüglich der Verlustrate war unter den einzelnen Antikoagulationsregimes zu verzeichnen. Diese entsprach für ein Ausbleiben einer Antikoagulation einem Wert von 5%, für die postoperative Gabe von Aspirin 1,4%, für Heparin 4,7%, für Dextran 4,9%, für Prostaglandin 4,1% und für die Kombination zweier Medikamente 3,7%. In einer von Lighthall et al. (2013) untersuchten Studie, die verschiedene blutgerinnungshemmenden Medikamente miteinander verglich, lag diese Rate bei 5,4%, wenn keine Antikoagulation erfolgte, für Aspirin bei 4,9%, für Heparin bei 8% und für die Kombinationstherapie bei 4,4%. Hier handelte es sich allerdings nicht um ein Review, sondern um eine prospektive Studie der Universität Oregon.

Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang mit dem Parameter Lappenverlust, wenn keine postoperative Antikoagulation (0,0057) erfolgte und für die Gabe von Aspirin ($1,567e^{-05}$). Ein höherer relativer Anteil an Transplantatverlusten war zu verzeichnen, wenn keine Antikoagulation verschrieben wurde, während dieser Anteil für Aspirin geringer ausfiel. Die beiden Regimes beeinflussten den Lappenerfolg gegenteilig. Diese Ergebnisse unterschieden sich zum Teil von den Aussagen anderer Studien. Der Vergleich zwischen dem Verzicht einer Antikoagulation und den Medikamenten Aspirin, Heparin und einer Kombinationstherapie lieferte in der von Lighthall et al. (2013) durchgeführten Studie keine signifikanten Unterschiede bezogen auf den Lappenverlust. Zudem konkludierten die Autoren, dass die postoperative Thromboseprophylaxe mit Aspirin zu keiner Verbesserung des Lappenerfolgs beitrug. Zhou et al. (2017) überprüften den Zusammenhang des Lappenverlustes im Allgemeinen zwischen einer Antikoagulation und deren Verzicht und kamen ebenfalls zu keinem signifikanten Ergebnis (0,141). In einer weiteren Studie untersuchten Ashjian et al. (2007) den Lappenverlust und verschiedene Komplikationen zwischen der postoperativen Gabe von NMH und Aspirin und kamen zu dem Entschluss, dass zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede vorlagen (0,61) bzw., dass beide blutgerinnungshemmenden Medikamente zu vergleichbaren Ergebnissen führten. Der nicht signifikante Einfluss von Dextran und Prostaglandin auf den Lappenerfolg, den Riva et al. (2012) in deren Studie aus dem Jahr 2012 veröffentlichten, deckte sich mit den hier aufgeführten Ergebnissen. Sowohl Autoren wie Zhou et al. (2017), als auch Reiter et al. (2012) erklärten eine postoperative Antikoagulation als nicht notwendig bzw. nicht dazu beitragend, den Lappenerfolg zu verbessern.

An dieser Stelle stellte sich für uns die Frage wieso in der Literatur so abweichende Meinungen zu finden waren und wieso es keinen Konsens für den positiven Effekt von Aspirin und

gegenteilig für den Verzicht einer Antikoagulation auf den Lappenerfolg gab?

Wie bereits erwähnt sind an ein gerinnungshemmendes Medikament gewisse Anforderungen zu stellen, darunter vor allem die effektive Thromboseprophylaxe und ein geringes Nebenwirkungsprofil.

Erster Aspekt wurde in verschiedenen Tierstudien untersucht, die sich mit den Zusammenhängen zwischen verschiedenen blutgerinnungshemmenden Medikationen und der Erfolgsquote mikrovaskulärer Transplantate befassten. Ein positiver Effekt der Gabe Aspirins in niedrig dosierter Form auf den Lappenerfolg stellten beispielsweise Peter et al. (2003) und Cooley and Gould (1987) fest. Ebenso zeigten Greenberg et al. (1988) und Cooley and Gould (1987), dass Heparin die Offenheitsrate mikrovaskulärer Anastomosen verbesserte. Obwohl die verschiedenen tierexperimentellen Studien einen positiven Effekt einer postoperativen Antikoagulation belegen konnten, konnte dieser noch nicht ausreichend in klinischen Studien befürwortet werden (Riva et al., 2012). Lag dies möglicherweise an dem zweiten Aspekt, dem Nebenwirkungsprofil der Pharmaka begründet?

Generell müssen, wie bei jeder Medikamentenverordnung, immer die Vor- und Nachteile einer blutgerinnungshemmenden Therapie abgewogen werden. Während die Thromboseprophylaxe eine erwünschte Wirkung darstellt, kann es nachteilig auch zu Nebenwirkungen wie Hämatomen und Blutungen kommen (Jokuszies et al., 2012). Daher galt es genau zu untersuchen, welche Komplikationen unter den jeweiligen Antikoagulationsregimes auftraten, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden konnte.

Bei insgesamt 1178 Transplantaten wurde in 2 prospektiven und 2 retrospektiven Studien auf eine postoperative Antikoagulation verzichtet. Wie bereits erwähnt hatte dieses Regime in unseren Ergebnissen einen signifikant negativen Einfluss auf den Lappenerfolg, wobei der p-Wert sogar sehr signifikant war (0,0057). Ebenso verhielt es sich mit der Variable Teilverlust. Es waren 4-mal so viele Teilverluste zu verzeichnen im Vergleich zu einer Antikoagulation mittels Aspirin oder Heparin. Für die Komplikation Thrombose, die generell nach mikrovaskulärer Transplantation am häufigsten zu befürchten ist, stellte sich zwar kein signifikanter Zusammenhang heraus, jedoch war der relative Anteil in dieser Gruppe mitunter am höchsten. In Hinblick darauf, dass nach einer Thrombose ein erhöhtes Risiko einer Lungenembolie, Nekrose usw. besteht, sollte dieser Komplikation besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Der p-Wert für eine Infektion war in dieser Gruppe ebenfalls hochsignifikant negativ, wobei hier zu überlegen war, in wie weit eine postoperative Antikoagulation auf diesen Parameter Einfluss nehmen kann oder ob hier andere Faktoren, wie ein steriler

Operationsverlauf eine übergeordnete Rolle spielen. Lediglich auf die Hämatomrate nahm der Verzicht einer Antikoagulation einen sehr signifikant positiven Einfluss ein (0,01059).

