

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Überleben freier, mikrovaskulärer Gewebetransplantate bei
modifizierter intraoperativer Antikoagulation und postoperativer
Antikoagulation**

Lisa Pilstl

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

Vorsitz: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Thomas Mücke
2. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 05.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

- *Meiner Familie* -

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria	s.c.	subkutan
Abb.	Abbildung	sog.	sogenannte
ACCP	American College of Chest Physicians	TK	Thrombozytenkonzentrat
ACT	Aktivierete Koagulationszeit	TVT	Tiefe Venenthrombose (engl. DVT – deep vein thrombosis)
ADP	Adenosindiphosphat	UFH	unfraktioniertes Heparin
ALT	Anterolateral Tigh (Anterolateraler Oberschenkel)	UICC	Union internationale contre le cancer
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit	v.s.	versus
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	vWF	Von-Willebrand-Faktor
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists Score	z.B.	zum Beispiel
ASS	Acetylsalicylsäure, Aspirin®	z.T.	zum Teil
AT-III	Antithrombin-III		
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften		
bzw.	beziehungsweise		
CA	Karzinom (engl. Carcinoma)		
Ca ²⁺	Calciumionen		
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung		
COX	Cyclooxygenase		
CUP	Cancer of Unknown Primary		
d.h.	das heißt		
EK	Erythrozytenkonzentrat		
etc.	et cetera		
HAES	Hydroxyethylstärke-Lösung		
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie		
ICG	Indocyaningrün		
ICU	intensive care unit (Intensivstation)		
I.E.	Internationale Einheit (engl. IU)		
i.v.	intravenös		
KG	Körpergewicht		
KI	Konfidenzintervall		
KOT	Keratozystischer odontogener Tumor		
LE	Lungenembolie		
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (s. NMH)		
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie		
N.	Nervus		
NMH	Niedermolekulares Heparin (s. LMWH)		
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen		
OR	Odds Ratio		
PAF	Plättchenaktivierender Faktor		
PECA	Plattenepithelcarcinom		
PF3	Plättchenfaktor 3		
PPC	Postoperative Pulmonale Komplikationen		
PTT	Partielle Thromboplastinzeit		
Rdl	Klinikum Rechts der Isar		
RFF	Radial Forearm Free Flap (Radialistransplantat)		

Grundsätzlich werden die international üblichen Abkürzungen für SI-Einheiten verwendet.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	FREIE LAPPENTRANSPLANTATE IM KOPF-HALS-BEREICH	1
1.2	MIKROVASKULÄRE TRANSPLANTATE	2
1.3	KOMPLIKATIONEN IN DER MIKROVASKULÄREN CHIRURGIE	5
1.3.1	TRANSPLANTATVERLUSTE	5
1.3.2	VASKULÄRE ALLGEMEINKOMPLIKATIONEN	7
1.4	PERIOPERATIVES MANAGEMENT	9
1.4.1	MEDIKAMENTÖSE THROMBOSEPROPHYLAXE	10
1.4.2	FLAP-MONITORING	16
1.5	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	18
2	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	19
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	19
2.2	METHODIK	20
2.2.1	DATENERHEBUNG	20
2.2.2	PRÄ-, INTRA-, POSTOPERATIVE PARAMETER	20
2.2.3	ANONYMISIERUNG DER PATIENTENDATEN	22
2.3	STATISTISCHE METHODEN	23
3	<u>ERGEBNISSE</u>	25
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	25
3.1.1	DEMOGRAPHISCHE VERTEILUNG UND GESCHLECHT	25
3.2	PRÄOPERATIVE PARAMETER	26
3.2.1	TUMORASSOZIIERTE PARAMETER	26
3.2.2	GRUNDERKRANKUNGEN UND SYSTEMISCHE RISIKOFAKTOREN	29
3.3	EINGRIFFSASSOZIIERTE PARAMETER	30
3.3.1	MIKROVASKULÄRE GEWEBETRANSPLANTATE	30
3.3.2	OP-DAUER UND ISCHÄMIEZEIT	31
3.3.3	STATIONÄRER AUFENTHALT UND INTENSIVZEIT	32
3.4	KLINISCHE ERGEBNISSE	33
3.4.1	THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE	33
3.4.2	KORRELATION VON RISIKOFAKTOREN MIT DER INZIDENZ THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE	35
3.4.3	POSTOPERATIVE PULMONALE KOMPLIKATIONEN	37
3.4.4	TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN	38

3.4.5	KORRELATION VON TRANSPLANTATTYP, TUMORSTADIUM UND TUMORLOKALISATION MIT DER INZIDENZ VON TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN	40
3.4.6	KORRELATION VON PRÄOPERATIVER MEDIKATION UND BLUTUNGEN AM TRANSPLANTAT	45
4	<u>DISKUSSION</u>	46
4.1	DISKUSSION DER PATIENTENAUSWAHL	46
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	48
4.2.1	PATIENTENBEZOGENE KLINISCHE ERGEBNISSE	48
4.2.2	TRANSPLANTATÜBERLEBEN	55
4.3	LIMITATIONEN UND AUSBLICK	65
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	68
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	70
7	<u>ANHANG</u>	85
8	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	87
9	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	87
10	<u>DANKSAGUNG</u>	89
11	<u>ANZEIGE DER VORVERÖFFENTLICHUNG</u>	90

1 Einleitung

1.1 Freie Lappentransplantate im Kopf-Hals-Bereich

Ausgedehnte Resektionen von Tumoren und Traumata im Kopf-Hals-Bereich resultieren vielfach in großen knöchernen und weichteiligen Defektsituationen, welche meist eine Rekonstruktion erforderlich machen. Die rekonstruktive Chirurgie gewährt dabei eine große Anzahl an Methoden der Defektdeckung. Die Rekonstruktion mit mikrovasculär anastomosierten, freien Lappentransplantaten, sogenannten free flaps, stellt dabei die oberste Sprosse der rekonstruktiven Leiter dar und gehört somit zu den komplexesten und invasivsten Methoden zur Deckung ausgedehnter Defekte. Seidenberg et al. führten diese Art der Gewebetransplantation 1959 ein, wobei die Arbeitsgruppe zur Rekonstruktion eines pharyngo-ösophagealen Defekts ein Dünndarmtransplantat verwendete (Seidenberg et al., 1959).

Der Indikationsbereich der freien Lappenplastiken reicht von traumatisch und tumorbedingten Defekten über Osteonekrosen bis hin zu Verbrennungen und Fehlbildungschirurgie. Im Fokus steht dabei neben der Defektdeckung stets das Ziel, einen möglichst guten funktionellen und gleichzeitig ästhetischen Outcome zu erzielen (Rendenbach et al., 2018, Pohlenz et al., 2012, Zhang et al., 2015). Insbesondere im Rahmen der ablativen Tumorchirurgie mit ausgedehnten funktionellen Defekten des Gewebes gehört die Technik der freien Gewebetransplantation mittlerweile zur Standardtherapie (Barton et al., 2017, Group et al., 1988, Kansy et al., 2018). Die mikrochirurgischen Transplantate können aus nahezu jeder Region des menschlichen Körpers entnommen werden, wobei sich die Indikationsbereiche für bestimmte Defektkonstellationen teilweise überlappen (Hölzle et al., 2008).

Bei routinemäßigem Einsatz beläuft sich die Erfolgsrate der Lappenplastiken, d.h. die vollständige Einheilung, mittlerweile durchschnittlich auf 90-95% (Rendenbach et al., 2018, Hölzle et al., 2008, Mücke et al., 2011, Kansy et al., 2015). Trotz dieser hohen Erfolgsquote stellen Transplantatverluste und allgemeine Komplikationen, insbesondere durch thromboembolische Ereignisse, immer noch ein bedeutendes Risiko für den Rekonstruktionserfolg und das Patientenüberleben dar. Um dieses Risiko zu minimieren, welches zum einen durch die Anastomose per se und die damit verbundene veränderte Rheologie, aber auch durch die Immobilisation des Patienten bedingt ist, ist eine wirksame Antikoagulation neben der technisch einwandfreien Durchführung der Mikroanastomose entscheidend für den Therapieerfolg. Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich deshalb mit der Frage, wie das Risiko eines Transplantatverlustes durch eine angepasste perioperative Antikoagulationstherapie vermindert werden kann.

1.2 Mikrovaskuläre Transplantate

Die freie Gewebetransplantation bietet die Möglichkeit, different zusammengesetzte Gewebekomponenten (engl. composite flaps) aus defektfernen Regionen in den Resektionsdefekt zu inserieren. Je nach ihrer Zusammensetzung unterscheidet man rein weichgewebige (fasziokutan, septokutan, myokutan) und rein ossäre Transplantate respektive deren Kombinationen (osteokutan, osteomyokutan).

Abhängig von der Defektsituation und der damit einhergehenden rekonstruktiven Problematik bestehen meist mehrere Optionen der Deckung mit mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten mit vergleichbaren funktionellen und ästhetischen Resultaten (Yao et al., 2020). Diese werden im Folgenden in Tabelle 1 übersichtsweise dargestellt.

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER MIKROCHIRURGISCHE TRANSPLANTATE UND DEREN INDIKATIONEN

<u>Donorsite</u>	<u>Art des Transplantats</u>	<u>Indikation</u>
<i>Unterarm</i>	Radialistransplantat	Flache, wenig volumenfordernde
	Ulnaristransplantat	Weichgewebsdefekte
<i>Oberschenkel</i>	Anterolateraler-Oberschenkel	Ausgedehnte, z.T. volumenfordernde Weichgewebsdefekte
<i>Unterschenkel</i>	Perforanslappen <ul style="list-style-type: none"> • Peroneal-perforator-flap • Soleus-perforator-flap • Superficialis-lateralis-flap • Medial-sural-artery-flap 	Flache, intraorale Weichgewebsdefekte
	Fibulatransplantat	Lange, knöcherne Unterkieferdefekte, kombinierte Knochen-Weichteildefekte
<i>Rücken</i>	Latissimus-dorsi-Transplantat	Ausgedehnte, volumenfordernde, z.T. perforierende Defekte
<i>Schulter</i>	Skapulatransplantat	(Extraorale) Weichgewebsdefekte,
	Paraskapulatransplantat	Konturaugmentation, knöcherne Rekonstruktion von Mandibula und Maxilla
<i>Becken</i>	Beckenkammtransplantat	Knöcherne Defekte des Unterkiefers, Ersatz der Hemimandibula

Flache, wenig volumenfordernde intraorale Defekte - insbesondere an den mobilen Abschnitten der Mundhöhle - erfordern meist dünne, flexible Transplantate (septokutan oder fasziokutan). Zu den im Kopf-Hals-Bereich favorisierten mikrovaskulären Transplantaten zählt dabei das Radialistransplantat (Zhang et al., 2015, Rendenbach et al., 2018, Mücke et al., 2011, Kansy et al., 2015). Dieser – zurückgehend auf seine Urheber Yang et al. – auch als „Chinese flap“ bezeichnete fasziokutane Lappen zeichnet sich durch exzellente Modellierbarkeit, geringe Dicke, technisch einfache Lappenhebung, beständige Anatomie und einen langen und kaliberstarken Gefäßstiel aus (Wolff, 2005, Yang et al., 1997, Soutar and McGregor, 1986, Loeffelbein et al., 2012, Zhang et al., 2015). Das durch die A. radialis und die gleichnamigen Comitansvenen versorgte Transplantat erweist sich bei onkologischen Operationen als besonders vorteilhaft, da die Hebung des Radialislappens simultan zur Tumorsektion erfolgen kann. Dadurch wird die Operationszeit verkürzt, welche auch hinsichtlich eines positiven Transplantat-Outcomes von Bedeutung ist (Mlodinow et al., 2015, Forouzanfar et al., 2010).

Für ausgedehnte und volumenfordernde Weichteildefekte kommt oftmals der anterolaterale Oberschenkel (engl. anterolateral thigh – ALT) als Spenderregion zur Anwendung, wobei das ALT-Transplantat besonders im asiatischen Raum präferiert wird (Zhang et al., 2015, Wong and Wei, 2010). Dieser durch Song et al. im Jahr 1984 erstmals beschriebene Perforanslappen wird durch den Ramus descendens der A. circumflexa femoris lateralis versorgt. In der Regel wird der ALT-Lappen als fasziokutanes Transplantat gehoben, bietet jedoch abhängig von der Defektsituation und dem Gewebebedarf weitere Gestaltungsmöglichkeiten. So lässt sich der ALT unter anderem auch als myokutanes und myofaszielles Transplantat formen (De Virgilio et al., 2019, Wolff, 1998). Durch die verschiedenen Dicken und Oberflächenbeschaffenheiten erweist sich das Transplantat somit als sehr vielseitige Rekonstruktionsoption (Wolff et al., 2006). Der Anwendungsbereich der Perforanslappen hat sich zudem in den letzten Jahren um den Peroneal-, Soleus-, Superficial lateral sural- (lateraler Unterschenkel) und den Medial sural-perforator flap (medialer Unterschenkel) erweitert (Wolff et al., 2018, Taufique et al., 2019, Agrawal et al., 2018, Scaglioni et al., 2016). Diese Unterschenkeltransplantate eignen sich vornehmlich für die Deckung flacher (intraoraler) Weichgewebsdefekte. Dabei ist jedoch aufgrund der zum Teil großen Variabilität hinsichtlich der Lage, Größe und anatomischen Position der Perforatorgefäße mit einer möglicherweise verlängerten Operationszeit und einer erhöhten Morbidität zu rechnen. Hieraus können Lappenverlusten von bis zu 10% resultieren (Wolff et al., 2018).

Der Latissimus Dorsi Flap, der seit 1978 auch im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich eingesetzt wird, zeichnet sich vornehmlich durch sein außerordentlich großes Weichgewebsangebot aus und bietet somit eine weitere Möglichkeit für den Verschluss ausgedehnter Defekte (Quillen et al., 1978, Zhang et al., 2015, Pohlenz et al., 2012). Eine besondere Indikation dieses flachen

myokutanen Lappens besteht außerdem in der Deckung von großen perforierenden Defekten in der Mundhöhle durch zwei an der A. thoracodorsalis gestielte Hautinseln (Wolff, 2005). Des Weiteren ist eine Wiederherstellung der Gesichtsmotorik oder eine Zungenrekonstruktion durch die motorische Reinnervation der Transplantatmuskulatur über den N. thoracodorsalis möglich (Lee et al., 2019).

Zur Versorgung von Knochendefekten werden neben dem Skapula-Transplantat vorwiegend Fibula- und Beckenkammtransplantate im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt (Kansy et al., 2015, Zhang et al., 2015).

Gestielt an der A. peronea bietet die Fibula - seit der Erstbeschreibung durch Taylor et al. - die Möglichkeit, größere knöcherne Defekte zu decken (Taylor et al., 1975). Durch das besonders lange Knochensegment von bis zu 30 cm lässt sich dabei der gesamte Unterkiefer rekonstruieren (Eckardt et al., 2007, Pohlenz et al., 2012). In Kombination mit ein oder zwei Hautinseln eignet sich das so entstandene osteokutane Transplantat auch für die Versorgung kombinierter Knochen- und Weichteildefekte. Die Entnahme der Fibula ist dabei bei relativ geringer Donorsite-Morbidität und gleichzeitig nahezu vernachlässigbarer funktioneller Einschränkung für den Patienten möglich (Hölzle et al., 2007, Wong and Wei, 2010).

Mikrochirurgische Beckenkammtransplantate eignen sich zur Rekonstruktion von (Kontinuitäts-) Defekten, die sich bis zur Hälfte des Unterkiefers ausdehnen (Wolff, 2005, Riediger, 1988). Im Besonderen profitieren jugendliche Patienten mit nicht-atrophiertem Kieferknochen von der natürlichen Anatomie der Beckenschaufel (Taylor et al., 2016). Angesichts des umfangreichen Knochenangebots, seiner anatomischen Form, der individuellen Modellierbarkeit und der schnellen Einheilung hat sich das Beckenkammtransplantat als Mittel der Wahl zur funktionellen Rekonstruktion der Hemimandibula bewährt (Taylor et al., 2016, Hölzle et al., 2008).

Die Entscheidung, welches Transplantat gewählt wird, ist infolge der vielen Möglichkeiten bei jedem Patienten individuell zu treffen und wird durch verschiedene Faktoren wie der Defektgröße, dem zu ersetzenden Gewebe und den komorbiden Faktoren, wie beispielsweise Arteriosklerose, beeinflusst.

1.3 Komplikationen in der mikrovaskulären Chirurgie

In Folge des hohen Schwierigkeitsgrades und technischen Aufwands geht die mikrovaskuläre Chirurgie mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Dabei sind sowohl Transplantatverluste und Blutungen als auch Allgemeinkomplikationen, wie thromboembolische Ereignisse, zu beobachten.

1.3.1 Transplantatverluste

Nach aktueller Studienlage liegt die Misserfolgsrate bei Lappentransplantaten durchschnittlich zwischen 3 und 8% (Kansy et al., 2015, Pohlenz et al., 2012, Mücke et al., 2012, Wu et al., 2014, Wolff et al., 2008). Dabei stellt der vaskuläre Verschluss eines zu- oder abführenden Gefäßes durch einen Thrombus die Hauptursache für ein Transplantatversagen und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Revision dar (Wolff et al., 2008). Die ursächlichen Faktoren der Entstehung eines Thrombus lassen sich laut Rudolph Virchow mit der sogenannten Virchow-Trias beschreiben (Virchow, 1856):

- Flussfaktor: Veränderung der Hämodynamik (Stase bzw. Wirbelbildung)
- Wandfaktor: Veränderungen an der Gefäßwand (Endothelschädigung)
- Blutfaktor: Hyperkoagulabilität des Blutes

Alle drei Risikofaktoren lassen sich verstärkt bei der mikrochirurgischen Anastomosierung beobachten. Ist letztendlich ein Thrombus entstanden, kann dieser zum partiellen oder vollständigen Verschluss einer Vene (venöse Thrombose) oder Arterie (arterielle Thrombose) führen.

Beim mikrovaskulären Gewebetransfer handelt es sich primär um venöse Thrombosen, welche meist innerhalb der ersten 36-48 Stunden auftreten (Pohlenz et al., 2012, Zhang et al., 2015, Bui et al., 2007, Kroll et al., 1996, Wolff et al., 2008, Hölzle et al., 2007, Kesting et al., 2011, Liu et al., 2012). Im Gegensatz zu arteriellen Thrombosen, die in erster Linie durch Plättchenaggregation entstehen, zeigen sich venöse Thrombosen meist als Resultat der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung in Form von Fibrin-Gerinnung (Li and Cooley, 1995). Ursächlich hierfür sind verschiedene Faktoren, die die Virchow Trias repräsentieren. Dabei sind unter anderem eine inadäquate Länge oder Geometrie der Gefäße, die mechanische Kompression durch ein Hämatom und das Abknicken (Kinking) oder die Torsion des Gefäßstiels zu nennen, die im venösen Niedrigdrucksystem die Stase des Blutes begünstigen (Flussfaktor) (Liu et al., 2012). Durch das Inserieren eines Veneninterponats können diese Faktoren zudem noch verstärkt werden (Miller et al., 1993). Auch die Art des Transplantats scheint dabei von Bedeutung zu sein, wie Kesting et al. in der Vergleichsstudie zwischen Radialstransplantaten und ALT-Transplantaten konstatierten (Kesting et al., 2011). In der Arbeit wurde die geringere Rate venöser Thrombosen bei ALT-Transplantaten im

Vergleich zu Radialislappen unter anderem auf den größeren Durchmesser der Venen des ALT zurückgeführt. Eine wesentliche Rolle spielen zudem Endothelläsionen, die neben der Kontinuitätsunterbrechung der Intima infolge der Anastomose durch inadäquates Transplantat- und Gefäßhandling, wie insuffiziente Anastomosentechnik oder Spannung zwischen den Gefäßenden, entstehen können (Wandfaktor). Dadurch wird letztlich eine Veränderung der Hämodynamik bewirkt (Seo et al., 2015, Kersh et al., 1989). Hinzu kommen hereditäre und erworbene Gerinnungsstörungen des Blutes, wie Thrombophilien respektive die Faktor-V-Leiden-Mutation, die das Risiko für Thrombosen an der Anastomose erhöhen (Blutfaktor) (Schmitz et al., 2011).

Mikrothromben in den Arterien sind primär durch zelluläre Gerinnungsaktivierung (Thrombozytenadhäsion und -aggregation) bedingt. Diese treten in Folge der unterschiedlichen Rheologie (beschleunigter Blutfluss und erhöhter intraluminaler Druck) obgleich seltener, jedoch meist bereits früher in Erscheinung und sind im Vergleich zu venösen Thrombosen mit einer geringeren Erfolgsrate bei Revision assoziiert (Wu et al., 2014). Angesichts dessen ist laut Wolff et al. eine intraoperativ vigilante Kontrolle der mikrovaskulären Anastomosen von mindestens 45 Minuten vor dem definitiven Wundverschluss zu empfehlen (Wolff et al., 2008).

Weitere Faktoren, die das Transplantatüberleben signifikant beeinflussen, sind die benötigte Operationszeit und die extensive intraoperative Flüssigkeitssubstitution (Wong et al., 2015, Farwell et al., 2002). Daneben gelten außerdem eine präoperativ im Gebiet der mikrovaskulären Anastomose durchgeführte Radiatio und eine Neck-Dissection infolge der Gewebsveränderungen und des beeinträchtigten Gefäßstatus als Prädiktoren für ein negatives Transplantatergebnis (Hölzle et al., 2008, Mücke et al., 2012). Angesichts dessen, dass das Patientenkollektiv zunehmend älter wird, muss ferner eine Vielzahl an Komorbiditäten und damit ein erhöhtes Risiko für Transplantatverluste berücksichtigt werden. Malignität selbst führt zu einer prokoagulatorischen Verschiebung der hämostatischen Balance und einem bis zu siebenfach erhöhten Risiko eines thromboembolischen Ereignisses (Falanga et al., 2013, Falanga and Russo, 2012). Eine Tumordiagnose ist zudem oftmals anamnestisch mit einer Vorgeschichte von starkem Nikotin- und Alkoholabusus verbunden, welche sich wiederum negativ auf den Outcome auswirkt (Kesting et al., 2011). Ein wichtiger Aspekt in der präoperativen Untersuchung ist außerdem der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists Score; s. Abb. 1), der ebenfalls signifikant mit dem Transplantatergebnis korreliert (Mücke et al., 2012). Dabei ist ein erhöhter ASA-Score mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen assoziiert.

ASA 1	gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter systemischer Erkrankung (z.B. behandelter Hypertonus)
ASA 3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die nicht lebensbedrohlich ist (z.B. stabile Angina pectoris)
ASA 4	Patient mit schwerer systemischer und lebensbedrohlicher Erkrankung (z.B. instabile Angina pectoris)
ASA 5	Moribunder Patient, bei dem ohne Operation eine Lebenserwartung <24h zu prognostizieren ist (z.B. rupturiertes abdominales Aortenaneurysma)
ASA 6	Gestorbener Patient mit diagnostiziertem Hirntot, Organspender

Abb. 1: ASA-Score. Eigene Darstellung, angelehnt an Doyle et al. (Doyle and Garmon, 2019)

Alle diese Risikofaktoren erhöhen per se schon die Wahrscheinlichkeit für Transplantatkomplikationen, treten jedoch bei onkologischen Kopf-Hals-Patienten oftmals gemeinsam auf.

Ein möglichst frühzeitiges Erkennen eines vaskulären Verschlusses ist letztendlich ausschlaggebend für den Erfolg einer Revision (sog. Salvage-Operation). Laut aktueller Studienlage sollte eine Revision deshalb möglichst innerhalb von 3-4 Stunden durchgeführt werden, da bei längerer Verzögerung der Nekrosegrad des Lappens zunimmt, bis letztendlich der „point-of-no-return“ erreicht ist. Dies unterstreicht den Stellenwert eines engmaschigen Monitorings, um ein möglichst gutes Transplantatergebnis zu erzielen und totale Lappenverluste zu vermeiden (Mücke et al., 2018, Zhang et al., 2015).

1.3.2 Vaskuläre Allgemeinkomplikationen

Neben Komplikationen am Transplantat spielen auch Allgemeinkomplikationen eine entscheidende Rolle für den OP-Erfolg. Mehrheitlich ist dabei eine Korrelation zwischen einem Transplantatversagen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit postoperativer medizinischer Komplikationen, insbesondere kardialer und pulmonaler Art, zu verzeichnen (Beausang et al., 2003). Das Auftreten von Allgemeinkomplikationen spiegelt sich unter anderem in einer prolongierten Versorgung auf der Intensivstation (ICU; intensive care unit) und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt wider (Kesting et al., 2011, Grill et al., 2020).

Pohlentz et al. beschrieben in diesem Zusammenhang in ihrer retrospektiven Analyse von 972 konsekutiv mikrovaskulär rekonstruierten Patienten eine Inzidenz systemischer medizinischer Komplikationen von 9,3%, wobei neben respiratorischer Insuffizienz vor allem Lungenembolien (LE) und tiefe Venenthrombosen (TVT) auftraten (Pohlentz et al., 2012). Auch Chen et al. publizierten in ihrer retrospektiven Studie von 1591 onkologischen Operationen im Kopf-Hals-Bereich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einer TVT und LE bei den

Patienten mit freiem Gewebstransfer, welche sich im Vergleich zu den Patienten ohne mikrovaskuläre Rekonstruktion dreifach erhöht darstellte (TVT: 0,85% vs. 0,31%; LE: 1,5% vs. 0,44%) (Chen et al., 2008).

Das Auftreten allgemeiner thromboembolischer Komplikationen wird dabei neben dem bereits genannten Prädiktor des mikrovaskulären Gewebetransfers durch die Präsenz von weiteren Risikofaktoren gefördert. Die Thrombogenese ist in der Regel multifaktoriell durch das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bedingt, welche zudem einen kumulativen Effekt aufweisen (Caprini, 2010). Laut des American College of Chest Physicians (ACCP) lassen sich diese in Hoch- und Niedrigrisikofaktoren unterteilen (Geerts et al., 2004). Zu den Hochrisikofaktoren zählen neben Karzinomen, fortgeschrittenes Alter (> 40 Jahre), eine vorangegangene venöse Thromboembolie, Immobilisation, ein Eingriff mit längerer Operationsdauer und akute Traumata. Niedrigrisikofaktoren setzen sich zusammen aus Hormonersatztherapie, orale Kontrazeptiva, Nikotinkonsum, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Varizen, akuter zerebrovaskulärer Insult und anderen Komorbiditäten (Williams et al., 2011). Eine Lungenembolie kann jedoch grundsätzlich auch ohne die Anwesenheit eines bekannten Risikofaktors auftreten (Konstantinides et al., 2014).

Je nach Art und Anzahl der Risikofaktoren eines Patienten lassen sich laut ACCP vier Risikostufen für Thromboembolien definieren, aus denen sich im Weiteren Thromboseprophylaxemaßnahmen ableiten lassen (s. Tabelle 2) (Geerts et al., 2004). Parallel dazu kategorisieren andere Autoren die Patienten in 3 Risikogruppen, wobei im Grunde die Risikostufen moderates Risiko und hohes Risiko zusammengefasst werden (Encke et al., 2016). Maligne Erkrankungen erhöhen dabei die Inzidenz einer venösen Thromboembolie im Allgemeinen, ähnlich wie bei mikrovaskulären Transplantaten, um das Vier- bis Sechsfache (Behranwala and Williamson, 2009). Patienten mit onkologischen Operationen im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere in Verbindung mit mikrovaskulärem Gewebetransfer, zählen somit zur Hochrisikogruppe (hohes Risiko und Höchststisiko) (Lodders et al., 2015).

TABELLE 2: THROMBOEMBOLIERISIKO BEI CHIRURGISCHEN PATIENTEN OHNE PROPHYLAXE, MODIFIZIERT NACH GEERTS ET AL.

(GEERTS ET AL., 2004)

Risikolevel	TVT (%)		LE (%)	
	Wade	proximal	klinisch	tödlich
Niedriges Risiko Kleine Operationen bei Patienten <40 Jahren ohne zusätzliche Risikofaktoren	2	0,4	0,2	<0,01
Moderates Risiko Kleine Operationen bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren Operationen bei Patienten zwischen 40-60 Jahren ohne zusätzliche Risikofaktoren	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4
Hohes Risiko Operationen bei Patienten >60 Jahre, oder 40-60 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren (Karzinom, vorangegangene Thromboembolie)	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0
Höchstrisiko Operationen bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren (>40 Jahre, Karzinom, vorangegangene Thromboembolie)	40-80	10-20	4-10	0,2-5

Dargestellt ist die Einteilung von Patienten in vier Risikolevel basierend auf den Faktoren Operationstyp (klein/groß), Alter (<40 Jahre, 40-60 Jahre, >60 Jahre) und vorhandene zusätzliche Risikofaktoren (z.B. Karzinom). Daraus lassen sich im Weiteren Prophylaxe-Empfehlungen ableiten, wobei ab einem moderaten Risiko die zusätzliche Prophylaxe mit Antikoagulanzen angeraten wird. TVT (tiefe Venenthrombose); LE (Lungenembolie)

Es gilt somit die Risikofaktoren eines Patienten zu identifizieren und in die perioperative Planung miteinzubeziehen, um die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen zu senken respektive frühzeitig auf diese zu reagieren.

1.4 Perioperatives Management

Trotz des Risikos thromboembolischer Ereignisse besteht bisher kein einheitliches Konzept für das prä-, intra- und postoperative Management, welches insbesondere den Einsatz von Antikoagulanzen und das postoperative Transplantat-Management reglementiert, um die Erfolgsrate mikrochirurgischer Lappenplastiken zu steigern (Rendenbach et al., 2018).

Die allgemeinen Thrombose-Prophylaxemaßnahmen lassen sich dabei unterteilen in Basismaßnahmen (Frühmobilisation und Bewegungsübungen), physikalische Therapie (medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe, intermittierende pneumatische Kompression) und medikamentöse Thromboseprophylaxe (Antikoagulation) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015). In der Mikrochirurgie kommt in diesem Zusammenhang primär dem Gerinnungsmanagement besondere Bedeutung zu. Zudem sollten physikalische Maßnahmen wie bei anderen großen Operationen adjuvant angewendet werden (Encke et al., 2016).

1.4.1 Medikamentöse Thromboseprophylaxe

1.4.1.1 Das Gerinnungssystem

Das Gerinnungssystem beruht auf einem Gleichgewicht zwischen Hämostase (Thrombogenese) und Fibrinolyse (Thrombolyse). Insbesondere bei mikrochirurgischen Eingriffen gilt es durch gezielte Intervention ein Ungleichgewicht zu verhindern, welches sich sowohl in Form einer übermäßigen Hämostase (Thrombosierung) als auch unzureichender Hämostase (Blutungsneigung) äußern kann.

