



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Universitätsklinik Magdeburg

Der Einfluss von ASS auf das Auftreten postoperativer Nachblutungen nach einer
Operation der lumbalen Wirbelsäule: Sollte ASS präoperativ abgesetzt werden?

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Fabian Leins

aus München

Magdeburg 2023

Bibliographische Beschreibung:

Leins, Fabian:

Der Einfluss von ASS auf das Auftreten postoperativer Nachblutungen nach einer Operation der lumbalen Wirbelsäule: Sollte ASS präoperativ abgesetzt werden? – 2023. – 40 Bl., 3 Abb., 5 Tab., 8 Anl.

Kurzreferat:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie deren Ziel es war zu überprüfen, ob eine ASS-Therapie vor einer Operation an der Wirbelsäule unterbrochen werden sollte oder nicht. Ausgewertet wurden Krankenakten von Patienten, welche zwischen 2008 und 2018 in der Universitätsklinik Magdeburg an der lumbalen Wirbelsäule operiert wurden. Hieraus ergab sich eine Population von 3051 Patienten bzw. Operationen. Es wurde die folgenden Merkmale unterscheiden: Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Body-Mass-Index (BMI), ASA-Klassifikation des perioperativen Risikos, Hypertonie, Diabetes mellitus, Raucher, chronische Inflammation, kardiovaskuläre Erkrankungen, verschiedene Laborparameter, Revisionsoperation, Anzahl der operierten Segmente, Drainageeinlage, präoperative ASS Einnahme, NSAID, Hospitalisierungsdauer, Operationsmethode, Operationsdauer, postoperative Bettruhe, die perioperative Handhabung von ASS, intraoperativer BV und postoperative Komplikationen.

Die sich in der Literatur abzeichnende Tendenz, dass eine perioperative ASS-Gabe als sicher anzusehen ist, konnten wir mit einer ausreichenden Stichprobengröße (N=3051) bestätigen. 433 Patienten wurden unter einer wirksamen ASS-Therapie operiert. Eine intraoperativ wirksame ASS-Therapie („ASS-Effekt ja“) ging zwar mit einem signifikant erhöhten BV einher (125,0ml vs. 143,9ml bei $p=0,04$), jedoch kam es nicht mit einem signifikant vermehrten Auftreten von NB (2,77% für „ASS-Effekt ja“ vs. 1,95% für „ASS-Effekt nein“ bei $p=0,272$). Innerhalb der Gesamtpopulation erlitten 2,06% eine NB. Angesichts der anzunehmenden präventiven Wirkung von ASS hinsichtlich arterieller wie venöser Thromboembolien, bei einem gleichzeitig nicht signifikant vermehrten Auftreten postoperativer Nachblutungen ist die perioperative Fortsetzung einer ASS-Therapie als sicher anzusehen und zu empfehlen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einführung.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Grundlagen.....	2
1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS.....	2
1.2.2 Primär- und Sekundärprävention mit ASS.....	2
1.2.3 Erhöhte Thrombogenität in der perioperativen Phase.....	4
2 Material und Methoden.....	7
2.1 Studienaufbau.....	7
2.2 Statistische Auswertung.....	8
2.2.1 Zielvariablen.....	8
2.2.2 Allgemeine Methodik.....	8
2.2.3 Spezifische Methodik der kontinuierlichen Zielvariable „intraoperativer Blutverlust“ ..	8
2.2.4 Spezifische Methodik der kategorialen Zielvariable „postoperative Nachblutung“	9
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Zielvariable „intraoperativer Blutverlust“.....	9
3.1.1 Signifikante Zusammenhänge für kontinuierliche Einflussfaktoren.....	10
3.1.2 Signifikante Zusammenhänge für kategoriale Einflussfaktoren.....	10
3.2 Zielvariable „postoperative Nachblutung“.....	13
3.2.1 Signifikante Zusammenhänge für kontinuierliche Einflussfaktoren.....	13
3.2.2 Signifikante Zusammenhänge für kategoriale Einflussfaktoren.....	15
4 Diskussion.....	18
4.1 Perioperatives ASS-Management.....	18
4.2 Perioperatives kardiovaskuläres Risiko.....	20
4.2.1 Rebound-Phänomen.....	20
4.3 Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ASS.....	22
4.4 Potenzielle Prävention einer postoperativen VTE durch ASS bei an der Wirbelsäule zu operierenden Patienten.....	23
4.5 Weiterführende Betrachtung.....	25
4.6 Limitationen.....	26
5 Schlussfolgerung.....	26
Literaturverzeichnis.....	VII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kontinuierliche Einflussfaktoren auf den intraoperativen Blutverlust (Korrelation)

Tabelle 2: Kategoriale Einflussfaktoren auf den intraoperativen Blutverlust (1. Teil t-Testungen, 2. Teil ANOVA)

Tabelle 3: Zielvariable der postoperativen Nachblutung

Tabelle 4: Kontinuierliche Einflussvariablen auf die Zielvariable der postoperativen Nachblutung (t-Test)

Tabelle 5: Kategoriale Einflussvariablen auf die Zielvariable der postoperativen Nachblutung (Fisher-Test)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mittelwert und Streubereich des Blutverlustes in den Gruppen „ASS-Effekt ja“ und „ASS-Effekt nein“

Abb. 2: Anteil der NB in den Gruppen „ASS-Effekt nein“ (1,95%) und „ASS-Effekt ja“ (2,77%) [zur besseren Übersicht wurde die horizontale Achse nur bis 10% skaliert]

Abb. 3: Anteil der NB in den Gruppen „Einsatz synthetischer Materialeien nein“ (1,71%) und „Einsatz synthetischer Materialeien ja“ (3,21%) [zur besseren Übersicht wurde die horizontale Achse nur bis 10% skaliert]

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute coronary syndrome
ASS	Aspirin bzw. Acetylsalicylsäure
BV	Blutverlust
CAD	Coronary Artery Disease
COX	Cyclooxygenase
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
ESVS	European Society for Vascular Surgery
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LMWH	Low molecular weight heparin
NB	postoperative Nachblutung
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
SAPT	Single Antiplatelet Therapy
TVT	Tiefe Venenthrombose
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VTE	Venöse Thromboembolie
vWF	Von-Willebrand-Faktor
12-HHT	12-S-Hydroxyheptadecatri-Ensolsäure

1 Einführung

1.1 Einleitung

Laut statistischem Bundesamt wurde im Jahr 2020 der Operations-Schlüssel „Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis“ über 300 000-mal vergeben. Damit liegen Operationen der lumbalen Wirbelsäule in der Häufigkeit nicht nur beispielsweise vor dem Kaiserschnitt, sondern sogar an dritter Stelle in Deutschland insgesamt.^[1]

Anlass ist am häufigsten eine degenerative Veränderung der Wirbelsäule. Dies bedingt per Definition einen Patientenpool im durchschnittlich gehobenen Alter mit oft vaskulärer Komorbidität. Zur Primär- wie auch zur Sekundärprophylaxe kardio- bzw. zerebro-vaskulärer Ereignisse werden Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin (ASS) verwendet.

Dennoch gibt es derzeit keine Empfehlungen bezüglich des Managements einer ASS-Therapie in der perioperativen Phase vor einer Operation der Wirbelsäule.^{[2]-[6]}

In den sich mit dieser Fragestellung befassenden Studien zeichnet sich eine Tendenz dahingehend ab, dass eine fortgesetzte perioperative ASS-Therapie als sicher anzusehen ist.^{[2],[5],[7]-[10]} Es gibt jedoch auch verschiedene Arbeiten, die ein Absetzen von ASS vor einer Wirbelsäulen-Operation als notwendig ansehen oder die aktuelle Datenlage als unzureichend einordnen.^{[4],[6]}

Einig ist man sich, dass in bisherigen Studien keine ausreichende Stichprobengröße erreicht wurde, um definitive bzw. statistisch signifikante Aussagen zu den Auswirkungen der durch ASS anzunehmenden Blutungsdiathese treffen zu können. In der Folge dieser Diathese könnte es zu einem vermehrten Auftreten von Nachblutungen (NB) kommen. Kommt es zu einer solchen, ist diese mit einer akuten neurologischen Verschlechterung einhergehend. Nicht immer ist diese reversibel.