Die Meinungen in der Literatur sind hierzu kontrovers. Lee and Mun (2015) stellten für die Hämatomrate ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen der Antikoagulationsgruppe und der Nicht-Antikoagulationsgruppe fest, wobei das relative Risiko in der ersten Gruppe um den Faktor 1,8 erhöht war. Zudem war ein höherer Anteil an Thrombosen in der Gruppe zu finden, die keine Antikoagulation erhielt, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Dies deckte sich auch mit den hier vorliegenden Ergebnissen. Dahingegen berichteten Barton et al. (2017) von vergleichbaren Thrombose- und Hämatomrate mit und ohne Antikoagulation.

Die Tatsache, dass der Verzicht einer Antikoagulation mit mehr Lappenverlusten und Teilverlusten assoziiert war und auch negative Effekte auf Seiten der untersuchten Komplikationen zu beobachten waren, ließ uns zu dem Entschluss kommen, dass wir der Aussage widersprechen müssen, dass der Verzicht einer postoperativen Antikoagulation zu gleich guten Ergebnissen nach mikrovaskulärer Transplantation führt.

Während laut der von Jokuszies et al. (2012) gestellten Umfrage nur 16,3% der Operateure auf eine Antikoagulation verzichteten, wurde eine Kombination zweier blutgerinnungshemmender Medikamente von 48% der Chirurgen verabreicht. Die Überlegung hinter der simultanen Gabe zweier Pharmaka besteht darin optimal auf sowohl die Thrombozytenaggregation als auch die Fibrinvernetzung einwirken zu können (Savoie et al. (1991)).

In der hier vorliegenden Arbeit evaluierten 9 Studien die Kombinationstherapie, wobei am häufigsten eine simultane Gabe von Aspirin und Heparin erfolgte. Die Verlustrate der 1569 Transplantate in dieser Gruppe lag bei 3,7%, wobei dieser Wert nicht signifikant war. Für den Parameter Teilverlust stellte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang heraus, jedoch war hier der relative Anteil unter allen Antikoagulationsregimes mit 1% am geringsten. Betrachtete man die Komplikationen fiel zunächst der signifikant negative Einfluss auf die Parameter Hämatom (0,009924) und Blutung (0,009902) auf. Der relative Anteil an Hämatomen und Blutungen war in den hier aufgeführten Ergebnissen für die Kombinationstherapie doppelt bzw. 4-mal so hoch wie für die zugehörige Kontrollgruppe.

In der Literatur fanden sich abweichende Ergebnisse: Chien et al. (2005), als auch (Eley et al., 2013) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine Kombination aus Aspirin und Heparin das Risiko einer Blutung oder eines Hämatoms nicht erhöhte. Jayaprasad et al. (2013) fanden zwar einen nicht signifikanten Unterschied zwischen der Gabe NMH und der Kombination aus

Dextran und NMH bezogen auf den Parameter Hämatom (0,44) heraus, dennoch lag der Anteil in der ersten Gruppe bei 2,4%, während er in der zweiten Gruppe mit 5,8% mehr als doppelt so hoch war.

Unser Ergebnis für den Parameter Blutung entstand ausschließlich aus Studien, die Aspirin und Heparin in Kombination verabreichten. Führt man sich nun deren biochemische Wirkungsweise vor Augen, klang für uns eine erhöhte Blutungsrate durchaus als plausibel.

Erstaunlicherweise zeigten unsere Ergebnisse für die Kombinationstherapie eine gleich hohe Thromboserate von 9% wie ohne Antikoagulation. Obwohl dieser Wert nicht signifikant war und aufgrund der Tatsache, dass dies biochemisch nicht zu begründen war, suchten wir eine Erklärung auf Seiten der unterschiedlichen Studienaufbauten. Die Daten für den Parameter Thrombose stammten lediglich aus 2 retrospektiven Studien mit einem Patientenkollektiv aus 95 Transplantaten, deren Antikoagulationsregimes aus Heparin und Dextran bzw. Heparin und Prostaglandin bestanden. Patienten der 2. Studie erhielten eine postoperative Antikoagulation nur aufgrund der Tatsache, dass die Einnahme verschiedener Antikoagulantien bereits aufgrund von Allgemeinerkrankungen zu ihrer täglichen Routine gehörte. Dazu zählten unter anderem Arteriosklerose, Angina pectoris, ein vorangegangener Herzinfarkt und Vorhofflimmern (Okochi et al., 2012). Die Datenextraktion aus dieser Studie führte ebenfalls zu der hohen von uns berechneten Schlaganfalls- und Herzinfarktrate unter der Kombinationstherapie. Da es sich hier um Hochrisikopatienten handelte, schlossen wir, dass unsere Ergebnisse für diese Komplikationen kritisch zu bewerten und nicht allgemein für die Kombination zweier blutgerinnungshemmender Medikamente zu interpretieren waren.

Abschließend möchten wir betonen, dass dieses Antikoagulationsregime eine heterogene Gruppe hinsichtlich der Studiendesigns aber auch der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten darstellte. Aufgrund der Tatsache, dass diese Form der postoperativen Thromboseprophylaxe keinen signifikant positiven Effekt auf den Lappenerfolg hatte, aber das Risiko einer Blutung und eines Hématoms stark erhöhte, kamen wir zu der Vermutung, dass eine Monotherapie eines blutverdünnenden Medikaments möglicherweise ein effektiveres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

In 5 der hier untersuchten Studien und einer Gesamtanzahl von 1075 Transplantaten erfolgte die Gabe von Aspirin als Monotherapie. Darunter waren 4 prospektive und 1 retrospektive Studie vertreten. Die Aspirindosis variierte zwischen 81mg und 325mg und auch die Einnahmeform und -dauer unterschied sich zwischen den einzelnen Artikeln. Aspirin, ein irreversibler Hemmer der Cyclooxygenase, verhindert die Plättchenaggregation bereits 60 Minuten nach Einnahme und verübt diese Wirkung über 10 Tage bis neue Thrombozyten

gebildet werden (Prsic et al., 2015). Obwohl Aspirin im Bereich der Herz- und Gefäßchirurgie und zur Sekundärprophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen einen routinemäßigen Einsatz findet, basiert die Anwendung im Bereich der Mikrochirurgie unter anderem auf tierexperimentellen Studien (Prsic et al., 2015).