Die physiologische Hämostase lässt sich in die beiden Phasen der primären und sekundären Hämostase gliedern, die miteinander korrelieren. Während der primären Hämostase, der thrombozytären Blutstillung, bildet sich ein dreidimensionales Netzwerk aus Thrombozyten, welches den Bereich eines Endotheldefekts abdeckt (s. Abb. 2). Initial wird dabei infolge einer Endothelverletzung subendotheliales Kollagen freigelegt, welches mittels des von-Willebrand-Faktors (vWF) und des GP1b-Rezeptors die Thrombozytenadhäsion bewirkt. Im Rahmen der nachfolgenden Thrombozytenaktivierung werden gerinnungsfördernde und vasokonstriktorische Substanzen wie Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan-A₂ und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) freigesetzt (Voigt et al., 2016). Des Weiteren erfolgt eine Phospholipidexpression auf der Zelloberfläche der Thrombozyten und über Aktin-Myosin-Interaktionen die Ausbildung von Pseudopodien. Zuletzt zeigt sich, bedingt durch die Umorganisation des Zytoskeletts, eine Vernetzung der Thrombozyten (Thrombozytenaggregation) über den GP-IIb/IIIa-Rezeptor und Fibrinogen mit dem Resultat eines sogenannten weißen Thrombus.

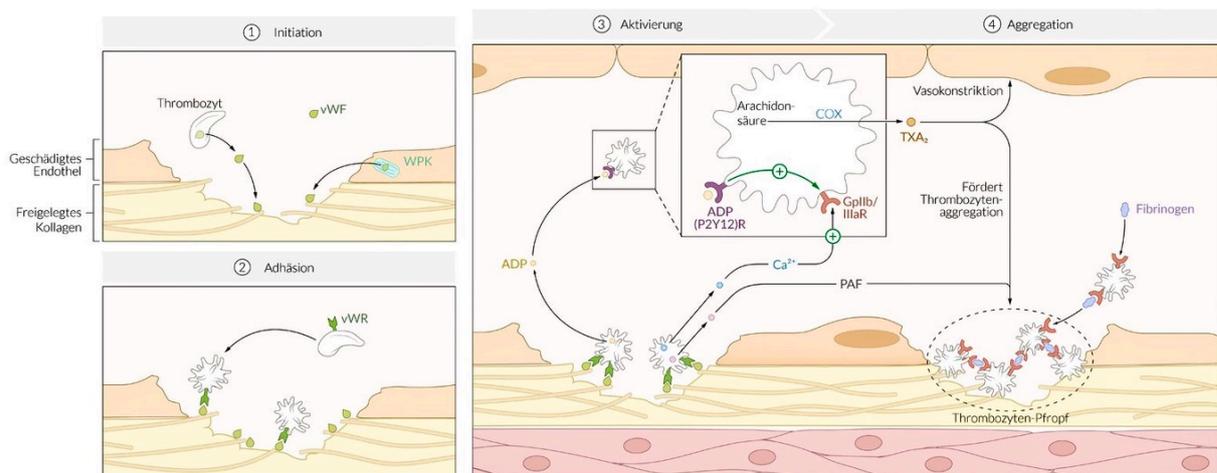


Abb. 2: Phasen der Primären Hämostase: 1. Initiation: Freisetzung des vWF durch Gewebsschädigung und Binden des vWF an subendotheliales Kollagen; 2. Adhäsion: Binden der Thrombozyten an vWF durch GPIb-Rezeptor und Konformationsänderung der Thrombozyten; 3. Aktivierung: Freisetzung von verschiedenen Faktoren (ADP, Calciumionen (Ca²⁺), PAF und weitere); 4. Aggregation: Quervernetzung der Thrombozyten (mit freundlicher Genehmigung der AMBOSS GmbH (Schmok, 2019))

In der anschließenden sekundären Hämostase werden spezifische Gerinnungsfaktoren, meist Serinproteasen, durch proteolytische Spaltung aktiviert, wobei die Aktivierung in einer Kaskade abläuft (s. Abb. 3). Die zwei Aktivierungswege, extrinsischer und intrinsischer Weg, münden dabei in einer gemeinsamen Endstrecke, an deren Endpunkt die Bildung von Fibrin und eines sogenannten roten Thrombus steht (Walzog and Fandrey, 2018).

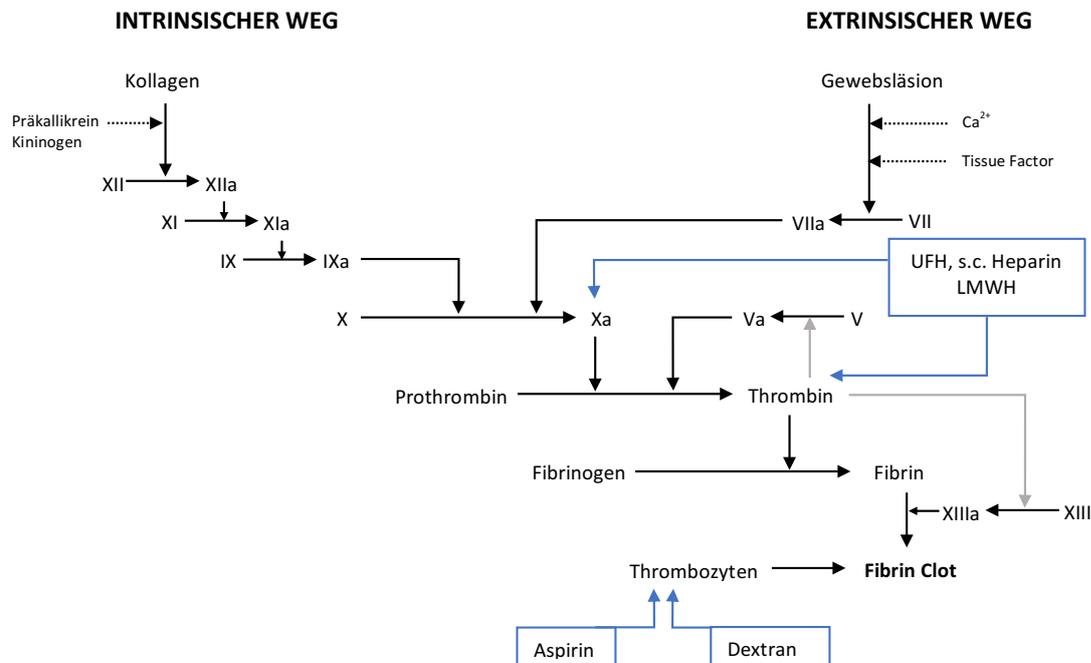


Abb. 3: Vereinfachte schematische Darstellung der Gerinnungskaskade mit Medikamentenwirkung (Eigene Darstellung nach Walzog et al. (Walzog and Fandrey, 2018): UFH (unfraktioniertes Heparin); LMWH (Low-molecular-weight Heparin = niedermolekulares Heparin); s.c. (subkutan); Ca^{2+} (Calciumion))

Die Protease-Inhibitoren Antithrombin III, Protein C und S, welche Thrombin (Faktor IIa) und andere Gerinnungsfaktoren hemmen können, dienen der Prävention einer überschießenden Gerinnung.

Am Ende der Blutgerinnung steht die Fibrinolyse, die ständig parallel im Gefäßsystem abläuft und durch enzymatische Vorgänge im Plasma zum Abbau des Fibrinthrombus führt. Reguliert wird die Fibrinolyse durch die Aktivierung oder Hemmung des Schlüsselenzyms Plasmin (Horn, 2018).

1.4.1.2 Medikamentöse Gerinnungshemmung

Bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko besteht eine starke Empfehlung für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe (Encke et al., 2016). Im Wesentlichen lassen sich drei Typen von Antithrombotika mit verschiedenen antikoagulatorischen Mechanismen unterscheiden: Plättchenaggregationshemmer (z.B.: Acetylsalicylsäure), Antikoagulanzen (Unfraktioniertes Heparin (UFH), Low-molecular-weight Heparin (LMWH)) und Kolloidallösungen, welche die Blutviskosität herabsetzen (z.B. Dextran) (Lee and Mun, 2015, Ketchum, 1978).

Trotz der Empfehlung in anderen chirurgischen Disziplinen bietet die Bewertung des Nutzens antikoagulatorischer Maßnahmen in der Mikrochirurgie hinsichtlich der Prävention von Thrombogenese und Lappenversagen aufgrund geringer klinischer Evidenz auch weiterhin die Grundlage für kontroverse Diskussionen (Ashjian et al., 2007, Dort et al., 2017, Barton et al., 2017, Lee and Mun, 2015). Nichtsdestotrotz werden Antikoagulanzen von 96% der Chirurgen in der Behandlung mikrovaskulärer Transplantationen eingesetzt (Mücke et al., 2011, Glicksman et al., 1997). Laut der deskriptiven Studie von Rendenbach et al., in welcher die aktuellen Konzepte perioperativen Managements in 570 Abteilungen in Westeuropa verglichen wurden, verwendeten 86% der befragten chirurgischen Einrichtungen Heparin meist gewichtsadaptiert und in therapeutischer Dosis zur Thromboseprophylaxe. Beliebt waren außerdem Acetylsalicylsäure (ASS) und Hydroxyethylstärke-Lösung (HAES) (Rendenbach et al., 2018). Dies wurde in einer weiteren Studie von Mücke et al. belegt, die das perioperative Management in Deutschland, Österreich und der Schweiz untersuchte. Hierbei wurden ebenfalls von den meisten Kliniken Heparine (52,6% LMWH und 44,7% UFH) bevorzugt, gefolgt von HAES (26,3%) und Plättchenaggregationshemmern (15,8%) (Mücke et al., 2011). Im Folgenden sollen deshalb die wichtigsten Antithrombotika hinsichtlich ihrer Effektivität im Rahmen des perioperativen Gerinnungsmanagements erläutert werden. Tabelle 3 bietet in diesem Zusammenhang einen Überblick über die Substanzen und deren Applikation, Dosierung und Wirkung.

TABELLE 3: ÜBERBLICK ÜBER VERWENDETE ANTIKOAGULANZIEN IN DER MIKROCHIRURGISCHEN GEWEBETRANSPLANTATION

Substanz	Applikation	Standarddosierung*	Wirkung
ASS	oral	50-100mg/d oral**	Acetylierung und Inaktivierung der COX-1 → verminderte Bildung von Thromboxan A2 → Thrombozytenaggregationshemmung
<i>Clopidogrel</i>	oral	75mg/d	1. Irreversible Hemmung des ADP-Rezeptors an den Thrombozyten → Hemmung der Quervernetzung der Thrombozyten über Fibrinbrücken 2. verminderte Freisetzung von PF3
UFH	S.C (medikamentöse Thromboseprophylaxe)	5.000-7.500 IE/d s.c.	1. Bindung an AT-III und Thrombin → Konformationsänderung von AT-III → Bildung von Heparin-Antithrombin-Thrombin-Komplexen → Hemmung von Thrombin → verminderte Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin
	i.v. (therapeutische Antikoagulation)	5.000-10.000 IE i.v. als Bolus, dann kontinuierlich mittels Perfusor 15-20 IE/kgKG/h, dann Anpassung der Perfusor-Infusionsrate nach PTT	2. Hemmung der Aktivierung von Faktor X
LMWH (<i>Enoxaparin</i>)	S.C. (medikamentöse Thromboseprophylaxe)	<u>low dose:</u> 20-40mg (2000-4000IE) 1-0-0	Bindung an Antithrombin → selektive Faktor-Xa-Hemmung → verminderte Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin → verminderte Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin
	S.C. (therapeutische Antikoagulation)	<u>high dose:</u> 1mg/kg KG (100IE/kgKG) 1-0-1	
<i>Dextrane/HAES</i>	i.v.	<u>Dextran:</u> 500-1000ml/d (10ml/kg) <u>HAES:</u> 1,2-2,0g/kgKG/d	1. Hämodilution 2. rheologische Wirkung 3. antithrombotische Wirkung

*Standarddosierung anhand der allgemeinen Empfehlungen aus dem Europäischen Arzneibuch und Arzneibuch-Kommentar (Böhme and Hartke, 2015); **optimales Dosierungsregime bis dato noch Inhalt klinischer Studien; ADP (Adenosindiphosphat); ASS (Acetylsalicylsäure); AT-III (Antithrombin III); COX (Cyclooxygenase); HAES (Hydroxyethylstärke-Lösung); KG (Körpergewicht); LMWH (Low-molecular-weight Heparin = niedermolekulares Heparin); PF3 (Plättchenfaktor 3); PTT (Partielle Thromboplastinzeit); UFH (unfraktioniertes Heparin); s.c. (subkutan); i.v. (intravenös);

Heparine stellen die bevorzugte nicht-orale Antikoagulation in vielen Kliniken weltweit im peri- und postoperativen Management zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse dar. Dabei stehen zum einen unfraktioniertes Heparin (UFH) und zum anderen dessen Derivat, das niedermolekulare Heparin (engl. low-molecular-weight heparin; LMWH), zur Verfügung. LMWH entsteht durch chemische oder enzymatische Depolymerisation aus UFH und weist so

etwa ein Drittel der Molekülmasse von UFH auf (Hirsh et al., 2001). Die gerinnungshemmende Wirkung von UFH entsteht durch Bindung an Antithrombin-III (AT-III) und dessen dadurch bedingte Konformationsänderung, die eine Komplexbildung mit Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa (Stuart-Prower-Faktor) begünstigt. Dadurch werden beide Gerinnungsfaktoren gehemmt. LMWH hingegen führt aufgrund seiner geringeren Molekülgröße nur zu einer nahezu selektiven Hemmung von Faktor Xa (s. Tabelle 3) (Fareed et al., 2003).

Intraoperativ wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz meist topisches Heparin 15 bis 30 min vor oder direkt nach der Anastomose verabreicht (Mücke et al., 2011). Dieses war im Rattenmodell systemischem Heparin hinsichtlich des antithrombotischen Effekts und Komplikationsrisikos überlegen (Cox et al., 1992). UFH bietet innerhalb der chirurgischen Antikoagulation aufgrund seines starken Effekts und seiner geringeren Halbwertszeit als LMWH eine kontrollierbare Dauer der Antikoagulation (Fareed et al., 2003). Postoperativ wird routinemäßig meist niedermolekulares Heparin (LMWH) eingesetzt (Schmitz et al., 2011). Die Abteilung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie im Klinikum rechts der Isar verwendet in diesem Zusammenhang Enoxaparin (Clexane®). Der bevorzugte Einsatz von LMWH basiert insbesondere darauf, dass LMWH gegenüber UFH hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ein günstigeres Risikoprofil aufweist (Geerts et al., 1996). Dieses kann größtenteils durch geringere Bindungseigenschaften von LMWH an zirkulierende und zelluläre Proteine erklärt werden (Hirsh et al., 2001). Daraus resultieren eine geringere Hämatombildung, eine bessere Vorhersagbarkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung, eine längere Halbwertszeit und eine bessere Bioverfügbarkeit von LMWH im Vergleich zu UFH (86-99% vs. 25% bezogen auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität), weshalb LMWH insbesondere bei Hochrisikopatienten zu präferieren ist (De et al., 2010, Böhme and Hartke, 2015). Auch das American College of Chest Physicians (ACCP) empfiehlt daher in ihren "Evidence-based Guidelines for clinical practice" den Einsatz von LMWH oder Low-dose UFH bei Hochrisikopatienten (Gould et al., 2012). Gleiches gilt für die S3 Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften (AWMF) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015). Zudem bedarf UFH aufgrund der abweichenden individuellen Reaktionen der Patienten auf das Medikament und der zahlreichen Faktoren, die mit der Pharmakodynamik interferieren (z.B. unspezifische Bindung an Proteine und Zellen) eines kontinuierlichen Monitorings, um einen optimalen antikoagulatorischen Effekt zu gewährleisten (Hirsh et al., 2001). Hierzu eignen sich die aktivierte Koagulationszeit (ACT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die jedoch beide nicht sensitiv bezüglich der Applikation von Enoxaparin reagieren (Linkins et al., 2002). Die klinische Anwendung von LMWH wird daher durch den Wegfall des notwendigen Monitorings und die nur täglich einmalige Applikation aufgrund der längeren Halbwertszeit vereinfacht (Fareed et al., 2003). Essentiell

dabei ist jedoch, das individuelle Blutungsrisiko eines jeden Patienten zu berücksichtigen, welches beispielsweise durch Gerinnungsstörungen wie Hämophilien verändert sein kann. Auch wichtige Faktoren wie die Leber- und Nierenfunktion sind zu bedenken, da LMWH und UFH im Wesentlichen renal eliminiert werden (Böhme and Hartke, 2015). Ab einer GFR von 30-50 ml/min (entspricht einer moderaten renalen Funktionseinschränkung) sind Dosisanpassungen erforderlich. Schwere Nieren- wie auch Leberinsuffizienzen stellen Kontraindikationen sowohl für die Applikation von UFH als auch LMWH dar (Guyatt et al., 2012, Verbeeck and Musuamba, 2009). In diesen speziellen Fällen kann im Zuge des LMWH-Monitorings die Anti-Xa-Gerinnungsaktivität überwacht werden.

Acetylsalicylsäure (ASS) stellt eine weitere Ergänzung zur postoperativen Thromboseprophylaxe dar, welche in den deutschsprachigen europäischen Ländern von 15,8% der Kliniken eingesetzt wird (Mücke et al., 2011). Teilweise werden von verschiedenen Kliniken auch Kombinationstherapien aus Heparin und Aspirin angewendet (Chien et al., 2005, Karimi et al., 2016). Diese sind jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kritisch zu hinterfragen (Böhme and Hartke, 2015).

Die Wirkung von ASS entsteht durch die Acetylierung der thrombozytären Cyclooxygenase (COX-1). Aufgrund der dadurch bedingten irreversiblen Blockade dieses Schlüsselenzyms vermindert sich die COX-1-vermittelte Synthese von Thromboxan A₂, woraus eine reduzierte Vasokonstriktion, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation resultiert. Niedrig dosiert (50-100mg/d) wird die COX-1 so durch ASS selektiv zu etwa 95% gehemmt (Ashjian et al., 2007). Aufgrund seiner Wirkweise wird ASS daher insbesondere zur Prävention arterieller Thrombosen verwendet (Lighthall et al., 2013). Zudem bestehen Belege, dass durch ASS auch die Thrombinbildung und die durch Thrombin katalysierten Reaktionen an der Anastomose beeinträchtigt werden (Undas et al., 2001). Niedrig dosiertes ASS wird dabei von den meisten Chirurgen präferiert, da durch die starke präsystemische Deacetylierung von ASS die posthepatischen Cyclooxygenasen, beispielsweise in den Endothelzellen, nahezu nicht beeinflusst werden und so geringere systemische Nebenwirkungen auftreten (Askari et al., 2006). Aspirin wird dennoch von der ACCP nicht als alleinige Thromboseprophylaxe empfohlen, da sich LMWH oder UFH respektive die Kombination von ASS mit einem dieser Substanzen hinsichtlich der antithrombotischen Wirkung als effektiver herauskristallisiert hat und eine ansteigende Inzidenz von Hämatomen zu beobachten ist (Lee and Mun, 2015, Geerts et al., 2004). Dies könnte unter anderem auch darauf beruhen, dass venöse Thrombosen im Vergleich zu arteriellen Thrombosen deutlich häufiger auftreten und ASS somit eher als Therapieergänzung anzusehen ist (Bui et al., 2007, Pohlenz et al., 2012). Außerdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass sich der Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel im

Vergleich zu ASS in Bezug auf die Inzidenz vaskulärer Ereignisse als besser wirksam erwiesen hat (Böhme and Hartke, 2015).

Dextrane wiederum stellen eine Gruppe von heterogenen Polysacchariden unterschiedlicher Größe (10-150kD) dar, welche als kolloidale Lösungen ihre antithrombotische Funktion im Wesentlichen durch fünf Mechanismen bilden (Conrad and Adams, 2001): Zum einen wird die Plättchenadhäsion durch Veränderung der Elektronegativität an Erythrozyten, Thrombozyten und vaskulärem Endothel vermindert, wodurch Dextrane auch als Thrombozytenaggregationshemmer fungieren (1). Des Weiteren beruht die Wirkung von Dextranen auf einer Strukturmodifikation von Fibrin (2) und einer Plasminogenaktivierung durch die Hemmung von α_2 -Antiplasmin (3). Ferner entsteht durch die Hemmung der Gerinnungsfaktoren VIII und des vWF eine Plättchendysfunktion (4). Zusätzlich dienen Kolloide durch ihre rheologischen Eigenschaften respektive durch ihre osmotische Aktivität als Volumenexpander und führen so zu einer veränderten Blutviskosität (5).

Dextrane (meist Dextran-40) werden überwiegend in Großbritannien von ca. 45% der Mikrochirurgen routinemäßig eingesetzt, wobei etwa 17% eine Kombinationstherapie mit Aspirin oder Heparin favorisieren (Ridha et al., 2006). In deutschsprachigen Ländern hingegen wird vielfach 6%-ige Hydroxyethylstärke angewendet, welche eine alternative kolloidale Lösung darstellt (Schmitz et al., 2011). Die Substanzklasse der kolloidalen Lösungen wird jedoch häufig kritisch hinterfragt und stellte sich in diversen Studien als weniger effektiv bezüglich der Thromboseprophylaxe heraus als vergleichbare Heparin- oder Aspirin-Medikationsregimes (Disa et al., 2003, Ridha et al., 2006, Mätzsch et al., 1990). Zudem wiesen Kolloide ein höheres Risiko für Komplikationen auf (Oertli et al., 1992, Disa et al., 2003, Abraham et al., 2018, Hardin et al., 1992).

1.4.2 Flap-Monitoring

Für das erfolgreiche Überleben mikrochirurgischer Transplantate spielt neben einem optimalen Gerinnungsmanagement das kontinuierliche postoperative Monitoring eine zentrale Rolle. Ziel ist es, Durchblutungsstörungen möglichst frühzeitig zu detektieren, um eine erfolgreiche Revision der Anastomosen zu ermöglichen. Bei rechtzeitiger Intervention lassen sich so erfolgreiche Salvage-Raten von bis zu 70% beobachten (Yuen and Feng, 2000). Als kritischer Zeitrahmen für Perfusionskomplikationen mikrochirurgischer free-flaps werden dabei die ersten drei postoperativen Tage angesehen (Hölzle et al., 2010, Brown et al., 2003).

In der Regel findet dabei meist die konventionelle Methodik der klinisch-visuellen Kontrolle mit Fokus auf Transplantatfarbe, Turgor, Rekapillarierungszeit und Temperatur Anwendung (s. Tabelle 4) (Smit et al., 2010, Wong and Wei, 2010). Diese kann zusätzlich durch apparative Untersuchungsmöglichkeiten ergänzt werden, zumal Farbveränderungen zum Teil zu

fehlerhaften subjektiven Einschätzungen der Lappenvitalität führen können (Zhang et al., 2015).

TABELLE 4: KLINISCHES MONITORING: ANZEICHEN ARTERIELLER UND VENÖSER KOMPLIKATIONEN, NACH CHEN ET AL. (CHEN ET AL., 2007)

	Arterielle Komplikation	Venöse Komplikation
Transplantatfarbe	blass, fleckig, bläulich	zyanotisch, bläulich, dunkel
Rekapillarierungszeit	verlängert (>2 Sekunden)	verkürzt
Turgor	herabgesetzter Hautturgor: schlaffe, faltige Haut	gesteigerter Hautturgor: ödematöse, gespannte Haut
Temperatur	kalt (>2 Grad Differenz verglichen mit Kontrolltemperatur)	kalt (>2 Grad Differenz verglichen mit Kontrolltemperatur)
Doppler-Signal	fehlende pulsierende arterielle Signale	fehlende kontinuierliche venöse Signale

Bei Bedarf einer apparativen Kontrolle hat sich dabei im klinischen Alltag die Laser-Doppler-Flowmetrie etabliert. Diese nicht-invasive Methode erlaubt eine kontinuierliche simultane Kontrolle von Blutfluss und Flussgeschwindigkeit in bis zu 8mm Gewebstiefe (Hölzle et al., 2006). Ähnlich funktionieren sogenannte O2C-Geräte („Oxygen to See“), welche in Kombination mit dem O2C-Spektralphotometer auch die Beurteilung von Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration des Blutes ermöglichen (Hölzle et al., 2006, Hölzle et al., 2010, Rothenberger et al., 2013). Die Prinzipien optischer Spektrometrie werden auch bei der Nah-Infrarotspektrometrie eingesetzt, um ein kontinuierliches Monitoring von Lappengewebsperfusion und -oxygenierung zu realisieren. Basierend auf dem charakteristischen Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin lässt sich die Sauerstoffkonzentration bestimmen (Chao et al., 2013). Dies ermöglicht eine objektive Identifikation von vaskulären Komplikationen im Frühstadium, welche zum Teil eine Intervention schon vor dem Eintreten klinischer Anzeichen zulässt (Smit et al., 2010).

Die Einführung der Videoangiographie mittels Indocyaningrün (ICG) in die Mikrochirurgie ist dagegen noch vergleichsweise neu, gilt jedoch als valides Instrument zur Identifikation von akuten Thromben (Mücke et al., 2018). ICG erlaubt in der Mikrochirurgie die Beurteilung der Durchgängigkeit von kleinkalibrigen Gefäßen (Durchmesser <0,5mm) (Kuroiwa et al., 2001, Holm et al., 2009). Diese unmittelbare Quantifizierung des Blutflusses basiert auf der Technik der Fluoreszenzmessung des zuvor verabreichten Markers Indocyaningrün, welcher sich an Plasmaproteine bindet, intravaskulär verbleibt und die Blut-Hirn-Schranke nicht durchquert (Mielke et al., 2014). Diese Methode weist hohe Spezifität und Sensitivität auf und konnte in der klinischen Anwendung zur Vermeidung von Transplantatversagen beitragen (Mücke et al., 2018, Holm et al., 2010).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiven klinischen Studie wurden Patienten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar, die eine mikrochirurgische Gewebetransplantation nach Tumoresektion erhielten, untersucht. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass trotz der sehr hohen Erfolgsraten mikrochirurgischer Transplantate Blutungen und Thromboembolien gefürchtete Komplikationen nach Anastomosierungen darstellen. Deshalb wurde in vielen Abteilungen das perioperative Antikoagulationsschema hinterfragt und verändert. So auch in der MKG am Klinikum rechts der Isar, die 2016 das Antikoagulationsschema von einer intraoperativen Medikation mit unfraktioniertem Heparin auf eine Medikation mit Enoxaparin (niedermolekulares Heparin) anpasste. Der Einfluss des seit 2016 verwendeten Medikationsschemas wurde jedoch bisher noch nicht statistisch ausgewertet und kann somit nur eingeschränkt beurteilt werden. Aufgrund des Umfangs der erhobenen Daten sollen langfristig Therapieempfehlungen abzuleiten sein und diese dazu verhelfen, trotz der limitierten klinischen Datenlage und einer bis dato fehlenden evidenzbasierten Leitlinie, die unmittelbaren Vorteile einer perioperativen Antikoagulation mit Enoxaparin gegenüber den potenziell auftretenden Nachteilen abzuwägen.

Ziel dieser Dissertation war es somit auf folgende klinische Frage einzugehen: Sind signifikante Unterschiede bezüglich des Transplantat- und Patientenüberlebens mit Fokus auf eine Thrombogenese zwischen einem intraoperativen Antikoagulationsschema mit Heparin und einem Antikoagulationsschema mit Enoxaparin zu beobachten, und wenn ja, welche?

Primär sollten somit die beiden folgenden Leitfragen beantwortet werden:

- Wie verhält sich das neue Schema im Vergleich zum alten Antikoagulationsschema hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität der Patienten in Bezug auf die Inzidenz systemischer Thromboembolien?
- Führt das neue Antikoagulationsregime zu geringerer perioperativer Morbidität hinsichtlich thrombotischer Ereignisse, Komplikationen und Blutungen am Transplantat sowie Transplantatverlusten?

Sekundär sollte mit dem Ziel einer differenzierten Beurteilung untersucht werden, welche perioperativen Einfluss- respektive Risikofaktoren die Inzidenz von Komplikationen für Patient und Transplantat prädiszieren.

2 Material und Methodik

Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (Registrierungsnummer 40/19S) durchgeführt.

2.1 Patientenkollektiv

In der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München – Klinikum rechts der Isar – wurden im Rahmen der retrospektiven monoinstitutionellen Vergleichsstudie im Zeitraum vom 05.12.2013 bis 05.07.2018 (unter Ausschluss der Monate Januar und Februar im Jahr 2016 aufgrund der Umstellungsphase auf das neue Antikoagulationsschema mit perioperativem Clexane®) die Daten von insgesamt 400 konsekutiven Patientinnen und Patienten erhoben und ausgewertet. Unterschieden wurde zwischen zwei Patientenkollektiven mit jeweils 200 Patienten, die sich hinsichtlich der perioperativen Antikoagulation klassifizierten.

Berücksichtigt wurden dabei volljährige und nicht schwangere Patienten mit tumorassoziierten Erkrankungen, welche für eine operative Therapie stationär aufgenommen und zur Operation freigegeben wurden. Die anschließende intraoperative Defektrekonstruktion erfolgte mittels Hebung eines mikrovaskulären Transplantats.

Erneute Operationen aufgrund derselben Erkrankung oder Rezidivoperationen wurden im Rahmen der Studie ausgeschlossen, mikrovaskuläre Rekonstruktionen bei Zweitkarzinomen hingegen in die Studie inkludiert. Des Weiteren wurden Operationen ohne Hebung freier (osteo-) myo-, oder faszio-kutaner Transplantate, bei denen die Defektdeckung beispielsweise durch lokale Lappenplastiken erfolgte, nicht erfasst.

Bei allen Patienten erfolgte eine stationäre Behandlung mit perioperativer Antikoagulation. Anhand des verwendeten Antikoagulationsschemas, welches zu Beginn des Jahres 2016 umgestellt wurde, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 erhielt 5000 I.E. unfraktioniertes Heparin intraoperativ nach der Anastomose und postoperativ 1 mg/kg/KG Enoxaparin (Clexane®) abends bis zur Entlassung. Gruppe 2 wurden 0,5 mg/kg/KG Clexane® morgens und abends ab dem OP-Tag (inkl. OP-Tag) verabreicht. Zum Zwecke der Vereinfachung wird Gruppe 1 im weiteren Verlauf als Heparin-Gruppe und Gruppe 2 als Clexane-Gruppe bezeichnet.

2.2 Methodik

2.2.1 Datenerhebung

Aus den Operationsplänen des entsprechenden inkludierten Zeitraums wurden die Patienten mit tumorösen Raumforderungen, welche durch eine Defektrekonstruktion mittels eines mikrovaskulären Gewebetransplantats versorgt wurden, ermittelt. Die zugehörigen elektronischen und analogen Patientenakten stellten anschließend die Grundlage für die Erfassung der prä-, intra-, und postoperativen Parameter dar. Fehlende Größen wurden zusätzlich, sofern möglich, aus den Datenbanken anderer klinikinterner Fachrichtungen extrahiert. Es erfolgte eine genaue Aufschlüsselung der Daten in einer Excel-Tabelle und anschließend die Auswertung der Ergebnisse mittels Excel oder der Statistiksoftware SPSS. Durch Zusammenstellung aller Quellen konnte in den meisten Fällen der Behandlungsverlauf vom Therapiebeginn bis zur Nachsorge nachvollzogen werden und nachfolgende Patientenparameter im Detail erfasst werden.