In Anbetracht dessen stellten wir eine retrospektive Studie zu über 3 000 Operationen der lumbalen Wirbelsäule am Universitätsklinikum in Magdeburg an. Wir untersuchten hierbei verschiedene Einflussfaktoren auf die Zielgrößen des intraoperativen Blutverlustes (BV) und das Auftreten von NB. Primär betrachteten wir hierbei die Auswirkungen einer Einnahme von ASS und dessen Management in der perioperativen Phase.

In unserer Patientenpopulation betrug der Anteil an Operierten, welche ASS eingenommen hatten knapp 25%. Überträgt man dies auf die Gesamtstatistik in Deutschland, kommt man auf über 75 000 Fälle im Jahr 2020, im Zuge derer ein Vorgehen für die perioperative ASS-Therapie festgelegt werden musste.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS

Ansatzpunkt der Wirkung von Aspirin bzw. dessen Wirkstoff der Acetylsalicylsäure sind die Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2. Diese werden kovalent, per Acetylierung, verändert und ihre Interaktion mit dem Substrat Arachidonsäure so irreversibel verhindert. Dies unterscheidet ASS von anderen NSAID, welche reversibel hemmen. Beide Isoformen katalysieren als Teil des Arachidonsäure-Stoffwechsels die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen.^{[11],[12]}

In den Thrombozyten kommt lediglich die COX-1 vor. Durch die reduzierte Bildung der Thromboxane in den Thrombozyten wird die primäre Hämostase gestört. Insbesondere das Thromboxan-A₂ ist hier relevant. TXA₂ aktiviert Blutplättchen und stimuliert diese zur Degranulation. Freigesetzt werden Substanzen, welche sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase fördern und darüber hinaus eine Vasokonstriktion induzieren. Damit verbunden ist ein positiver Feedback-Mechanismus, im Zuge dessen den Granula entwichenes TXA₂ umliegende Thrombozyten weiter aktiviert.^{[13],[14]}

Das physiologische Gleichgewicht, des die Aggregation fördernden Thromboxans und des die Aggregation hemmenden Prostazyklins (Prostaglandin I₂), wird hin zu letzterem verschoben. Prostazyklin wird ebenfalls COX-abhängig gebildet. Dies jedoch durch die kernhaltigen, zur Regeneration der COX fähigen, Endothelzellen.^[14]

Thrombozyten hingegen besitzen keinen Zellkern. Hieraus ergibt sich eine Unfähigkeit die funktionslose COX-1 zu regenerieren. Die primäre Hämostase wird dementsprechend für die restliche Lebensdauer des Thrombozyten gestört. Durchschnittlich liegt diese bei 10 Tagen. Alle 24h werden demnach 10% der Thrombozyten erneuert.^{[14],[15]} Ausreichend um von einer kompletten Wiederherstellung der Aggregationsfähigkeit ausgehen zu können sind 7 Tage.^[16]

Bereits eine geringe Dosis Aspirin ist zur Hemmung der Aggregation ausreichend. So ergibt sich ein Dosisbereich, in welchem die Prostaglandinsynthese, in den zur COX-Neubildung fähigen Zellen, weitgehend unbeeinflusst bleibt. Konkret gegeben sei dies bei einer Dosierung von 0,45mg pro kg KG am Tag.^{[17],[18]} Ein weiterer Aspekt, der eine Dosis-abhängig selektive Wirkung der ASS bedingt, ist der Umstand, dass es eine 150-200-fach höhere Affinität zur COX-1 als zur COX-2 besteht.^[19]

1.2.2 Primär- und Sekundärprävention mit ASS

Aspirin wird sowohl zur Primär- als auch Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen verwendet. Primäre Prävention beschreibt in diesem Fall die Verhinderung bzw. das reduzierte Auftreten ebensolcher Ereignisse. Die Sekundäre einen protrahierten Progress bei bereits bestehender Krankheit.

1.2.2.1 Primäre Prävention

Bei Patienten, welche weder einen akuten Koronarverschluss erlitten noch eine Revaskularisation benötigen haben, kann nach ESC-Leitlinie eine Tagesdosis von 75-100mg ASS in Betracht gezogen werden. Voraussetzung hierfür ist, dass keine regelmäßige Antikoagulation eingenommen wird und zudem der bildmorphologische Nachweis einer CAD (Coronary Artery Disease) erbracht wurde.^[20]

1.2.2.2 Sekundäre Prävention

ACS (Acute Coronary Syndrome) oder KHK (Koronare Herzkrankheit):

Patienten mit einem ACS und ausschließlich konservativem Behandlungsansatz erhalten eine DAPT (Dual Antiplatelet Therapy). Diese setzt sich aus Aspirin und Clopidogrel zusammen. Je nach Ausprägung des individuellen Risikoprofils hinsichtlich des Auftretens von Blutungen dauert diese entweder mindestens 1 Monat oder 12 Monate an.^[21]

Erfolgt bei einem ACS oder bei einer KHK eine perkutane Intervention an den Coronararterien mit Implantation eines oder mehrerer Stents wird, wird eine DAPT über 6 Monate empfohlen. Dies ist unabhängig von der Art des verwendeten Stents. War ein ACS ursächlich für die Notwendigkeit zur PCI (Percutaneous coronary intervention), so kann bei fehlenden Kontraindikationen, wie beispielsweise einer erhöhten Blutungsdiathese, die DAPT auf 12 Monate ausgeweitet werden. Bei ursächlicher KHK hingegen kann bei hohem Blutungsrisiko auf 3 Monate verkürzt werden.^[21]

pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit):

Nicht antikoagulierte Patienten mit symptomatischer pAVK sollten, laut Empfehlungen der ESC und ESVS (European Society for Vascular Surgery), mit Thrombozytenaggregationshemmern therapiert werden. Diese werden als sog. SAPT (Single Antiplatelet Therapy) verabreicht, also wahlweise als 75-100mg ASS pro Tag oder 75mg Clopidogrel pro Tag. Auch operativ versorgten Patienten werden diese empfohlen. Im ersten Monat der postoperativen Phase als duale Therapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel.^[22]

Stenose der Arteria Carotis:

Auch Stenosen der Karotiden werden ab dem Auftreten der ersten Symptome präventiv mit einer SAPT versorgt. Zuvor erwogen werden kann diese falls eine Stenosierung >50% vorliegt und das angenommene Blutungsrisiko gering ist.^[22]

Schlaganfall:

Nach einem Schlaganfall wird es empfohlen die Thrombozyten-Aggregation medikamentös zu hemmen. Wahlweise mit 100mg oder mit 75mg Clopidogrel pro Tag. Gekoppelt ist diese Empfehlung, auch hier, daran, dass nicht bereits eine Indikation zur oralen Antikoagulation vorliegt.^[23]

1.2.3 Erhöhte Thrombogenität in der perioperativen Phase

1.2.3.1 Virchow Trias - Mechanismen der Thrombenbildung

Die zugrunde liegenden Mechanismen der Bildung eines Thrombus lassen sich nach der „Virchow-Trias“ in Veränderungen an den Gefäßwänden, eine veränderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und eine veränderte Zusammensetzung des Blutes einteilen. Ursprünglich formuliert wurden diese im späten 19. Jahrhundert vom Pathologen Rudolph Virchow in Bezug auf die Pathogenese venöser Thromben.^[24] Auch dem heutigen Verständnis nach haben diese Mechanismen, in präzisierter Form, sowohl für das venöse als auch arterielle System ihre Gültigkeit.^[25] Man spricht von einer Dysfunktion des Endothels, hämodynamischen Abnormalitäten (Stase des Blutes oder auch Strömungsturbulenzen) und abweichender Aktivität von Thrombozyten sowie an Auf- und Abbau eines Thrombus beteiligter Proteine.^[26]