Wir fanden Aspirin als einen hochsignifikant positiven Einflussfaktor auf den Parameter Lappenverlust ($1,567e^{-7}$), der in dieser Gruppe mit 1,4% unter allen untersuchten Regimes am niedrigsten war. Zudem beeinflusste Aspirin den Parameter Teilverlust signifikant positiv. Hierbei lag der relative Anteil für Aspirin, als auch Heparin bei 2%, während dieser für die Kontrollgruppen jeweils bei 6% lag. Wie bereits angesprochen war eine genaue Analyse der auftretenden Komplikationen unerlässlich bevor ein Fazit geschlossen werden konnte. Bezogen auf die Parameter Blutung ($0,03329$) und Infektion ($2,063e^7$) stellte sich Aspirin als ein signifikant positiver Einflussfaktor heraus. Dies war für ersteres verwunderlich, da die biochemische Wirkung einer verminderten Thromboxansynthese mit daraus resultierender Inhibition der Thrombozytenaggregation folglich mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht. Die Daten für diesen Parameter entstammten aus nur einer prospektiven Studie von Ashjian et al. (2007), die Aspirin und NMH miteinander verglichen und keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungsrate fanden. Aufgrund dieser Limitation und der untergeordneten Rolle eines blutverdünnenden Medikaments auf die Infektionsrate konkludierten wir, dass die Ergebnisse dieser beiden Komplikationen in unserer Empfehlung zu vernachlässigen waren. Der relative Anteil an Hämatomen lag in der Aspirin-Gruppe bei 3%, was geringer war als für die Gabe von Heparin, der Kombinationstherapie oder Prostaglandin. Lediglich in der Nicht-Antikoagulations-Gruppe und der Dextran-Gruppe fanden sich noch niedrigere Raten. Zwar zeigte sich für Aspirin der geringste relative Anteil an Thrombosen unter allen Antikoagulationsregimes, jedoch lag diesem Ergebnis nur ein kleiner Datensatz aus 27 Transplantaten zugrunde.

In der Literatur fanden sich dennoch vergleichbare Ergebnisse. Barton et al. (2017) stellten für Aspirin ebenfalls die niedrigste Thromboserate aller untersuchten Medikamente fest. Veranschaulichte man sich nochmals die Grafiken 12, 14, 15, 17 und 18 so zeigte sich, dass Aspirin im Vergleich zu den mitaufgeführten Antikoagulationsregimes jeweils mindestens gleich niedrige oder sogar die niedrigsten Komplikationsraten aufwies. Folgende relativen Anteile ergaben sich: Lungenembolie: 1%; Nekrose: 2%; Teilnekrose 3%, Herzinfarkt 4%. Da die Hauptindikation mikrochirurgischer Rekonstruktion im Bereich maligner Geschehen liegt handelt es sich vor allem um ältere und multimorbide Patienten, weswegen wir diese Komplikationsraten als akzeptabel einstufen.

Für den Parameter Wundheilungsstörung ergab sich für die postoperative Gabe von Aspirin ein relativer Anteil von 6%. Penel et al. (2001) unterteilten Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation in endogene (patienteneigene, nur bedingt beeinflussbare) und exogene (OP-assoziierte) Faktoren ein. Abhängig vom BMI (Body Mass Index) berichteten Khan et al. (2017) von Raten zwischen 10-16,2%, während in einer weiteren Studie eine Wundheilungsstörung in 9,1% der Fälle auftrat (Goyal et al., 2017). Die variierenden Werte verdeutlichten die Ursachenvielfalt einer Wundheilungsstörung und die untergeordnete Rolle, die eine Antikoagulationstherapie auf diesen Parameter einnimmt.

Unsere Ergebnisse lenkten uns schlussendlich in die Richtung, dass die postoperative Gabe von Aspirin möglicherweise einen positiven Effekt auf den Erfolg mikrovaskulärer Transplantation hat. Aufgrund der teilweise limitierten Datenlage und der variierenden Dosierungen und Darreichungsformen unter den Studien konnte dennoch eine klare Handlungsempfehlung nicht ausgesprochen werden.

Von allen hier untersuchten Studien ergab sich eine Gesamtanzahl von 1598 Transplantaten, die eine Form von Heparin verabreicht bekamen. Unter den 2 prospektiven, 7 retrospektiven Studien und einer gemischten retro- und prospektiven Studie wurde in 6 der Artikel NMH und in 2 der Artikel UF gegeben, während weitere 2 Artikel beide Formen miteinander verglichen. Laut einer Umfrage erfolgte im deutschsprachigen Raum die postoperative Antikoagulation in 86,8% der Fälle mit NMH (Durnig et al., 2008). Seit den 1990iger Jahren gewann NMH durch seine lange Bioverfügbarkeit und einfache Handhabung mehr an Anerkennung und löste die Gabe von UF weitestgehend ab (Gerressen et al., 2013). Dies lag unter anderem darin begründet, dass unter der NMH-Gabe weniger Blutungen und HIT auftraten (Tremblay et al., 2008). Wie bereits erwähnt gab es zahlreiche Tierstudien, die den positiven Effekt von Heparin bezüglich der Gefäßdurchblutung und Offenheitsrate der Anastomosen belegten. Kroll et al. (1995) fügten hinzu, dass für NMH dieser positive Effekt auftrat ohne dabei das Risiko einer Blutung oder eines Hämatoms zu erhöhen. Obwohl Eley et al. (2013) behaupteten die positive Wirkung der NMH übersteige das Risiko der möglichen Nebenwirkungen und auch Jokuszies et al. (2012) die Wirkung der NMH als effektiver als die von Aspirin deklarierten, fehlten bisher prospektive klinische Studien, die dies belegten.

In unseren Ergebnissen hatte die postoperative Gabe von Heparin keinen signifikanten Einfluss auf den Parameter Lappenverlust. Der relative Anteil an Lappenverlusten betrug 4,7%. Dieser Wert lag zwar unter dem der Nicht-Antikoagulationsgruppe und Dextran, dennoch zeigten Aspirin, die Kombinationstherapie und Prostaglandin niedrigere Verlustraten.

Signifikant positiv hingegen beeinflusste Heparin die Teilverlustrate (0,002251), die in dieser Gruppe 2% betrug.