2.2.2 Prä-, Intra-, Postoperative Parameter

2.2.2.1 Präoperative Parameter

Präoperative Parameter beinhalteten u.a.:

- erkrankungsspezifische Daten: Diagnose und Entität des Tumors, Lokalisation, Tumorformel und Datum der Erstdiagnose des Primärtumors
- Vorgegangene Therapiemaßnahmen wie Radiatio, Chemotherapie oder eine bereits präoperativ durchgeführte mikrovaskuläre Gewebetransplantation
- Grunderkrankungen, welche mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verknüpft sind: vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonus, vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, vorbestehende pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus (Typ I und II)
- Body-Mass-Index: $BMI = m/l^2$ [kg/m^2] (m =Körpermasse [kg]; l =Körpergröße [m]) mit folgender weiterer Definition:
 - <19 Untergewicht
 - 19-25 Normalgewicht
 - 25-30 Übergewicht (Präadipositas)
 - >30 Adipositas
- Zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung intra- und postoperativer Komplikationen: Nikotin- oder Alkoholabusus
- Befund eines vorangegangenen Myokardinfarkts oder Apoplex
- ASA-Risikoklassifikation des Patienten, welche auf Empfehlungen der **American Society of Anaesthesiologists** basiert

- Vorbestehende Medikation: präoperative Antikoagulation, Antihypertensiva, Antidiabetika, pulmonale Medikation
- Röntgenologische Hinweise auf eine bereits bestehende thromboembolische Problematik

2.2.2.2 Intra- und postoperative Parameter

Zur Erfassung der intraoperativen Parameter wurden unter anderem die OP-Berichte und das perioperative Protokoll miteinbezogen. Eine wichtige Kenngröße war dabei die Art und Herkunft des für die Defektdeckung ausgewählten Gewebetransplantats: Radialis-, ALT-, Fibula-, Beckenkamm-, Perforator-, Skapula- und Latissimus-dorsi-Transplantat sowie sonstige mikrovaskuläre Transplantate. Die Dauer der Operation in Summe sowie die Dauer der Ischämiezeit (Zeit zwischen Absetzen an der Donorsite und vaskulärem Anschluss an der Empfängerregion) des mikrovaskulären Transplantats wurden im Anschluss daran in die Erfassung aufgenommen. Zudem erfolgte eine Analyse der Art und Anzahl arterieller und venöser Anschlussgefäße, die für die Mikroanastomosen des entsprechenden Transplantats ausgewählt wurden.

Postoperativ wurden die Patienten auf der Intensiv-Station (ICU) überwacht. Die Aufenthaltsdauer auf der ICU sowie die gesamte stationäre Aufenthaltsdauer wurden in diesem Zusammenhang in die Auswertung miteinbezogen. Es folgte eine Prüfung, ob sich postoperativ Wundkomplikationen im Sinne von Dehiscenzen, Nekrosen, venösen Stauungen etc., sowie Thrombosen an der Anastomose, Blutungen oder Hämatome gezeigt haben, welche häufig in Revisionsoperationen oder totalen Lappenverlusten resultierten. Zu diesem Zweck wurden chirurgisch interventionsbedürftige Wundheilungsstörungen und Blutungen im Sinne von chirurgischen Blutstillungen, Re-Anastomosen, Hämatomausräumungen etc. explizit erfasst. Aus den Beschlüssen des interdisziplinären Tumorboards ging hervor, ob eine ausschließlich klinische Nachsorge als ausreichend befunden wurde oder ob eine postoperativ adjuvante Radio- oder Radio-Chemotherapie angezeigt war und durchgeführt wurde. Aus den klinischen Nachsorgeprotokollen und radiologischen Untersuchungen konnte zudem eruiert werden, ob ein thromboembolisches Geschehen diagnostiziert wurde. Hierfür wurde detailliert das Auftreten von pulmonalen Ergüssen, Infiltraten, Stauungen und eines Pneumothorax, sowie die Diagnose einer Lungenembolie oder systemischen Thrombose erfasst. Daran schloss sich eine Analyse des Auftretens eines postoperativen Myokardinfarkts oder Apoplexes an. Hinzu kamen postoperative pulmonale Komplikationen (PPC), welche im Verlauf des stationären Aufenthalts auftraten. Diese wurden definiert als respiratorische Dysfunktionen, die den klinischen Aufenthalt des Patienten maßgeblich beeinflussten. Hierunter fielen Pneumonien, Lungenembolien, respiratorische Insuffizienten, Pneumothoraces, Lungenödeme und weitere Dysfunktionen, welche insbesondere in den

Röntgen-Thorax-Befunden vermerkt worden waren. Zur besseren Übersicht stellt die nachfolgende Tabelle 5 die intra- und postoperativen Parameter, welche zu beiden Antikoagulationskohorten erhoben wurden, nochmals dar.

TABELLE 5: INTRA- & POSTOPERATIVE PARAMETER

Intraoperative Parameter	Postoperative Parameter
<ul style="list-style-type: none"> • Art und Herkunft des mikrovaskulären Gewebetranplantats • Gesamtdauer der Operation und Ischämiezeit des Transplantats • Ausgewählte venöse und arterielle Anschlussgefäße 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Aufenthalts auf der ICU • Dauer des gesamten stationären Aufenthalts • Wundkomplikationen und Nekrosen am Transplantat in der Empfängerregion → chirurgisch interventionsbedürftig? • Blutungen und Hämatome am Transplantat in der Empfängerregion → chirurgisch interventionsbedürftig? • Totaler Lappenverlust des mikrovaskulären Transplantats • Revisionsoperationen • Adjuvante Radio- oder Radio-Chemo-Therapie • Klinische und radiologische Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erguss, Infiltrat, Stauung, Pneumothorax ○ Lungenembolie, systemische Thrombose • Postoperativer Myokardinfarkt oder Apoplex • PPC

ICU (Intensive care unit = Intensivstation); PPC (Postoperative pulmonale Komplikationen)

2.2.3 Anonymisierung der Patientendaten

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Dies erfolgte durch Zuordnung einer numerischen ID (Zahl 1-400), welche zur anschließenden Kodierung des jeweiligen Patienten in der Auswertung diente.

2.3 Statistische Methoden

Vor Studienbeginn wurde eine Fallzahlschätzung durchgeführt.

$$n = \frac{K[(R+1)-p_2(R^2+1)]}{p_2(1-R)^2}$$

Mithilfe der oben genannten Formel wurde unter Annahme von $\alpha=0,05$ (α -Fehler), einer Power=0,8 und $K=7,85$ eine Fallzahl von 2x160 Patienten abgeschätzt. Aufgrund fehlender Erfahrungswerte vor Studienbeginn konnte keine eindeutige Aussage, sondern nur eine subjektive Einschätzung bezüglich P_2 (Ereignisrate in der Kontrollgruppe) und R (relatives Risiko (p_1/p_2)) getroffen werden, sodass keine exakte Berechnung möglich war. Aus diesem Grund wurde vor dem Hintergrund klinischer Beobachtungen die Fallzahl auf jeweils 200 ($n=400$) Patienten erweitert.

Die gesammelten Daten der beiden Patientenkollektive wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle dargestellt und numerisch verschlüsselt. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit Excel (Microsoft® Excel für Mac 16.11.1, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) und dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (IBM® SPSS® Statistics for MAC, release 26.0.0.0, SPSS Inc., Chiacago, IL, USA). P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Alle Graphiken wurden mit SPSS oder Excel erstellt und zum Zwecke eines einheitlichen Layouts bearbeitet.

Zunächst erfolgte die deskriptive Statistik mit Angaben von prozentualen Verteilungen, Mittelwerten und Standardabweichungen für die Ausprägungen der einzelnen Variablen sowie der Ergebnisse der thromboembolischen systemischen und transplantatspezifischen Ereignisse.

Für die anschließende induktive statistische Analyse der systemischen thromboembolischen Ereignisse für den Patienten sowie der thromboembolischen Ereignisse am Transplantat wurde der χ^2 -Test, verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Respektive wurde bei Zählhäufigkeiten <5 auf den Fishers Exakter Test zurückgegriffen, da die Teststatistik hierbei keiner näherungsweise χ^2 -Verteilung folgt. Bei den Tests handelt es sich um parameterfreie statistische Tests, die zur Überprüfung dienen, ob sich eine empirisch beobachtete Verteilung einer kategorialen Variable von einer theoretisch bestimmten erwarteten Verteilung unterscheidet.

Des Weiteren diente die univariate logistische Regression respektive der χ^2 -Test/Fishers Exakter Test im Rahmen der explorativen Statistik der Überprüfung der Korrelation zwischen

den erhobenen Risikofaktoren und den Zielvariablen (Transplantatüberleben hinsichtlich Revisionen, Wundkomplikationen/ Nekrosen, Blutungen und totalen Lappenverlusten). Bei der logistischen Regression wird der Einfluss einer oder mehrerer erklärender Variablen auf eine Zielvariable mit binärem Messniveau untersucht.

Abschließend wurden die in der bivariablen Analyse als signifikant erkannten Parameter ($p < 0,05$) in ein multivariablen Modell eingefügt. Die multivariable Analyse erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse. Die Odds-Ratios (OR) als Maß für die Stärke des Zusammenhangs ließen sich anschließend bei Signifikanz $p < 0,05$ aus den Regressionskoeffizienten berechnen. Ebenfalls angegeben wurde das Konfidenzintervall zur besseren Einordnung der Ergebnisse.

Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Demographische Verteilung und Geschlecht

Insgesamt waren im untersuchten Patientenkollektiv ($n=400$) 36,5% der Patienten weiblich (146 Frauen) und 63,5% männlich (254 Männer). Dabei befanden sich in der Heparin-Gruppe 37% Frauen und 63% Männer und in der Clexan-Gruppe 36% Frauen und 64% Männer. Das durchschnittliche Alter der Personen zum Zeitpunkt der Operation lag bei $60,8 \pm 11,1$ Jahren ($M=60,8$; $SD=11,1$) in der Heparin-Gruppe und bei $63,5 \pm 12,5$ ($M=63,5$; $SD=12,5$) in der Clexan-Gruppe. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 89 Jahre alt.

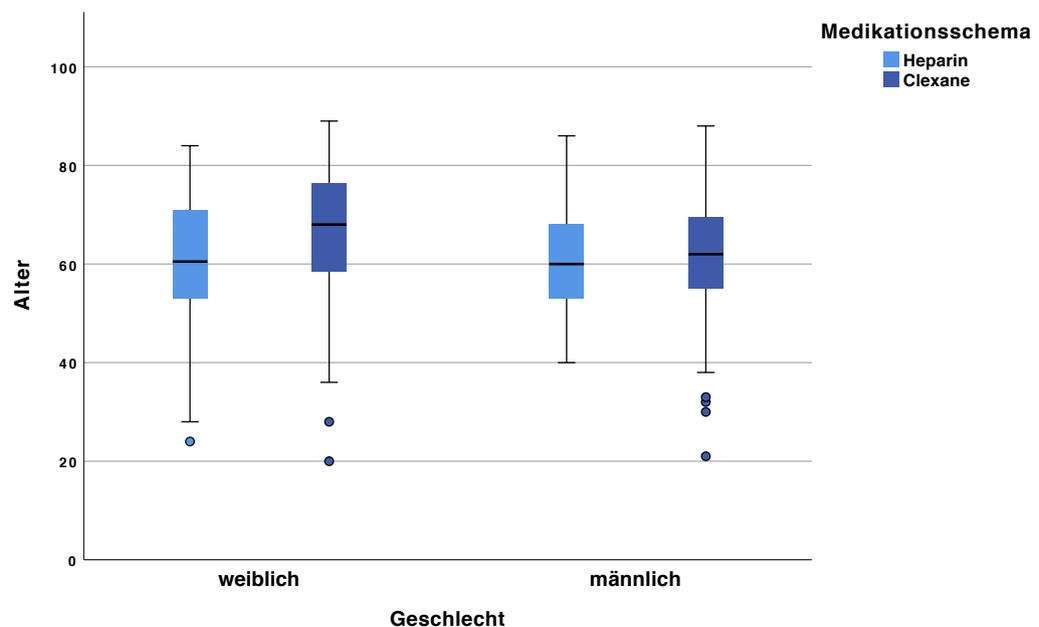
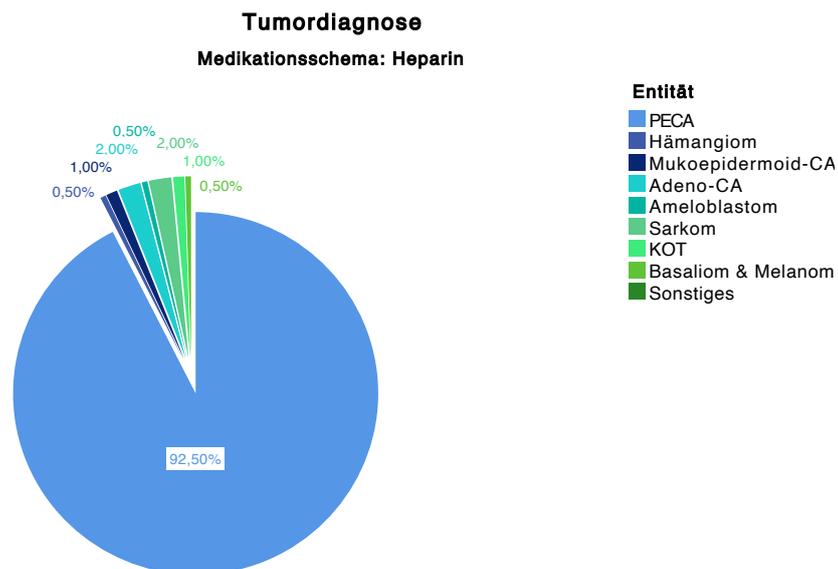


Abb. 4: Alter des Patientenkollektivs nach Medikationsschema und Geschlecht ($n_{wHEPARIN} = 74$, $n_{wCLEXANE}=72$, $n_{mHEPARIN}=126$, $n_{mCLEXANE}=128$)

3.2 Präoperative Parameter

3.2.1 Tumorassoziierte Parameter

Von den jeweils 200 Patienten in beiden Gruppen wurde mehrheitlich die Diagnose Plattenepithelkarzinom (PECA) gestellt. In der Heparingruppe waren dies 92,5% (n=185) der Personen, wobei sich die Gruppe in 66 Frauen und 119 Männer unterteilte. In der Clexanegruppe waren es 90,5% (n=181) der Patienten, davon 67 Frauen und 114 Männer.

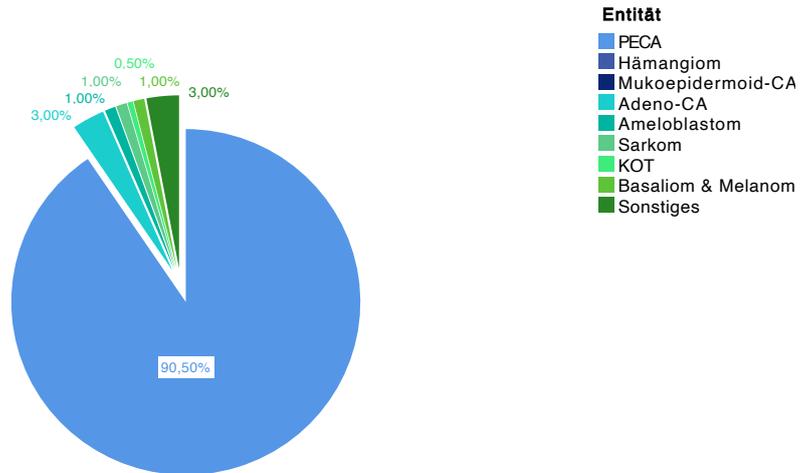


	Anzahl	Prozent
PECA	185	92,5%
Hämangiom	1	0,5%
Mukoepidermoid-CA	2	1,0%
Adeno-CA	4	2,0%
Ameloblastom	1	0,5%
Sarkom	4	2,0%
KOT	2	1,0%
Basaliom & Melanom	1	0,5%
Gesamt	200	100%

Abb. 5: Tumordiagnose der Heparingruppe (n=200). Dargestellt ist die Verteilung der diagnostizierten Tumore im Patientenkollektiv der Heparingruppe. Die Diagnose erfolgte in der Regel perioperativ nach der pathologischen Beurteilung des Resektats. PECA (Plattenepithelkarzinom); CA (Karzinom); KOT (Keratozystischer odontogener Tumor).

Tumordiagnose

Medikationsschema: Clexane



	Anzahl	Prozent
PECA	181	90,5%
Adeno-CA	6	3,0%
Ameloblastom	2	1,0%
Sarkom	2	1,0%
KOT	1	0,5%
Basaliom & Melanom	2	1,0%
Sonstiges*	6	3,0%
Gesamt	200	100%

Abb. 6: Tumordiagnose der Clexanegruppe (n=200). Dargestellt ist die Verteilung der diagnostizierten Tumore im Patientenkollektiv der Clexanegruppe. Die Diagnose erfolgte in der Regel perioperativ nach der pathologischen Beurteilung des Resektats. PECA (Plattenepithelkarzinom); CA (Karzinom); KOT (Keratozystischer odontogener Tumor). *Sonstiges beinhaltet 3 Riesenzellgranulome, 1 odontogenes CA, 1 maligner Nervenscheidentumor, 1 CUP (Cancer of Unknown Primary).

Der Tumor war dabei meist an der Zunge (20,5% bzw. 30%) oder im Mundboden (30,0% bzw. 25,5%) lokalisiert respektive war der Unterkiefer betroffen und zum Teil die Mandibula mit infiltriert (21% bzw. 19%). Die genaue Verteilung ist in der Tabelle 6 ersichtlich.

TABELLE 6: LOKALISATION DES DIAGNOSTIZIERTEN TUMORS IN DER CLEXANEGRUPPE UND HEPARINGRUPPE

Lokalisation des Tumors	Clexanegruppe (n=200)	Heparingruppe (n=200)
Zunge	20,5% (n=41)	30% (n=60)
Mundboden	30% (n=60)	25,5% (n=51)
Unterkiefer mit/ohne Knocheninfiltration	21,0% (n=42)	19% (n=38)
Oberkiefer	7,0% (n=14)	4,5% (n=9)
Wange	9,0% (n=18)	4,5% (n=9)
Gaumen	5,0% (n=10)	7,5% (n=15)
Kieferwinkel	0,5% (n=1)	1,0% (n=2)
Oropharynx	3,0% (n=6)	6% (n=12)
Sonstiges*	4,0% (n=8)	2,0% (n=4)

*Sonstiges beinhaltet alle nicht oralen Lokalisationen der Tumore

Das Tumorstadium wurde anhand der TNM-Klassifikation der UICC beurteilt und in die Stadien 0, I, II, III, Iva, IVb, IVc eingeteilt, s. Abb. 7.

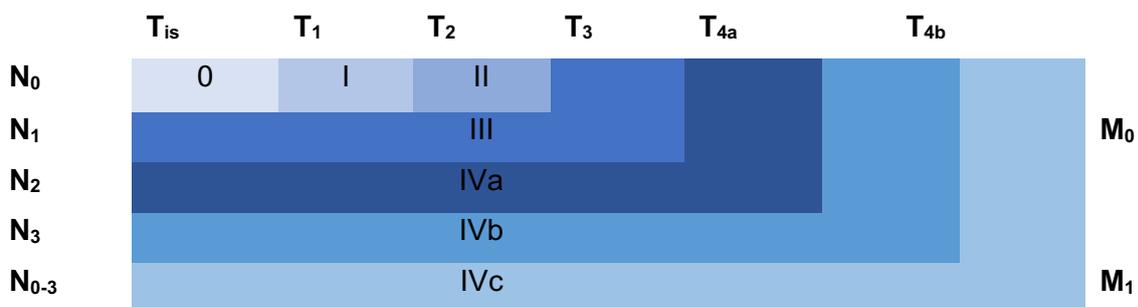


Abb. 7: Stadieneinteilung der Tumore basierend auf der TNM-Klassifikation der UICC. Eigene Darstellung, in Anlehnung an: (Schwenzer, 2010)

Die Verteilung der Tumorstadien bei den untersuchten Patienten wird in der Tabelle 7 übersichtsweise dargestellt. Bei den meisten Patienten der beiden analysierten Kollektive wurde dabei das Tumorstadium IVa diagnostiziert (42,3% in der Clexanegruppe; 41,5% in der Heparingruppe). In der Clexanegruppe war zudem vor allem das Stadium II (21,7%) am häufigsten vertreten, während in der Heparingruppe insbesondere Stadium I (27,2%) bestimmt wurde.

TABELLE 7: TUMORSTADIEN DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN IN DER CLEXANE- UND HEPARINGGRUPPE

Tumorstadium	Clexanegruppe (n=189)	HeparinGruppe (n=195)
0	0% (n=0)	0,5% (n=1)
I	16,4% (n=31)	27,2% (n=53)
II	21,7% (n=41)	15,4% (n=30)
III	11,6% (n=22)	12,3% (n=24)
IVa	42,3% (n=80)	41,5% (n=81)
IVb	7,4% (n=14)	1,5% (n=3)
IVc	0,5% (n=1)	0,5% (n=1)
Sonstiges*	0% (n=0)	1,0% (n=2)

*Sonstiges: 1 Patient mit CUP (Cancer of Unknown Primary), 1 Patient mit T-Stadium Tx

3.2.2 Grunderkrankungen und systemische Risikofaktoren

Die Häufigkeiten und Verteilungen der erhobenen Vorerkrankungen und systemischen Risikofaktoren sind Tabelle 8 zu entnehmen.

TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER VORERKRANKUNGEN UND SYSTEMISCHE RISIKOFAKTOREN IM PATIENTENKOLLEKTIV

Risikofaktor	Clexanegruppe	HeparinGruppe
Nikotinabusus	46,4% (n=84)	55,1% (n=103)
Alkoholabusus	36,5% (n=66)	47,0% (n=87)
Body-Mass-Index	n=194	n=170
<19	7,2% (n=14)	11,8% (n=20)
19-25	53,6% (n=104)	54,1% (n=92)
25-30	22,2% (n=43)	22,9% (n=39)
> 30	17,0% (n=33)	11,2% (n=19)
Mean	25,1 ± 5,4	24,6 ± 4,6
ASA-Risikoklassifikation	n=196	n=193
1	6,6% (n=13)	15,0% (n=29)
2	70,9% (n=139)	65,3% (n=126)
3	21,9% (n=43)	19,2% (n=37)
≥4	0,5% (n=1)	0,5% (n=1)
Vorerkrankungen:		
kardiovaskuläre Erkrankungen	54,9% (n=96)	50,0% (n=81)
zerebrovaskuläre Erkrankungen	9,5% (n=16)	8,3% (n=13)
pulmonale Erkrankungen	25,4% (n=44)	21,8% (n=34)

Diabetes mellitus	13,9% (n=24)	19,0% (n=30)
Präoperativer Myokardinfarkt	3,0% (n=6)	2,0% (n=4)
Präoperativer Apoplex	5,6% (n=11)	3,5% (n=7)
Präoperative Antikoagulation	n=191	n=157
Keine	74,9% (n=143)	78,3% (n=123)
ASS	17,8% (n=34)	12,7% (n=20)
Marcumar	2,1% (n=4)	4,5% (n=7)
NOAK	2,6% (n=5)	1,3% (n=2)
Clexane	0,5% (n=1)	1,3% (n=2)
Clopidogrel	0% (n=0)	0,6% (n=1)
Sonstige	2,1% (n=4)	1,3% (n=2)
Sonstige präoperative Medikation		
Antihypertensiva	47,9% (n=79)	34,1% (n=47)
Antidiabetika	12,6% (n=21)	13,8% (n=19)
Pulmonale Medikation	9,1% (n=15)	2,9% (n=4)
präoperative Therapiemaßnahmen:		
Radiatio	5,5% (n=11)	5,5% (n=11)
Chemotherapie	2,0% (n=4)	3,5% (n=7)

Bei der Analyse, ob sich beide Studiengruppen hinsichtlich der Grunderkrankungen und Risikofaktoren unterscheiden, konnten bei den Variablen „Alkoholabusus“ ($p=0,041$), „präoperative Einnahme von Antihypertensiva“ ($p=0,015$) und „pulmonaler Medikation“ ($p=0,027$) statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Sowohl die präoperative Einnahme von Antihypertensiva als auch von pulmonaler Medikation war in der Clexanegruppe höher, während in der HeparinGruppe ein deutlich gesteigerter Alkoholabusus beobachtet wurde.

3.3 Eingriffsassoziierte Parameter

3.3.1 Mikrovaskuläre Gewebetransplantate

Bei den insgesamt 400 Patienten der beiden untersuchten Patientenkollektive wurden insgesamt 409 freie mikrovaskuläre Gewebetransplantate im Rahmen der initialen Rekonstruktion nach Tumorresektion inseriert. In der Clexanegruppe erhielten die 200 analysierten Patienten insgesamt 207 Transplantate und in der HeparinGruppe wurden die 200 Patienten mit 202 Transplantaten versorgt. 4 Patienten in der Clexanegruppe wurden primär gleichzeitig mit einem Radialis- und einem Fibulatransplantat versorgt und 3 Patienten gleichzeitig mit einem ALT- und einem Fibulatransplantat. In der HeparinGruppe erhielt ein

Patient parallel ein ALT- und ein Fibulatransplantat und 1 Patient simultan ein Skapula- und ein Latissimus-dorsi-Transplantat. Zur Defektdeckung nach Tumorresektion wurde in beiden Gruppen am häufigsten der klassische Lappen der rekonstruktiven Chirurgie, der Radialislappen, verwendet (Clexanegruppe: 61,4%, n=127; HeparinGruppe: 64,5%, n=129), s. Abb. 8. Der anterolaterale Oberschenkel stellte in beiden Gruppen das zweithäufigste Entnahmegebiet dar (Clexanegruppe:13,5%, n=28; HeparinGruppe:16,3%, n=33).

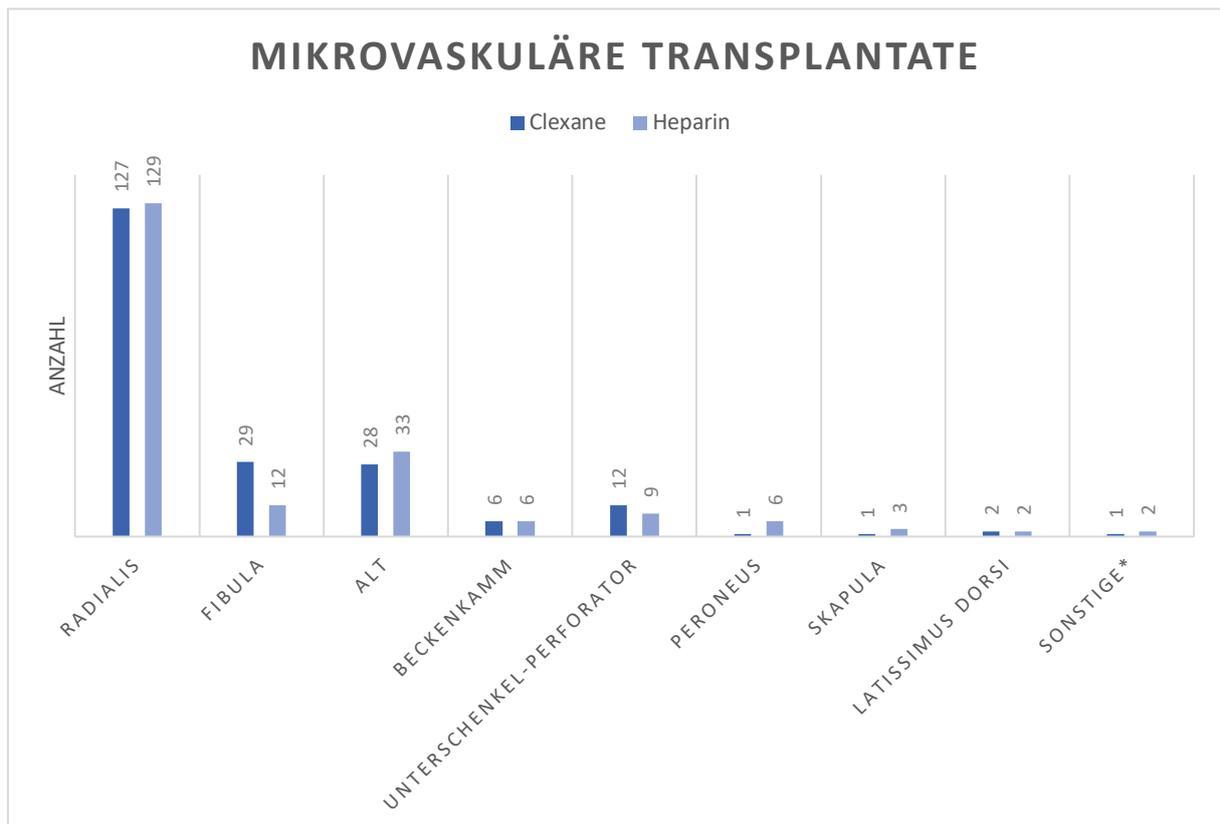


Abb. 8: Mikrovaskuläre Transplantate zur Defektdeckung nach Tumorresektion in der MKG am Klinikum rechts der Isar. Dargestellt ist die Anzahl der verschiedenen Transplantattypen, die im Anschluss an die Tumorresektion in der Empfängerregion inseriert wurden. $n_{\text{Clexane}}=207$; $n_{\text{Heparin}}=202$; *Sonstige enthält in der Clexanegruppe: 1 Tensor-fasciae-latae Transplantat und in der HeparinGruppe: 1 lateraler Oberarmklappen, 1 Ulnariustransplantat.

3.3.2 OP-Dauer und Ischämiezeit

Durchschnittlich lag die operative Dauer des Eingriffs bei $507,17 \pm 121,6$ Minuten in der HeparinGruppe und bei $561,84 \pm 131,6$ Minuten in der Clexanegruppe, wobei sich jedoch sehr starke Schwankungen beobachten ließen, s. Tabelle 9. Die Ischämiezeit des Transplantats, während der der Lappen von der Blutversorgung abgetrennt war, erstreckte sich im Mittel in der HeparinGruppe $94,95 \pm 37,1$ Minuten und in der Clexanegruppe $107,76 \pm 48,7$ Minuten. Auch in diesem Zusammenhang konnten allerdings sehr große Abweichungen zwischen den einzelnen Patienten festgestellt werden.

TABELLE 9: OP-ZEIT UND ISCHÄMIE-ZEIT

	Clexanegruppe	HeparinGruppe
OP-Zeit (Minuten)		
Mean	561,84 (n=200)	507,17 (n=198)
Range	260-1039	194-955
Ischämiezeit (Minuten)		
Mean	107,76 (n=195)	94,95 (n=192)
Range	39-416	38-237

3.3.3 Stationärer Aufenthalt und Intensivzeit

Im Median befanden sich die Patienten in der Clexanegruppe 16,0 Tage in stationärer Behandlung und in der HeparinGruppe 14,0 Tage. Um direkt postoperative Irritationen an den Anastomosen der mikrovaskulären Transplantate zu minimieren, wurde eine relative Immobilisation des Patienten und intensive Überwachung durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Patienten routinemäßig für mindestens die erste postoperative Nacht auf der Intensivstation (ICU) respektive im 24-Stunden-Aufwachraum beobachtet (Median_{Intensiv} = 1,0 Tage). Eine verlängerte Dauer sowohl des stationären Aufenthalts als auch des Aufenthalts in der ICU ging dabei meist mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen einher.