1.2.3.2 Die Rolle aktivierter Thrombozyten bei der Bildung arterieller Thromben

Aus der vom arteriellen zum venösen Gefäßsystem fallenden Schubspannung ergeben sich zwei, in ihrer Gewichtung der Virchowschen Trias abweichende, Pathomechanismen bei der Entstehung von Thrombosen. So variiert der Volumenstrom des Blutes in Arterien zwischen 3 und 26 ml/min, in Venen zwischen 1,2 und 4,8 ml/min.^[27] Die arteriell vorherrschenden hohen Scherkräfte bedingen vermehrte Intima-Läsionen mit nachfolgender Plaquebildung. Besonders Gefäßaufzweigungen bilden hierfür Prädilektionsstellen über die Entstehung von Turbulenzen durch das Aufeinandertreffen unterschiedlich gerichteter Blutströme.^{[28],[29]} An und in den Läsionen kommt es zur Interaktion verschiedener Zellen und Moleküle. Im Rahmen dieser Interaktionen kommt es ausgehend von den glatten Muskelzellen der Media zu einer fibroproliferativen Reaktion. Die glatten Muskelzellen bilden eine fibröse Kappe um die sich im Ulzerationskrater akkumulierenden Bestandteile des so entstehenden atherosklerotischen Plaques.^[30] Bestandteile sind neben den Muskelzellen, Makrophagen und T-Lymphozyten auch Lipide, Kollagen und zelluläres Debris.^[31] Durch die Ruptur eines solchen Plaques bzw. dessen fibröser Kappe kommt es zur Freilegung von Kollagen sowie zur Freilegung von Thrombin und anderen subendothelialen Thrombozytenaktivatoren. Der Kontakt des Blutes mit diesen wird unter physiologischen Bedingungen durch das Endothel verhindert. Wird diese Barriere durchbrochen wird die Thrombenbildung initiiert.^[31]

1.2.3.3 Die Rolle aktivierter Thrombozyten bei der Bildung venöser Thromben

Bei der Thrombenbildung im venösen System steht eine Abnahme des ohnehin bereits deutlich geringeren Blutflusses im Vordergrund.^[32] Im Kontext einer bis zur Immobilität reduzierten Mobilität kommt es, insbesondere in den intramuskulären Sinus der unteren Extremität, zum vollständigen Stillstand

der Blutsäule. Aus der Stase resultiert ein hyperkoagulativer Zustand. Die Entstehung dieses Zustandes ist nicht endgültig geklärt, angenommen wird jedoch eine durch die Stase induzierte lokale Hypoxie, welche eine endotheliale Dysfunktion bedingt.^{[33],[34]} Die antithrombotisch wirksamen Funktionen des Endothels werden gestört, es kommt es über autokatalytische Prozesse zur Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und gleichzeitig zum Verbrauch von gerinnungshemmenden Proteinen.^{[32],[35]} Thrombozyten tragen zur Initiation und Unterhaltung der beschriebenen Thrombogenese bei.^{[34],[36]}

Wie sich dieser Beitrag zusammensetzt, dafür gibt es vielfältige Ansatzpunkte. Bekannt ist, dass aktivierte Thrombozyten negativ geladene Phospholipide in ihre Plasmamembran einlagern und so eine Plattform für die Interaktion Calcium²⁺-bindender Gerinnungsproteine bieten. Ein weiterer möglicher Ansatz ist die Hypoxie-induzierte Freisetzung des Von-Willebrand-Faktors (vWF). Dieser vermittelt die Adhäsion von Blutplättchen am Endothel. Brill et al konnten in einem Tierexperiment zeigen, dass es bei vWF-Knockoutmäusen nach 48 Stunden andauernder Ligation der Vena Cava inferior, im Gegensatz zu jenen mit dem Wildtyp des vWF, nicht zur Thrombosierung vor der Ligatur kam.^[37]

Thrombozyten bzw. deren Aktivierung spielen demnach bei der Bildung von Thromben sowohl im arteriellen als auch venösen System eine wichtige Rolle. Die Hemmung selbiger in ihrer Funktion bietet folglich das Potenzial in beiden Systemen Thromben zu verhindern.

1.2.3.4 Pathomechanismen einer allgemein vermehrten Thrombenbildung in der perioperativen Phase unter besonderer Betrachtung von Wirbelsäulen-Patienten

Allgemein ist perioperativ aus zwei Gründen von einer Phase erhöhter Vulnerabilität hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse auszugehen. Einerseits durch die intra- sowie postoperative Immobilität und andererseits durch eine Stress-induzierte Hyperkoagulabilität bzw. erhöhte Reaktivität der Thrombozyten.

Immobilität geht mit einer Verlangsamung der Flussgeschwindigkeit des Blutes einher. Diese Verlangsamung reicht im venösen System bis zur Stase der Blutsäule, woraus, wie bereits erläutert, ein hyperkoagulativer Zustand resultiert. Dieser Zustand bahnt demnach die Entstehung venöser Thromben.^{[38],[39]} Insbesondere bei an der Wirbelsäule zu operierenden Patienten geht deshalb das perioperative Setting aufgrund einer bis hin zur Immobilität reduzierten Mobilität mit einer erhöhten Thromboseneigung einher. Bereits präoperativ ist ein großer Teil der Patienten Funktions- wie Schmerz-bedingt im Bewegungsmaß eingeschränkt. Nach der OP wird zudem eine Bettruhe verordnet (im Mittel beträgt diese in unserer Population 2,02 Tage bei N=2777). Generell ist bei größeren Operationen des Bewegungsapparates von einem zusätzlich erhöhten Risiko auszugehen. Einige Autoren beschrieben ein zweifach erhöhtes Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) bei großen orthopädischen Eingriffen im Vergleich zu allgemeinchirurgischen Eingriffen.^{[40]-[42]}

Darüber hinaus bedeutet eine Operation, unabhängig vom Operationsgebiet, Stress im Sinne einer erhöhten Katecholamin-Ausschüttung. Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin wiederum erwirken, über membranständige Rezeptoren, eine erhöhte Reaktivität der Thrombozyten auf Aktivierungsreize wie ADP oder auch Kollagen.^{[43],[44]}

1.2.3.5 Postoperative VTE bei an der Wirbelsäule zu operierenden Patienten

Die VTE bezeichnet sowohl thrombotische als auch embolische Geschehen innerhalb des venösen Systems. Sie schließt damit als Begrifflichkeit sowohl die die TVT (Tiefe Venenthrombose) als auch die LAE (Lungenarterienembolie) ein. Die TVT ist ein thrombotisch bedingter Verschluss einer tiefen Vene, welcher vornehmlich in den unteren Extremitäten auftritt. Elementar ist die Unterscheidung eines solchen Verschlusses nach dessen Lokalisation in einer tiefen oder oberflächlichen Vene unter anderem deshalb, weil vom größeren Durchmesser einer tiefen Vene auf die Größe des Thrombus geschlossen werden kann. Löst sich ein solcher Thrombus vollständig oder zumindest in Teilen gelangt dieser als Embolus mit dem Blutstrom in den Lungenkreislauf und kann dort die sich verengenden Lumina der Lungenarterien verlegen.

Eine vorangegangene TVT ist die häufigste Ätiologie einer LAE. Der Literatur nach lässt sich bei vorliegender TVT in min. 40% der Fälle eine LAE feststellen.^{[42],[45]} Zudem stellten Lee et al. 2016 bei 141 Patienten mit einer durch eine CTPA (CT-Pulmonalisangiographie) bestätigten LAE in 45,3% der Fälle eine TVT per Phlebographie fest.^[46] Teilweise wird die Wahrscheinlichkeit sogar mit über 70% TVTs bei bereits bestätigter LAE angesetzt.^[42]

Eine LAE geht mit einer hohen Mortalität einher. Goldhaber et al. betrachteten hierzu im Rahmen einer multizentrischen retrospektiven Studie 2454 Patienten, welche eine bestätigte LAE hatten und zwischen Januar 1995 und November 1996 in einem Krankenhaus in Europa oder Nordamerika behandelt wurden. 97% der Patienten erhielten ua. Heparin zur Antikoagulation. Die 3-Monats-Mortalität lag dennoch bei 17,4%.^[47] In der Literatur wird zudem häufig eine Mortalitätsrate von bis zu 30% für eine unbehandelte LAE beschrieben, wobei diese im Falle einer Behandlung auf 8% sinke.^[48]