Die häufigste Komplikation nach mikrovaskulärer Rekonstruktion stellt die Thrombose dar, mit der in ca. 8-14% der Fälle zu rechnen ist und die überwiegend venösen Ursprungs ist (Brands et al., 2010). Zahlreiche Studien belegten, dass Heparin im Bereich der Allgemeinchirurgie das Thromboserisiko von 30% auf 5-15% senkte und Aspirin bei venösen Thrombosen nur schwach wirksam war (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015). Ebenso senkte in einer weiteren Studie einzig und allein die postoperative Gabe von NMH signifikant das Risiko einer Thrombose nach mikrovaskulärer Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich (Khoury et al., 1998). Dennoch fanden wir in unseren Ergebnissen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Heparin-Gabe und der Variable Thrombose. Der relative Anteil von 7% war zwar geringer als für diejenigen Transplantate, die keine Antikoagulation erhielten, aber vergleichbar mit Prostaglandin und Dextran und deutlich höher als für Aspirin. Es stellte sich die Frage, ob hier möglicherweise ein lokales Phänomen eine Rolle spielt. Ricci et al. (2016) erklärten die Inzidenz einer venösen Thromboembolie 6-mal höher für Tumorpatienten im Kopf-/Halsbereich. Weitere Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Komorbidität und dem Auftreten von Komplikationen nach mikrovaskulärer Transplantation (Haughey et al., 2001) (Singh et al., 1999). Zudem erhöhte eine beeinträchtigte Qualität der Gefäße, darunter vor allem Verletzungen der Intima, das Risiko einer Thrombose, weswegen eine akribische chirurgische Technik ebenfalls von großer Bedeutung ist (Brands et al., 2010). Angesichts des durch viele Faktoren bedingten hohen Thromboserisikos war eine Rate von 7% möglicherweise zufriedenstellend, vor allem in Hinblick auf die hohen Überlebensraten, die nach einem Rettungsversuch in den ersten 72 Stunden in der Literatur mit über 80% beschrieben wurden (K. T. Chen et al., 2007).

Bei der Auswertung aller Heparinarten kristallisierte sich Heparin als ein signifikant negativer Einflussfaktor auf die Hämatomrate (0,02259) heraus, wobei der Unterschied zwischen NMH und UF hierbei nicht signifikant war. Weitere Zusammenhänge konnten für die Gabe von Heparin und den Komplikationen nicht gefunden werden.

Bevor Rückschlüsse aus unseren Ergebnissen gezogen werden können muss erneut auf die Heterogenität innerhalb der Heparin-Gruppe verwiesen werden. In einigen Studien erfolgte keine Differenzierung zwischen UF und NMH, obwohl diese sich hinsichtlich Dosierung, Applikationsform, biochemischer Wirkungsweise und Nebenwirkungsprofil deutlich unterscheiden. Hier stellte auch die unzureichende Datenlage einen limitierenden Faktor dar.

Die Tatsache, dass Heparin zur Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen als Mittel der Wahl gilt lässt jedoch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vermuten. Zudem sind Operateure, Krankenschwestern und medizinisches Pflegepersonal bereits mit dessen Anwendung vertraut, was Heparin zu einer praktikablen Option einer postoperativen Antikoagulation nach mikrovaskulärer Transplantation macht (Hanasono & Butler, 2008). Dennoch basiert die Antikoagulation mittels Heparin weiterhin auf Tierstudien und verwandten Studien im Bereich kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripherer Gefäßkrankheiten bis weitere prospektive, randomisierte Fall-Kontroll-Studien durchgeführt werden. Hierbei ist eine klare Differenzierung zwischen UF und NMH, den verschiedenen Dosierungen und vor allem eine Unterscheidung zwischen subkutaner und intravenöser Gabe unerlässlich.

Eine weitere postoperative Antikoagulationsform, die in der Literatur beschrieben wurde, war die Gabe von Dextran und wurde auch in 3 der hier eingeschlossenen Studien mit einer Gesamtzahl von 350 Transplantaten in niedermolekularer Form verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Parametern Lappenverlust und Teilverlust. Die relativen Anteile lagen jeweils bei 4,9% und 4%. Auf die Infektionsrate hatte Dextran einen signifikant negativen Einfluss (0,03671), jedoch muss hier wieder auf die eher untergeordnete Rolle eines blutverdünnenden Medikaments auf diesen Parameter verwiesen werden. In der Literatur fanden wir keine Studie, die einen signifikanten Einfluss Dextrans auf den Lappenerfolg beschreiben konnte, jedoch wurden die gravierenden systemischen Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktionen, Nierentoxizität, Lungenödeme und ARDS thematisiert (Prsic et al., 2015). Da zudem viele Autoren von dieser Art der Prophylaxe abrieten (Disa et al., 2003) (Jayaprasad et al., 2013), konnten wir ebenfalls keine Empfehlung für die postoperative Prophylaxe mittels Dextran aussprechen.

Prostaglandin, ein Medikament, das die Thrombozytenfunktion reversibel hemmt und gefäßerweiternd wirkt, findet bei der Behandlung des Raynaud-Syndroms und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) seinen Einsatz (Rodriguez Vegas et al., 2007). Weniger häufig wurde jedoch in der Literatur eine postoperative Antikoagulation im Bereich der Mikrochirurgie beschrieben (Friedman et al., 2015).

In 3 der hier eingeschlossenen Studien und einer Fallzahl von 560 Transplantaten wurde Prostaglandin postoperativ verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zu dem Parameter Lappenverlust, der in dieser Gruppe 4,1% betrug. Signifikant negativ dagegen wurde die Teilverlustrate beeinflusst. Der relative Anteil lag hierbei bei 8%, wobei die Daten

aus nur einer der Studien stammten. Mit einem relativen Anteil von 5% im Vergleich zu 8% auf Seiten der Kontrollgruppe erwies sich die Gabe von Prostaglandin als ein signifikant positiver Einflussfaktor bezogen auf den Parameter Thrombose. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Dosierungen. Der relative Anteil lag in der 120µg-Gruppe bei 4 % und war damit deutlich niedriger als in der 80µg-Gruppe, in der dieser 9% betrug. Bezogen auf den Parameter Hämatom ergab sich mit einem Wert von 5% ein höherer relativer Anteil für die Prostaglandin-Gruppe, während die Kontrollgruppe einen Hämatomanteil von 4% aufwies. Die Infektionsrate war ebenfalls höher für die postoperative Gabe von Prostaglandin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Aufgrund der limitierten Daten- und Studienlage der Verabreichung von Prostaglandin nach mikrovaskulärer Transplantation war es uns erschwert eine Schlussfolgerung zu formulieren. Der positive Einfluss auf die Thromboserate erweckte die Hoffnung, dass Prostaglandin insgesamt einen positiven Einfluss auf den Lappenerfolg haben könnte, jedoch fehlen bisher klinische Studien, die diesen Effekt belegen.