TABELLE 10: STATIONÄRER AUFENTHALT UND INTENSIVZEIT

	Clexanegruppe (n=200)	HeparinGruppe (n=200)
Intensiv (Tage)		
Median	1,0	1,0
Range	1-32	1-18
Stationär (Tage)		
Median	16,0	14,0
Mean	20,13 ± 14,5	17,06 ± 8,7
Range	8-90	7-48

3.4 Klinische Ergebnisse

3.4.1 Thromboembolische Ereignisse

Im Gesamtkollektiv der 400 Patienten traten bei 39 Patienten thromboembolische Ereignisse auf. Dabei wurde zwischen Thrombosen an der Anastomose, zentralen Thrombosen (z.B.: Myokardinfarkt oder Lungenembolie) sowie peripheren Thrombosen (z.B. TVT) differenziert. Insgesamt war in der HeparinGruppe mit 22 von 200 Patienten ein deutlich höherer Anteil thromboembolischer Ereignisse zu verzeichnen als im Patientenkollektiv der ClexanGruppe mit 17 von 200 Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,40$). Die Inzidenz der verschiedenen Formen von Thromboembolien verteilte sich in beiden Patientenkollektiven zudem unterschiedlich. Insbesondere die Rate peripherer Thrombosen zeigte sich in der HeparinGruppe deutlich erhöht (31,8% vs. 11,8%). Auch innerhalb der zentralen Thrombosen lag der Anteil in der HeparinGruppe etwas höher (4,5% vs. 4%), s. Abb. 9. Anzumerken ist, dass sich in der HeparinGruppe ein Patient befand, der sowohl eine zentrale als auch periphere Thrombose erlitt.

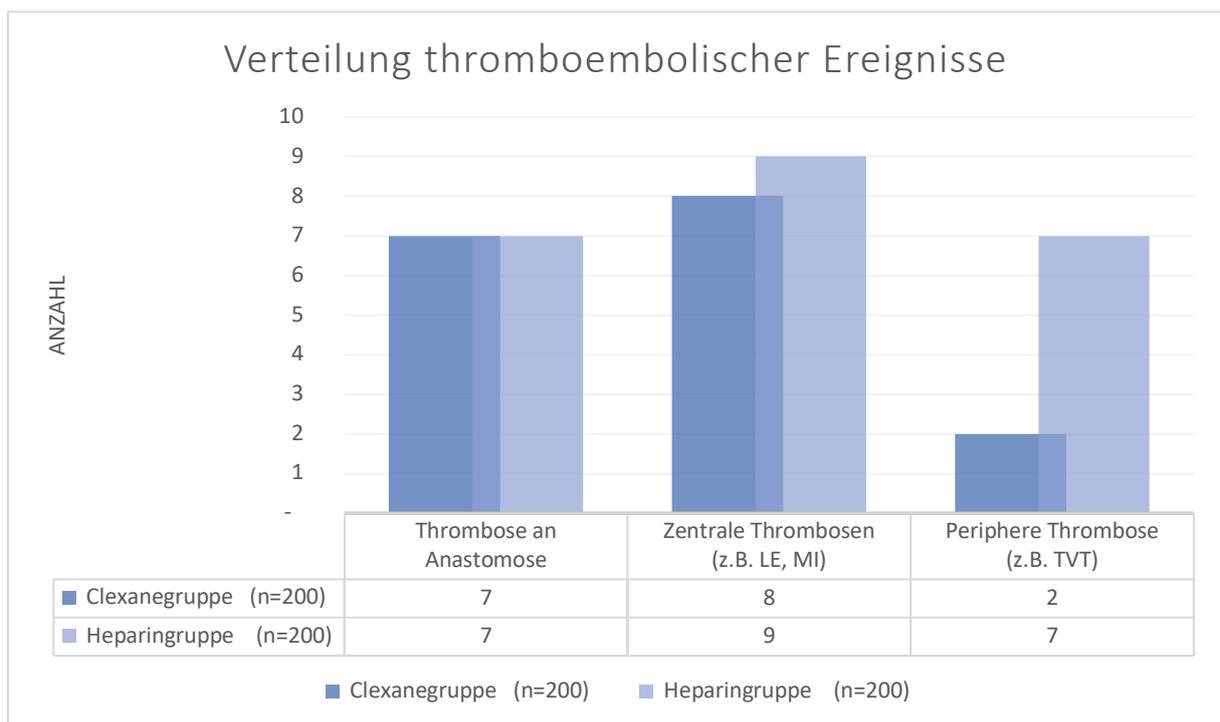


Abb. 9: Verteilung thromboembolischer Ereignisse innerhalb der beiden Patientenkollektive. TVT (tiefe Venenthrombose); LE (Lungenembolie); MI (Myokardinfarkt)

Auch bei der Untergliederung in Thrombosen an der Anastomose und zentralen bzw. peripheren Thrombosen ließ sich keine Signifikanz nachweisen ($p=1,00$; $p=0,80$; $p=0,18$), s. Tabelle 11.

TABELLE 11: RATE THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE NACH MIKROVASKULÄRER GEWEBETRANSPLANTATION

Thromboembolisches Ereignis	Clexanegruppe (n=200)	HeparinGruppe (n=200)	p-Wert
Thromboembolische Ereignisse gesamt	8,5% (n=17)	11% (n=22)	0,399
Thrombose an Anastomose	3,5% (n=7)	3,5% (n=7)	1,000
Zentrale Thrombosen (z.B. LE, MI)	4% (n=8)	4,5% (n=9)	0,804
→ Lungenembolie	3,0% (n=6)	4,0% (n=8)	0,586
Periphere Thrombose (z.B. TVT)	1,0% (n=2)	3,5% (n=7)	0,175

Für die statistische Auswertung dient der Chi²-Test, respektive der Fishers Exakter Test. Die angegebenen p-Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$.

Bei der genaueren Analyse der Studienkollektive war zu beobachten, dass sich Patienten mit thromboembolischen Ereignissen länger in stationärer Behandlung befanden, als Patienten ohne Komplikationen. In der Clexanegruppe zeigte sich im Median eine Aufenthaltsdauer auf Station bei aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen von 23 Tagen im Vergleich zu 15 Tagen bei Patienten ohne Komplikationen. In der HeparinGruppe gestaltete sich die Situation ähnlich: im Median lag die stationäre Aufenthaltsdauer bei Komplikationen bei 21,5 Tagen, während Patienten ohne Komplikationen nur 14 Tage auf Station behandelt wurden. Dies wird auch in Abbildung 10 nochmal verdeutlicht. Mithilfe des Chi²-Test und binärer Verschlüsselung der Variable stationärer Aufenthalt (≤ 15 Tage; > 15 Tage) ließ sich dahingehend auch in beiden Medikationsschemata eine statistische Korrelation zwischen der Länge der stationären Liegedauer und dem Auftreten von Thromboembolien nachweisen ($p_C=0,006$; $p_H=0,001$).

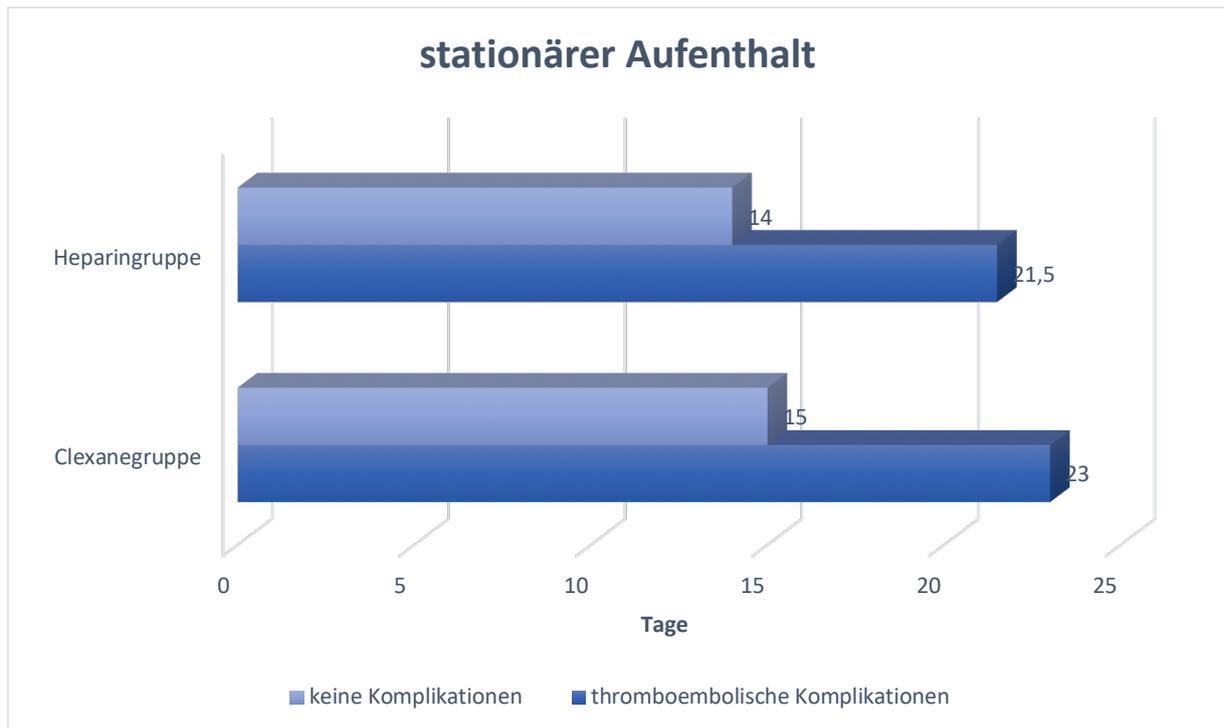


Abb. 10: Stationärer Aufenthalt im Median in Abhängigkeit von der Inzidenz eines thromboembolischen Ereignisses. Dargestellt ist die Dauer des stationären Aufenthalts im Median bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (dunkelblau) und ohne thromboembolische Ereignisse (hellblau). Komplikationen beinhalten alle thromboembolischen Ereignisse insgesamt ($n_{\text{Clexane}}=17$; $n_{\text{Heparin}}=22$).

3.4.2 Korrelation von Risikofaktoren mit der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse

Nachfolgend wurde die Korrelation ausgewählter Risikofaktoren mit der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse analysiert.

Anhand der Kreuztabelle zwischen ASA-Score und aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass ein höherer ASA-Score mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Komplikation einhergeht, s. Tabelle 12. Mithilfe des χ^2 -Tests ließ sich dahingehend mit $p=0,095$ eine limitierte statistische Signifikanz nachweisen. Der ASA-Score wurde in diesem Zusammenhang als dichotome Variable ausgewertet und jeweils ASA-Score 1 und 2, sowie ASA-Score 3 und 4 zusammengefasst.

TABELLE 12: HÄUFIGKEITEN AN KOMPLIKATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ASA-SCORE

ASA-Score	Clexanegruppe (n=196)		HeparinGruppe (n=193)	
	Thromboembolie	Keine Komplikationen	Thromboembolie	Keine Komplikationen
1	1	12	3	26
2	10	129	12	114
3	6	37	6	31
≥ 4	0	1	0	1

Thromboembolien beinhalten die Rate thromboembolischer Ereignisse insgesamt (Thrombosen an der Anastomose, zentrale und periphere Thrombosen).

Anhand einer Kreuztabelle zwischen Tumorstadium und aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen im Verlauf des stationären Aufenthalts ließ sich kein Trend ermitteln. Der Chi²-Test konnte mit $p=0,98$ ($n=384$) keine statistische Signifikanz nachweisen.

Die Kreuztabelle zwischen Vorerkrankungen und aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen zeigte, dass innerhalb der Clexanegruppe eine größere Tendenz zu thromboembolischen Komplikationen bei Vorerkrankungen zu erwarten war als in der HeparinGruppe – mit Ausnahme von präoperativem Apoplex und kardiovaskulären Vorerkrankungen, s. Tabelle 13. Statistische Signifikanz ließ sich jedoch nur innerhalb der Clexanegruppe bei der Untersuchung auf Korrelation zwischen Komplikationen und zerebrovaskulären Vorerkrankungen ermitteln ($p=0,041$). Statistisch limitierte Signifikanz ergab die Relation aus pulmonalen Vorerkrankungen ($p=0,078$) und präoperativem Myokardinfarkt ($p=0,085$) in der Clexanegruppe.

TABELLE 13: KOMPLIKATIONSRATE IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN IN ABHÄNGIGKEIT VON VORERKRANKUNGEN

Vorerkrankungen	Clexanegruppe			HeparinGruppe		
	Thrombose	Keine Thrombose	p-Wert	Thrombose	Keine Thrombose	p-Wert
kardiovaskulär	8,2% (n=8)	91,8% (n=89)	0,116	14,8% (n=12)	85,2%(n=69)	0,222
zerebrovaskulär	18,8% (n=3)	81,3% (n=13)	0,041*	7,7% (n=1)	92,3% (n=12)	1,000
pulmonal	13,6% (n=6)	86,3% (n=38)	0,078	8,8% (n=3)	91,2% (n=31)	0,765
Diabetes	12,5% (n=3)	87,5% (n=21)	0,221	16,7% (n=5)	83,3% (n=25)	0,363
Präoperativer Myokardinfarkt	33,3% (n=2)	66,7% (n=4)	0,085	0% (n=0)	100% (n=4)	1,000
Präoperativer Apoplex	18,2% (n=2)	81,8% (n=9)	0,241	28,6% (n=2)	71,4% (n=5)	0,174

*Thrombosen beinhalten alle thromboembolischen Ereignisse insgesamt (Thrombosen an der Anastomose, zentrale und periphere Thrombosen). Für die statistische Auswertung dient der Chi²-Test respektive der Fishers Exakter Test. Die angegebenen p-Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. *Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$.*

3.4.3 Postoperative pulmonale Komplikationen

Neben thromboembolischen Komplikationen traten insbesondere postoperative pulmonale Komplikationen (PPC) häufiger in Erscheinung. Unter pulmonalen Komplikationen wurden sämtliche Ereignisse zusammengefasst, die die Lungenfunktion des Patienten postoperativ einschränkten. Die wichtigsten Komplikationen dabei sind: Atelektase, Pleuraerguss, Pneumothorax, respiratorische Insuffizienz, Pneumonie, Lungenödem, Atembeschwerden durch Infiltrate und weitere. Die Ergebnisse sind der Abb. 11 zu entnehmen.

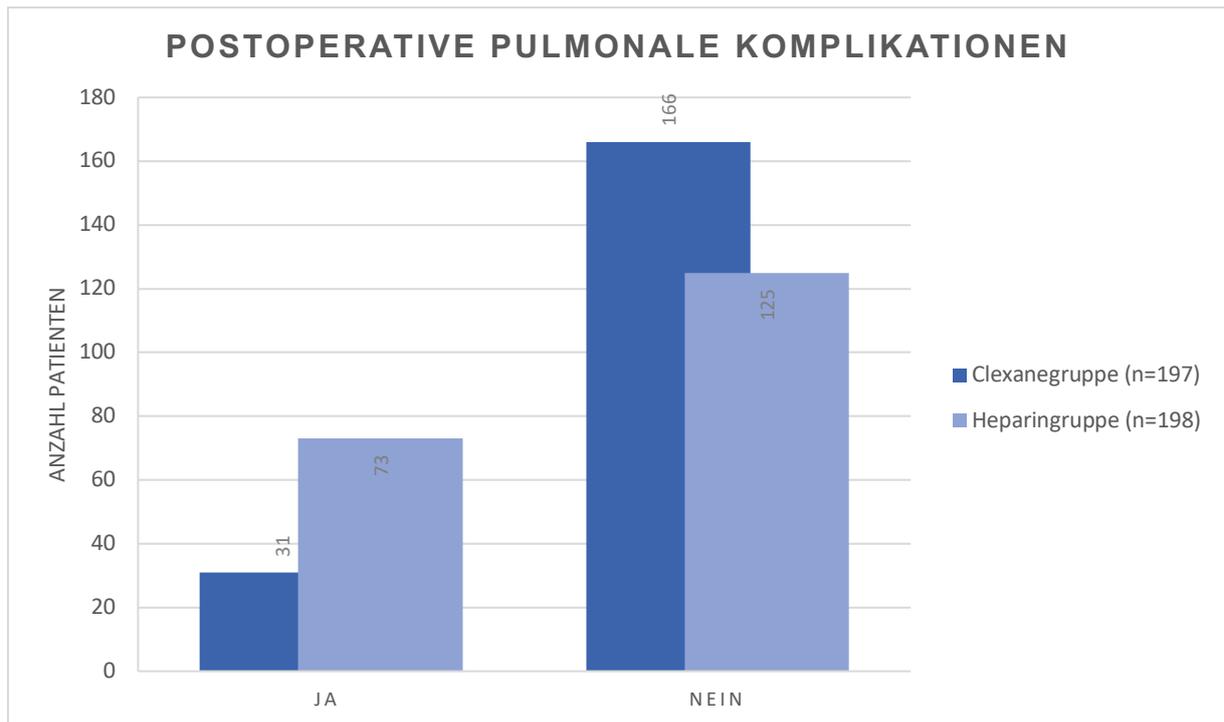


Abb. 11: Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen je Medikationsschema.

Mithilfe des Chi²-Tests konnte eine hoch signifikante Abhängigkeit der PPC von der Art des Antikoagulationsschemas nachgewiesen werden, s. Tabelle 14.

TABELLE 14: PPC IN ABHÄNGIGKEIT VOM MEDIKATIONSSCHEMA

	Clexanegruppe (n=197)	Heparingruppe (n=198)	p-Wert
PPC	15,7% (n=31)	36,9% (n=73)	<0,001*

Für die statistische Auswertung dient der Chi²-Test. Der angegebene p-Werte entspricht dem exakten 2-seitigen Signifikanzniveau. *Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$. PPC (Postoperative Pulmonale Komplikationen).

Mithilfe der logistischen Regression ergab sich des Weiteren, dass die Chance eine PPC unter Antikoagulation mit Heparin zu entwickeln, im Vergleich zur Antikoagulation mit Clexane 3,1-fach erhöht war ($p < 0,001$; OR=3,13; KI₉₅=1,94-5,05).

3.4.4 Transplantatkomplikationen

Bei insgesamt 165 der 400 untersuchten Patienten traten Komplikationen an der Empfängerregion des mikrovaskulären Transplantates auf. Davon waren 74 Patienten in der Clexanegruppe und 91 Patienten in der Heparingruppe betroffen. Unterschieden wurde in diesem Zusammenhang zwischen Wundkomplikationen, Blutungen, Revisionen und totalen Lappenverlusten. Aufgrund der Vielfältigkeit der Wundkomplikationen wurde im zweiten Schritt nochmals zwischen chirurgisch interventionsbedürftigen Wundkomplikationen und

Thrombosen an der Anastomose differenziert. Chirurgisch interventionsbedürftige Wundkomplikationen beinhalten vollständige Wundnekrosen, Wundrandnekrosen, venöse Stauungen, Minderperfusionen innerhalb des Transplantates, abgerissene Gefäße an der Anastomose, Plaques in den mikrovaskulären Gefäßen, ausgedehnte Wunddehiszenzen und ödematöse Schwellungen sowie Serome, die einer erneuten operativen Therapie bedurften. Auch bei den Blutungen wurden diejenigen, die eine chirurgische Intervention erforderten, nochmals herausgearbeitet.

Mit Hilfe des Chi²-Test wurde das Resultat der Transplantate auf statistische Signifikanz bezüglich des antikoagulatorischen Medikationsschemas überprüft, s. Tabelle 15. Sowohl die Anzahl an Revisionen, als auch der Blutungen gestalte sich in beiden untersuchten Patientenkollektiven ähnlich und statistisch nicht signifikant. Wundheilungsstörungen und Nekrosen traten jedoch innerhalb der HeparinGruppe mit 20,0% häufiger auf als in der Clexanegruppe (14,5%), wodurch eine Tendenz vermehrt auftretender Wundkomplikationen in Verbindung mit einer perioperativen Antikoagulation im Heparinschema anzunehmen ist. Zudem war eine statistische Abhängigkeit einer möglichen konservativen Therapie bei auftretenden Wundheilungsstörungen vom Antikoagulationschema ersichtlich (p=0,014). Auch der vollständige Verlust des Transplantats war im Vergleich in der HeparinGruppe vermehrt zu beobachten (Totaler Lappenverlust: 7,0% vs. 5,3%; p=0,40). Bei nahezu allen Ergebnissen konnte jedoch keine statistische Relevanz ermittelt werden, weshalb auf eine weitere multivariable Analyse mittels logistischer Regression verzichtet wurde.

TABELLE 15: RATE DER TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN NACH MIKROVASKULÄRER GEWEBETRANSPLANTATION

Transplantatkomplikation	Clexanegruppe (n=200)	HeparinGruppe (n=200)	p-Wert
Wundkomplikationen & Nekrosen	14,5% (n=29)	20,0% (n=40)	0,145
→ chirurgisch interventionsbedürftig	12,0% (n=24)	12,0% (n=24)	1,000
→ konservativ behandelbar	2,5% (n=5)	8,0% (n=16)	0,014*
→ Thrombosen an der Anastomose	3,5% (n=7)	3,5% (n=7)	1,000
Blutungen	3,5% (n=7)	4,0% (n=8)	0,792
→ chirurgisch interventionsbedürftig	3,0% (n=6)	2,5% (n=5)	0,760
→ konservativ behandelbar	0,5% (n=1)	1,5% (n=3)	0,372
Revisionen	14,0% (n=28)	14,5% (n=29)	0,886
Totaler Lappenverlust	5,0% (n=10)	7,0% (n=14)	0,400

*Für die statistische Auswertung dient der Chi²-Test. Die angegebenen p-Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. *Statistische Signifikanz mit p<0,05.*

3.4.5 Korrelation von Transplantattyp, Tumorstadium und Tumorlokalisation mit der Inzidenz von Transplantatkomplikationen

Anhand einer Kreuztabelle wurde eine Korrelation zwischen Transplantattyp und Transplantaterfolg innerhalb der Patientenkollektive überprüft, s. Tabelle 16. Auffällig dabei war, dass bei ALT-Transplantaten und Fibulatransplantaten in der HeparinGruppe in etwa doppelt so viele Wundkomplikationen auftraten wie in der Clexanegruppe (ALT: 39,4% vs. 14,2%; Fibula: 33,3% vs. 17,2%). Der Chi²-Test zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Transplantattyp und Transplantatüberleben zeigte innerhalb des Heparinkollektivs statistische Signifikanz bezüglich der Revisionen (p=0,048; n=29). Im Clexanekollektiv ließ sich mit p=0,097 (n=29) eine statistisch limitierte Signifikanz hinsichtlich Revisionen in Abhängigkeit vom Transplantattyp darstellen. Dies war jedoch das Resultat einer allgemeinen Abhängigkeitsanalyse. Die anschließende logistische Regression ergab, dass kein Transplantattyp davon explizit betroffen war. Wundkomplikationen, Blutungen und totaler Lappenverlust wiesen weder in der Clexanegruppe noch in der HeparinGruppe einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Art des Transplantats auf.

TABELLE 16: KORRELATION ZWISCHEN TRANSPLANTATTYP UND TRANSPLANTATERFOLG JE MEDIKATIONSSCHEMA

Transplantat	Wundkomplikation & Nekrosen		Blutungen		Revisionen		Totaler Lappenverlust	
	Clexane (n=30)	Heparin (n=40)	Clexane (n=7)	Heparin (n=8)	Clexane (n=29)	Heparin (n=29)	Clexane (n=11)	Heparin (n=14)
Radialis	14,2% (n=18)	15,5% (n=20)	2,4% (n=3)	4,6% (n=6)	13,4% (n=17)	10,1% (n=13)	3,9% (n=5)	5,4% (n=7)
Fibula	17,2% (n=5)	33,3% (n=4)	3,4% (n=1)	18,1% (n=2)	17,2% (n=5)	27,2% (n=3)	13,8% (n=4)	8,3% (n=1)
ALT	14,2% (n=4)	39,4% (n=13)	8,0% (n=2)	0% (n=0)	7,1% (n=2)	30,3% (n=10)	3,6% (n=1)	15,1% (n=5)
Beckenkamm	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
Perforator	16,1% (n=2)	22,2% (n=2)	8,3% (n=1)	0% (n=0)	25,0% (n=3)	11,1% (n=1)	8,3% (n=1)	11,1% (n=1)
Skapula	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
Lattissimus dorsi	50% (n=1)	50% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)	50% (n=1)	50% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Sonstige	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
p-Wert	0,836	0,068	0,846	0,464	0,097	0,048*	0,599	0,740

Für die statistische Auswertung dient der Chi²-Test. Die angegebenen p-Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. *Statistische Signifikanz mit p<0,05. ALT= Anterolateral Tigh Free Flap

Die univariate logistische Regression zur Überprüfung der Korrelation zwischen Tumorstadium nach UICC und der Ausdehnung T der TNM Klassifikation zeigte weder im Gesamtkollektiv, noch in den einzelnen Medikationsschemata eine statistisch signifikante Korrelation mit Revisionen, Wundkomplikationen, Blutungen und Lappenverlusten.

3.4.5.1 Korrelation von Risikofaktoren mit der Inzidenz von Transplantatkomplikationen

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Korrelationstests zwischen dem Transplantatüberleben und ausgewählten Risikofaktoren im Gesamtkollektiv zusammengefasst.

TABELLE 17: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN IM GESAMTKOLLEKTIV MIT DEN JEWEILIGEN P-WERTEN

	Revisionen	Wundkomplikationen	Blutungen	Totaler Lappenverlust
ASA-Status** (n=389)	0,945	0,230	0,328	0,627
BMI (n=364)	0,407	0,561	0,534	0,704
Nikotin (n=368)	0,284	0,070	0,824	0,718
Alkohol (n=366)	0,082	0,065	0,558	0,578
Präoperative Antikoagulation (n=357)	0,568	0,463	0,518	0,363
Präoperative Chemotherapie (n=400)	0,662	0,027*	0,348	0,499
Präoperative Radiatio (n=400)	1,000	0,559	0,580	1,000
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (n=337)	0,594	0,190	0,109	0,490
Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (n=325)	0,412	0,064	0,050	0,234
Pulmonale Vorerkrankungen (n=329)	0,552	0,989	0,447	0,264

Diabetes mellitus (n=331)	0,570	0,744	1,000	1,000
Präoperativer Myokardinfarkt (n=400)	0,369	0,222	1,000	1,000
Präoperativer Apoplex (n=400)	0,031*	0,019*	0,509	0,018*
OP-Dauer (n=398)	0,379	0,152	0,174	0,449
Ischämie-Dauer (n=387)	0,846	0,561	0,899	0,678

*Verglichen werden die Korrelationen zwischen dem Transplantatüberleben (Revisionen, Wundheilungsstörungen, Blutungen und totaler Lappenverlust) und mehreren Risikofaktoren. Für die statistische Auswertung dient die logistische Regression, der Fishers Exakter Test und der Chi²-Test. *Statistische Signifikanz mit p<0,05. **ASA-Status wurde als dichotome Variable ausgewertet.*

Bei der statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen mehreren Risikofaktoren (ASA-Status, BMI, Nikotin- und Alkoholabusus, präoperative Antikoagulation, Chemotherapie und Radiatio, präoperative Vorerkrankungen, präoperativer Myokardinfarkt und Insult, OP- und Ischämiezeit) und dem Transplantatüberleben in Tabelle 17 zeigte im Gesamtkollektiv die Korrelation zwischen einer präoperativen Chemotherapie und der Inzidenz von Wundheilungsstörungen ein signifikantes Ergebnis (p=0,027), sowie die Relation zwischen präoperativem Apoplex und Revisionen, Wundheilungsstörungen und totalem Lappenverlust (p=0,031; p=0,019; p=0,018). Statistisch limitierte Signifikanz zeigte sich im Zusammenhang von zerebrovaskulären Vorerkrankungen und Blutungen (p=0,050) und zerebrovaskulären Vorerkrankungen und Wundkomplikationen (p=0,064).

Anschließend wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse mit den signifikanten Risikofaktoren (p<0,05) des Gesamtkollektivs (n=400) zur genaueren Interpretation der Korrelation zwischen Wundkomplikationen und Transplantatoutcome durchgeführt. Die Ergebnisse sind der nachfolgenden Tabelle 18 zu entnehmen.

TABELLE 18: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR WUNDKOMPLIKATIONEN IM GESAMTKOLLEKTIV

	p-Wert	Exp (B)	95% KI
Präoperative Chemotherapie	0,041	3,66	1,05-12,71
Präoperativer Apoplex	0,037	2,92	1,07-8,01

Statistische Signifikanz mit p<0,05; Exp (B)=OR (Odds Ratio); KI=Konfidenzintervall; n=400

Die logistische Regressionsanalyse in Tabelle 18 ergab, dass die einzelnen Koeffizienten der Variablen im multivariaten Modell signifikant sind. Zudem waren folgende Zusammenhänge zu beobachten: Die Chance nach präoperativer Chemotherapie eine Wundkomplikation zu entwickeln, ist gegenüber einem Patienten ohne präoperative Chemotherapie 3,7-fach erhöht. Die Chance in der Zeit nach einem Insult eine Wundkomplikation zu entwickeln zeigte sich im Vergleich zu einem Patienten ohne präoperativen Insult um das 2,9-fache erhöht.

Die logistische Regression bezüglich der Korrelation zwischen einem präoperativen Apoplex und Revisionen ergab, dass die Chance für eine Revision des mikrovaskulären Transplantats bei präoperativem Insult um das 3,2-fache erhöht ist. Die Chance für einen totalen Transplantatverlust war in diesem Zusammenhang sogar um das 5,1-fache erhöht, s. Tabelle 19.

TABELLE 19: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR REVISIONEN UND TOTALEM LAPPENVERLUST IM GESAMTKOLLEKTIV

	p-Wert	Exp (B)	95% KI
Präoperativer	0,025	3,22	1,16-8,95
Apoplex_{Revision}			
Präoperativer	0,080	5,13	1,55-17,01
Apoplex_{Totaler Lappenverlust}			

Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$; Exp (B)=OR (Odds Ratio); KI=Konfidenzintervall; n=400

Bei der Auswertung mittels des Chi²-Test, respektive des Fishers Exakter Test und der logistischen Regression innerhalb der Patientenkollektive (jeweils n=200) waren folgende Zusammenhänge zu beobachten: Im Heparinkollektiv war der Zusammenhang zwischen der Dauer der Operation und der Inzidenz von Wundheilungsstörungen signifikant ($p=0,027$) sowie der Zusammenhang von zerebrovaskulären Vorerkrankungen und Blutungen ($p=0,004$), s. Tabelle 22 im Anhang. Im Clexanekollektiv zeigte sich eine Signifikanz hinsichtlich der Inzidenz von Revisionen bei Nikotinabusus ($p=0,020$) und hinsichtlich von Wundkomplikationen bei kardiovaskulären Vorerkrankungen, s. Tabelle 23 im Anhang. Zwischen den anderen Parametern konnte keine statistisch signifikante Relation ermittelt werden.