Vor allem relevant für die Entstehung einer VTE ist, wie vorbeschrieben, die Komponente der reduzierten Mobilität und der damit verbundenen niedrigeren Flussgeschwindigkeit, bis hin zur Stase des Blutes. Hieraus ergibt sich eine Neigung zu venösen Thrombosen für an der Wirbelsäule operierten Patienten. TVTs werden wegen einer oft nur gering ausgeprägten Klinik immer wieder übersehen. Goldstandard für eine sensitive Feststellung war lange die Phlebographie.^[49] Diese wurde wegen der geringeren Invasivität, der Möglichkeit diese mehrfach durchzuführen und der verbesserten Kosteneffizienz durch die Kompressionssonographie abgelöst.^{[50],[51]} Beide Methoden zeichnen sich der Literatur nach durch eine hohe Sensitivität wie auch Spezifität aus. Die Kompressionssonographie variiert, unter der Voraussetzung eines erfahrenen Untersuchers, in Sensitivität und Spezifität zwischen 95 und 100%.^[52]

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Grundlage dieser Arbeit ist eine retrospektive Studie. Ausgewertet wurden Krankenakten von Patienten, welche in der Neurochirurgie der Uniklinik Magdeburg zwischen 2008 und 2018 an der lumbalen Wirbelsäule operiert wurden. Ausschlusskriterien waren ein Alter <18 Jahren sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Hieraus ergab sich eine Population von 3051 Patienten bzw. Operationen (mittleres Patientenalter = 61,06). Es wurde eine Excel-Tabelle angelegt und für jede Operation die folgenden Merkmale unterscheiden: Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Body-Mass-Index (BMI), ASA-Klassifikation des perioperativen Risikos, Hypertonie, Diabetes mellitus, Raucher, chronische Inflammation, kardiovaskuläre Erkrankungen, verschiedene Laborparameter, Revisionsoperation, Anzahl der operierten Segmente, Drainageeinlage, präoperative ASS Einnahme, NSAID, Hospitalisierungsdauer, Operationsmethode (hier auch die Stabilisierung durch Fremdmaterialien Teil der Betrachtung), Operationsdauer, postoperative Bettruhe, die perioperative Handhabung von ASS, intraoperativer BV und postoperative Komplikationen.

Insbesondere relevant für die vorliegende Arbeit war die Betrachtung des perioperativen Managements einer bestehenden ASS-Therapie und dessen Einfluss auf den intraoperativen BV und das Auftreten einer NB. Hierfür unterteilten wir die Gesamtpopulation zunächst danach, ob überhaupt ASS in der perioperativen Phase zu einem beliebigen Zeitpunkt eingenommen wurde oder nicht (N=635 vs. N=2416).

Weiter differenzierten wir die Patienten in die Gruppen „ASS-Effekt“ und „ASS-Einfluss“. Beide bezeichnen jene 433 Patienten, welche unter einer wirksamen ASS-Therapie operiert wurden, wobei jeweils unterschiedliche Patientengruppen gegenübergestellt wurden. In der Merkmalsgruppe „ASS-Effekt ja“ vs. „ASS-Effekt nein“ wurden den 433 Patienten alle 2617 Patienten gegenübergestellt, welche gar keine oder keine wirksame ASS-Therapie eingenommen hatten. Die 433 Patienten der Gruppe „ASS-Einfluss“ wurden mit jenen 201 Patienten der Gruppe „Ohne ASS-Einfluss“ verglichen, welche zwar ASS präoperativ einnahmen, dieses jedoch bereits 7 Tage oder mehr vor der Operation absetzten.

Als wirksam bewertet wurde eine Einnahme von ASS ohne Unterbrechung oder wenn der Absetzzeitpunkt weniger als 7 Tage vor der Operation lag. Grundlage dessen den Cut-off bei 7 Tagen zu setzen waren sowohl theorie- als auch praxisbezogene Überlegungen. Theoretisch im Sinne dessen, dass nach einer Woche von einer kompletten Wiederherstellung der Aggregationsfähigkeit auszugehen ist.^[16]

Praxisbezogen insofern als das bei einer Umfrage unter 154 deutschen Neurochirurgen aus Jahr 2006 der präoperative Absetzzeitpunkt im Durchschnitt bei 7 Tagen lag.^[3]

2.2 Statistische Auswertung

2.2.1 Zielvariablen

Zielvariablen waren der intraoperative Blutverlust (BV in ml) und ob es zu einer relevanten NB gekommen war. Als relevant gewertet wurde eine NB, wenn sie eine Revisionsoperation erforderlich machte, in welcher das Hämatom ausgeräumt wurde. Auffällig wurden jene Patienten über postoperative Beschwerden im Sinne eines neurologischen Defizits oder starker Schmerzen. Zur Feststellung wurde per MRT der bildmorphologische Nachweis erbracht. Der BV wurde dem Protokoll des, die jeweilige OP betreuenden, Anästhesisten entnommen. Der dort vermerkte Wert beruht auf der Differenz des Absaug-Volumens und dem Volumen an verwendeter Flüssigkeit zur Spülung.

2.2.2 Allgemeine Methodik

Sämtliche Analysen wurden mit der Software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Als Bedingung einer signifikanten Wechselwirkung zweier Variablen wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen. Demzufolge entspricht ein p-Wert $\leq 0,05$ einem signifikanten Ergebnis. Durchgeführt wurden nicht adjustierte Analysen, d.h. dass jeweils der Einfluss eines einzelnen Parameters auf eine der beiden Zielvariablen betrachtet wurde.

Die Verteilungen kontinuierlicher Variablen wurden tabellarisch durch Anzahl der vorhandenen Daten sowie dem Mittelwert und der Standardabweichung abgebildet. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde durch Wurzelziehen eine Transformation der Daten vorgenommen, um diese näherungsweise einer Normalverteilung anzugleichen. In diesen Fällen wurden der rücktransformierte Mittelwert und Streubereich angegeben. Darüber hinaus wurden bei nicht-transformierten Daten der dazugehörige p-Wert, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und den 25%- und 75%-Quantilen angegeben.

Bei kategorialen Variablen wurden die absoluten (=N) und relativen Häufigkeiten beschrieben.

2.2.3 Spezifische Methodik der kontinuierlichen Zielvariable „intraoperativer Blutverlust“

Analyse kontinuierlicher Einflussparameter auf den „intraoperativen Blutverlust“:

Hier wurde der Zusammenhang zweier kontinuierlicher Größen untersucht. Dies erfolgte durch Bestimmung des Korrelationskoeffizienten „r“ nach Spearman. Im Zuge dessen wurden die einzelnen

Merkmalswerte mit einem Rang versehen und so ein monotoner Zusammenhang beschrieben. Es gilt hierbei zu beachten, dass aufgrund der hohen Fallzahlen bei den Analysen dieses Zielparameters ein signifikantes Ergebnis ($p \leq 0.05$) allein nicht aussagekräftig ist. Um valide die Stärke des Zusammenhangs beurteilen zu können, bedarf es der kombinierten Betrachtung von p-Wert und Korrelationskoeffizienten bzw. der deskriptiven Statistik (d.h. Mittelwert plus Standardabweichung bzw. Streubreich). Neben dem p-Wert wurde zudem das jeweilige 95%-UCL (=Upper-Control-Limit) und LCL-95% (=Lower-Control-Limit) angegeben.

Analyse kategorialer Einflussfaktoren auf den „intraoperativen Blutverlust“:

Handelte es sich um ein kategoriales Merkmal bei der Untersuchung des BV, so wurde bei dichotomen Variablen der robuste t-Test nach Satterthwaite, bei mehr als zwei Kategorien eine ANOVA (=Analysis of variance) angewendet.

2.2.4 Spezifische Methodik der kategorialen Zielvariable „postoperative Nachblutung“

Analyse kontinuierlicher Einflussparameter auf das Auftreten einer „postoperativen Nachblutung“:

Für die stetigen Merkmale wurde der robuste T-Test nach Satterthwaite verwendet.