Aufgrund der limitierten Datenlage für die einzelnen Lappenarten konnten nicht alle Zusammenhänge getestet werden und ein Vergleich der untersuchten Parameter zwischen den Gruppen nicht durchgeführt werden. In der Literatur wurde der Lappenerfolg für die verschiedenen Transplantatformen ebenfalls untersucht, jedoch nicht in Zusammenhang mit den blutgerinnungshemmenden Medikamenten. Lighthall et al. (2013) fanden eine höhere Komplikations- und Verlustrate in der Gruppe der Fibulatransplantate im Vergleich zum Radialislappen und ALT. Eine weitere Studie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Knochen- und Weichgewebetransplantaten bezogen auf den Lappenerfolg, wobei die Verlustrate für Erstere deutlich höher war (Suh et al., 2004). Pohlenz et al. (2007) fanden in ihrer Studie für die Beckenkammtransplantate die höchste Verlustrate von 1,98%, während diese für alle anderen Transplantatarten bei 0,9% lag.

Im Vergleich zu den hier untersuchten Studien zeigten sich abweichende Verlust- und Komplikationsraten für das Patientenkollektiv des Klinikums Rechts der Isar, die ausnahmslos eine postoperative Antikoagulation mit NMH erhielten.

Mit 9,3% waren prozentual mehr Lappenverluste auf Seiten der 86 hier untersuchten Patienten zu verzeichnen. Die Verlustrate der Gruppe, die unter den Studien NMH verabreicht bekam, betrug 3% und beinhaltete 856 Transplantate. Ein direkter Vergleich dieser Werte erschwerte sich jedoch aufgrund der Tatsache, dass die 6 Studien, in denen NMH verordnet wurde als

eine Gruppe zusammengefasst wurden, jedoch mit einer Heterogenität zwischen den Studien gerechnet werden musste. Diese unterschieden sich zum einen in der Dosierung und Applikationsdauer des Antikoagulationsregimes und zum anderen wurden sie an verschiedenen Institutionen durchgeführt, weshalb von unterschiedlichen Operationsabläufen und -techniken ausgegangen werden konnte. Dies spiegelte sich anhand der variierenden Verlustraten unter den 6 Studien, die zwischen 2,2%- 8,5% lagen, wider.

Die Komplikationsraten des hier untersuchten Patientenkollektivs des Klinikums Rechts der Isar waren die folgenden: Nekrose 8,1%, Lungenembolie 5,8%, Wundheilungsstörung, Hämatom und Blutung jeweils 4,6% und Teilnekrose 3%. Für die Parameter Nekrose und Lungenembolie zeigten sich in der Heparin-Gruppe der Studien sehr abweichende relative Anteile von 2% bzw. 1%. Die Thrombose wurde im Klinikum Rechts der Isar allerdings nicht als eigenständiger Parameter aufgeführt, sondern lediglich die weiteren Folgen dieser Komplikation sprich einer Nekrose und Lungenembolie benannt und im Gegenteil lieferte nur jeweils eine der Studien eine Datenextraktion für diese beiden Parameter. Daher verglichen wir die relativen Anteile für das Auftreten einer Nekrose und Lungenembolie in unserem Klinikum nochmals mit dem relativen Anteil für den Parameter Thrombose unter den Studien, der bei 7% lag. Die Hämatomrate für die NMH-Gruppe der Studien betrug 5% und deckte sich annähernd mit der des Klinikums Rechts der Isar. Prozentual zeigten sich für die Studien ähnliche Werte für das Auftreten einer Blutung (2%), einer Wundheilungsstörung (6%) und einer Teilnekrose (5%).

Der Vergleich dieser kleinen Patientenkohorte mit denen aller Studien, die NMH erhielten, erschwerte sich wie bereits angedeutet aufgrund mehrerer Aspekte, die im Folgenden nochmals zusammengefasst werden.

Wie bereits im Diskussionsteil der Methodik angemerkt sind die Ergebnisse insgesamt aus kritischer Sicht zu interpretieren und Rückschlüsse auf ein ideales postoperatives Antikoagulationsregime nur mit Vorsicht zu ziehen. Unter anderem erschwerten die verschiedenen Studiendesigns die lückenlose Datenerhebung aller hier untersuchten Parameter. Des Weiteren war eine Heterogenität in den jeweiligen Patientenkohorten, in der Anzahl der Transplantate innerhalb der Studien und in der Verteilung der Lappenarten zu verzeichnen. Eine einwandfreie Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da die postoperative Antikoagulation unter den Studien stark variierte. Dabei unterschieden sich sowohl die Art des Pharmakons als auch die Dosierungen und Einnahmeformen. Da die Studien in verschiedenen Instituten weltweit durchgeführt wurden war mit Unterschieden in

Bezug auf die intraoperative Technik, den operativen Fähigkeiten des Chirurgen, der Operationsdauer und dem postoperativen Management zu rechnen. Der Publikationszeitraum aller Studien erstreckte sich von 1996 bis 2017, was einen direkten Vergleich der Studien ebenfalls erschwerte, da innerhalb dieses Zeitraums ein ständiger technischer Fortschritt und eine stetige medizinische Weiterentwicklung erfolgte.

Um eine klare evidenzbasierte Handlungsempfehlung zu formulieren müsste eine prospektive, randomisierte Fall-Kontroll-Studie mit großer Fallzahl durchgeführt werden, in der eine sorgfältige Erhebung von patientenbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise ASA-Status, Rauchen und Vorbestrahlung gewährleistet ist, einheitliche mikrochirurgische Standards eingehalten werden und eine Differenzierung der Antikoagulationsregimes hinsichtlich Wirkstoff, Dosierung, Applikationsform und Dauer der Einnahme gewährleistet ist.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Der mikrovaskuläre Gewebetransfer stellt heutzutage eine wichtige Rekonstruktionsform in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie dar, der zwar hinsichtlich der chirurgischen Techniken standardisiert ist, jedoch noch kein evidenzbasiertes Schema bezüglich der postoperativen Antikoagulation aufweist.

Zielsetzung: Anhand einer systematischen Übersichtsanalyse wurde die Literatur in Bezug auf diese Fragestellung untersucht, um zu überprüfen, ob sich eine postoperative Handlungsempfehlung hinsichtlich des Antikoagulationsregimes ausdrücken lässt. Außerdem wurden die Erfolgs- und Komplikationsraten aus der Literatur mit denen eines Patientenkollektives der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München verglichen.

Methodik: Über die Internetdatenbank Pubmed wurde die Literatur anhand von festgelegten Key Words analysiert und aus den relevanten Artikeln die benötigten Daten in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Ebenso wurden die untersuchten Parameter und Informationen für die Patientenkohorte des Klinikums Rechts der Isar erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R und Microsoft Excel.