Die anschließende logistische Regressionsanalyse der zuvor als signifikant eingestuft Parameter ($p < 0,05$) ergab folgende Werte, s. Tabelle 20.

TABELLE 20: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE BEZÜGLICH RISIKOFAKTOREN FÜR TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN INNERHALB DER PATIENTENKOLLEKTIVE

	p-Wert	Exp (B)	95% KI
1. Wundkomplikation			
OP-Dauer _{Heparin}	0,027	1,00	1,00-1,01
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen _{Clexane}	0,038	0,356	0,134-0,947
2. Revisionen			
Nikotinabusus _{Clexane}	0,024	2,82	1,15-6,93
3. Blutungen			
Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen _{Heparin}	0,002	21,15	3,16-141,50

Dargestellt ist die Analyse mittels logistischer Regression bezüglich des Zusammenhangs von OP-Dauer im Heparinkollektiv und Wundkomplikation, sowie kardiovaskulären Vorerkrankungen und Wundkomplikationen im Clexanekollektiv; der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus im Clexanekollektiv und Revisionen; der Zusammenhang zwischen zerebrovaskulären Vorerkrankungen im Heparinkollektiv und Blutungen. Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$; Exp (B)=OR (Odds Ratio); KI=Konfidenzintervall; $n=200$

3.4.6 Korrelation von präoperativer Medikation und Blutungen am Transplantat

Die Kreuztabelle zwischen präoperativer Antikoagulation (binär codiert) und Blutungen am Transplantat ließ keinen Rückschluss auf einen Trend zu. Der Fishers Exakter Test zeigte sich mit $p=0,69$ in der Heparin-Gruppe ($n=166$) und $p=0,10$ in der Clexan-Gruppe ($n=191$) statistisch nicht signifikant, s. Tabelle 20. Auch bei der Testung einzelner Medikationen (ASS, Marcumar, NOAK) konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Die Kreuztabellen zwischen Blutungen am Transplantat und weiteren präoperativen Medikationen und die anschließende Korrelationsanalyse auf statistische Signifikanz mittels des Fishers Exakter Test konnte keine Zusammenhänge aufzeigen, s. Tabelle 21.

TABELLE 21: KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN DER INZIDENZ VON BLUTUNGEN AM TRANSPLANTAT UND PRÄOPERATIVER MEDIKATION IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN

	Clexan-Gruppe	Heparin-Gruppe
Medikament präoperativ		
Antikoagulation	0,102 ($n=191$)	0,686 ($n=166$)
Antihypertensiva	0,671 ($n=165$)	0,114 ($n=138$)
Antidiabetika	0,494 ($n=167$)	0,451 ($n=138$)
Pulmonale Medikation	0,383 ($n=165$)	1,000 ($n=138$)

Für die statistische Auswertung dient der Fishers Exakter Test. Die angegebenen p-Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. Statistische Signifikanz mit $p<0,05$.

4 Diskussion

Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die nach Tumorresektion durch Defektrekonstruktionen mittels mikrovaskulärer Gewebetransplantate versorgt werden, sehen sich mit einem erhöhten Risiko postoperativer thromboembolischer Komplikationen konfrontiert. Zum einen erhöht ein aktiver maligner Tumor die Wahrscheinlichkeit für Thromboembolien im Allgemeinen und an den mikrovaskulär anastomosierten Gefäßen im Speziellen um ein Vielfaches. In diesem Zusammenhang wird von einem bis zu 7-fach erhöhten Risiko ausgegangen (Behranwala and Williamson, 2009, Heit et al., 2000, Haen et al., 2019). Zum anderen weist das betroffene Patientenklientel meist multiple Risikofaktoren (z.B. kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Nikotin- und Alkoholabusus, hohes Alter etc.) auf, die sich negativ auf das Gesamtergebnis auswirken können (Geerts et al., 2004). Aus diesem Grund sollte im Zusammenhang mit ausgedehnten und onkologischen Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich eine perioperative pharmakologische Thromboseprophylaxe mittels Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden (Encke et al., 2016, Key et al., 2020). Bei der Wahl der Chemoprophylaxe stehen verschiedene Agenzien zur Verfügung, wobei die aktuelle S3-Leitlinie vom 15.10.2015 empfiehlt, „unter Abwägung von Effektivität, Blutungs- und HIT-II-Risiko [...] NMH gegenüber UFH“ zu bevorzugen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015).

Im Hinblick darauf wurde in der MKG am Klinikum rechts der Isar das perioperative Antikoagulationsschema im Rahmen mikrovaskulärer Rekonstruktionen überarbeitet und im Jahr 2016 intraoperativ von unfraktioniertem Heparin zu Enoxaparin (niedermolekulares Heparin) umgestellt. Mit der vorliegenden Studie konnte in diesem Zusammenhang erstmals Bilanz bezüglich dieser Anpassung gezogen werden. Ziel war es, die Modifikation der perioperativen Antikoagulation kritisch zu evaluieren und die Umstellung hinsichtlich der Auswirkungen auf die postoperative Morbidität und Mortalität der Patienten und Transplantate zu untersuchen.

4.1 Diskussion der Patientenauswahl

Für die vorliegende Studie wurden im klinisch retrospektiven Design die Daten von insgesamt 400 Patienten, jeweils 200 Patienten je Medikationsschema, die im Rahmen großer Tumoroperationen mit anschließender Defektdeckung mittels mikrovaskulärer Transplantate stationär behandelt wurden, konsekutiv erfasst und verglichen.

Durch Einschluss aller konsekutiven Patienten im Zeitraum von 2013 bis 2018, die tumorassoziiert mit mikrovaskulären Transplantaten behandelt wurden, wurde eine weitere vorherige Selektion vermieden. Die Patientengruppe gestaltete sich dabei hinsichtlich des tumorösen Geschehens nicht ausnahmslos homogen, da im Vorfeld keine Unterscheidung

zwischen benignen und malignen Entitäten gemacht wurde. Der Großteil der Patienten dieser Studie (62,6%) wurde mit einem mikrovaskulär anastomosierten Radialstransplantat versorgt. Dieses stellt auch im europäischen Vergleich den meist verwendeten mikrovaskulären Lappen dar (Mücke et al., 2011, Kansy et al., 2014). Die Diagnose Plattenepithelkarzinom wurde in diesem Zusammenhang mit 91,5% am häufigsten gestellt. Dies entspricht ebenfalls dem Resultat analog angelegter Studien (Goh et al., 2018, Gerressen et al., 2013, Damian et al., 2016).

Die Verteilung von 63,5% männlichen und 36,5% weiblichen Patienten war auch in aktuellen anderen Studien ähnlich zu erkennen (Blackburn et al., 2012, Pohlenz et al., 2012, Ali et al., 2015). Das Alter des Patientenkollektivs lag dabei bei Blackburn et al. in einer Vergleichsstudie zur Evaluation von Blutungskomplikationen nach perioperativer Antikoagulation mit hoch- und niedrig-dosiertem LMWH zwischen 60 und 63 Jahren und entspricht somit den Beobachtungen der vorliegenden Studie (Blackburn et al., 2012). Aufgrund der ähnlich verteilten prozentualen Anteile der Geschlechter und des Alters in beiden untersuchten Patientenkollektiven am Rdl wurde auf eine gesonderte Analyse in der Auswertung verzichtet.

Durch die Selektion der Patienten mit der zugrundeliegenden Erkrankung Kopf-Hals-Tumor wurde eine gemeinsame Ausgangssituation der Studienpopulation gewährleistet. Dabei sei jedoch nochmals angemerkt, dass es sich zwar primär um maligne Tumore handelte, die Arbeit sich jedoch bei der konsekutiven Datenerhebung nicht auf eine Unterteilung zwischen benignen und malignen Tumoren fokussierte. Demzufolge könnten möglicherweise einige Parameter, wie beispielsweise die Gerinnung, beeinflusst worden sein. Auch Grunderkrankungen sowie systemische und lokale Risikofaktoren, welche im Rahmen der Datenakquise erhoben wurden, führten zu keiner weiteren Unterteilung in Subgruppen. Womöglich besteht infolgedessen eine verminderte Aussagekraft durch dahingehend nicht berücksichtigte Vorerkrankungen. Eine weitere Unterteilung wurde jedoch nicht für sinnvoll erachtet, da die Fallzahl ansonsten als zu gering einzustufen wäre, um belastbare Rückschlüsse zu ziehen.

Zukünftige Studien könnten deshalb dahingehend modifiziert werden, sich nur auf maligne Tumore und zusätzlich auf bestimmte einzelne Risikofaktoren zu fokussieren, um dadurch die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven zu minimieren. Respektive könnte man analog dazu eine prospektive Studie modellieren, die sich rein mit benignen Tumoren und der anschließenden Versorgung mittels mikrovaskulärer Transplantate befasst. Die vorliegende Arbeit schafft in diesem Zusammenhang eine Übersicht über mögliche Einflussfaktoren, die sich für eine differenzierte Betrachtung eignen würden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientenbezogene klinische Ergebnisse

4.2.1.1 Thromboembolien und mögliche Risikofaktoren

Thromboembolien stellen eine ernstzunehmende und potentiell letale postoperative Komplikation in der Tumorchirurgie dar. Dies liegt zum einen darin begründet, dass generell ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien nach großen und komplexen Operationen zu beobachten ist (Geerts et al., 2001). Zum anderen induziert ein aktiver Tumor die Aktivierung der Gerinnungskaskade infolge des proinflammatorischen Status und erhöht somit signifikant die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Tumor (Behranwala and Williamson, 2009). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse soll das Risiko für Thromboembolien nach Tumorresektionen und Rekonstruktionen mittels mikrovaskulärer Transplantate in der vorliegenden Studie näher betrachtet werden.

Generell wird die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse in der Kopf-Hals-Chirurgie im Vergleich zu anderen Disziplinen als eher gering erachtet (Forouzanfar et al., 2010, Wang et al., 2017, Skorpil et al., 2012). In der vorliegenden Studie ist insgesamt eine Thromboembolie-Inzidenz von 8,5% in der Clexanegruppe und von 11% in der HeparinGruppe zu beobachten. In diesen Ergebnissen sind jedoch jeweils 3,5% Thrombosen an der Anastomose inkludiert. Betrachtet man lediglich die systemischen Thrombosen, wie meist in der Literatur, handelte es sich dabei in der Clexanegruppe um 4% zentrale Thrombosen (davon 3% Lungenembolien und 1% verursacht durch einen Myokardinfarkt) und um 1% periphere Thrombosen, beispielsweise in Form von tiefen Venenthrombosen. In der HeparinGruppe lag der Anteil zentraler Thrombosen bei 4,5% (4% Lungenembolien und 0,5% verursacht durch einen Myokardinfarkt) und der Anteil peripherer Thrombosen bei 3,5%.

Hinsichtlich des erhöhten Risikos aufgrund einer Tumorerkrankung eine Thrombose zu entwickeln, konnten Chen et al. in ihrer Studie mit 6759 Tumorpatienten, welche 1591 Kopf-Hals-Tumor-Patienten inkludierte, eine vierfach erhöhte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nach tumorassoziierter Rekonstruktion in der Kopf-Hals-Chirurgie im Vergleich zur Rekonstruktion in anderen Chirurgischen Disziplinen nachweisen (Chen et al., 2008). Die Rekonstruktion mittels freier mikrovaskulär anastomosierter Transplantate, wie in der vorliegenden Studie, scheint zudem einen zusätzlichen negativen Prädiktor für den Behandlungserfolg hinsichtlich Thromboembolien onkologischer MKG-Patienten darzustellen. Dies wurde in der bereits angeführten Studie von Chen et al. ebenfalls bekräftigt, die bei genauerer Analyse der Patienten eine deutlich erhöhte Inzidenz von Thromboembolien bei freiem Gewebetransfer diagnostizierten (Chen et al., 2008). Auch die Studie von Lidders et al., die bei ihrer Evaluation von 233 Tumorpatienten zwischen Patienten mit und ohne Rekonstruktion mittels freier mikrovaskulärer Transplante differenzierten, bestätigte dieses Ergebnis (Lidders et al., 2015). Darüber hinaus war in der Studie von Wang et al. bei der

Untersuchung von 9724 Tumorpatienten in der Ergebnisanalyse auffällig, dass sich unter den Patienten, die postoperative Thromboembolien entwickelten, 71,4% mit freien mikrovaskulären Transplantaten befanden (Wang et al., 2017). Die Studie von Ong et al. konnte ebenfalls die Versorgung mit freien mikrovaskulären Transplantaten als signifikanten Risikofaktor identifizieren (Ong et al., 2017). Angesichts dieser Veröffentlichungen wird deutlich, dass die Faktoren operativer Eingriff, onkologische Diagnose und Rekonstruktion mittels mikrovaskulär anastomosierter Transplantate, die alle gleichzeitig in der Patientengruppe der vorliegenden Arbeit auftreten, das Risiko für die Inzidenz von Thromboembolien kumulieren.

Andere Studien zeigen in Summe höhere Raten thromboembolischer Ereignisse als die vorliegende Arbeit. Bei Clayburgh et al., die eine prospektiv angelegte Studie mit 100 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erarbeiteten, von denen 80% durch mikrovaskuläre Transplantate versorgt wurden, konnte eine Rate von 13% thromboembolischer Ereignisse verzeichnet werden. Dabei wurden ebenfalls nur systemische Thrombosen erfasst, welche im Detail oberflächliche venöse Thrombosen, tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien beinhalteten. Dieses Ergebnis ist jedoch differenziert zu betrachten, da es, anders als meist im klinischen Alltag, das Resultat einer systematischen klinischen Kontrolle und Evaluation jedes eingeschlossenen Patienten mit Duplex-Sonographie darstellt. Daher ergibt sich bei genauerer Betrachtung eine Rate von 8% an Thromboembolien, die sich letztendlich als klinisch symptomatisch herausstellten (Clayburgh et al., 2013). Hier muss ergänzt werden, dass in der vorliegenden Arbeit nur klinisch auffällige Fälle dokumentiert wurden, die ausschließlich bei Erforderlichkeit infolge klinischer Symptomatik mittels ergänzender Dopplersonographie untersucht wurden. Kakei et al. beobachteten in ihrer Analyse von 133 onkologischen MKG-Patienten eine Inzidenz von 26,3% thromboembolischer Ereignisse, wovon 2,3% der Patienten sowohl eine Tiefe Venenthrombose (TVT) als auch eine Lungenembolie (LE) erlitten und 24% singularär eine TVT. Analog zur Studie von Clayburgh et al. wurden die Patienten postoperativ ebenfalls routinemäßig sowohl klinisch als auch mittels Duplex-Sonographie untersucht (Kakei et al., 2016). Andere Studien berichteten hingegen von deutlich geringeren Raten (0-6%) postoperativer Thromboembolien nach onkologischen Operationen im Kopf-Hals-Bereich (Pohlenz et al., 2012, Moreano et al., 1998, Thai et al., 2013, Wang et al., 2017). Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Frage nahe, ob sich die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse in der Kopf-Hals-Chirurgie bei systematischer Duplex-Sonographie eines jeden operierten Patienten nicht deutlich höher gestaltet, als bisher angenommen, da in der Regel - wie auch in der vorliegenden Arbeit - nur klinisch symptomatische Thromboembolien in den meisten bisherigen Studien erfasst wurden.

Bezüglich des Antikoagulationsschemas zeigte sich zwischen beiden Patientenkollektiven dieser Studie eine Diskrepanz: auch wenn mit $p=0,40$ kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen war, lag dennoch ein klinischer Unterschied von 2,5% (8,5% vs. 11%) in der Gesamtrate der Thromboembolien vor. Dies manifestierte sich insbesondere in der Rate peripherer Thrombosen, die in der Heparin-Gruppe mit 3,5% deutlich höher war als in der Clexan-Gruppe. Die aktuelle Medikation mit niedermolekularem Heparin scheint sich somit hinsichtlich der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse der Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin etwas überlegen zu zeigen. Resultierend daraus lässt sich ein klinischer Trend ableiten.

Bis dato besteht jedoch noch kein Konsens bezüglich eines allgemeingültigen Gerinnungsmanagements in der Mikrochirurgie. So existiert eine große Varianz hinsichtlich Medikation, Applikationszeitpunkt, Applikationsdauer und Dosierung. Anlehnend an die S3-Leitlinie zur allgemeinen Prophylaxe der Venösen Thromboembolie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sprechen sich jedoch viele Chirurgen für die Verwendung von Heparinen aus (Schmitz et al., 2011, Mücke et al., 2011). Dabei geht aus der aktuellen Literatur zu Thromboembolien bei Tumorpatienten und kritisch kranken Patienten hervor, dass LMWH als mindestens genauso effektiv und sicher zur perioperativen Chemoprophylaxe einzuordnen ist wie UFH (Matar et al., 2018, De et al., 2010). LMWH weist gegenüber UFH jedoch mehrere Vorteile auf und stellt somit momentan die vielfach empfohlene Thromboseprophylaxe in der Onkologie und Kopf-Hals-Chirurgie dar (Key et al., 2020, Encke et al., 2016, Haen et al., 2019). Die einfachere Handhabung und täglich nur einmalig notwendige Applikation aufgrund der längeren Halbwertszeit, das bessere pharmakologische Profil und die geringeren Komplikationsrisiken hinsichtlich postoperativer Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT) sind dabei ebenfalls von klinischer Bedeutung (ENOXACAN, 1997, Mandala et al., 2011).

Ein direkter Vergleich dieser Studie mit anderen aktuellen Studien, in denen beide Antikoagulationsschemata (UFH und LMWH) verwendet wurden, ist jedoch aufgrund der limitierten Literatur bei Kopf-Hals-Tumorpatienten mit mikrovaskulären Rekonstruktionen nicht möglich. Gerressen et al. stellten in ihrer Studie mit 373 Patienten und 406 mikrovaskulären Transplantaten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden verwendeten Antikoagulationsschemata (Heparin und LMWH) heraus und verzichteten deshalb auf eine gesonderte Analyse beider Schemata nach der Umstellung 2008. Aus der Studie lässt sich somit ableiten, dass LMWH äquivalent zu UFH anzuwenden ist (Gerressen et al., 2013). Auch in der Studie von Bahl et al. wurde zur Prophylaxe von Thromboembolien unfraktioniertes Heparin (UFH), LMWH, Fondaparinux oder keine Prophylaxe verwendet, wobei auch hier von einer gesonderten Analyse zwischen Heparin und LMWH abgesehen wurde, da 97% der Patienten UFH erhielten. Interessanterweise wurde in der Studie jedoch ein

signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der Thromboembolien bei Patienten mit freien Lappentransplantaten im Vergleich von Chemoprophylaxe und keiner Chemoprophylaxe herausgestellt (2,1% vs. 7,7%) (Bahl et al., 2014). Die Gesamtrate lag zwar etwas niedriger als in der vorliegenden eigenen Studie, unterstreicht jedoch die Wichtigkeit einer perioperativen Chemoprophylaxe bei besagter Risikogruppe. Mit Fokus auf die einzelnen Medikationen ähnelt das Ergebnis der Clexanegruppe der vorliegenden Studie dem Studienergebnis von Ali et al., die bei der Analyse von 413 Patienten und standardmäßiger Prophylaxe mit LMWH Raten von 2,17% Lungenembolien und 0,72% tiefen Venenthrombosen verzeichneten. Erwähnenswert ist zudem, dass die Patienten mit Komplikationen alle Rekonstruktionen mit freien oder gestielten Gewebetransplantaten erhielten. Daraus wurde abgeleitet, dass Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit anschließenden operativen Resektionen und Rekonstruktionen einem höheren Risiko thromboembolischer Ereignisse unterliegen (Ali et al., 2015).

Bei onkologischen Operationen handelt es sich zudem in der Regel um komplexe Operationen, die mit einer verlängerten operativen Dauer einhergehen. Eine längere OP-Dauer, beziehungsweise Anästhesiedauer, steht jedoch im Kontext mit einem zusätzlichen Risiko (Ong et al., 2017, Mowery et al., 2018). Mowery et al. ermittelten in diesem Zusammenhang, dass Patienten mit operativen Eingriffen, die mehr als 6 Stunden andauerten, gegenüber Patienten mit Operationen mit einer Dauer weniger als 2 Stunden ein 6-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und ein 11-fach erhöhtes Risiko spezifisch für TVT aufwiesen (Mowery et al., 2018). Der sich erwartungsgemäß anschließende längere stationäre Aufenthalt nach schwierigen operativen Eingriffen wurde auch mehrfach in der Literatur als statistisch signifikant hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Thromboembolien beschrieben (Forouzanfar et al., 2010, Ladders et al., 2015, Thomas et al., 2018). Diese positive Korrelation zwischen dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse und der Dauer des stationären Aufenthaltes zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Im Gesamtkollektiv lagen die Patienten mit Thromboembolien im Durchschnitt um 7,75 Tage (22,25 Tage vs. 14,5 Tage) länger auf Station als Patienten ohne Thromboembolien. Dabei ergab sich auch in beiden Medikationsschemata ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit $p=0,006$ in der Clexanegruppe und $p=0,001$ in der Heparin-Gruppe. Zum einen könnte die längere stationäre Dauer darin begründet liegen, dass sich durch eine verlängerte Liegedauer und der damit einhergehenden Immobilisation das Risiko für Thromboembolien erhöht. Zum anderen verlängert sich infolge postoperativer Komplikationen und daraus resultierender Reoperationen unweigerlich auch der stationäre Aufenthalt der Patienten. (Goh et al., 2018). Als Risikofaktoren für einen prolongierten stationären Aufenthalt wurde von der Arbeitsgruppe von Clark et al. weiterhin unter anderem ein aktiver Raucherstatus, ein erhöhter ASA-Score

und eine Tracheotomie ermittelt. Dabei handelt es sich um Parameter, die - wie auch in der vorliegenden Studie - vielfach bei Patienten mit der Diagnose Kopf-Hals-Tumor beobachtet werden. Zusätzlich kommen Faktoren wie Alter und Komorbiditäten hinzu, die sich sowohl auf die Komplikationsrate als auch auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes auswirken (Thomas et al., 2018).

In erster Linie handelt es sich bei den Patienten zumeist um ältere Personen (>50 Jahre). So waren in der vorliegenden Studie 85,8% der Patienten über 50 Jahre alt. Ali et al. erkannten in diesem Zusammenhang in ihrer retrospektiven Arbeit eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erhöhtem Alter und dem Auftreten von Thromboembolien (Ali et al., 2015). Dass das Alter der Patienten einen Risikofaktor darstellt, wurde auch durch weitere Studien bekräftigt (Thai et al., 2013, Bahl et al., 2014, Thomas et al., 2018). Dabei ist zu bedenken, dass ältere Patienten in der Regel vermehrt Komorbiditäten aufweisen. Diese wiederum korrelieren ebenfalls nachweislich signifikant mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen, unter anderem Thromboembolien (Goh et al., 2018). Entsprechend wurde hinsichtlich zerebrovaskulärer Erkrankungen in der Clexanegruppe der vorliegenden Arbeit eine statistisch signifikante Relation ($p=0,041$) nachgewiesen. Ferner beschreiben Herzinsuffizienzen, respiratorische Insuffizienzen und ein präoperativer Myokardinfarkt starke Risikofaktoren (Anderson and Spencer, 2003). Dahingehend zeigte der Parameter präoperativer Myokardinfarkt mit $p=0,085$ eine limitierte signifikante Korrelation mit einer postoperativen Thromboembolie in der Clexanegruppe der eigenen Ergebnisanalyse. Daneben konnten insbesondere kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen beim Großteil der Patienten dieser Studie ermittelt werden, auch wenn diesbezüglich keine statistische Signifikanz zu erkennen war. Zudem sind neben den bereits genannten Faktoren die Aspekte Übergewicht, Nikotinabusus und Chemotherapie zu ergänzen (Wang et al., 2017). Dass Übergewicht einen Prädiktor für Thromboembolien darstellt, konnte auch in einer weiteren Studie von Thai et al. bestätigt werden, in der ebenfalls ein statistisch signifikanter Bezug zwischen einem erhöhten BMI und postoperativen Thromboembolien beobachtet wurde. Diese Korrelation konnte im eigenen Studienkollektiv nicht nachgewiesen werden. Anzumerken ist jedoch, dass generell eine limitierte signifikante Korrelation zwischen dem ASA-Score und thromboembolischen Komplikationen mit $p=0,095$ erfasst wurde. Da der ASA-Score selbst als Risikoparameter für längere stationäre Aufenthalte gilt und Merkmale wie BMI, aktiver Raucherstatus, systemische Vorerkrankungen und weitere beinhaltet, kann somit auch indirekt ein Zusammenhang mit den Einzelfaktoren vermutet werden. Generell zeigt der ASA-Score einen bedeutenden prognostischen Stellenwert hinsichtlich der Beurteilung postoperativer Morbidität und Mortalität und ist deshalb als nützliche Kennzahl für allgemeine Komplikationen zu bewerten (Hackett et al., 2015). Angesichts dessen, dass auch Malignitäten einen signifikanten Prädiktor für ein negatives postoperatives Ergebnis darstellen, kommt auch dem

Tumorstadium in diesem Zusammenhang eine gewisse Bedeutung zu (Bahl et al., 2014, Anderson and Spencer, 2003). So erkannten Goh et al. in ihrer Studie, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium eine signifikante Korrelation mit postoperativen Thromboembolien aufwies (Goh et al., 2018).

Überdies ergab sich bei der Auswertung von Thai et al. bei bereits stattgefundenener Thrombose ein 25-fach erhöhtes Risiko für eine erneute Komplikation dieser Art (Thai et al., 2013). Angesichts der sehr limitierten Anzahl anamnestisch angegebener Vorfälle von früheren Thromboembolien wurde diese Analyse jedoch aus der vorliegenden Arbeit ausgeklammert und lediglich, wie bereits oben dargestellt, die Parameter präoperativer Myokardinfarkt und Apoplex als Sonderformen inkludiert. Es sollte auch nicht unerwähnt bleiben, dass bei Patienten mit freien Lappentransplantaten, die bereits eine Thromboembolie erlitten haben, die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei über 60% liegt (Mowery et al., 2018).

Insgesamt ist das Risiko für Thromboembolien in der Kopf-Hals-Chirurgie deutlich geringer als in anderen chirurgischen Disziplinen einzuordnen. Verschiedene Faktoren kumulieren jedoch die Chance für systemische Komplikationen. Vor diesem Hintergrund ist der direkte Vergleich dieser Studie mit anderen veröffentlichten Arbeiten kritisch zu hinterfragen, da die Studienpopulationen jener größtenteils sehr heterogen sind und nicht durchgängig onkologische Patienten mit Resektionen und anschließenden Rekonstruktionen mittels mikrovaskulärer Transplantate einschließen. Diese Risikofaktoren für einen negativen postoperativen Outcome werden jedoch in der vorliegenden Arbeit vereint und veranlassen dazu, das Studienkollektiv als Hoch-Risiko-Gruppe für Komplikationen einzuordnen (Geerts et al., 2004, Williams et al., 2011).

4.2.1.2 Postoperative Pulmonale Komplikationen

Postoperative pulmonale Komplikationen (PPC) stellen neben Thromboembolien eine der häufigsten Problematiken nach längeren Operationen dar (Ferraris et al., 2014). Auch in beiden Patientenkohorten dieser Arbeit zeigte sich, dass pulmonale Komplikationen wiederholt in Erscheinung traten. Da jedoch erhebliche Heterogenität bezüglich der Definition postoperativer pulmonaler Komplikationen vorliegt, variiert die Inzidenzrate in der Literatur zum Teil deutlich. So werden postoperative Häufigkeiten von 3%-45% angegeben, wobei Patienten mit Transplantatinsertionen das höchste Risiko aufweisen (Petrar et al., 2012, Johnson et al., 2007, investigators, 2017). In der Subpopulation von onkologischen Patienten der Kopf-Hals-Chirurgie, die nach Resektion mit freien Lappentransplantaten versorgt wurden, berichteten die Autoren PPC-Werte von 11,4% bis 44,8% (Wood et al., 2019, Pohlentz et al., 2007, Damian et al., 2016, Petrar et al., 2012, Loeffelbein et al., 2016). Fulminante Lungenembolien stellen in diesem Zusammenhang potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar, die sofortiger Intervention respektive Prophylaxe mittels Antikoagulation bedürfen.

Wood et al. zeigten in ihrer kürzlich publizierten Untersuchung von 794 Kopf-Hals-Tumor-Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren und einer Geschlechterverteilung ähnlich der vorliegenden Studie (65,4% männlich, 34,6% weiblich) eine Rate von 13,1% PPC auf (Wood et al., 2019). Insoweit stehen deren Ergebnisse im Einklang mit dem Outcome der Clexanegruppe dieser Studie (15,7%). Als einen der spezifischen Risikofaktoren vermuteten die Autoren eine operationsbedingte veränderte Anatomie des Respirationstrakts. Diese Modifikationen führen oftmals zu postoperativen Schluckbeschwerden und einem erhöhten Aspirationsrisiko. Parallel dazu zeigte die Arbeit von Pohlenz et al. mit 202 mikrovaskulären Transplantaten eine Komplikationsrate von 11,4% (Pohlenz et al., 2007). Dabei wurde die Gesamtrate genereller postoperativer medizinischer Komplikationen dargestellt, die sich jedoch weitestgehend aus PPC zusammensetzte. Alle Patienten dieser Studie erhielten perioperativ standardmäßig niedrig dosierte Antikoagulation mit Heparin in Form von kontinuierlicher Heparin-Infusion über eine Woche (200 IU/kg KG/24h).

Damian et al. beschrieben in ihrer Arbeit mit 110 Patienten aus den Jahren 2005 bis 2011 eine PPC-Inzidenzrate von 32,7% (Damian et al., 2016). Die meisten Patienten entwickelten dabei Lungenödeme, keiner der Patienten erlitt hingegen postoperativ eine Lungenembolie. Bei Petrar et al. zeigten in der Analyse von 105 Patienten 47 Personen eine PPC auf (44,8%) (Petrar et al., 2012). Lungenembolien stellten 2,1 % der beobachteten pulmonalen Komplikationen dar und wurden mittels computertomographischer Angiographie diagnostiziert. Das Untersuchungsergebnis der Heparin-Gruppe der vorliegenden Studie lag somit mit 36,9% zwischen beiden Werten und erwies sich damit in etwa doppelt so hoch wie das Ergebnis der Clexanegruppe (15,7%). Bei Petrar et al. waren drei Viertel der Patienten starke Raucher und hatten überwiegend kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen. Es wurde zudem erfasst, dass bei den meisten Patienten mehr als eine postoperative pulmonale Komplikation diagnostiziert wurde und diese folglich selten singulär aufzutreten scheinen. Am häufigsten wurde dabei eine respiratorische Insuffizienz beobachtet.