Analyse kategorialer Einflussfaktoren auf das Auftreten einer „postoperativen Nachblutung“:

Die Beziehung zweier kategorialer Größen wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher beschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Zielvariable „intraoperativer Blutverlust“

Dokumentiert war dieser Wert für 2753 Operationen, was einem Verlust von ca. 10% gegenüber der in Datensatz insgesamt einbezogenen Operationen entspricht (N fehlend = 298). Hierbei ergibt sich ein Mittelwert von 190,22ml. Da dieser unverhältnismäßig durch ein solitäres Maximum von 4000ml beeinflusst wird, wird dieser wurzeltransformiert angegeben. Der dann rücktransformierte Wert liegt bei 127.8ml [65.4; 190.2].

3.1.1 Signifikante Zusammenhänge für kontinuierliche Einflussfaktoren

Zielvariable	Einflussvariablen	N	r	95%-LCL	95%-UCL	p-Wert
Blutverlust [ml]	Alter zum Zeitpunkt der OP	2738	0,15	0,12	0,19	<,001
	Body Mass Index	2751	0,10	0,06	0,14	<,001
	Gewicht [kg]	2751	0,03	0,00	0,07	0,077
	Krankenhaus - Dauer Aufenthalt [Tage]	2736	0,18	0,15	0,22	<,001
	Dauer der OP [Minuten]	2753	0,53	0,50	0,56	<,001
	postoperative Bettruhe [Tage]	2497	0,19	0,15	0,23	<,001
	C-reaktives Protein [mg/dl]	2732	0,06	0,02	0,10	0,002
	Blutsenkung [mm]	2156	0,09	0,05	0,13	<,001
	Hämoglobin [mmol/l]	2732	-0,10	-0,14	-0,07	<,001
	GFR [mL/min]	2736	0,02	-0,02	0,06	0,286
	Thrombozyten [/ μ l]	2732	-0,06	-0,09	-0,02	0,003
	Leukozyten [/ μ l]	2737	-0,04	-0,07	0,00	0,050
	partielle Thromboplastinzeit [s]	2740	-0,03	-0,07	0,01	0,117
	Quick [%]	2745	-0,07	-0,07	-0,03	<,001
	Thrombinzeit [s]	2559	0,05	0,01	0,08	0,021

Tabelle 1 – Kontinuierliche Einflussfaktoren auf den intraoperativen Blutverlust (Korrelation)

Tabelle 1 zeigt den Einfluss verschiedener Größen sowie Labor-Parametern auf den perioperativen BV. Hierbei ergab sich für das Alter zum Zeitpunkt der OP, den Body-Mass-Index, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die postoperative Bettruhe, die Blutsenkung, das C-reaktive Protein und die Dauer der OP eine positiv-signifikante Korrelation. Ebenfalls signifikant war die negative Korrelation des präoperativ bestimmten Quick-Wertes sowie der Hämoglobin- und der Thrombozyten-Konzentration mit dem BV. Insgesamt sind die beobachteten Effektstärken bei einem Spearman-Korrelationskoeffizienten $\leq 0,5$ als moderat zu bewerten.

3.1.2 Signifikante Zusammenhänge für kategoriale Einflussfaktoren

Vergleich		N / MW [Streubereich]	p-Wert
Geschlecht	Männlich	1416 / 121,5 [61,8; 181,1]	0,053
	Weiblich	1337 / 134,7 [69,5; 199,9]	
Rhesusfaktor	positiv	2241 / 127,9 [64,1; 191,7]	0,835
	negativ	451 / 129,8 [72,8; 186,8]	
Bluthochdruck	Ja	1568 / 147,6 [81,1; 214,0]	<,001
	Nein	1185 / 103,9 [48,9; 158,8]	

Raucher	Ja	652 / 113,8 [60,4; 167,2]	0,013
	Nein	2101 / 132,3 [67,2; 197,4]	
Herzerkrankung	Ja	632 / 150,7 [91,1; 210,3]	<,001
	Nein	2121 / 121,4 [58,4; 184,3]	
Chronisch-entzündliche Erkrankung	Ja	160 / 135,3 [63,8; 206,8]	0,613
	Nein	2593 / 127,4 [65,5; 189,2]	
Postoperative Infektion	Ja	31 / 204,8 [168,8; 240,8]	0,009
	Nein	2722 / 127,0 [64,4; 189,7]	
Sog. 2nd-Look-OP	Ja	127 / 175,4 [97,5; 253,4]	0,012
	Nein	2626 / 125,7 [64,2; 187,2]	
OP	Dienst	172 / 124,1 [64,3; 183,9]	0,773
	Regulär	2581 / 128,1 [65,4; 190,7]	
Einsatzsynthetischer Materialien	Ja	654 / 192,3 [105,9; 278,6]	<,001
	Nein	2099 / 110,4 [58,1; 162,7]	
Verletzung der harten Hirnhaut	Ja	506 / 190,2 [116,3; 264,1]	<,001
	Nein	2247 / 115,5 [57,3; 173,6]	
Einsatz Aspirin	Ja	589 / 149,9 [88,4; 211,3]	<,001
	Nein	2164 / 122,1 [59,7; 184,5]	
ASS-Effekt	Ja	413 / 143,9 [90,1; 197,8]	0,040
	Nein	2339 / 125,0 [61,1; 188,9]	
ASS-Einfluss	< 7 Tage	413 / 143,9 [90,1; 197,8]	0,301
Ohne ASS-Einfluss	≥7 Tage	175 / 163,6 [84,1; 243,0]	
Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika	Ja	755 / 130,3 [63,9; 196,7]	0,641
	Nein	1997 / 126,7 [65,8; 187,5]	
Einnahme Aspirin und nichtsteroidaler Antirheumatika	Ja	159 / 159,3 [92,1; 226,5]	0,037
	Nein	2593 / 125,8 [63,9; 187,8]	
Komplikationen im Allgemeinen	Ja	181 / 205,8 [122,0; 289,7]	<,001
	Nein	2572 / 123,0 [62,8; 183,3]	
Postoperative Nachblutung	Ja	53 / 142,8 [94,3; 191,3]	0,500
	Nein	2700 / 127,5 [64,8; 190,2]	
ANOVA:			
Blutgruppe AB0-System	0	976 / 139,6 [74,2; 205,1]	0,062
	A	1183 / 123,2 [59,7; 186,6]	
	B	368 / 113,8 [58,9; 168,7]	
	AB	163 / 131,4 [77,2; 185,6]	
ASA-Klassifikation	I	301 / 85,0 [31,8; 138,3]	<,001
	II	1732 / 117,9 [62,4; 173,4]	
	III-IV	714 / 175,9 [98,6; 253,1]	
Diabetes mellitus	Nein	2283 / 119,7 [59,3; 180,1]	<,001
	Typ 1	10 / 199,1 [122,6; 275,7]	
	Typ 2	460 / 170,5 [101,9; 239,1]	

Anzahl der operierten Segmente	1	1315 / 100,2 [49,5; 150,9]	<,001
	2	1177 / 140,6 [73,8; 207,5]	
	≥3	252 / 243,3 [167,7; 319,0]	

Tabelle 2 - Kategoriale Einflussfaktoren auf den intraoperativen Blutverlust (1. Teil t-Testungen, 2. Teil ANOVA)

In der Betrachtung der kategorialen Variablen wirkten sich ein bekannter Bluthochdruck ($p < 0,001$), das Vorliegen einer Herzerkrankung ($p < 0,001$), ein Status als Raucher ($p = 0,013$), der Einsatz synthetischer Materialien ($p < 0,001$) sowie die intraoperative Verletzung der harten Hirnhaut ($p < 0,001$) signifikant auf den BV aus.

Die Einnahme von ASS geht mit einer Zunahme des intraoperativen BV einher (122,1 ml vs. 149,9ml bei $p < 0,001$). Der ASS-Effekt bewirkte ebenfalls einen signifikant höheren BV ($p = 0,04$). Wie in Abbildung 1 dargestellt ergab sich für die Gruppe „ASS-Effekt nein“ im Mittelwert ein BV von 125,0ml, für die Gruppe „ASS-Effekt ja“ lag dieser bei 143,9ml. Trotz der signifikanten Auswirkung einer ASS-Einnahme und des ASS-Effektes ergab sich für den ASS-Einfluss, also die Unterscheidung des Absetzzeitpunktes < 7 Tage bzw. ≥ 7 Tage vor der Operation, kein signifikanter Einfluss auf den BV (143,9ml für < 7 Tage vs. 163,6ml für ≥ 7 Tage bei $p = 0,301$). Auffällig ist hierbei, dass ein früheres Absetzen, innerhalb unserer Stichprobe, sogar mit einem höheren BV einherging.