Ergebnisse: Der Lappenerfolg der 22 eingeschlossenen Studien war mit einer durchschnittlichen Überlebensrate von 95,93% gekennzeichnet. Unter den blutgerinnungshemmenden Medikamenten waren Aspirin, Heparin, Dextran und Prostaglandin vertreten oder es erfolgte die Kombination zweier Medikamente oder keine postoperative Antikoagulation. Dabei betragen die Verlustraten 1,4%; 4,7%; 4,9%; 4,1%; 3,7% und 5%. Hinsichtlich des Lappenverlustes zeigte sich Aspirin als ein signifikant positiver Einflussfaktor, wohingegen der Verzicht einer Antikoagulation den Lappenerfolg signifikant negativ beeinflusste.

Zu den häufigsten Komplikationen zählten lokale Thrombosen, Hämatome, Infektionen, Nekrosen und Teilnekrosen. Erfolgte keine Antikoagulation zeigte sich dies als ein signifikant positiver Einfluss auf die Hämatomrate und negativ auf die Infektionsrate. In 9 Studien erfolgte die Kombination zweier blutgerinnungshemmender Medikamente. Dies war signifikant negativ mit den Parametern Hämatom und Blutung assoziiert. Dabei nahm insbesondere die simultane Gabe von Aspirin und Heparin einen signifikanten Einfluss ein. Aspirin wurde in 6 Studien als Monotherapie verabreicht und stellte sich als signifikant positiv für die Parameter Blutung und Infektion heraus, wobei die Daten nur aus kleinen Patientenkohorten stammten. Heparin war in 9 Studien die postoperative Antikoagulationsform und wurde entweder in unfraktionierter

oder niedermolekularer Form verabreicht. Bezogen auf die Hämatomrate kristallisierte sich Heparin als signifikant negativer Einflussfaktor heraus, wobei der Unterschied zwischen UF und NMH nicht signifikant war. Die Gabe von Dextran erfolgte in 3 der eingeschlossenen Studien, jedoch rieten die Autoren von diesem Pharmakon aufgrund systemischer Nebenwirkungen ab. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Gabe von Prostaglandin und dem Parameter Thrombose, wobei der Thromboseanteil in der höheren Dosierungsgruppe niedriger war.

Für die einzelnen Lappenarten erschwerte die limitierte Datenlage einen einwandfreien Vergleich zwischen den fasziokutanen, myokutanen und osteomyokutanen Transplantaten und deren Erfolgs- und Komplikationsraten.

Mit 9,3% war die Verlustrate des Patientenkollektivs der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar höher als für die NMH-Gruppe der Studien. Hinsichtlich der Komplikationen waren ebenfalls abweichende Raten zu finden, jedoch muss hierbei die starke Diskrepanz zwischen den Patientenkohorten berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend für die Studien lässt sich feststellen, dass der Verzicht einer Antikoagulation die höchste Verlustrate mikrochirurgischer Transplantate aufwies, Aspirin hingegen die niedrigste und die restlichen Antikoagulationsregimes dazwischen lagen. Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einigen blutgerinnungshemmenden Medikamenten und den Hämatom- und Blutungsraten. Insgesamt war für Aspirin die Tendenz eines positiven Effekts auf den Lappenverlust zu erkennen, während diese für den Verzicht einer Antikoagulation, für die Kombinationstherapie und für Dextran aus unterschiedlichen Gründen eher negativ behaftet war. Der routinemäßige Einsatz von Heparin zur Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und der positive Effekt Prostaglandins auf die Thromboserate sprachen zwar für deren postoperative Verwendung, jedoch konnte dieser Effekt auf den Erfolg mikrovaskulärer Transplantate nicht ausreichend belegt werden.

Eine Metaanalyse nach Cochrane Kriterien war jedoch nicht durchführbar, da unter den Studien eine Heterogenität bezüglich der Studiendesigns, der Patientenkollektive, der Operationstechniken und der Antikoagulationsregimes gegeben war.

Ein direkter Vergleich mit dem Patientenkollektiv des Klinikums Rechts der Isar war aufgrund abweichender Patientenkohorten ebenfalls erschwert.

Um eine klare evidenzbasierte Handlungsempfehlung formulieren zu können, müsste eine prospektive Fall-Kontrollstudie mit einer hohen Fallzahl durchgeführt werden.

8 Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2014). S3 Leitlinie- Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-085l_S3_Antikoagulation_Operationen_Haut_2014-11-1.pdf
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2015). S3-Leitlinie- Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Retrieved from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>
- Ashjian, P., Chen, C. M., Pusic, A., Disa, J. J., Cordeiro, P. G., & Mehrara, B. J. (2007). The effect of postoperative anticoagulation on microvascular thrombosis. *Ann Plast Surg*, 59(1), 36-39; discussion 39-40. doi:10.1097/01.sap.0000264837.15110.2f
- Barton, B. M., Riley, C. A., Fitzpatrick, J. C., Hasney, C. P., Moore, B. A., & McCoul, E. D. (2017). Postoperative anticoagulation after free flap reconstruction for head and neck cancer: A systematic review. *Laryngoscope*. doi:10.1002/lary.26703
- Brands, M. T., van den Bosch, S. C., Dieleman, F. J., Berge, S. J., & Merkx, M. A. (2010). Prevention of thrombosis after microvascular tissue transfer in the head and neck. A review of the literature and the state of affairs in Dutch Head and Neck Cancer Centers. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(2), 101-106. doi:10.1016/j.ijom.2009.11.020
- Chang, E. I., Zhang, H., Liu, J., Yu, P., Skoracki, R. J., & Hanasono, M. M. (2016). Analysis of risk factors for flap loss and salvage in free flap head and neck reconstruction. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E771-775. doi:10.1002/hed.24097
- Chen, K. T., Mardini, S., Chuang, D. C., Lin, C. H., Cheng, M. H., Lin, Y. T., Huang, W. C., Tsao, C. K., & Wei, F. C. (2007). Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers. *Plast Reconstr Surg*, 120(1), 187-195. doi:10.1097/01.prs.0000264077.07779.50
- Chen, Y. C., Chi, C. C., Chan, F. C., & Wen, Y. W. (2013). Low molecular weight heparin for prevention of microvascular occlusion in digital replantation. *Cochrane Database Syst Rev*(7), Cd009894. doi:10.1002/14651858.CD009894.pub2
- Chien, W., Varvares, M. A., Hadlock, T., Cheney, M., & Deschler, D. G. (2005). Effects of Aspirin and Low-Dose Heparin in Head and Neck Reconstruction using Microvascular Free Flaps. *The Laryngoscope*, 115(6), 973-976. doi:10.1097/01.MLG.0000163539.97485.F4
- Cooley, B. C., & Gould, J. S. (1987). Experimental models for evaluating antithrombotic therapies in replantation microsurgery. *Microsurgery*, 8(4), 230-233.
- Disa, J. J., Polvora, V. P., Pusic, A. L., Singh, B., & Cordeiro, P. G. (2003). Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg*, 112(6), 1534-1539. doi:10.1097/01.PRS.0000083378.58757.54