Eine Aussage über die Anwendung und die Art der perioperativen Antikoagulation wurde jedoch in keiner der bisher genannten Studien, mit Ausnahme der Arbeit von Pohlenz et al., gemacht. Somit konnte der statistische Zusammenhang zwischen Antikoagulation und postoperativem Outcome hinsichtlich PPC dieser Studie nicht verifiziert werden. Es wurden jedoch eine Reihe von Risikofaktoren für PPC genannt: Petrar et al. und Löffelbein et al. definierten beide erhöhtes Alter und eine präoperative Einnahme von Antihypertensiva als signifikante Einflussfaktoren (Petrar et al., 2012, Loeffelbein et al., 2016). Des Weiteren sollten Patienten mit einer Vorgeschichte von Nikotin- und Alkoholabusus, Adipositas (BMI >30), einem erhöhten ASA-Status und pulmonalen Vorerkrankungen postoperativ präzise überwacht werden (Damian et al., 2016, Loeffelbein et al., 2016). Auch eine längere OP-Dauer und daraus resultierende Anästhesiedauer, die zwangsläufig infolge mikrovaskulärer

Anastomosen in der Transplantatchirurgie entsteht, scheint statistisch signifikant mit pulmonalen Komplikationen zu korrelieren (Loeffelbein et al., 2016). Pohlenz et al. fügten noch den Parameter eines positiven zervikalen Lymphknotenstatus hinzu (Pohlenz et al., 2007). All diese Risikofaktoren finden sich auch im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie. Aufgrund der Kombination dieser Faktoren fallen Kopf-Hals-Tumor-Patienten in die Hochrisikogruppe für PPC (Wood et al., 2019). Für die große Diskrepanz hinsichtlich der PPC-Inzidenzen zwischen den Patienten in der Heparin-Gruppe und in der Clexan-Gruppe in der vorliegenden Arbeit, die sich als hoch signifikant erwies ($p < 0,001$), ließ sich jedoch anhand der Ergebnisse vorangegangener Studien keine endgültige Antwort finden. Möglicherweise ist dies bedingt durch Faktoren, die in die Analyse dieser Studie nicht inkludiert wurden, beispielsweise der intraoperativen Flüssigkeitssubstitution, die ebenfalls einen Einfluss zu haben scheint und deren Kontrolle eine wesentliche Interventionsstrategie zur Reduktion von PPCs darstellen könnte (Loeffelbein et al., 2016, Fernandez-Bustamante et al., 2017). Diese Fragestellung bedarf somit noch weiterer Untersuchungen.

Angesichts dessen, dass Tumorpatienten ohnehin häufig Komplikationen, beispielsweise in Form von Lappenversagen oder funktionellen Beeinträchtigungen erleiden, gilt es somit zusätzliche Problematiken zu vermeiden. Patienten, bei denen präoperativ Risikofaktoren erkannt werden, sollte deshalb besondere Aufmerksamkeit zukommen. Da sich die Risikofaktoren für PPC größtenteils auch mit den Risikofaktoren für Thromboembolien überschneiden, scheint es obligat diese Patienten während des gesamten stationären Aufenthalts und gegebenenfalls darüber hinaus zu beobachten, um Anzeichen für Komplikationen zu erkennen und entsprechend zu handeln.

4.2.2 Transplantatüberleben

Die Versorgung mittels mikrovaskulärer Gewebetransplantate nach Resektionen von Kopf-Hals-Tumoren zählt mittlerweile zur Standardtherapie der rekonstruktiven Chirurgie für ausgedehnte Defekte, die sich nicht primär oder durch lokale Verschiebeplastiken decken lassen. Generell liegt die Erfolgsrate mikrovaskulär anastomosierter Gewebetransplantate mit 90-99% sehr hoch (Kruse et al., 2010, Rendenbach et al., 2018). Das Ergebnis einer 93-95% Erfolgsrate der vorliegenden Studie zeigt sich im Zuge dessen kongruent zu den Ergebnissen der aktuellen Literatur. Dennoch bedeuten Lappenverluste folgenschwere Auswirkungen für Patienten und Chirurgen der Abteilung.

Komplikationen an den Transplantaten entstehen meist infolge vaskulärer Thrombosen am Gefäßstiel (Bui et al., 2007, Bozikov and Arnez, 2006). Venöse Thrombosen zeigen sich dabei meist häufiger als arterielle Gefäßverschlüsse (Pohlenz et al., 2012, Liu et al., 2012, Wu et al., 2014). Dies mag zum einen dadurch begründet sein, dass sich venöse Gefäße aufgrund ihrer Anatomie anfälliger gegenüber Kinking, Kompression und Verwindung zeigen (Tan et al.,

2010). Die im Zuge dessen verlangsamte Blutströmungsgeschwindigkeit bis hin zur Stase führt dann über eine Hypoxidose zur Endothelaktivierung und durch die anschließend ausgelöste Entzündungsreaktion zur Entstehung eines Thrombus (López et al., 2004). Zum anderen zeichnen sich arterielle Gefäße durch einen schnelleren Blutfluss aus, wodurch Komplikationen an der Anastomose bereits früher detektiert werden können (Brown et al., 2003). Bei ausreichend langer vigilanter Kontrolle können so Störungen des Blutflusses bereits intraoperativ erkannt und gelöst werden (Chen et al., 2007). Im Allgemeinen wurden Raten vaskulärer Thrombosen von bis zu 12,2% und venöser Thrombosen am Transplantat von bis zu 10% beobachtet (Khoury et al., 1998, Dassonville et al., 2008). Diese Werte erscheinen jedoch im Vergleich zu anderen Studien eher hoch. Pohlenz et al. beschrieben in ihrer Studie mit 202 freien Lappentransplantaten unter Antikoagulation mit Heparin eine Inzidenz für Thrombosen am Gefäßstiel von 7,9% (12 venöse Thrombosen und 4 arterielle Thrombosen) (Pohlenz et al., 2007). Bei Reiter et al. hingegen wurden Thromboseraten von 3,0% bei der Analyse von 137 freien Lappen und adjuvanter Antikoagulation mit LMWH erkannt (Reiter et al., 2012). Ähnlich gestaltete es sich bei Eley et al., die bei den 173 untersuchten Gewebetransplantaten und Antikoagulation mit LMWH Thrombosen an 5 Lappen diagnostizierten, was einer Rate von 2,9% entspricht (Eley et al., 2013). Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt sich somit mit einer 3,5% Thromboserate an der Anastomose in beiden Untersuchungsgruppen kongruent zu den Resultaten der aktuellen Literatur.

Venöse Thrombosen entstehen meist in Bereichen mit verlangsamtem Blutfluss respektive in vollständigen Stase-Bereichen, die eine Anlagerung von Fibrin und die sekundäre Hämostase begünstigen. Arterielle Thrombosen hingegen bilden sich eher in Bereichen mit turbulenter Strömung, wobei die Thrombozytenaggregation erleichtert wird. Folglich sind arterielle Thrombosen eher bedingt durch die zelluläre Gerinnungsaktivierung (Plättchenaggregation) mit anschließender plasmatischer Gerinnung (Ashjian et al., 2007). Dementsprechend eignen sich zur Prophylaxe venöser Thrombosen Agenzien, die die plasmatische Gerinnung beeinflussen, sogenannte Antikoagulanzen, wie beispielsweise Heparin und LMWH dieser Studie. Arterielle Thrombosen lassen sich geeigneter durch Thrombozytenaggregationshemmer verhindern.

In Anbetracht dessen, dass venöse Thrombosen relativ häufig auftreten, erscheint die Verwendung von Antikoagulanzen adäquat. Lequoc et al. kamen in ihrem Review aller Veröffentlichungen von 1996 bis 2005 zur Thromboseprophylaxe nach freiem Gewebstransfer zu dem Schluss, dass Antikoagulation als obligatorisch in der Mikrochirurgie anzusehen ist (Lecoq et al., 2006). Die ideale Antikoagulation in der freien Transplantat-Chirurgie sollte effektiv die Thromboseentstehung im Gefäßstiel verhindern und dabei gleichzeitig möglichst wenig negative Nebeneffekte aufweisen. Auch wenn bisher noch kein einheitliches Antikoagulationsprotokoll in der Kopf-Hals-Chirurgie vorliegt, lässt sich diesbezüglich ein

Konsens feststellen, dass Heparine das Mittel der Wahl darstellen, während andere Medikationen mit längeren Halbwertszeiten eher weniger präferiert werden (Kansy et al., 2018). Zugleich ist ein Trend von unfraktioniertem Heparin zu LMWH zu beobachten, welcher durch eine geringere Rate von Nebenwirkungen bei gleichem Effekt auf die Anastomosen-Durchgängigkeit begründet ist (Mücke et al., 2011, Schmitz et al., 2011, Nader et al., 1999). Auch in der MKG des Klinikums rechts der Isar wurde dahingehend die perioperative Antikoagulation von UFH zu LMWH modifiziert. In diesem Zusammenhang wird auch bei Gerressen et al. ein mindestens äquivalenter Outcome (Lappenüberleben 92%) im Vergleich beider Antikoagulanzen ohne einen negativen Effekt auf die Erfolgsrate beschrieben (Gerressen et al., 2013). In einer retrospektiven Studie mit 137 Patienten und Rekonstruktionen mittels freier mikrovaskulärer Transplantate wurde dargelegt, dass es sich bei LMWH um ein effektives alleiniges Antithrombotikum handelt mit mindestens deckungsgleichen postoperativen Ergebnissen im Vergleich zu UFH bei einer Lappenüberlebensrate von 97,1% (Reiter et al., 2012). Dieses Fazit lässt sich auch aus den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit ziehen, welche keine signifikanten Unterschiede von LMWH zu Heparin hinsichtlich des Transplantaterfolgs (Revisionen, Wundkomplikationen, Blutungen und Transplantatverluste) aufzeigte. Im Gegenteil zeigte LMWH gegenüber UFH partiell bessere Erfolgsraten hinsichtlich geringerer Wundkomplikationen (14,5% vs. 20,0%) und Transplantatverluste (5,0% vs. 7,0%).

Dennoch gilt es, die Vorteile der Antikoagulation gegenüber potenziellen Risiken abzuwägen. Das generell in der Literatur diskutierte erhöhte Risiko von Blutungen bei Heparinen und der dadurch bedingten Formation von Hämatomen, die zu Kompressionen am Gefäßstiel führen können, sollte ebenso bedacht werden, wie auch das mögliche Auftreten Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT I und II) (Pugh et al., 1996, Schmitz et al., 2011). Malm et al. beschrieben in ihre Studie mithilfe eines Rattenmodells einer tiefen arteriellen Verletzung einen ähnlichen antithrombotischen Effekt (nahezu 3-fache Erhöhung der Durchgängigkeit postoperativ nach 30 Minuten) bei LMWH und UFH, gleichzeitig jedoch eine signifikant erhöhte Blutungsrate bei unfraktioniertem Heparin (Malm et al., 2003). Lee et al. berichteten in ihrer Metaanalyse, welche die Effizienz einer Thromboseprophylaxe in der Mikrochirurgie evaluierte, ein um 35% reduziertes Risiko für Transplantatverluste unter Antikoagulation mit UFH und LMWH bei einem jedoch ebenfalls gleichzeitig um das 4,15-fach erhöhten Hämatomrisiko in Zusammenhang mit UFH (Lee and Mun, 2015). Parallel dazu beobachteten Numajiri et al. in ihrer Arbeit über 206 Patienten mit ablativer Tumorchirurgie, dass sich die Blutungs- (1,7%) und Hämatomrate (6,6%) bei Antikoagulation mit UFH signifikant gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Antikoagulation erhöhte (Numajiri et al., 2016). Zudem erkannten Zhou et al. in ihrer prospektiven Studie mit 454 konsekutiven Patienten eine Blutungsrate von

6,7% unter perioperativer Antikoagulation mit LMWH bei gleichzeitiger Lappenüberlebensrate von 99,3% (Zhou et al., 2019). In der vorliegenden Studie konnte keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie und nahezu kein Unterschied in Bezug auf Blutungen am Transplantat bei beiden Antikoagulationschemata eruiert werden. Beide Medikationen zeigten sich hinsichtlich der Blutungen mit $p=0,79$ (LMWH:3,5%; Heparin:4,0%) nahezu äquivalent. Da jedoch das HIT-II-Risiko von LMWH aufgrund der geringeren Antithrombinaktivität bei gleicher Hemmung von Faktor Xa um das 10-fache im Vergleich zu UFH reduziert ist, gehen allgemeine Empfehlungen in Richtung LMWH (Schmitz et al., 2011). Angesichts dieser Risikominimierung bei annähernd äquivalenter Hämatom- und Blutungsrate in beiden Studienkollektiven der vorliegenden Arbeit erscheint der Wechsel auf LMWH adäquat und von Vorteil.

Eine weitere Problematik in der Empfängerregion der Transplantate stellen generell verzögerte Wundheilungen und Nekrosen dar, die zum Teil zu Revisionen führen und im ungünstigsten Falle totale Transplantatverluste bedeuten. Diesbezüglich zeigten sich in der vorliegenden Studie Wundkomplikationen und Nekroseraten von 14,5% (29/200) in der Clexanegruppe und 20,0% (40/200) in der Heparin-Gruppe. Jeweils 12% bedurften einer chirurgischen Intervention und konnten nicht konservativ beispielsweise durch Spülungen therapiert werden. Generell lag die Revisionsrate der Transplantate bei 14,0% und 14,5% (28/200 und 29/200) und somit nahezu gleich in beiden Untersuchungsgruppen. Bei den vollständigen Lappenverlusten zeigte sich hingegen ein Unterschied in beiden Untersuchungsgruppen zu Gunsten von LMWH mit 5,0% (10/200) im Gegensatz zu 7,0% (14/200) in der Heparin-Gruppe. Dieses Ergebnis lässt sich auch in der Literatur ähnlich wiederfinden. Pohlenz et al. beobachteten in ihrer Studie mit 202 Transplantaten eine Lappenverlustrate von 3,0% (6/202) und eine Rate verzögerter Wundheilungen und Nekrosen von 13,9% (28/202) (Pohlenz et al., 2007). Gerressen et al. diagnostizierten in ihrer Arbeit eine Lappenverlustrate von 10,7% und eine generelle Revisionsrate von 12,3% bei gleichzeitiger Lappenüberlebensrate von 92% (Gerressen et al., 2013). Lighthall et al. erkannten in ihrer prospektiven Arbeit über 390 konsekutive Patienten mit freien Gewebetransfers von 2006 bis 2010 bei adjuvanter perioperativer Antikoagulation mit mehreren Agenzien eine generelle Lappenverlustrate von 6,4% (8% Lappenversagen in der Gruppe mit prophylaktischer s.c. Heparin/LMWH Applikation, 31,3% Lappenversagen bei Heparininfusion) bei einer allgemeinen Komplikationsrate von 38% (Lighthall et al., 2013). Revisionen waren bei 17,2% (67/390) der Patienten notwendig, wobei sich höhere Raten erfolgreicher Salvage-Operationen bei den Patienten mit Antikoagulation im Vergleich zu Patienten ohne perioperative Antikoagulation zeigten (70% vs. 41%). Interessanterweise wurde jedoch eine generell gesteigerte Komplikationsrate unter Antikoagulation festgestellt, wobei sich insbesondere die Lappenverlustrate unter Heparininfusion signifikant erhöht darstellte. Die erhöhte Komplikationsrate könnte indessen dadurch begründet werden, dass neben LMWH

und Heparin zur Antikoagulation auch ASS verabreicht wurde, welches oftmals in der Literatur mit einer erhöhten Komplikationsrate in Verbindung gebracht wird. Dies ist insbesondere zu beobachten, wenn ASS in Kombination mit anderen Antikoagulanzen verabreicht wird (Lee and Mun, 2015, Bahl et al., 2014).

Auch die Antikoagulationsdosis bedarf weiterer Überlegungen. Blackburn et al. fanden in ihrer Studie zwar keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Blutungsrisiko beim Einsatz von therapeutischem LMWH zwischen einer hoch dosierten prospektiven Gruppe und einer niedrig dosierten retrospektiven Patientengruppe bei einer Verdopplung der Dosis von 2500 IU auf 5000 IU vor (Blackburn et al., 2012). Es zeigte sich jedoch ein Trend in Richtung einer höheren Transplantatverlustrate bei der höher dosierten Gruppe (17%, 4 totale Lappenverluste, 1 partieller Lappenverlust) im Vergleich zur niedriger dosierten Gruppe (7%, 1 totaler Lappenverlust, 1 partieller Lappenverlust). In einer weiteren Studie mit 173 Transplantaten bei 153 Patienten beobachteten Eley et al. keine Unterschiede hinsichtlich des Blutungsrisikos bei unterschiedlicher Dosierung von LMWH. Dabei wurden Applikationen von 2500 IU/Tag, 5000 IU 1-2-mal/Tag und ≥ 7500 IU/Tag verglichen. In der Studie wurde zudem eine Empfehlung bezüglich des Monitorings der Anti-Xa-Aktivität ausgesprochen, da für eine effektive Antikoagulation ein Standarddosis-Regime nicht geeignet erschien, zumal Faktoren wie Übergewicht, reduzierter kardialer Auswurf und verminderter peripherer Blutfluss etc. einen Einfluss auf den Anti-Xa-Spiegel zu haben scheinen (Eley et al., 2013). Hierbei ist kritisch anzumerken, dass dadurch zwar zum einen womöglich der Anteil postoperativer Komplikationen reduziert werden könnte, zum anderen jedoch der Vorteil im Sinne eines fehlenden Monitorings bei LMWH im Vergleich zu UFH verloren ginge. Eine gewichtsadaptierte Applikation, wie diese auch in der eigenen vorliegenden Studie durchgeführt wird (0,5 mg/kg KG Clexane 2mal täglich in der Clexanegruppe), wirkt im Hinblick darauf sehr sinnvoll.

Generell scheinen Komplikationen am Transplantat meist innerhalb der ersten 48-72 Stunden klinisch auffällig zu werden (Farquhar et al., 2018, Yu et al., 2009, Chang et al., 2016). Das Risiko von Durchblutungsstörungen ist dabei in den ersten 24 Stunden am höchsten, da in diesem Zeitraum die Verletzung der Intima am erheblichsten ist, und sinkt signifikant nach 3 Tagen (Kroll et al., 1996). Später auftretende und multipel revisionsbedürftige Komplikationen zeigen grundsätzlich ein schlechteres Ergebnis hinsichtlich des Transplantaterfolgs (Chang et al., 2016). Gründe für spätere Komplikationen stellen vielfach Infektionen, Mikroundichtigkeiten der Anastomose oder nicht diagnostizierte frühere vaskuläre Problematiken dar (Yu et al., 2009, Farquhar et al., 2018). Im Zuge dessen kommt dem sorgfältigen perioperativen Monitoring besondere Bedeutung zu.

4.2.2.1 Korrelation zwischen Transplantatüberleben und Transplantattyp, Tumorstadium und Tumorlokalisation

In der Mikrochirurgie gilt der Radialislappen im europäischen Kontext meist als erste Wahl zur Deckung ausgedehnter Defekte (Dassonville et al., 2008, Rendenbach et al., 2018, Kansy et al., 2015). Mit einer Rate von 62,9% entspricht das Ergebnis der vorliegenden Studie somit dem europäischen Durchschnitt. Zudem weisen ossäre Transplantate im Gegensatz zu weichgewebigen Transplantaten in der Literatur häufig höhere Komplikationsraten auf (Rendenbach et al., 2018). Dies könnte insbesondere beim Fibula-Transplantat neben der Komplexität des Eingriffs auf die verminderte postoperative Mobilität und die dadurch begünstigte Entstehung von thrombotischen Ereignissen zurückzuführen sein (Wolfer et al., 2020). So wurden in einer retrospektiven Studie mit 202 mikrovaskulären Transplantaten bei 5,9% (4/67) der mikrovaskulären Knochentransfers Lappenkomplika­tionen diagnostiziert, während bei den rein weichgewebigen Transplantaten nur bei 1,48% (2/135) postoperative Problematiken auftraten (Pohlenz et al., 2007). Insbesondere das Beckenkammtransplantat zeigte dahingehend im Vergleich zu anderen freien Lappen eine statistisch signifikante höhere Inzidenz von Transplantatverlusten.

Rosenberg et al. hingegen erkannten in ihrer Studie mit 150 freien Lappentransplantaten bei onkologischen Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art des Transplantats und der Komplikationsrate. So wurden bei den Patienten mit weichgewebigen Transplantaten eine Komplikationsrate von 13% herausgearbeitet, während Patienten mit osseokutanen Transplantaten eine Rate von 17% aufwiesen (Rosenberg et al., 2009). Gleichermäßen wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Transplantattyps festgestellt. Insgesamt wurden in der Clexanegruppe 82,6% (171/207) myofasziokutane im Vergleich zu 17,4% (36/207) osseofasziokutanen Transplantaten inseriert. In der Heparin­gruppe wurden die Patienten mit 89,6% (181/202) weichgewebigen und 10,4% (21/202) knöchernen Transplantaten versorgt. Das ALT-Transplantat und das Fibulatransplantat zeigten sich im Allgemeinen im Heparinkollektiv hinsichtlich Wundkomplika­tionen etwas anfälliger. Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse zwischen weichgewebigen und knöchernen Transplantaten ist möglicherweise durch den vergleichsweisen sehr niedrigen Anteil von knöchernen im Vergleich zu weichgewebigen Transplantaten in der Studiengruppe bedingt. Folglich könnten in diesem Zusammenhang Unterschiede erst ab einer größeren Fallzahl statistisch auffällig werden.

Eine weitere mögliche Einflussgröße für den Erfolg von Transplantaten stellt ferner das Tumorstadium dar. Le Nobel et al. erkannten in ihrer retrospektiven Analyse von 304 freien Gewebetransplantaten in den Jahren 2003 bis 2010, dass sich ein fortgeschritteneres Tumorstadium signifikant auf die Komplikationsrate in der Empfängerregion auswirkte (le

Nobel et al., 2012). Auch Eskander et al. beobachteten in ihrer Analyse von 515 Patienten mit freien Gewebetransplantaten, mit dem Ziel der Entschlüsselung von Prädiktoren für perioperative Komplikationen, in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss eines erhöhten T-Stadiums auf das Risiko postoperativer Wundkomplikationen (Eskander et al., 2018). Dies steht jedoch im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit, die weder hinsichtlich des Tumorstadiums nach UICC noch hinsichtlich der Tumorausdehnung T der TNM-Klassifikation eine Korrelation mit postoperativen Transplantaterfolgen aufzeigen konnten. Parallel dazu kamen Farquhar et al. in ihrer Analyse, die sich ebenfalls mit den Prädiktoren für negative Transplantatergebnisse befasste, zum Schluss, dass das Tumorstadium keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis beschreibt (Farquhar et al., 2018). Eine einheitliche Aussage bezüglich dieses Faktors ist somit nicht gegeben.

In der Literatur wird zudem ein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und postoperativen lokalen Komplikationen in der Empfängerregion diskutiert. Geressen et al. erkannten in diesem Zusammenhang, dass Transplantate im kaudalen Bereich (Zunge, Mundboden und zusammengesetzte Defekte) mit 93,3% eine bessere Erfolgsrate aufwiesen als Transplantate im kranialen Bereich (Wange, Maxilla, harter und weicher Gaumen) mit 83,7% (Geressen et al., 2013). Sie führten dies darauf zurück, dass der Gefäßstiel kranial inserierter Plastiken eine wesentlich längere Distanz zu überbrücken hat, wodurch sich ein höheres Risiko für Kompressionen durch umliegende Gewebsstrukturen ergibt. Auch die Untersuchungen von Frederick et al. belegten, dass Transplantate, die über dem Kieferwinkel eingebettet wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen, Transplantatverluste und einen längeren stationären Aufenthalt mit sich brachten (Frederick et al., 2013). Rosenberg et al. hingegen beobachteten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Transplantaterfolgsrate (Rosenberg et al., 2009). In gleicher Weise konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Transplantatergebnis belegt werden. Generell zeigten sich jedoch vermehrt Komplikationen im Oberkiefer und Wangenbereich in der Heparingsgruppe. Bei einer höheren Fallzahl könnten sich somit potentiell signifikante Ergebnisse ergeben. Neben den bereits genannten Einflussfaktoren werden noch weitere Parameter diskutiert, die den Transplantaterfolg beeinflussen. Diese werden im Folgenden eruiert.

4.2.2.2 Korrelation des Transplantatüberlebens mit Risikofaktoren

In der Literatur wurden viele prognostische Faktoren, die einen Einfluss auf die lokale Komplikationsrate bei freien Gewebstransplantaten zu haben scheinen, untersucht (Bozikov and Arnez, 2006, Khouri et al., 1998). In dieser Dissertation ergaben sich auf Grundlage zahlreicher Veröffentlichungen Korrelationen zwischen der postoperativen Komplikationsrate

und den Parametern präoperative Chemotherapie und Apoplex im Gesamtkollektiv, Nikotinabusus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Clexanegruppe sowie der OP-Dauer und zerebrovaskulären Vorerkrankungen in der Heparin-Gruppe.

Hinsichtlich der Komorbiditäten steht die Diagnose Tumor vielfach in Zusammenhang mit einem anamnestisch erfassten Nikotin- oder Alkoholabusus, welche auch als mögliche ätiologische Faktoren diskutiert werden (Paleri et al., 2010). Der Raucherstatus als Prädiktor für ein negatives Transplantatergebnis wird laut Clark et al. jedoch oftmals unterschätzt. Die Arbeitsgruppe führte dies auf die Universalität der positiven Anamnese zurück, beobachteten jedoch in ihrer Studie eine starke Korrelation (Clark et al., 2007). Interessanterweise wurden dabei auch die Störvariablen kardiovaskuläre und respiratorische Komorbiditäten hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit überprüft. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation ($p=0,020$) innerhalb der Clexanegruppe zwischen Nikotinabusus und der Rate von Revisionen dargestellt. Dabei zeichnete sich eine nahezu 3-fach erhöhte Inzidenz ($OR=2,82$) von Revisionen bei aktivem Raucherstatus ab. Andere Studien hingegen sehen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativem Raucherstatus und postoperativem Transplantatergebnis (Ehrl et al., 2018, Chang et al., 2000). Auch wenn demnach keine eindeutige Evidenz für eine Korrelation vorliegt, sollten die Patienten jedoch generell dazu angehalten werden, präoperativ das Rauchen aufzugeben, um das Risiko von Wundkomplikationen zu vermindern (Kearns et al., 2018).

Des Weiteren kamen Howard et al. in ihrer Arbeit über den freien Transplantattransfer bei älteren Patienten zum Ergebnis, dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Alkoholabusus einen signifikanten Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen aufwiesen und beide Faktoren auch als unabhängige Prädiktoren anzusehen sind (Howard et al., 2005). Gleichzeitig schlussfolgerte die Arbeitsgruppe, dass das Alter per se keinen Risikofaktor darstellt, älter als 80-Jährige jedoch einer besonderen perioperativen Aufmerksamkeit bedürfen. Fortgeschrittenes Alter im Allgemeinen stellte auch in einer retrospektiven Studie von Goh et al. kein Ausschlusskriterium für den postoperativen Transplantatenerfolg dar (Goh et al., 2018). Vielmehr schien auch in dieser Studie das Vorhandensein von Komorbiditäten die postoperative Entwicklung von Komplikationen in der Empfängerregion zu begünstigen. Eng damit verknüpft benennen einige Autoren einen erhöhten ASA-Score, insbesondere ASA-Score III und IV, als wichtige Risikofaktoren für lokale Komplikationen am Transplantat (Pohlentz et al., 2007, Wolfer et al., 2020, Hwang et al., 2016, Clark et al., 2007, Eckardt et al., 2007). In der vorliegenden Studie zeigten sich kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Clexanegruppe, vergleichbar mit der bereits angeführten Studie von Howard et al., ebenfalls als statistisch signifikante Prädiktoren für Wundkomplikationen. Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen zerebrovaskulären Vorerkrankungen und postoperativen Blutungen am Transplantat in der Heparin-Gruppe beobachtet. Ein eindeutiger Zusammenhang bezüglich

dieses Risikofaktors und dem Transplantatüberleben konnte jedoch in der Literatur nicht bestätigt werden. Lediglich eine weitere Studie, die diesen Faktor speziell im Hinblick auf den Transplantaterfolg aufgreift, wurde ermittelt. In dieser Arbeit mit 304 freien Gewebetransplantaten konnte jedoch keine Korrelation von zerebrovaskulären Vorerkrankungen mit postoperativen Komplikationen am Transplantat festgestellt werden (le Nobel et al., 2012).

Des Weiteren stehen präoperative Chemotherapie, Radiatio und Voroperationen in der Empfängerregion als Risikofaktoren in der Diskussion. So sahen Khouri et al. in ihrer prospektiven Studie eine 4-fach erhöhte Chance eines Transplantatverlustes im vorbestrahlten Operationsgebiet (OR=4,2) und damit einen stark signifikanten Zusammenhang (Khouri et al., 1998). Auch weitere Autoren bestätigten eine signifikante Korrelation zwischen präoperativer Radiatio und postoperativen Komplikationen (Pohlenz et al., 2007, Clark et al., 2007). Daneben zeigten sich onkologische Vorbehandlungen, beispielsweise in Form einer bereits erfolgten lokalen Tumorbehandlung im Operationsgebiet oder einer Neck-Dissection, als Prädiktoren für ein negatives Ergebnis (Pohlenz et al., 2007, Mücke et al., 2012, Dassonville et al., 2008). Zurückzuführen ist dies darauf, dass eine mikrochirurgische Anastomosierung nur bei geeigneten Anschlussgefäßen in der Defektregion möglich ist und somit durch limitierende Faktoren wie ausgedehnte Voroperationen im Halsbereich, Infektionen, einen allgemein schlechten Gefäßstatus und eine zurückliegende radiotherapeutische Behandlung beeinträchtigt sein kann (Hölzle et al., 2008, Mücke et al., 2012). Zudem ist zu unterstreichen, dass die Wundheilung nach Bestrahlung nur eingeschränkt möglich ist (Zhang et al., 2015). Im Hinblick darauf, dass in dieser Studie keine Rezidivoperationen inkludiert wurden, konnte eine Korrelation zu Voroperationen nicht bestätigt und damit ein möglicher Confounder ausgeschlossen werden. Eine onkologische Vorbehandlung in Form von präoperativer Chemotherapie erwies sich jedoch hinsichtlich postoperativer Wundkomplikationen als signifikant in der gesamten Studiengruppe ($p=0,027$). Dabei zeigte sich eine mehr als 3,5-fach erhöhte Chance postoperativer Komplikationen bei präoperativer Chemotherapie. Chemotherapie stellt zusätzlich zur Anwesenheit eines aktiven Tumors einen Risikofaktor für die Entwicklung venöser Thromboembolien im Allgemeinen und somit auch an der Anastomose dar (Anderson and Spencer, 2003, Wang et al., 2020). So wurde auch in einer Studie zur Evaluation von 2296 freien Lappentransplantaten zum einen zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen Transplantaterfolg und präoperativer Radiatio beobachtet, eine präoperative Chemotherapie hingegen konnte jedoch als signifikanter unabhängiger Risikofaktor in der multivariablen Analyse definiert werden (Chang et al., 2016).