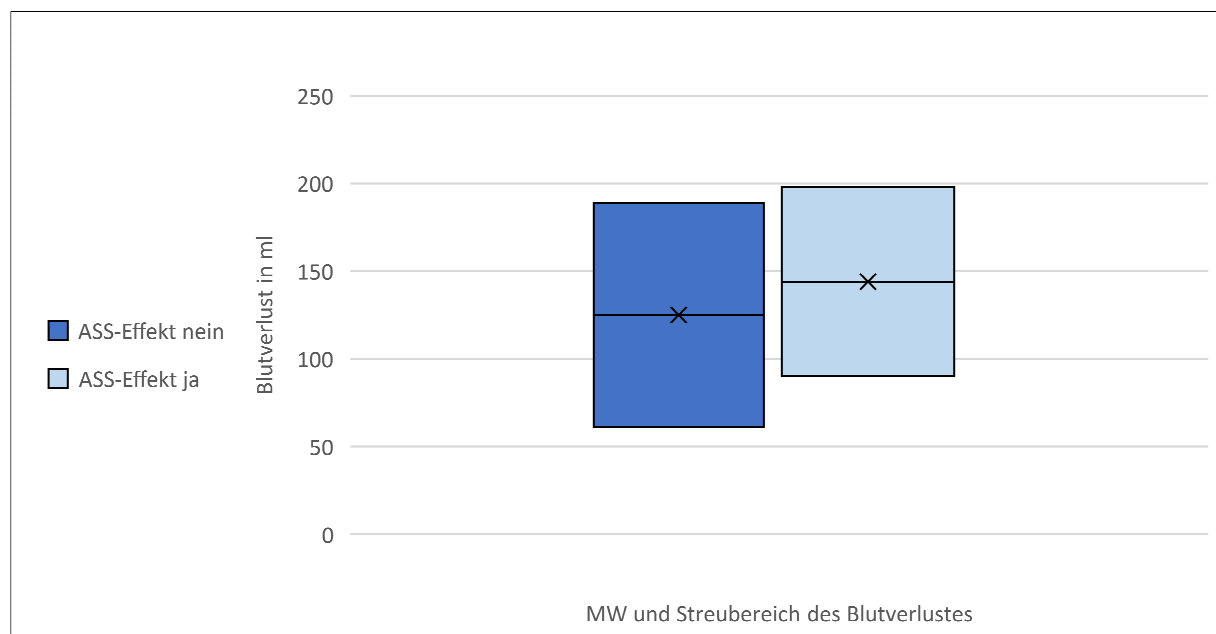


Abb. 1: Mittelwert und Streubereich des Blutverlustes in den Gruppen „ASS-Effekt ja“ und „ASS-Effekt nein“

Signifikant wirkten sich zudem die ASA-Klassifikation ($p < 0,001$) und das Vorliegen einer Diabetes-Erkrankung ($p < 0,001$) aus. Je höher die ASA-Klassifikation ausfiel und damit gleichbedeutend je schlechter die präoperative Bewertung des Allgemeinzustandes ausfiel, desto höher war der intraoperative BV.

3.2 Zielvariable „postoperative Nachblutung“

Postoperative Nachblutung	N	Anteil in %
Ja	63	2,1
Nein	2988	97,9
Total	3051	100

Tabelle 3 – Zielvariable der postoperativen Nachblutung

Von 3051 erfassten Operationen kam es bei 63 (2,1%) zu einer relevanten NB. In den folgenden beiden Abschnitten wird, unterscheiden nach kontinuierlichen und kategorialen Faktoren, der Einfluss verschiedener Größen auf die Auftretens-Wahrscheinlichkeit einer NB untersucht.

3.2.1 Signifikante Zusammenhänge für kontinuierliche Einflussfaktoren

Zielvariable:		Ja	Nein	p-Wert
Postoperative Nachblutung				
Alter zum Zeitpunkt der OP	N / Mittelwert ± STD	62 / 65,6 ± 13,1	2973 / 61,0 ± 14,8	0,007
Body Mass Index	N / Mittelwert ± STD	63 / 29,2 ± 6,2	2985 / 28,7 ± 5,2	0,609
Gewicht [kg]	N / Mittelwert ± STD	63 / 81,7 ± 18,1	2985 / 84,3 ± 17,7	0,254
Krankenhaus - Dauer Aufenthalt [Tage]*	N / MW [Streubereich]	63 / 21,6 [20,2; 22,9]	2970 / 10,5 [9,6; 11,3]	<,001
Dauer der OP [Minuten]*	N / MW [Streubereich]	62 / 109,0 [104,3; 113,7]	2981 / 103,2 [97,0; 109,4]	0,312
postoperative Bettruhe [Tage]*	N / MW [Streubereich]	54 / 2,0 [1,6; 2,3]	2722 / 1,8 [1,5; 2,0]	0,365
Blutverlust [ml]*	N / MW [Streubereich]	53 / 142,8 [94,3; 191,3]	2700 / 127,5 [64,8; 190,2]	0,500

C-reaktives Protein [mg/dl]*	N / MW [Streubereich]	61 / 5,1 [1,8; 8,4]	2965 / 5,2 [0,8; 9,7]	0,914
Blutsenkung [mm]*	N / MW [Streubereich]	55 / 23,0 [19,1; 26,9]	2379 / 18,6 [14,9; 22,4]	0,082
Hämoglobin [mmol/l]*	N / MW [Streubereich]	63 / 8,1 [8,0; 8,1]	2967 / 8,6 [8,5; 8,6]	0,001
GFR [mL/min]*	N / MW [Streubereich]	61 / 83,7 [80,4; 86,9]	2973 / 78,6 [76,6; 80,5]	0,226
Thrombozyten [/µl]*	N / MW [Streubereich]	62 / 263,7 [258,8; 268,5]	2968 / 264,8 [259,2; 270,3]	0,906
Leukozyten [/µl]*	N / MW [Streubereich]	63 / 7,8 [7,6; 8,0]	2972 / 8,4 [8,2; 8,6]	0,070
partielle Thromboplastinzeit [s]*	N / MW [Streubereich]	63 / 28,4 [28,3; 28,5]	2974 / 27,8 [27,7; 27,9]	0,081
Quick [%]*	N / MW [Streubereich]	63 / 107,5 [107,1; 108,0]	2980 / 107,3 [106,6; 108,0]	0,870
Thrombinzeit [s]*	N / MW [Streubereich]	62 / 16,8 [16,7; 16,8]	2776 / 16,4 [16,4; 16,5]	0,100

*Wurzel-Transformation: Angabe der rücktransformierten Mittelwerte und Streubereiche [Mittelwert-STD; Mittelwert+STD]

Tabelle 4 – Kontinuierliche Einflussvariablen auf die Zielvariable der postoperativen Nachblutung (t-Test)

Patienten, die eine NB bekamen waren im Schnitt 4,6 Jahre älter als jene ohne eine solche. Das Alter beeinflusst das Auftreten signifikant ($p=0,007$). Zudem führte, erwartungsgemäß, eine NB zu einem deutlich längeren Klinikaufenthalt ($p<0,001$). Vergleicht man die beiden Mittelwerte ergibt sich eine durchschnittliche Verlängerung der Hospitalisierung um 11,1 Tage (21,6 Tage vs. 10,5 Tage), die Dauer des Aufenthaltes verdoppelt sich. Die Konzentration des Hämoglobins war bereits vor Operation signifikant geringer als die derjenigen ohne NB ($p=0,001$).

Keine signifikante Auswirkung konnte hingegen für das Gewicht, den BMI, die Dauer der Operation, die Dauer der postoperativen Bettruhe und, für diese Arbeit von besonderem Interesse, des BV beobachtet werden. Der BV derjenigen mit einer NB lag innerhalb unserer Stichprobe zwar über dem der Gegenpopulation, der Zusammenhang erreichte jedoch keine Signifikanz ($p=0,500$).