- Durnig, P., Meier, M., & Reichert, B. (2008). [Monitoring of free flaps and replantations. Status quo in German-speaking microsurgery units]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 40(6), 392-399. doi:10.1055/s-2008-1039161
- Eley, K. A., Parker, R. J., & Watt-Smith, S. R. (2013). Low molecular weight heparin in patients undergoing free tissue transfer following head and neck ablative surgery: review of efficacy and associated complications. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(7), 610-614. doi:10.1016/j.bjoms.2013.01.017
- Fleischer, K., & Kleinsasser, O. (2013). *Teil II: Sitzungsbericht*. Springer Berlin Heidelberg.
- Friedman, E. A., Ogletree, M. L., Haddad, E. V., & Boutaud, O. (2015). Understanding the role of prostaglandin E2 in regulating human platelet activity in health and disease. *Thromb Res*, 136(3), 493-503. doi:10.1016/j.thromres.2015.05.027
- Gerressen, M., Pastaschek, C. I., Riediger, D., Hilgers, R. D., Holzle, F., Noroozi, N., & Ghassemi, A. (2013). Microsurgical free flap reconstructions of head and neck region in 406 cases: a 13-year experience. *J Oral Maxillofac Surg*, 71(3), 628-635. doi:10.1016/j.joms.2012.07.002
- Goyal, N., Yarlagadda, B. B., Deschler, D. G., Emerick, K. S., Lin, D. T., Rich, D. L., Rocco, J. W., & Durand, M. L. (2017). Surgical Site Infections in Major Head and Neck Surgeries Involving Pedicled Flap Reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 126(1), 20-28. doi:10.1177/0003489416672871
- Graefe, K. H., Lutz, W., & Bönisch, H. (2016). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*: Thieme.
- Greenberg, B. M., Masem, M., & May, J. W., Jr. (1988). Therapeutic value of intravenous heparin in microvascular surgery: an experimental vascular thrombosis study. *Plast Reconstr Surg*, 82(3), 463-472.
- Hanasono, M. M., & Butler, C. E. (2008). Prevention and treatment of thrombosis in microvascular surgery. *J Reconstr Microsurg*, 24(5), 305-314. doi:10.1055/s-2008-1080530
- Haughey, B. H., Wilson, E., Kluwe, L., Piccirillo, J., Fredrickson, J., Sessions, D., & Spector, G. (2001). Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 125(1), 10-17. doi:10.1067/mhn.2001.116788
- Hausamen, J. E., Machtens, E., Reuther, J. F., Eufinger, H., Kübler, A., & Schliephake, H. (2012). *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Hoelzle, F., Mohr, C., & Wolff, K.-D. (2008). Rekonstruktive Chirurgie im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich. *Dtsch Arztebl International*, 105(47), 815-822. doi:10.3238/arztebl.2008.0815
- Jayaprasad, K., Mathew, J., Thankappan, K., Sharma, M., Duraisamy, S., Rajan, S., Paul, J., & Iyer, S. (2013). Safety and efficacy of low molecular weight dextran (dextran 40) in head and neck free flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg*, 29(7), 443-448. doi:10.1055/s-0033-1343950
- Jokuszies, A., Herold, C., Niederbichler, A. D., & Vogt, P. M. (2012). Anticoagulative strategies in reconstructive surgery--clinical significance and applicability. *Ger*

- Med Sci*, 10, Doc01. doi:10.3205/000152
- Kapalschinski N., D. A., Lehnhardt M.,. (2014). Plastische Chirurgie bei Wundheilungsstörungen. Retrieved from <https://www.bdc.de/plastische-chirurgie-bei-wundheilungsstoerungen/>
- Khan, M. N., Russo, J., Spivack, J., Pool, C., Likhterov, I., Teng, M., Genden, E. M., & Miles, B. A. (2017). Association of Body Mass Index With Infectious Complications in Free Tissue Transfer for Head and Neck Reconstructive Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 143(6), 574-579. doi:10.1001/jamaoto.2016.4304
- Khouri, R. K., Cooley, B. C., Kunselman, A. R., Landis, J. R., Yeramian, P., Ingram, D., Natarajan, N., Benes, C. O., & Wallemark, C. (1998). A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plast Reconstr Surg*, 102(3), 711-721.
- Kneser, U., Horch, R., & Lehnhardt, M. (2016). *Grundkurs Mikrochirurgie*. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Kroll, S. S., Miller, M. J., Reece, G. P., Baldwin, B. J., Robb, G. L., Bengtson, B. P., Phillips, M. D., Kim, D., & Schusterman, M. A. (1995). Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*, 96(3), 643-647.
- Kruse, A. L., Luebbers, H. T., Gratz, K. W., & Obwegeser, J. A. (2010). Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review. *Microsurgery*, 30(3), 242-248. doi:10.1002/micr.20758
- Lee, K. T., & Mun, G. H. (2015). The efficacy of postoperative antithrombotics in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*, 135(4), 1124-1139. doi:10.1097/PRS.0000000000001100
- Lighthall, J. G., Cain, R., Ghanem, T. A., & Wax, M. K. (2013). Effect of postoperative aspirin on outcomes in microvascular free tissue transfer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 148(1), 40-46. doi:10.1177/0194599812463320
- Okochi, M., Okazaki, M., & Asato, H. (2012). Oral antithrombotic treatment and postoperative thrombotic complications after head and neck reconstruction using free flaps. *J Plast Surg Hand Surg*, 46(3-4), 163-166. doi:10.3109/2000656x.2012.697374
- Penel, N., Lefebvre, D., Fournier, C., Sarini, J., Kara, A., & Lefebvre, J. L. (2001). Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head Neck*, 23(6), 447-455.
- Peter, F. W., Steinau, H. U., Homann, H. H., & Barker, J. H. (2003). Aspirin and microvascular surgery: an update. *Plast Reconstr Surg*, 112(5), 1368-1370. doi:10.1097/01.prs.0000079822.98493.e5
- Pohlenz, P., Blessmann, M., Heiland, M., Blake, F., Schmelzle, R., & Li, L. (2007). Postoperative complications in 202 cases of microvascular head and neck reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*, 35(6-7), 311-315. doi:10.1016/j.jcms.2007.05.001
- Prsic, A., Kiwanuka, E., Caterson, S. A., & Caterson, E. J. (2015). Anticoagulants and Statins As Pharmacological Agents in Free Flap Surgery: Current Rationale.