Ferner wurde vielfach ein direkter und indirekter Zusammenhang zwischen der OP-Zeit und dem postoperativen Transplantaterfolg beobachtet (Wang et al., 2020, Goh et al., 2018, Podrecca et al., 2006, Farwell et al., 2002). Auch die vorliegende Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der OP-Dauer und postoperativen Wundkomplikationen in der Heparin-Gruppe ($p=0,027$). Eine verlängerte OP-Zeit könnte dabei zum einen die Komplexität des Eingriffs widerspiegeln und zum anderen technische Schwierigkeiten bei der Lappenhebung oder an der Anastomose abbilden. Wong et al. führten in ihrer Studie noch die mögliche Unerfahrenheit des behandelnden Chirurgen als Ursache an (Chang et al., 2000, Wong et al., 2015). Auch der Transplantattyp ist von Bedeutung, zumal beispielsweise ein Skapulatransplantat aufgrund der intraoperativen Vorgehensweise in der Regel deutlich längere OP-Zeiten erwarten lässt als ein Radialistransplantat (Wolfer et al., 2020). Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass eine längere OP-Dauer und damit ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse neben sorgfältiger chirurgischer Technik und der Erfahrung des Operateurs zum einen abhängig ist von der Art und damit Komplexität der Operation. Zum anderen ist diese davon beeinflusst, ob ein Transplantat mit oder ohne mikrovaskuläre Anastomosen inseriert wurde (Lodders et al., 2015).

Als kritische Dauer werden im Zuge dessen OP-Zeiten von mehr als 10 Stunden angesehen. So teilten Rosenberg et al. und Serletti et al. in ihren Arbeiten die Auffassung, dass sich nach einer OP-Dauer ≥ 10 h eine signifikant gesteigerte Inzidenz für Komplikationen in der Empfängerregion beobachten ließ (Rosenberg et al., 2009, Serletti et al., 2000). Zudem sei erwähnt, dass sich das Risiko im Allgemeinen pro 30 Minuten verlängerter OP-Dauer erhöht (Zhao et al., 2018). Die dargestellten Ergebnisse rechtfertigen somit die Aussage, dass eine Verkürzung der OP- und damit Anästhesiezeit auch zu einer Verringerung von Lappenkomplikationen beitragen könnte. Aufgrund der Komplexität simultaner Resektionen und Rekonstruktionen lässt sich dem jedoch entgegenhalten, dass dies in schwierigen Fällen nicht umsetzbar sein wird. Diffizile Lappentransplantationen sollten demnach nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Ein proaktiver Ansatz in Form einer intraoperativen Zwei-Team- oder Drei-Team-Herangehensweisen scheint in diesem Zusammenhang von großem Nutzen (Zhao et al., 2018, Eskander et al., 2018). Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass aufgrund der vielen Einflussfaktoren aus den Ergebnissen dieser Studie keine manifeste Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen OP-Dauer und postoperativem Transplantatresultat abzuleiten war, weder eindeutig dafür, dass eine verlängerte OP-Dauer postoperative Komplikationen begünstigt noch vice versa. In Anbetracht der bereits vorliegenden Daten und bisher veröffentlichten Studien könnte man jedoch den Rückschluss ziehen, dass Patienten mit diversen Vorerkrankungen sensibler auf verlängerte OP- und Anästhesiedauern reagieren, was sich in einer Tendenz zu steigender

Inzidenz postoperativer chirurgischer und medizinischer Komplikationen niederschlägt und zu längeren stationären Aufenthalten beiträgt.

Auch wenn der Schlüssel einer erfolgreichen Salvage-Operation bei Komplikationen am Transplantat in einer möglichst schnellen Detektion und zeitnahen Revision liegt, gilt es dennoch primär eine Transplantatkomplikation durch Risikostratifizierung und ein geeignetes Gerinnungsmanagement zu vermeiden (Mücke et al., 2018, Bui et al., 2007, Schmitz et al., 2011). In diesem Zusammenhang scheint eine perioperative Antikoagulation mit Heparinen neben der Verminderung hämostatischer Komplikationen auch einen positiven Effekt auf die Progression des Tumors zu haben und die Mortalitätsrate der Tumorpatienten zu verringern. Dies beruht auf einigen Antitumoreigenschaften von Heparinen: Hemmung der tumorinduzierten Angiogenese, der Tumorzell-Heparanase, der zelloberflächenvermittelten Tumorzellmetastasierung und der Aktivierung der Blutgerinnung (Falanga et al., 2013, Falanga et al., 2011). Aufgrund der relativ hohen Inzidenz von Thromboembolien nach Entlassung der Patienten (>20%), kann zudem die Ausweitung der Chemothromboprophylaxe auf bis zu vier Wochen postoperativ überdacht werden (Mowery et al., 2018). Hierbei gilt es jedoch individuell zu entscheiden und das Risiko-Nutzen-Verhältnis zu betrachten.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse in der Literatur ist eine genaue Einschätzung, welche Risikofaktoren speziell das postoperative Ergebnis beeinflussen, in dieser Form nicht möglich. Dahingehend bedarf es noch weiterer, groß angelegter Studien möglichst prospektiver Natur. Die vorliegende Studie könnte dahingehend jedoch schon vorab einen ersten Überblick für die Planung späterer Studien leisten.

4.3 Limitationen und Ausblick

Wie bei allen Studien dieser Art sind aufgrund des retrospektiven Designs auch einige Limitationen der Arbeit zu erwähnen. Trotz des umfassenden Aufwands hinsichtlich der Sichtung der Patientenakten konnten einige Parameter nicht durchgängig dokumentiert und im Nachhinein nicht mehr erhoben werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den anamnestischen Angaben zu Alkohol- und Nikotingenuss um Parameter handelt, welche der freiwilligen Angaben durch die Patienten unterliegen. Daraus leiteten sich zum Teil möglicherweise kleinere Fallzahlen je Parameter ab, die zu Einschränkungen in der Aussagekraft beigetragen haben könnten. Diese Problematik liegt jedoch auch anderen retrospektiven Studien zu Grunde. Ferner gilt es aufgrund der längeren Zeitspanne, auf die sich die verwendeten Daten beziehen, zu bedenken, dass im Laufe der Zeit die Behandlungsabläufe und Präferenzen der Chirurgen leicht variieren könnten, wodurch das Ergebnis beeinflusst wäre.

Außerdem handelte es sich bei der Patientenkohorte um eine heterogene Gruppe mit malignen und benignen Tumoren. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften dieser beiden Dignitäten, der divergenten Auswirkungen auf das Gerinnungssystem und der voneinander abweichenden Prognosen, könnten die Daten der Studie beeinflusst worden sein. Im Gegenzug dazu wurden die Daten jedoch konsekutiv hinsichtlich des Merkmals einer mikrovaskulären Gewebetransplantation erfasst, wodurch eine vorherige Selektion vermieden wurde. Zudem wurden in der Untersuchung nur Patienten inkludiert, die klinisch symptomatische thromboembolische Komplikationen zeigten. Asymptomatische Patienten wurden nicht routinemäßig durch bildgebende oder biochemische Verfahren untersucht. Es ist also möglich, dass die Anzahl thromboembolischer Ereignisse in Wirklichkeit höher anzusetzen ist. Somit ist nicht sicher auszuschließen, dass eine mögliche höhere Inzidenz thromboembolischer Ereignisse zu anderen Schlussfolgerungen geführt hätte. Weiterhin sind spezielle Parameter in der Analyse nicht enthalten, die gegebenenfalls in bestimmten Aspekten eine genauere Aussage hinsichtlich der Erfolgsrate der Gewebetransplantation zulassen könnten. Dies gilt beispielsweise für den Parameter intraoperative Flüssigkeitssubstitution, der als möglicher Risikofaktor für das Transplantatüberleben und die Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen einzuordnen sein könnte. Es lässt sich zudem nicht ausschließen, dass in Zukunft noch weitere Risikofaktoren an Relevanz gewinnen. Bezüglich der Einfluss- und Risikofaktoren für Thromboembolien ergibt sich somit weiterer Forschungsbedarf.

Da generell das Auftreten von Komplikationen und Lappenverlusten sehr niedrig einzuschätzen ist, wäre des Weiteren eine größere Fallzahl als sinnvoll zu erachten, um Auswirkungen besser herauszuarbeiten. Weitere signifikante Korrelationen und Unterschiede mögen in der vorliegenden Studie vorhanden gewesen sein, konnten aber aufgrund der limitierten Fallzahl nicht aufgezeigt werden. Dennoch repräsentiert die analysierte Patientenkohorte eine vergleichsweise große Anzahl an Patienten mit onkologischen Kopf-Hals-Diagnosen und gibt somit einen Anhaltspunkt für das Risiko von Thromboembolien in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Trotz all dieser Einschränkungen zeigt die vorliegende Studie einen Trend hinsichtlich eines mindestens gleichwertigen und abschnittsweise sogar besseren postoperativen Ergebnisses unter intraoperativer Verwendung von niedermolekularem Heparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin.

Das perioperative Gerinnungsmanagement im Allgemeinen spielt neben der Optimierung der mikrochirurgischen Techniken eine entscheidende Rolle bei der Steigerung der klinischen Erfolgsrate mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate. Vaskuläre Thrombosen treten zwar insgesamt relativ selten auf, tragen jedoch deutlich zu erhöhten Lappenverlusten bei.

Neben der Minimierung von Thrombosen am Gefäßstiel gilt es zudem, auch das Risiko der Inzidenz von systemischen Thromboembolien zu vermindern und somit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten zu senken. Die Thromboseprophylaxe mit Heparinen erscheint vor diesem Hintergrund adäquat. Wie in dieser Arbeit und anderen Publikationen herausgestellt, zeigt sich aufgrund der pharmakologischen und anwendungsbezogenen Vorteile LMWH dabei UFH überlegen. Da jedoch bisher noch Uneinigkeit hinsichtlich der genauen Medikation, Dosierung und Anwendungszeitpunkt/-dauer besteht, wäre eine allgemeingültige evidenzbasierte Leitlinie speziell für die Mikrochirurgie wünschenswert, um die verschiedenen Medikationsprotokolle zu homogenisieren. Die S3-Leitlinie der AWMF gibt dabei zwar schon einen ersten Eindruck, da auch die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen bei der Ausarbeitung mitgewirkt hat. Diese repräsentiert jedoch inhaltlich ein weites Anwendungsspektrum und ist bezüglich mikrovaskulärer Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich in Teilen noch etwas zu allgemein formuliert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015). Für eine evidenzbasierte Leitlinie bei mikrochirurgischen Eingriffen im Speziellen bedarf es folglich noch weiterer Studien mit gegebenenfalls größeren Fallzahlen, um auch zusätzlich die Erkenntnisse der eigenen Studie abschließend zu verifizieren. Im Hinblick darauf könnte zudem die Überlegung eines standardisierten Monitorings des Anti-Xa-Levels einfließen, um die Anpassung der Dosierung noch effizienter zu gestalten (Eley et al., 2013).

Zudem wurde aus der vorliegenden Arbeit deutlich, dass neben dem Gerinnungsmanagement bestimmte Parameter einen signifikanten Einfluss auf den Transplantaterfolg bewirken. Diese gilt es deshalb genau zu identifizieren und in die prä-, intra- und postoperative Planung miteinzubeziehen. Viele Risikofaktoren wurden zwar in bereits veröffentlichten Studien herausgearbeitet, die physiologischen Wirkungen jedoch noch nicht abschließend geklärt. Auch wenn diese Studie nicht speziell dahingehend ausgerichtet wurde, Risikofaktoren zu erkennen, sondern um zwei Antikoagulationsschemata hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu überprüfen, könnten die Ergebnisse als Grundlage für weitergehende Überlegungen dienen. Für die genauere Analyse der Risikofaktoren scheint eine transplantatspezifische Untersuchung, möglichst im prospektiven Design und mit genauer Fallzahlberechnung, sinnvoll. Darauf aufbauend, könnte sich eine weitere Optimierung des perioperativen Erfolgs in der Mikrochirurgie ableiten.

5 Zusammenfassung

Trotz sehr hoher Erfolgsraten mikrovaskulär anastomosierter Gewebetransplantate stellen Transplantatverluste und thromboembolische Ereignisse immer noch ein bedeutendes Risiko für den Rekonstruktionserfolg und das Patientenüberleben in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie dar. In diesem Zusammenhang gewinnt ein optimales perioperatives Gerinnungsmanagement an Bedeutung. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war es deshalb, zwei Antikoagulationsschemata (unfraktioniertes Heparin und Enoxaparin) hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität für Transplantat und Patient zu evaluieren. Im Fokus stand dabei die Frage, ob sich unter Anwendung von intra- und postoperativem Enoxaparin bessere postoperative Erfolge und verringerte Inzidenzen thromboembolischer Ereignisse beobachten ließen. Zudem sollten Prädiktoren und Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer thromboembolischer Komplikationen ermittelt werden.

In diesem Zusammenhang wurden die Daten von 400 konsekutiv erfassten Patienten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar analysiert, die im Zeitraum von Dezember 2013 bis Juli 2018 eine onkologische Defektrekonstruktion mittels mikrovaskulären Gewebetransplantaten erhielten. Anhand des Antikoagulationsschemas, welches Anfang 2016 intraoperativ von Heparin auf Enoxaparin (Clexane®) umgestellt wurde, wurden die Patienten in zwei Gruppen á 200 Personen unterteilt: Gruppe 1 (HeparinGruppe) erhielt 5000 I.E. unfraktioniertes Heparin intraoperativ und 1 mg/kg/KG Enoxaparin postoperativ und Gruppe 2 (Clexanegruppe) wurde 0,5mg/kg/KG Enoxaparin 2-mal täglich ab dem OP-Tag verabreicht. Dabei wurden neben der allgemeinen und speziellen Anamnese und dem aktuellen Gesundheitsstatus auch wichtige chirurgische Parameter wie der Transplantattyp und die operative Dauer dokumentiert. Postoperative Erfolgsparameter stellten periphere und zentrale Thromboembolien, pulmonale Komplikationen sowie Komplikationen am Transplantat dar.

Insgesamt zeigten sich beide Medikationsschemata hinsichtlich des postoperativen Erfolgs mindestens gleichwertig, wobei die Patienten unter Antikoagulation mit reinem Enoxaparin in einigen Aspekten bessere Ergebnisse aufwiesen. So war die Gesamtrate thromboembolischer Ereignisse in der Clexanegruppe etwas geringer als in der HeparinGruppe (8,5% vs. 11%). Diese Differenz äußerte sich insbesondere in einer erhöhten Inzidenz peripherer Thrombosen (z.B. tiefe Venenthrombosen) in der HeparinGruppe. Auch im Hinblick auf den Transplantaterfolg ließen sich in der Clexanegruppe weniger Wundkomplikationen und Nekrosen und eine geringere Rate an totalen Transplantatverlusten beobachten. Blutungen, Thrombosen an der Anastomose und Revisionsraten hingegen waren in beiden Gruppen

analog. Als besonders signifikant erwies sich zudem der Unterschied in Bezug auf die Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen, die in der HeparinGruppe deutlich verstärkt zu erkennen waren ($p < 0,001$).

Bei der Ermittlung von Prädiktoren und Risikofaktoren für zentrale und periphere Thromboembolien, wurden zerebrovaskuläre Vorerkrankungen als signifikante Parameter beobachtet. Pulmonale Vorerkrankungen und ein präoperativer Myokardinfarkt in der Anamnese ließen einen Trend als Prädiktoren erkennen. Wichtige Risikofaktoren für den Transplantatserfolg stellten eine präoperative Chemotherapie und ein präoperativer Apoplex, sowie kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen und Nikotinabusus dar.

Grundsätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den auftretenden thromboembolischen Komplikationen und der stationären Behandlungsdauer. Dies kann zum einen als Risikofaktor interpretiert, zum anderen aber auch als Folge von Komplikationen und der Präsenz anderer Risikofaktoren gewertet werden. Analog dazu gilt es, die verlängerte OP-Dauer bei Komplikationen aufzufassen. Diese kann sowohl durch den Operateur bedingt als auch Ausdruck einer komplexen operativen Situation sein, die per se postoperativ verstärkt zu Komplikationen führen könnte.

Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich somit ein Trend zu besseren postoperativen Ergebnissen in der Mikrochirurgie unter Verwendung eines alleinigen Antikoagulationsschemas mit niedermolekularem Heparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin vermuten. Dies deckt sich mit den allgemeinen Antikoagulationsempfehlungen der aktuellen Literatur, auch wenn bis dato keine evidenzbasierte Studienlage in der Mikrochirurgie besteht. Aus diesem Grund sind weitere, möglichst prospektiv gestaltete Studien erforderlich, mit dem Ziel eine allgemeingültige evidenzbasierte Leitlinie zum perioperativen Gerinnungsmanagement in der Mikrochirurgie zu entwickeln. Zudem konnte diese Arbeit wichtige Trends zu Risikofaktoren aufzeigen, die als Grundlage für weitere prospektiv angelegte Studien dienen können.

6 Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, M., BADHEY, A., HU, S., KADAKIA, S., RASAMNY, J. K., MOSCATELLO, A., DUCIC, Y. 2018. Thromboprophylaxis in Head and Neck Microvascular Reconstruction. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 11, 85-95.
- AGRAWAL, G., GUPTA, A., CHAUDHARY, V., QURESHI, F., CHORARIA, A., DUBEY, H. 2018. Medial Sural Artery Perforator Flap for Head and Neck Reconstruction. *Ann Maxillofac Surg*, 8, 61-65.
- ALI, N. S., NAWAZ, A., JUNAID, M., KAZI, M., AKHTAR, S. 2015. Venous Thromboembolism- Incidence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients with Head and Neck Cancer: A Tertiary Care Experience in Pakistan. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 19, 200-4.
- ANDERSON, F. A., JR., SPENCER, F. A. 2003. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107, 19-16.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. 2015. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 15.10.2015 ed. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>: AWMF.
- 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, 36-9; discussion 39-40.
- ASKARI, M., FISHER, C., WENIGER, F. G., BIDIC, S., LEE, W. P. 2006. Anticoagulation therapy in microsurgery: a review. *J Hand Surg Am*, 31, 836-46.
- BAHL, V., SHUMAN, A. G., HU, H. M., JACKSON, C. R., PANNUCCI, C. J., ALANIZ, C., CHEPEHA, D. B., BRADFORD, C. R. 2014. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 140, 999-1005.
- 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*.
- BEAUSANG, E. S., ANG, E. E., LIPA, J. E., IRISH, J. C., BROWN, D. H., GULLANE, P. J., NELIGAN, P. C. 2003. Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. *Head Neck*, 25, 549-53.
- BEHRANWALA, K. A., WILLIAMSON, R. C. 2009. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. *Ann Surg*, 249, 366-75.
- BLACKBURN, T. K., JAVA, K. R., LOWE, D., BROWN, J. S., ROGERS, S. N. 2012. Safety of a regimen for thromboprophylaxis in head and neck cancer microvascular

- reconstructive surgery: non-concurrent cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 50, 227-32.
- BÖHME, H., HARTKE, K. 2015. *Europäisches Arzneibuch & Arzneibuch-Kommentar*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- BOZIKOV, K., ARNEZ, Z. M. 2006. Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 59, 737-42.
- BROWN, J. S., DEVINE, J. C., MAGENNIS, P., SILLIFANT, P., ROGERS, S. N., VAUGHAN, E. D. 2003. Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41, 16-20.
- BUI, D. T., CORDEIRO, P. G., HU, Q. Y., DISA, J. J., PUSIC, A., MEHRARA, B. J. 2007. Free flap reexploration: indications, treatment, and outcomes in 1193 free flaps. *Plast Reconstr Surg*, 119, 2092-100.
- CAPRINI, J. A. 2010. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*, 199, S3-10.
- CHANG, D. W., REECE, G. P., WANG, B., ROBB, G. L., MILLER, M. J., EVANS, G. R., LANGSTEIN, H. N., KROLL, S. S. 2000. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 105, 2374-80.
- 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, E771-5.
- CHAO, A. H., MEYERSON, J., POVOSKI, S. P., KOCAK, E. 2013. A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers. *Expert Rev Med Devices*, 10, 649-60.
- CHEN, C. M., DISA, J. J., CORDEIRO, P. G., PUSIC, A. L., MCCARTHY, C. M., MEHRARA, B. J. 2008. The incidence of venous thromboembolism after oncologic head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg*, 60, 476-9.
- 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, 187-95.
- 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. *Laryngoscope*, 115, 973-6.
- CLARK, J. R., MCCLUSKEY, S. A., HALL, F., LIPA, J., NELIGAN, P., BROWN, D., IRISH, J., GULLANE, P., GILBERT, R. 2007. Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck. *Head Neck*, 29, 1090-101.

- CLAYBURGH, D. R., STOTT, W., CORDIERO, T., PARK, R., DETWILLER, K., BUNIEL, M., FLINT, P., SCHINDLER, J., ANDERSEN, P., WAX, M. K., GROSS, N. 2013. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139, 1143-50.
- CONRAD, M. H., ADAMS, W. P., JR. 2001. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg*, 108, 2088-96; quiz 2097.
- COX, G. W., RUNNELS, S., HSU, H. S., DAS, S. K. 1992. A comparison of heparinised saline irrigation solutions in a model of microvascular thrombosis. *Br J Plast Surg*, 45, 345-8.
- DAMIAN, D., ESQUENAZI, J., DUVVURI, U., JOHNSON, J. T., SAKAI, T. 2016. Incidence, outcome, and risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck cancer surgery patients with free flap reconstructions. *J Clin Anesth*, 28, 12-8.
- DASSONVILLE, O., POISSONNET, G., CHAMOREY, E., VALLICIONI, J., DEMARD, F., SANTINI, J., LECOQ, M., CONVERSE, S., MAHDYOUN, P., BOZEC, A. 2008. Head and neck reconstruction with free flaps: a report on 213 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265, 85-95.
- DE, A., ROY, P., GARG, V. K., PANDEY, N. K. 2010. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21, 57-61.
- DE VIRGILIO, A., IOCCA, O., DI MAIO, P., MALVEZZI, L., PELLINI, R., MERCANTE, G., SPRIANO, G. 2019. Head and neck soft tissue reconstruction with anterolateral thigh flaps with various components: Development of an algorithm for flap selection in different clinical scenarios. *Microsurgery*, 39, 590-597.
- 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, 1534-9.
- DORT, J. C., FARWELL, D. G., FINDLAY, M., HUBER, G. F., KERR, P., SHEA-BUDGE, M. A., SIMON, C., UPPINGTON, J., ZYGUN, D., LJUNGQVIST, O., HARRIS, J. 2017. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 143, 292-303.
- DOYLE, D. J., GARMON, E. H. 2019. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.
- ECKARDT, A., MEYER, A., LAAS, U., HAUSAMEN, J. E. 2007. Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 45, 11-5.

- EHRL, D., HEIDEKRUEGER, P. I., HAAS, E. M., COENEN, M., GIUNTA, R., NINKOVIC, M., BROER, P. N. 2018. Does Cigarette Smoking Harm Microsurgical Free Flap Reconstruction? *J Reconstr Microsurg*, 34, 492-498.
- 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, 610-4.
- ENCKE, A., HAAS, S., KOPP, I. 2016. The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 532-8.
- ENOXACAN, S. G. 1997. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg*, 84, 1099-103.
- ESKANDER, A., KANG, S., TWEEL, B., SITAPARA, J., OLD, M., OZER, E., AGRAWAL, A., CARRAU, R., ROCCO, J. W., TEKNOS, T. N. 2018. Predictors of Complications in Patients Receiving Head and Neck Free Flap Reconstructive Procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 158, 839-847.
- FALANGA, A., MARCHETTI, M., VIGNOLI, A. 2013. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*, 11, 223-33.
- FALANGA, A., RUSSO, L. 2012. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie*, 32, 115-25.
- FALANGA, A., VIGNOLI, A., DIANI, E., MARCHETTI, M. 2011. Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. *Patient Relat Outcome Meas*, 2, 175-88.
- FAREED, J., HOPPENSTEADT, D., WALENGA, J., IQBAL, O., MA, Q., JESKE, W., SHEIKH, T. 2003. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet*, 42, 1043-57.
- FARQUHAR, D. R., MASOOD, M. M., PAPPAS, A. K., PATEL, S. N., HACKMAN, A. T. G. 2018. Predictors of Adverse Outcomes in Free Flap Reconstruction: A Single-Institution Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 159, 973-980.
- FARWELL, D. G., REILLY, D. F., WEYMULLER, E. A., JR., GREENBERG, D. L., STAIGER, T. O., FUTRAN, N. A. 2002. Predictors of perioperative complications in head and neck patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128, 505-11.
- FERNANDEZ-BUSTAMANTE, A., FRENDEL, G., SPRUNG, J., KOR, D. J., SUBRAMANIAM, B., MARTINEZ RUIZ, R., LEE, J. W., HENDERSON, W. G., MOSS, A., MEHDIRATTA, N., COLWELL, M. M., BARTELS, K., KOLODZIE, K., GIQUEL, J., VIDAL MELO, M. F. 2017. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay

- Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg*, 152, 157-166.
- FERRARIS, V. A., BOLANOS, M., MARTIN, J. T., MAHAN, A., SAHA, S. P. 2014. Identification of patients with postoperative complications who are at risk for failure to rescue. *JAMA Surg*, 149, 1103-8.
- FOROUZANFAR, T., HEYMANS, M. W., VAN SCHUILENBURG, A., ZWEEGMAN, S., SCHULTEN, E. A. 2010. Incidence of venous thromboembolism in oral and maxillofacial surgery: a retrospective analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 256-9.
- FREDERICK, J. W., SWEENEY, L., CARROLL, W. R., PETERS, G. E., ROSENTHAL, E. L. 2013. Outcomes in head and neck reconstruction by surgical site and donor site. *Laryngoscope*, 123, 1612-7.
- GEERTS, W. H., HEIT, J. A., CLAGETT, G. P., PINEO, G. F., COLWELL, C. W., ANDERSON, F. A., JR., WHEELER, H. B. 2001. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 119, 132s-175s.
- GEERTS, W. H., JAY, R. M., CODE, K. I., CHEN, E., SZALAI, J. P., SAIBIL, E. A., HAMILTON, P. A. 1996. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 335, 701-7.
- GEERTS, W. H., PINEO, G. F., HEIT, J. A., BERGQVIST, D., LASSEN, M. R., COLWELL, C. W., RAY, J. G. 2004. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126, 338s-400s.
- 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, 628-35.
- GLICKSMAN, A., FERDER, M., CASALE, P., POSNER, J., KIM, R., STRAUCH, B. 1997. 1457 years of microsurgical experience. *Plast Reconstr Surg*, 100, 355-63.
- GOH, C. S., KOK, Y. O., YONG, C. P., TAN, E. W., GOH, L. G., CHEW, K. Y., TEO, C. E., GOH, T. L. 2018. Outcome predictors in elderly head and neck free flap reconstruction: A retrospective study and systematic review of the current evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 71, 719-728.
- GOULD, M. K., GARCIA, D. A., WREN, S. M., KARANICOLAS, P. J., ARCELUS, J. I., HEIT, J. A., SAMAMA, C. M. 2012. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e227S-77S.

- GRILL, F. D., WASMAIER, M., MÜCKE, T., RITSCHL, L. M., WOLFF, K. D., SCHNEIDER, G., LOEFFELBEIN, D. J., KADERA, V. 2020. Identifying perioperative volume-related risk factors in head and neck surgeries with free flap reconstructions - An investigation with focus on the influence of red blood cell concentrates and noradrenaline use. *J Craniomaxillofac Surg*, 48, 67-74.
- GROUP, T. E. F. S. E., ENCKE, A., BREDDIN, K. 1988. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *Br J Surg*, 75, 1058-63.
- GUYATT, G. H., AKL, E. A., CROWTHER, M., GUTTERMAN, D. D., SCHUUNEMANN, H. J. 2012. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, 7s-47s.
- HACKETT, N. J., DE OLIVEIRA, G. S., JAIN, U. K., KIM, J. Y. 2015. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*, 18, 184-90.
- HAEN, P., MEGE, D., CRESCENCE, L., DIGNAT-GEORGE, F., DUBOIS, C., PANICOT-DUBOIS, L. 2019. Thrombosis Risk Associated with Head and Neck Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*, 20.
- HARDIN, C. K., KIRK, W. C., PEDERSON, W. C. 1992. Osmotic complications of low-molecular-weight dextran therapy in free flap surgery. *Microsurgery*, 13, 36-8.
- HEIT, J. A., SILVERSTEIN, M. D., MOHR, D. N., PETTERSON, T. M., O'FALLON, W. M., MELTON, L. J., 3RD 2000. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 160, 809-15.
- HIRSH, J., WARKENTIN, T. E., SHAUGHNESSY, S. G., ANAND, S. S., HALPERIN, J. L., RASCHKE, R., GRANGER, C., OHMAN, E. M., DALEN, J. E. 2001. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 119, 64S-94S.
- HOLM, C., DORNSEIFER, U., STURTZ, G., NINKOVIC, M. 2010. Sensitivity and specificity of ICG angiography in free flap reexploration. *J Reconstr Microsurg*, 26, 311-6.
- HOLM, C., MAYR, M., HOFTER, E., DORNSEIFER, U., NINKOVIC, M. 2009. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery*, 29, 509-14.
- HÖLZLE, F., LOEFFELBEIN, D. J., NOLTE, D., WOLFF, K. D. 2006. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg*, 34, 25-33.

- HÖLZLE, F., RAU, A., LOEFFELBEIN, D. J., MUCKE, T., KESTING, M. R., WOLFF, K. D. 2010. Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 21-8.
- HÖLZLE, F., WATOLA, A., KESTING, M. R., NOLTE, D., WOLFF, K. D. 2007. Atrophy of free fibular grafts after mandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 119, 151-6.
- HÖLZLE, F., WOLFF, K. D., MOHR, C. 2008. Reconstructive oral and maxillofacial surgery. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 815-22.
- HORN, F. 2018. Die Hämostase. In: HORN, F. (ed.) *Biochemie des Menschen*. 7., korrigierte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- HOWARD, M. A., CORDEIRO, P. G., DISA, J., SAMSON, W., GONEN, M., SCHOELLE, R. N., MEHRARA, B. 2005. Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. *Plast Reconstr Surg*, 116, 1659-68; discussion 1669-71.
- HWANG, K., LEE, J. P., YOO, S. Y., KIM, H. 2016. Relationships of comorbidities and old age with postoperative complications of head and neck free flaps: A review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 69, 1627-1635.
- INVESTIGATORS, T. L. V. 2017. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol*, 34, 492-507.
- JOHNSON, R. G., AROZULLAH, A. M., NEUMAYER, L., HENDERSON, W. G., HOSOKAWA, P., KHURI, S. F. 2007. Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*, 204, 1188-98.
- KAKEI, Y., AKASHI, M., HASEGAWA, T., MINAMIKAWA, T., USAMI, S., KOMORI, T. 2016. Incidence of Venous Thromboembolism After Oral Oncologic Surgery With Simultaneous Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 74, 212-7.
- KANSY, K., MUELLER, A. A., MUCKE, T., KOERSGEN, F., WOLFF, K. D., ZEILHOFER, H. F., HOLZLE, F., PRADEL, W., SCHNEIDER, M., KOLK, A., SMEETS, R., ACERO, J., HAERS, P., GHALI, G. E., HOFFMANN, J. 2015. Microsurgical reconstruction of the head and neck region: Current concepts of maxillofacial surgery units worldwide. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1364-8.
- KANSY, K., MUELLER, A. A., MUCKE, T., KOERSGEN, F., WOLFF, K. D., ZEILHOFER, H. F., HOLZLE, F., PRADEL, W., SCHNEIDER, M., KOLK, A., SMEETS, R., ACERO, J., HAERS, P., GHALI, G. E., HOFFMANN, J. 2018. A worldwide comparison of the management of surgical treatment of advanced oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*, 46, 511-520.