Aus den vor OP erhobenen Laborparametern ebenfalls ohne Signifikanz im Einfluss waren die Konzentrationen von Thrombozyten, Leukozyten und des C-reaktiven Proteins sowie die Werte der Gerinnungstests (Quick, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit) und die Blutsenkung.

3.2.2 Signifikante Zusammenhänge für kategoriale Einflussfaktoren

Einflussvariable		Postoperative Nachblutung				p-Wert
		Ja		Nein		
		n	Anteil in %	n	Anteil in %	
Blutgruppe ABO-System	0	29	46,77	1055	36,13	0,216
	A	23	37,10	1281	43,87	
	B	9	14,52	403	13,80	
	AB	1	1,61	181	6,20	
Rhesusfaktor	positiv	52	83,87	2433	83,26	1,000
	negativ	10	16,13	489	16,74	
ASA-Klassifikation	I	2	3,23	360	12,10	0,010
	II	36	58,06	1872	62,90	
	III-IV	24	38,71	744	25,00	
Bluthochdruck	Ja	45	71,43	1674	56,02	0,015
	Nein	18	28,57	1314	43,98	
Diabetes	Nein	51	80,95	2486	83,20	0,211
	Typ 1	1	1,59	9	0,30	
	Typ 2	11	17,46	493	16,50	
Raucher	Ja	11	17,46	748	25,03	0,187
	Nein	52	82,54	2240	74,97	
Herzerkrankung	Ja	13	20,63	681	22,79	0,763
	Nein	50	79,37	2307	77,21	
Chronisch-entzündliche Erkrankung	Ja	9	14,29	172		0,011
	Nein	54	85,71	2816	94,24	
Infektion	Ja	1	1,59	31	1,04	0,489
	Nein	62	98,41	2957	98,96	
sog. 2nd-Look-OP	Ja	23	36,51	120	4,02	<,001
	Nein	40	63,49	2868	95,98	
OP	Dienst	4	6,35	190	6,36	1,000
	Regulär	59	93,65	2798	93,64	

Anzahl der operierten Segmente	1	28	45,16	1468	49,29	0,762
	2	29	46,77	1249	41,94	
	≥3	5	8,06	261	8,76	
Einsatz synthetischer Materialien	Ja	23	36,51	692	23,16	0,023
	Nein	40	63,49	2296	76,84	
Verletzung der harten Hirnhaut	Ja	16	25,40	525	17,57	0,131
	Nein	47	74,60	2463	82,43	
Einnahme ASS	Ja	16	25,40	619	20,72	0,349
	Nein	47	74,60	2369	79,28	
ASS-Effekt	Ja	12	19,05	421	14,09	0,272
	Nein	51	80,95	2566	85,91	
ASS-Einfluss	< 7 Tage	12	75,00	421	68,12	0,786
Ohne ASS-Einfluss	≥7 Tage	4	25,00	197	31,88	
Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika	Ja	17	26,98	810	27,12	1,000
	Nein	46	73,02	2177	72,88	
Einnahme Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika	Ja	3	4,76	168	5,62	1,000
	Nein	60	95,24	2819	94,38	

Tabelle 5 – Kategoriale Einflussvariablen auf die Zielvariable der postoperativen Nachblutung (Fisher-Test)

Kategoriale Einflussgrößen, welche mit einem vermehrten Auftreten einer NB signifikant assoziiert waren, waren das weibliche Geschlecht ($p=0,003$), ein bekannter Bluthochdruck ($p=0,015$), das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Erkrankung ($p=0,011$) sowie eine „2nd-Look-OP“ (Revisions-Operation) ($p<0,001$). Ebenfalls mit einem vermehrten Auftreten einher ging der Einsatz synthetischer Materialien zur Hämostase. Verwendet wurden hierzu TachoSil®, GELITA-SPON® oder auch TABOTAMP®.

Redundant zur Auswirkung einer höheren ASA-Klasse auf den BV, nimmt der Anteil innerhalb der Patienten-Population mit NB mit steigendem Klassifikationswert zu im Vergleich zur Population ohne NB

zu. Demnach erleiden Patienten umso häufiger eine NB, je schlechter ihr präoperativer Allgemeinzustand bewertet wird. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p=0,010$).

Kein signifikanter Einfluss konnte hingegen für die Blutgruppe, den Raucherstatus, das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung, das Vorliegen einer Diabetes-Erkrankung, die Anzahl der operierten Segmente und eine intraoperative Verletzung der Dura mater festgestellt werden. Auch der Zeitpunkt der Operation innerhalb oder außerhalb der regulären Arbeitszeit wirkte sich nicht signifikant auf die beobachtete Zielvariable aus.

Für die Einnahme von ASS ergab sich aus den vorliegenden Daten kein signifikanter Einfluss auf die Häufigkeit einer NB ($p=0,349$). Von 635 Patienten, die ASS eingenommen hatten, kam es bei 16 (2,52%) zu einer NB. Bei den 2416, die kein ASS eingenommen hatten waren es 1,94%.

Von den 433 Patienten, welche unter einer als wirksam anzunehmenden ASS-Therapie operiert wurden erlitten 12 (2,77%) eine NB. Von den 201 Patienten, die ihre ASS-Therapie bereits 7 Tage oder mehr präoperativ unterbrochen erlitten 4 (1,99%) eine NB. Dennoch ergab sich auch innerhalb der Merkmalsgruppe „ASS-Einfluss“ kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,786$).

Unter den 2617 Patienten, die entweder gar keine oder keine wirksame ASS-Therapie eingenommen hatten („ASS-Effekt nein“), kam es bei 51 (1,95%) zu einer NB. In Abbildung 2 wird dieser Anteil den 2,77% NB in der Gruppe „ASS-Effekt ja“ gegenübergestellt. Trotz der sich innerhalb unserer Stichprobe abzeichnenden Tendenz eines höheren Anteils an NB für jene, die unter einer wirksamen ASS-Therapie operiert wurden, ist auch hier ist der Zusammenhang klar nicht signifikant ($p=0,272$).

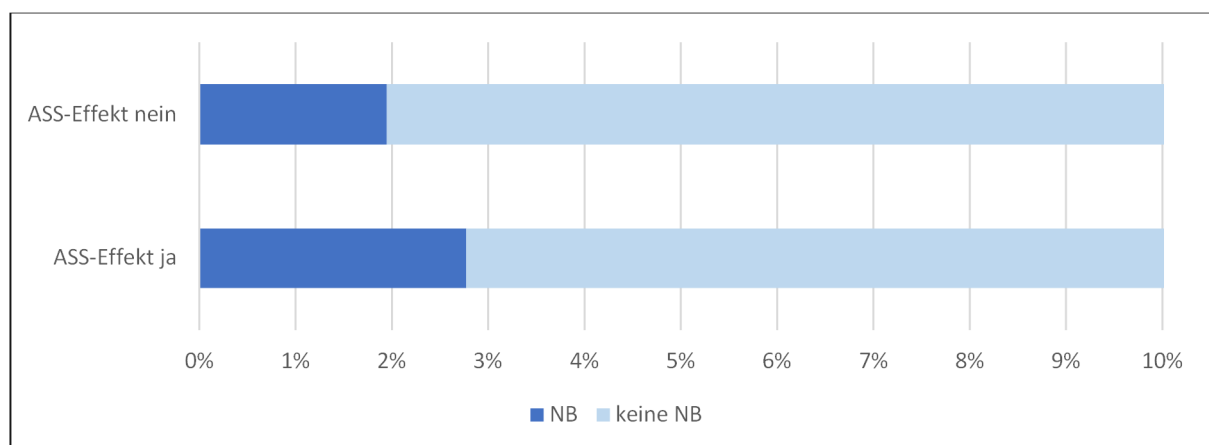


Abb. 2: Anteil der NB in den Gruppen „ASS-Effekt nein“ (1,95%) und „ASS-Effekt ja“ (2,77%) [zur besseren Übersicht wurde die horizontale Achse nur bis 10% skaliert]

Auch für die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika ergab sich, einzeln wie auch in Kombination mit ASS, kein signifikanter Einfluss auf die Häufigkeit einer NB ($p=1,00$).