- Eplasty*, 15, e51.
- Reiter, M., Kapsreiter, M., Betz, C. S., & Harreus, U. (2012). Perioperative management of antithrombotic medication in head and neck reconstruction—a retrospective analysis of 137 patients. *Am J Otolaryngol*, 33(6), 693-696. doi:10.1016/j.amjoto.2012.05.008
- Ricci, J. A., Crawford, K., Ho, O. A., Lee, B. T., Patel, K. M., & Iorio, M. L. (2016). Practical Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Free Tissue Transfer. *Plast Reconstr Surg*, 138(5), 1120-1131. doi:10.1097/prs.0000000000002629
- Riva, F. M., Chen, Y. C., Tan, N. C., Lin, P. Y., Tsai, Y. T., Chang, H. W., & Kuo, Y. R. (2012). The outcome of prostaglandin-E1 and dextran-40 compared to no antithrombotic therapy in head and neck free tissue transfer: analysis of 1,351 cases in a single center. *Microsurgery*, 32(5), 339-343. doi:10.1002/micr.21958
- Rodriguez Vegas, J. M., Ruiz Alonso, M. E., & Teran Saavedra, P. P. (2007). PGE-1 in replantation and free tissue transfer: early preliminary experience. *Microsurgery*, 27(5), 395-397. doi:10.1002/micr.20377
- Salgado, C. J., Chim, H., Schoenoff, S., & Mardini, S. (2010). Postoperative care and monitoring of the reconstructed head and neck patient. *Semin Plast Surg*, 24(3), 281-287. doi:10.1055/s-0030-1263069
- Savoie, F. H., Cooley, B. C., & Gould, J. S. (1991). Evaluation of the effect of pharmacologic agents on crush-avulsion arterial injuries: a scanning electron microscopy study. *Microsurgery*, 12(4), 292-300.
- Schwenzer, N., & Ehrenfeld, M. (2010). *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*: Thieme.
- Singh, B., Cordeiro, P. G., Santamaria, E., Shaha, A. R., Pfister, D. G., & Shah, J. P. (1999). Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg*, 103(2), 403-411.
- Suh, J. D., Sercarz, J. A., Abemayor, E., Calcaterra, T. C., Rawnsley, J. D., Alam, D., & Blackwell, K. E. (2004). Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130(8), 962-966. doi:10.1001/archotol.130.8.962
- Tremblay, D. M., Harris, P. G., Gagnon, A. R., Cordoba, C., Brutus, J. P., & Nikolis, A. (2008). Heparin-induced thrombocytopenia syndrome as a cause of flap failure: a report of two cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 61(1), 78-83. doi:10.1016/j.bjps.2006.12.007
- Zhou, W., Zhang, W. B., Yu, Y., Wang, Y., Mao, C., Guo, C. B., Yu, G. Y., & Peng, X. (2017). Risk factors for free flap failure: a retrospective analysis of 881 free flaps for head and neck defect reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 46(8), 941-945. doi:10.1016/j.ijom.2017.03.023

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Entnahmeregionen für mikrovaskuläre Transplantate	7
Abbildung 2 Schautafel Literaturrecherche	13
Abbildung 3 Anzahl der Transplantate für jedes Medikament.....	21
Abbildung 4 Anteile der einzelnen Transplantatarten	22
Abbildung 5 Relative Häufigkeiten der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes.....	24
Abbildung 6 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation	26
Abbildung 7 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente	28
Abbildung 8 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Aspirin	30
Abbildung 9 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Heparin.....	32
Abbildung 10 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Dextran.....	33
Abbildung 11 Relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Prostaglandin	36
Abbildung 12 Vergleich der relativen Häufigkeiten der Komplikationen Thrombose, Hämatom und Infektion.....	37
Abbildung 13 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Schlaganfalls.....	38
Abbildung 14 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Blutung und Teilnekrose	38
Abbildung 15 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Lungenembolie und Wundheilungsstörung	39
Abbildung 16 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Blutstaus	39
Abbildung 17 Vergleich der relativen Häufigkeiten einer Nekrose	40
Abbildung 18 Vergleich der relativen Häufigkeiten eines Herzinfarkt.....	40
Abbildung 19 Darstellung der Patienten bezogen auf die Indikation der Lappenoperation ...	43
Abbildung 20 Darstellung der Verteilung der Transplantate	44
Abbildung 21 Darstellung der Verteilung der postoperativen Komplikationen.....	44
Abbildung 22 Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf die Vorerkrankungen.....	45
Abbildung 23 Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf das postoperative Antikoagulationsregime.....	46

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika der Studien	19
Tabelle 2 Antikoagulationsregimes und Komplikationsraten der einzelnen Studien	20
Tabelle 3 Entnahmeregion, Fallzahl und Art der Transplantate.....	22
Tabelle 4 p-Werte der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes	23
Tabelle 5 Absolute und relative Häufigkeiten der Lappenverluste und Teilverluste für die Antikoagulationsregimes.....	23
Tabelle 6 Absolute und relative Häufigkeiten der Variable Lappenverlust für die Gabe von NMH und UF.....	25
Tabelle 7 p-Werte der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation	26
Tabelle 8 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für den Verzicht einer Antikoagulation	26
Tabelle 9 p-Werte der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente und deren Kombinationsmöglichkeiten	27
Tabelle 10 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Kombination zweier Medikamente	28
Tabelle 11 p-Werte der Komplikationen für Aspirin und die jeweiligen Dosierungsgruppen ..	29
Tabelle 12 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Aspirin	30
Tabelle 13 p-Werte der Komplikationen für Heparin und die jeweiligen Dosierungsgruppen	31
Tabelle 14 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Heparin	32
Tabelle 15 p-Werte der Komplikationen für Dextran und die jeweiligen Dosierungsgruppen	33
Tabelle 16 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Dextran	34
Tabelle 17 p-Werte der Komplikationen für Prostaglandin und die jeweiligen Dosierungsgruppen	35
Tabelle 18 Absolute und relative Häufigkeiten der Komplikationen für die Gabe von Prostaglandin.....	36
Tabelle 19 p-Werte der einzelnen Variablen für die Antikoagulationsregimes unter Berücksichtigung der Transplantatart.....	41
Tabelle 20 Relative Häufigkeiten der Lappenverluste für die Antikoagulationsregimes unter Berücksichtigung der Transplantatart.....	42