- KANSY, K., MUELLER, A. A., MUCKE, T., KOPP, J. B., KOERSGEN, F., WOLFF, K. D., ZEILHOFER, H. F., HOLZLE, F., PRADEL, W., SCHNEIDER, M., KOLK, A., SMEETS, R., ACERO, J., HOFFMANN, J. 2014. Microsurgical reconstruction of the head and neck--current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg*, 42, 1610-3.
- KARIMI, E., ARDESTANI, S. H., JAFARI, M., HAGH, A. B. 2016. Testing a New Anticoagulation Method for Free Flap Reconstruction of Head and Neck Cancers. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 9, 370-373.
- KEARNS, M. C., BAKER, J., MYERS, S., GHANEM, A. 2018. Towards standardization of training and practice of reconstructive microsurgery: an evidence-based recommendation for anastomosis thrombosis prophylaxis. *Eur J Plast Surg*, 41, 379-386.
- KERSH, R. A., HANDREN, J., HERGRUETER, C., MAY, J. W., JR. 1989. Microvascular surgical experimental thrombosis model: rationale and design. *Plast Reconstr Surg*, 83, 866-72; discussion 873-4.
- KESTING, M. R., HOLZLE, F., WALES, C., STEINSTRÄESSER, L., WAGENPFEIL, S., MUCKE, T., ROHLEDER, N. H., WOLFF, K. D., HASLER, R. J. 2011. Microsurgical reconstruction of the oral cavity with free flaps from the anterolateral thigh and the radial forearm: a comparison of perioperative data from 161 cases. *Ann Surg Oncol*, 18, 1988-94.
- KETCHUM, L. D. 1978. Pharmacological alterations in the clotting mechanism: use in microvascular surgery. *J Hand Surg Am*, 3, 407-15.
- KEY, N. S., KHORANA, A. A., KUDERER, N. M., BOHLKE, K., LEE, A. Y. Y., ARCELUS, J. I., WONG, S. L., BALABAN, E. P., FLOWERS, C. R., FRANCIS, C. W., GATES, L. E., KAKKAR, A. K., LEVINE, M. N., LIEBMAN, H. A., TEMPERO, M. A., LYMAN, G. H., FALANGA, A. 2020. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 38, 496-520.
- 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, 711-21.
- KONSTANTINIDES, S. V., TORBICKI, A., AGNELLI, G., DANCHIN, N., FITZMAURICE, D., GALIE, N., GIBBS, J. S., HUISMAN, M. V., HUMBERT, M., KUCHER, N., LANG, I., LANKEIT, M., LEKAKIS, J., MAACK, C., MAYER, E., MENEVEAU, N., PERRIER, A., PRUSZCZYK, P., RASMUSSEN, L. H., SCHINDLER, T. H., SVITIL, P., VONK NOORDEGRAAF, A., ZAMORANO, J. L., ZOMPATORI, M. 2014. 2014 ESC

- guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 35, 3033-69, 3069a-3069k.
- KROLL, S. S., SCHUSTERMAN, M. A., REECE, G. P., MILLER, M. J., EVANS, G. R., ROBB, G. L., BALDWIN, B. J. 1996. Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg*, 98, 1230-3.
- 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, 242-8.
- KUROIWA, T., KAJIMOTO, Y., OHTA, T. 2001. Development and clinical application of near-infrared surgical microscope: preliminary report. *Minim Invasive Neurosurg*, 44, 240-2.
- LE NOBEL, G. J., HIGGINS, K. M., ENEPEKIDES, D. J. 2012. Predictors of complications of free flap reconstruction in head and neck surgery: Analysis of 304 free flap reconstruction procedures. *Laryngoscope*, 122, 1014-9.
- LECOQ, J. P., SENARD, M., HARTSTEIN, G. M., LAMY, M., HEYMANS, O. 2006. Thromboprophylaxis in microsurgery. *Acta Chir Belg*, 106, 158-64.
- LEE, K. T., LEE, Y. J., KIM, A., MUN, G. H. 2019. Evaluation of Donor Morbidity following Single-Stage Latissimus Dorsi Neuromuscular Transfer for Facial Reanimation. *Plast Reconstr Surg*, 143, 152e-164e.
- 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, 1124-39.
- LI, X., COOLEY, B. C. 1995. Effect of anticoagulation and inhibition of platelet aggregation on arterial versus venous microvascular thrombosis. *Ann Plast Surg*, 35, 165-9; discussion 169-70.
- 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, 40-6.
- LINKINS, L. A., JULIAN, J. A., RISCHKE, J., HIRSH, J., WEITZ, J. I. 2002. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. *Thromb Res*, 107, 241-4.
- LIU, Y., ZHAO, Y. F., HUANG, J. T., WU, Y., JIANG, L., WANG, G. D., LI, W., CHEN, X. Q., SHI, R. H. 2012. Analysis of 13 cases of venous compromise in 178 radial forearm free flaps for intraoral reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41, 448-52.
- LODDERS, J. N., PARMAR, S., STIENEN, N. L., MARTIN, T. J., KARAGOZOGLU, K. H., HEYMANS, M. W., FOROUZANFAR, T. 2015. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncological oral and maxillofacial operations: retrospective analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53, 244-50.

- LOEFFELBEIN, D. J., AL-BENNA, S., STEINSTRASSER, L., SATANOVSKIJ, R. M., ROHLEDER, N. H., MUCKE, T., WOLFF, K. D., KESTING, M. R. 2012. Reduction of donor site morbidity of free radial forearm flaps: what level of evidence is available? *Eplasty*, 12, e9.
- LOEFFELBEIN, D. J., JULINEK, A., WOLFF, K. D., KOCHS, E., HALLER, B., HASENEDER, R. 2016. Perioperative risk factors for postoperative pulmonary complications after major oral and maxillofacial surgery with microvascular reconstruction: A retrospective analysis of 648 cases. *J Craniomaxillofac Surg*, 44, 952-7.
- LÓPEZ, J. A., KEARON, C., LEE, A. Y. 2004. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 439-56.
- MALM, K., DAHLBACK, B., ARNLJOTS, B. 2003. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plast Reconstr Surg*, 111, 1659-66.
- MANDALA, M., FALANGA, A., ROILA, F. 2011. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6, vi85-92.
- MATAR, C. F., KAHALE, L. A., HAKOUM, M. B., TSOLAKIAN, I. G., ETXEANDIA-IKOBALTZETA, I., YOSUICO, V. E., TERRENATO, I., SPERATI, F., BARBA, M., SCHUNEMANN, H., AKL, E. A. 2018. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd009447.
- MÄTZSCH, T., BERGQVIST, D., FREDIN, H., HEDNER, U. 1990. Low molecular weight heparin compared with dextran as prophylaxis against thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand*, 156, 445-50.
- MIELKE, D., MALINOVA, V., ROHDE, V. 2014. Comparison of intraoperative microscopic and endoscopic ICG angiography in aneurysm surgery. *Neurosurgery*, 10 Suppl 3, 418-25; discussion 425.
- MILLER, M. J., SCHUSTERMAN, M. A., REECE, G. P., KROLL, S. S. 1993. Interposition vein grafting in head and neck reconstructive microsurgery. *J Reconstr Microsurg*, 9, 245-51; discussion 251-2.
- MLODINOW, A. S., KHAVANIN, N., VER HALEN, J. P., RAMBACHAN, A., GUTOWSKI, K. A., KIM, J. Y. 2015. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. *J Plast Surg Hand Surg*, 49, 191-7.
- MOREANO, E. H., HUTCHISON, J. L., MCCULLOCH, T. M., GRAHAM, S. M., FUNK, G. F., HOFFMAN, H. T. 1998. Incidence of deep venous thrombosis and pulmonary

- embolism in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118, 777-84.
- MOWERY, A., LIGHT, T., CLAYBURGH, D. 2018. Venous thromboembolism incidence in head and neck surgery patients: Analysis of the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP) database. *Oral Oncol*, 77, 22-28.
- MÜCKE, T., MÜLLER, A. A., KANSY, K., HALLERMANN, W., KERKMANN, H., SCHUCK, N., ZEILHOFER, H. F., HOFFMANN, J., HÖLZLE, F. 2011. Microsurgical reconstruction of the head and neck--current practice of maxillofacial units in Germany, Austria, and Switzerland. *J Craniomaxillofac Surg*, 39, 449-52.
- MÜCKE, T., RAU, A., WEITZ, J., LJUBIC, A., ROHLEDER, N., WOLFF, K. D., MITCHELL, D. A., KESTING, M. R. 2012. Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions. *Oral Oncol*, 48, 367-71.
- MÜCKE, T., SCHMIDT, L. H., FICHTER, A. M., WOLFF, K. D., RITSCHL, L. M. 2018. Influence of venous stasis on survival of epigastric flaps in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 56, 310-314.
- NADER, H. B., WALENGA, J. M., BERKOWITZ, S. D., OFOSU, F., HOPPENSTEADT, D. A., CELLA, G. 1999. Preclinical differentiation of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*, 25 Suppl 3, 63-72.
- NUMAJIRI, T., SOWA, Y., NISHINO, K., ARAI, A., TSUJIKAWA, T., IKEBUCHI, K., NAKANO, H., SAKAGUCHI, H. 2016. Use of systemic low-dose unfractionated heparin in microvascular head and neck reconstruction: Influence in free-flap outcomes. *J Plast Surg Hand Surg*, 50, 135-41.
- OERTLI, D., HESS, P., DURIG, M., LAFFER, U., FRIDRICH, R., JAEGER, K., KAUFMANN, R., HARDER, F. 1992. Prevention of deep vein thrombosis in patients with hip fractures: low molecular weight heparin versus dextran. *World J Surg*, 16, 980-4; discussion 984-5.
- ONG, H. S., GOKAVARAPU, S., AL-QAMACHI, L., YIN, M. Y., SU, L. X., JI, T., ZHANG, C. P. 2017. Justification of routine venous thromboembolism prophylaxis in head and neck cancer reconstructive surgery. *Head Neck*, 39, 2450-2458.
- PALERI, V., WIGHT, R. G., SILVER, C. E., HAIGENTZ, M., JR., TAKES, R. P., BRADLEY, P. J., RINALDO, A., SANABRIA, A., BIEN, S., FERLITO, A. 2010. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol*, 46, 712-9.
- PETRAR, S., BARTLETT, C., HART, R. D., MACDOUGALL, P. 2012. Pulmonary complications after major head and neck surgery: A retrospective cohort study. *Laryngoscope*, 122, 1057-61.

- PODRECCA, S., SALVATORI, P., SQUADRELLI SARACENO, M., FALLAHDAR, D., CALABRESE, L., CANTU, G., MOLINARI, R. 2006. Review of 346 patients with free-flap reconstruction following head and neck surgery for neoplasm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 59, 122-9.
- 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, 311-5.
- POHLENZ, P., KLATT, J., SCHON, G., BLESSMANN, M., LI, L., SCHMELZLE, R. 2012. Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41, 739-43.
- PUGH, C. M., DENNIS, R. H., 2ND, MASSAC, E. A. 1996. Evaluation of intraoperative anticoagulants in microvascular free-flap surgery. *J Natl Med Assoc*, 88, 655-7.
- QUILLEN, C. G., SHEARIN, J. C., JR., GEORGIADIS, N. G. 1978. Use of the latissimus dorsi myocutaneous island flap for reconstruction in the head and neck area: case report. *Plast Reconstr Surg*, 62, 113-7.
- 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, 693-6.
- RENDENBACH, C., HOLTERHOFF, N., HISCHKE, S., KREUTZER, K., SMEETS, R., ASSAF, A. T., HEILAND, M., WIKNER, J. 2018. Free flap surgery in Europe: an interdisciplinary survey. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 47, 676-682.
- RIDHA, H., JALLALI, N., BUTLER, P. E. 2006. The use of dextran post free tissue transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 59, 951-4.
- RIEDIGER, D. 1988. Restoration of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using enosseous implants. *Plast Reconstr Surg*, 81, 861-77.
- ROSENBERG, A. J., VAN CANN, E. M., VAN DER BILT, A., KOOLE, R., VAN ES, R. J. 2009. A prospective study on prognostic factors for free-flap reconstructions of head and neck defects. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 38, 666-70.
- ROTHENBERGER, J., AMR, A., SCHALLER, H. E., RAHMANIAN-SCHWARZ, A. 2013. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetrie and tissue spectrophotometry. *Microsurgery*, 33, 350-7.
- SCAGLIONI, M. F., KUO, P. J., CHEN, Y. C., LIN, P. Y., KUO, Y. R. 2016. The new innovation of the lower medial thigh perforator flap for head and neck reconstruction. *Microsurgery*, 36, 284-90.
- SCHMITZ, M., RISS, R., KNESER, U., JOKUSZIES, A., HARDER, Y., BEIER, J. P., SCHAFFER, D. J., VOGT, P. M., FANSA, H., ANDREE, C., PIERER, G., HORCH, R. E. 2011. [Perioperative coagulation management in microsurgery: report of the

- consensus workshops in the course of the 31st and 32nd Annual Meeting of the German-language Working Group for microsurgery of the peripheral nerves and vessels (DAM) November 2009 in Erlangen and November 2010 in Basel]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 43, 376-83.
- SCHMOK, E. 2019. Primäre Hämostase. In: BLUTGERINNUNG, B. U. (ed.). AMBOSS GmbH.
- SCHWENZER, N., EHRENFELD, M. 2010. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- SEIDENBERG, B., ROSENAK, S. S., HURWITT, E. S., SOM, M. L. 1959. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Ann Surg*, 149, 162-71.
- SEO, M. H., KIM, S. M., HUAN, F., MYOUNG, H., LEE, J. H., LEE, S. K. 2015. Analysis of Microvascular Free Flap Failure Focusing on the Microscopic Findings of the Anastomosed Vessels. *J Craniofac Surg*, 26, 2047-51.
- SERLETTI, J. M., HIGGINS, J. P., MORAN, S., ORLANDO, G. S. 2000. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. *Plast Reconstr Surg*, 106, 66-70.
- SKORPIL, N., VAN DEN BERGH, B., HEYMANS, M. W., FOROUZANFAR, T. 2012. Is thromboembolism prophylaxis necessary for low and moderate risk patients in maxillofacial trauma? A retrospective analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41, 902-5.
- SMIT, J. M., ZEEBREGTS, C. J., ACOSTA, R., WERKER, P. M. 2010. Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plast Reconstr Surg*, 125, 177-85.
- SOUTAR, D. S., MCGREGOR, I. A. 1986. The radial forearm flap in intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg*, 78, 1-8.
- TAN, B. K., POR, Y. C., CHEN, H. C. 2010. Complications of head and neck reconstruction and their treatment. *Semin Plast Surg*, 24, 288-98.
- TAUFIQUE, Z. M., DAAR, D. A., COHEN, L. E., THANK, V. D., LEVINE, J. P., JACOBSON, A. S. 2019. The medial sural artery perforator flap: A better option in complex head and neck reconstruction? *Laryngoscope*, 129, 1330-1336.
- TAYLOR, G. I., CORLETT, R. J., ASHTON, M. W. 2016. The Evolution of Free Vascularized Bone Transfer: A 40-Year Experience. *Plast Reconstr Surg*, 137, 1292-305.
- TAYLOR, G. I., MILLER, G. D., HAM, F. J. 1975. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*, 55, 533-44.
- THAI, L., MCCARN, K., STOTT, W., WATTS, T., WAX, M. K., ANDERSEN, P. E., GROSS, N. D. 2013. Venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *Head Neck*, 35, 4-9.
- THOMAS, W. W., BRANT, J., CHEN, J., COBLENS, O., FISCHER, J. P., NEWMAN, J. G., CHALIAN, A. A., SHANTI, R. M., CANNADY, S. B. 2018. Clinical Factors Associated

- With Reoperation and Prolonged Length of Stay in Free Tissue Transfer to Oncologic Head and Neck Defects. *JAMA Facial Plast Surg*, 20, 154-159.
- UNDAS, A., BRUMMEL, K., MUSIAL, J., MANN, K. G., SZCZEKLIK, A. 2001. Blood coagulation at the site of microvascular injury: effects of low-dose aspirin. *Blood*, 98, 2423-31.
- VERBEECK, R. K., MUSUAMBA, F. T. 2009. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 65, 757-73.
- VIRCHOW, R. 1856. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt, Germany, Medinger Sohn & Co.*
- VOIGT, J., SCHMIDT, J., RISS, R., SCHMITZ, M. 2016. Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung.
- WALZOG, B., FANDREY, J. 2018. Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung. In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- WANG, K. Y., LIN, Y. S., CHEN, L. W., YANG, K. C., HUANG, W. C., LIU, W. C. 2020. Risk of Free Flap Failure in Head and Neck Reconstruction: Analysis of 21,548 Cases From A Nationwide Database. *Ann Plast Surg*, 84, S3-s6.
- WANG, Y., LIU, J., YIN, X., HU, J., KALFARENTZOS, E., ZHANG, C., XU, L. 2017. Venous thromboembolism after oral and maxillofacial oncologic surgery: Report and analysis of 14 cases in Chinese population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22, e115-e121.
- WILLIAMS, B., INDRESANO, A. T., O'RYAN, F. 2011. Venous thromboembolism in oral and maxillofacial surgery: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, 840-4.
- WOLFER, S., WOHLRATH, R., KUNZLER, A., FOOS, T., ERNST, C., SCHULTZE-MOSGAU, S. 2020. Scapular free flap as a good choice for mandibular reconstruction: 119 out of 280 cases after resection of oral squamous cell carcinoma in a single institution. *Br J Oral Maxillofac Surg*.
- WOLFF, K.-D., HÖLZLE, F. 2005. *Raising of Microvascular Flaps - A Systematic Approach*
- WOLFF, K. D. 1998. Indications for the vastus lateralis flap in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 36, 358-64.
- WOLFF, K. D., HÖLZLE, F., WYSLUCH, A., MUCKE, T., KESTING, M. 2008. Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery. *Microsurgery*, 28, 143-6.
- WOLFF, K. D., KESTING, M., THURMÜLLER, P., BÖCKMANN, R., HÖLZLE, F. 2006. The anterolateral thigh as a universal donor site for soft tissue reconstruction in maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 34, 323-31.
- WOLFF, K. D., RAU, A., KOLK, A. 2018. Perforator flaps from the lower leg for intraoral reconstruction: Experience of 131 flaps. *J Craniomaxillofac Surg*, 46, 338-345.

- WONG, A. K., JOANNA NGUYEN, T., PERIC, M., SHAHABI, A., VIDAR, E. N., HWANG, B. H., NIKNAM LEILABADI, S., CHAN, L. S., URATA, M. M. 2015. Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. *Microsurgery*, 35, 6-12.
- WONG, C. H., WEI, F. C. 2010. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction. *Head Neck*, 32, 1236-45.
- WOOD, C. B., SHINN, J. R., REES, A. B., PATEL, P. N., FREUNDLICH, R. E., SMITH, D. K., MCEVOY, M. D., ROHDE, S. L. 2019. Existing Predictive Models for Postoperative Pulmonary Complications Perform Poorly in a Head and Neck Surgery Population. *J Med Syst*, 43, 312.
- WU, C. C., LIN, P. Y., CHEW, K. Y., KUO, Y. R. 2014. Free tissue transfers in head and neck reconstruction: complications, outcomes and strategies for management of flap failure: analysis of 2019 flaps in single institute. *Microsurgery*, 34, 339-44.
- YANG, G. F., CHEN, P. J., GAO, Y. Z., LIU, X. Y., LI, J., JIANG, S. X., HE, S. P. 1997. Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. 1981. *Br J Plast Surg*, 50, 162-5.
- YAO, X. Y., LIU, H., LIU, W. W. 2020. Reconstruction of composite oral and maxillofacial defects by free flaps based on a new classification. *Sci Rep*, 10, 4300.
- YU, P., CHANG, D. W., MILLER, M. J., REECE, G., ROBB, G. L. 2009. Analysis of 49 cases of flap compromise in 1310 free flaps for head and neck reconstruction. *Head Neck*, 31, 45-51.
- YUEN, J. C., FENG, Z. 2000. Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience. *Plast Reconstr Surg*, 105, 55-61.
- ZHANG, C., SUN, J., ZHU, H., XU, L., JI, T., HE, Y., YANG, W., HU, Y., YANG, X., ZHANG, Z. 2015. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44, 675-84.
- ZHAO, E. H., NISHIMORI, K., BRADY, J., SIDDIQUI, S. H., ELOY, J. A., BAREDES, S., PARK, R. C. W. 2018. Analysis of Risk Factors for Unplanned Reoperation Following Free Flap Surgery of the Head and Neck. *Laryngoscope*, 128, 2790-2795.
- ZHOU, W., ZHANG, W. B., YU, Y., WANG, Y., MAO, C., GUO, C. B., YU, G. Y., PENG, X. 2019. Are antithrombotic agents necessary for head and neck microvascular surgery? *Int J Oral Maxillofac Surg*, 48, 869-874.

7 Anhang

TABELLE 22: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN IM HEPARINKOLLEKTIV

	Revisionen	Wundkomplikationen	Blutungen	Totaler Lappenverlust
ASA-Status (n=193)	0,792	0,551	0,193	0,156
BMI (n=170)	0,909	0,936	0,278	0,142
Nikotin (n=187)	0,434	0,550	0,470	0,502
Alkohol (n=185)	0,587	0,338	1,000	0,948
Präoperative Antikoagulation (n=166)	0,824	0,928	0,686	0,142
Präoperative Chemotherapie (n=200)	1,000	0,144	0,252	1,000
Präoperative Radiatio (n=200)	0,663	0,463	0,369	0,559
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (n=162)	1,000	1,000	0,367	0,386
Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (n=156)	0,456	0,143	0,004*	1,000
Pulmonale Vorerkrankungen (n=156)	0,812	0,640	1,000	0,465
Diabetes (n=158)	0,781	0,719	1,000	1,000
Präoperativer Myokardinfarkt (n=200)	1,000	0,586	1,000	1,000
Präoperativer Apoplex (n=200)	0,065	0,146	0,253	0,079
OP-Dauer (n=197)	0,473	0,027*	0,433	0,450
Ischämie-Dauer (n=192)	0,771	0,498	0,949	0,990

Verglichen werden die Korrelationen zwischen dem Transplantatüberleben (Revisionen, Wundheilungsstörungen, Blutungen und totaler Lappenverlust) und mehreren Risikofaktoren. Für die statistische Auswertung dient die logistische Regression, der Fishers Exakter Test und der Chi²-Test. *Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$. n=200

TABELLE 23: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN IM CLEXANEKOLLEKTIV

	Revisionen	Wundkomplikationen	Blutungen	Totaler Lappenverlust
ASA-Status (n=196)	0,727	0,230	0,655	0,462
BMI (n=194)	0,244	0,523	0,067	0,405
Nikotin (n=181)	0,020*	0,057	0,184	0,307
Alkohol (n=181)	0,053	0,139	0,356	0,465
Präoperative Antikoagulation (n=191)	0,561	0,289	0,102	1,000
Präoperative Chemotherapie (n=200)	0,456	0,101	1,000	0,187
Präoperative Radiatio (n=200)	1,000	0,663	1,000	1,000
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (n=175)	0,418	0,033*	0,380	1,000
Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (n=169)	0,460	0,239	1,000	0,133
Pulmonale Vorerkrankungen (n=173)	0,269	0,554	0,602	0,680
Diabetes (n=173)	0,532	1,000	1,000	1,000
Präoperativer Myokardinfarkt (n=200)	0,597	0,595	1,000	1,000
Präoperativer Apoplex (n=200)	0,191	0,059	1,000	0,099
OP-Dauer (n=200)	0,541	0,787	0,205	0,541
Ischämie-Dauer (n=195)	0,989	0,276	0,954	0,660

Verglichen werden die Korrelationen zwischen dem Transplantatüberleben (Revisionen, Wundheilungsstörungen, Blutungen und totaler Lappenverlust) und mehreren Risikofaktoren. Für die statistische Auswertung dient die logistische Regression, der Fishers Exakter Test und der Chi²-Test. *Statistische Signifikanz mit p<0,05. n=200

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

ABB. 1: ASA-SCORE	7
ABB. 2: PHASEN DER PRIMÄREN HÄMOSTASE	10
ABB. 3: VEREINFACHTE SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER GERINNINGSKASKADE MIT MEDIKAMENTENWIRKUNG	11
ABB. 4: ALTER DES PATIENTENKOLLEKTIVS NACH MEDIKATIONSSCHEMA UND GESCHLECHT	25
ABB. 5: TUMORDIAGNOSE DER HEPARINGGRUPPE (N=200)	26
ABB. 6: TUMORDIAGNOSE DER CLEXANEGRUPPE (N=200)	27
ABB. 7: STADIENEINTEILUNG DER TUMORE BASIEREND AUF DER TNM-KLASSIFIKATION DER UICC	28
ABB. 8: MIKROVASKULÄRE TRANSPLANTATE ZUR DEFEKTDÉCKUNG NACH TUMORRESEKTION IN DER MKG AM KLINIKUM RECHTS DER ISAR	31
ABB. 9: VERTEILUNG THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE INNERHALB DER BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVE	33
ABB. 10: STATIONÄRER AUFENTHALT IM MEDIAN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER INZIDENZ EINES THROMBOEMBOLISCHEN EREIGNISSES	35
ABB. 11: INZIDENZ POSTOPERATIVER PULMONALER KOMPLIKATIONEN JE MEDIKATIONSSCHEMA	38

9 Tabellenverzeichnis

Tabellen:

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER MIKROCHIRURGISCHE TRANSPLANTATE UND DEREN INDIKATIONEN	2
TABELLE 2: THROMBOEMBOLIERISIKO BEI CHIRURGISCHEN PATIENTEN OHNE PROPHYLAXE, MODIFIZIERT NACH GEERTS ET AL. (GEERTS ET AL., 2004)	9
TABELLE 3: ÜBERBLICK ÜBER VERWENDETE ANTIKOAGULANZIEN IN DER MIKROCHIRURGISCHEN GEWEBETRANSPLANTATION	13
TABELLE 4: KLINISCHES MONITORING: ANZEICHEN ARTERIELLER UND VENÖSER KOMPLIKATIONEN, NACH CHEN ET AL. (CHEN ET AL., 2007)	17
TABELLE 5: INTRA- & POSTOPERATIVE PARAMETER	22
TABELLE 6: LOKALISATION DES DIAGNOSTIZIERTEN TUMORS IN DER CLEXANEGRUPPE UND HEPARINGGRUPPE	28
TABELLE 7: TUMORSTADIEN DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN IN DER CLEXANE- UND HEPARINGGRUPPE	29
TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER VORERKRANKUNGEN UND SYSTEMISCHE RISIKOFAKTOREN IM PATIENTENKOLLEKTIV	29
TABELLE 9: OP-ZEIT UND ISCHÄMIE-ZEIT	32
TABELLE 10: STATIONÄRER AUFENTHALT UND INTENSIVZEIT	32
TABELLE 11: RATE THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE NACH MIKROVASKULÄRER GEWEBETRANSPLANTATION	34
TABELLE 12: HÄUFIGKEITEN AN KOMPLIKATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ASA-SCORE	36
TABELLE 13: KOMPLIKATIONSRATE IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN IN ABHÄNGIGKEIT VON VORERKRANKUNGEN	37
TABELLE 14: PPC IN ABHÄNGIGKEIT VOM MEDIKATIONSSCHEMA	38
TABELLE 15: RATE DER TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN NACH MIKROVASKULÄRER GEWEBETRANSPLANTATION	39

TABELLE 16: KORRELATION ZWISCHEN TRANSPLANTATTYP UND TRANSPLANTATERFOLG JE MEDIKATIONSSCHEMA	40
TABELLE 17: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN IM GESAMTKOLLEKTIV MIT DEN JEWEILIGEN P-WERTEN	41
TABELLE 18: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR WUNDKOMPLIKATIONEN IM GESAMTKOLLEKTIV	42
TABELLE 19: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR REVISIONEN UND TOTALEM LAPPENVERLUST IM GESAMTKOLLEKTIV	43
TABELLE 20: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE BEZÜGLICH RISIKOFAKTOREN FÜR TRANSPLANTATKOMPLIKATIONEN INNERHALB DER PATIENTENKOLLEKTIVE	44
TABELLE 21: KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN DER INZIDENZ VON BLUTUNGEN AM TRANSPLANTAT UND PRÄOPERATIVER MEDIKATION IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN	45
TABELLE 22: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN IM HEPARINKOLLEKTIV	85
TABELLE 23: STATISTISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN IM CLEXANEKOLLEKTIV	86

10 Danksagung

Am Ende möchte ich mich gerne noch bei allen bedanken, die zur Durchführung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich in jeglicher Art und Weise unterstützt haben.

Meinem Dr.-Vater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Thomas Mücke, gilt ein besonderer Dank für die Überlassung dieses spannenden Themas und die gute Zusammenarbeit während der letzten Jahre. Vielen Dank für sein Engagement über die ganze Arbeit hinweg und für seine Geduld bei der Korrektur.

Ein großes Dankeschön gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff für die zur Verfügung gestellten Ressourcen und Mittel sowie die Möglichkeit, eine solche Arbeit durchführen zu können und in seiner Abteilung zu promovieren.

Des Weiteren bedanke ich mich vielmals bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Dr. Florian Grill, für die hervorragende und intensive Betreuung, all seine wertvollen Tipps und die Möglichkeit, jederzeit mit meinen Fragen an ihn heranzutreten. Auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Lucas Ritschl, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Andreas Fichter und Herrn Dr. Dr. Achim von Bomhard möchte ich für die Zusammenarbeit und Unterstützung danken.

Ein Dankschön gilt auch allen weiteren Mitarbeitern der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die mich auf dem Weg dieser Dissertation begleitet und diese Arbeit somit erst ermöglicht haben.

Ich bedanke mich zudem bei meinem Freundeskreis für die ermutigenden und motivierenden Worte. Eure Ratschläge waren mir stets eine große Hilfe.

Zu guter Letzt möchte ich mich gerne noch von ganzem Herzen bei meiner Familie für die Liebe und Unterstützung bedanken, die Sie mir Tag für Tag entgegengebracht haben. Dabei sind insbesondere meinen Eltern zu nennen, ohne die mein Studium und diese Promotion nicht möglich gewesen wären.

11 Anzeige der Vorveröffentlichung

Teile der Arbeit wurden in folgender Publikation verarbeitet, die sich aktuell im Peer-Review-Verfahren befindet:

Perioperative anticoagulation in head and neck free flap reconstructions – experience of an anticoagulative scheme and its modification.

Grill, F., Pilstl, L., Ritschl, L., von Bomhard, A., Stimmer, H., Kolk, A., Loeffelbein, D. J., Wolff, K. D., Mücke, T., Fichter, A.