4 Diskussion

4.1 Perioperatives ASS-Management

Primäres Ziel dieser Arbeit war es mit ausreichender ausreichend großer Stichprobe zu untersuchen, ob die Einnahme von ASS vor einer Operation der spinalen Wirbelsäule mit einem relevanten Risiko hinsichtlich eines vermehrten BV oder eines vermehrten Auftretens von NB einhergeht.

Die Einnahme von ASS im Vorfeld einer solchen OP bewirkt unseren Daten nach mit einem signifikanten Volumenzuwachs des intraoperativen BV ($p=0,001$) von im Schnitt 27,8ml (122,1ml ohne ASS, 149,9ml mit ASS). Es machte entgegen unserer vorherigen Annahmen keinen signifikanten Unterschied wann die ASS-Therapie unterbrochen wurde.

Trotz dessen konnten wir im Rahmen unserer Datenanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und dem Auftreten von NB feststellen. Bei 3051 betrachteten Operationen kam es in 2,1% der Fälle zu einer Revisions-bedürftigen NB. Insgesamt lässt sich aus der Analyse unserer Daten schließen, dass die Einnahme von ASS in der perioperativen Phase spinaler Wirbelsäulenoperationen als sicher anzusehen ist.

Bei den meisten Operationen herrscht ein Konsens in den Fachgesellschaften bezüglich des perioperativen ASS-Managements dahingehend, dass die ASS-Therapie perioperativ fortgeführt wird. Bei Operationen in geschlossenen Kompartimenten wurde lange Zeit in Abwägung der zu erwartenden drastischen Konsequenzen einer möglichen NB auf eine perioperative ASS-Gabe verzichtet. Hierunter fallen Prostatektomien sowie intrakraniell oder spinal angewandte Operationsverfahren.^{[53][54]} Dieses Dogma wird zunehmend in Frage gestellt.

Bei einer radikalen Prostatektomie sowie einer TURP (transurethrale Resektion der Prostata) beispielsweise wird bereits oft ASS präoperativ nicht mehr abgesetzt. Eine Umfrage innerhalb der „Endourological Society“ aus dem Jahre 2017 erbrachte, dass eine Mehrheit von 58,2% der 133 teilnehmenden Mitglieder unter ASS operierten.^[55] Elf Jahre zuvor gaben Urologen der „British Association of Urologists“ noch überwiegend an die Therapie vor der Operation zu unterbrechen.^[56]

Burger et al. stellten 2005 in einer Metaanalyse von 41 Studien die Risiken eines präoperativen Absetzens der Erhöhung des Blutungsrisikos einer fortgesetzten ASS-Therapie verschiedener Operationen gegenüber. Hierbei sahen sie unter ASS ein um den Faktor 1,5 gesteigertes Risiko einer Blutungskomplikation. Der Schweregrad der Komplikationen war jedoch nicht erhöht, was sich in einer ausbleibenden Erhöhung von Morbidität und Mortalität äußerte. Ausnahmen bildeten intrakranielle Operationen sowie transurethrale Prostatektomien, bei welchen es zu einer erhöhten Mortalität kam. Die Autoren schlossen hieraus, dass bei allen anderen Operationsverfahren ein Absetzen und damit

einhergehendem kardiovaskulären Risiko nicht im Verhältnis zur moderaten Risikoerhöhung einer perioperativen ASS-Gabe stehe.^[57]

Dem gegenüber stehen die Daten von Hanalioglu et al., die 2019 in einer retrospektiven Studie 1346 elektive Kraniotomien zur Tumoroperation, durchgeführt vom selben Operateur, untersuchten. Betrachtet wurden die Auswirkungen des perioperativen ASS-Managements, wobei man kein vermehrtes bzw. abweichendes Auftreten von hämorrhagischen oder thrombotischen Komplikationen festzustellen konnte.^[58]

Dies bestätigte die Ergebnisse von Rahman et al. aus dem Jahre 2015. Bei 452 Kraniotomien fanden 28 unter laufender und 55 unter pausierter ASS-Therapie statt ohne eine Abweichung der Komplikationsraten für Blutungen oder thromboembolische Geschehen zu beobachten.^[59]

Die zur aktuell zur Verfügung stehende Literatur zum perioperativen ASS-Management bei Operationen der lumbalen Wirbelsäule suggeriert mehrheitlich, dass die eine Operation unter fortgesetzter ASS-Therapie als sicher anzusehen ist. Sicher hier im Sinne dessen, dass es nicht signifikant zu einem vermehrten Auftreten von NB kommt.

Dies spiegelt sich auch in der Analyse unserer Daten wider. Die Einnahme von ASS wirkte sich zwar signifikant auf den intraoperativen BV aus (durchschnittlich lag der BV in Litern bei 159.3 [92.1; 226.5] nach ASS-Einnahme, ohne die Einnahme von ASS bei 125.8 [63.9; 187.8]), jedoch hatte die Zunahme des Blutungsvolumens, unseren Daten nach, keinen signifikanten Einfluss ($p=0,500$) auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer NB.

Park et al. (University of Ulsan College of Medicine) untersuchten 2013 retrospektiv 182 lumbale Wirbelversteifungsoperationen hinsichtlich der Auswirkungen verschiedener Handhabungen bezüglich ASS. Hierzu teilten sie die Patienten in 3 Gruppen ein, wobei die 86 ASS-Patienten nach dem Absetzzeitraum > 7 bzw. < 7 Tagen präoperativ unterschieden wurden. Einen signifikanten Unterschied des Blutungsverlustes sahen sie nicht.^[9]

Dies deckt sich mit den Resultaten von Park et al. (Yonsei University, Wonju, Republic of Korea) zu lumbalen Versteifungsoperationen ein Jahr später. Diese wählten einen ähnlichen Aufbau ihrer Studie mit einer Einteilung in 3 Gruppen, legten den Zeitpunkt des Absetzens jedoch auf exakt 7 Tage fest und stellten zudem eine Gruppe gegenüber, welche unter fortgesetzter ASS-Therapie operiert wurde. Auch hier unterschieden sich die Blutungsvolumina nicht signifikant. Um Einflüsse des Operateurs zu minimieren wurden in beiden Arbeiten jeweils Operationen des gleichen Chirurgen betrachtet.^[10]

Ein weiteres Jahr später, 2015, bezogen Soleman et al. neben dem BV auch das kardiovaskuläre Risiko in ihre Analyse mit ein. Unter dem Einfluss von ASS war der BV während der Operation erhöht, ohne Signifikanz zu erreichen. Für eine Aussage zum kardiovaskulären Risiko reichte die Stichprobe von 102 Operationen nicht aus. Bezüglich der Blutungsneigung leiteten die Autoren jedoch ab, dass die perioperative Gabe von ASS sicher zu sein scheint.^[8]

Zum gleichen Ergebnis kamen Zhang et al. 2017 im Rahmen einer Metanalyse zu vier einbezogenen Studien. Die Gesamtpopulation von über 500 Patienten begründete jedoch auch hier keine ausreichende statistische Power, um eine valide Aussage zum kardiovaskulären Risiko treffen zu können.^[2]

4.2 Perioperatives kardiovaskuläres Risiko

Bezüglich des Vorkommens kardio-vaskulärer Ereignisse bei nicht-kardialen Operationen gibt es verschiedene Angaben in der Literatur.

Oscarrson et al. gingen in einem 2010 veröffentlichten Paper von 4% der Operierten aus, welche eine relevante kardio-vaskuläre Komplikation erlitten. Hierbei einbezogen wurden myokardiale Infarzierungen, Herzstillstand und kardial bedingte Todesfälle.^[60]

Devereaux et al. veröffentlichten 2011 Ergebnisse einer multizentrischen Kohorten Studie mit über 8000 einbezogenen Patienten wonach 5% dieser innerhalb von 30 Tagen postoperativ eine myokardiale Infarzierung erlitten. Eine solche Infarzierung wurde als gegeben angenommen, wenn ein laborchemischer Hinweis sowie ein weiteres Zeichen in Symptomatik, Bildgebung oder EKG vorlag. Auch eine notwendige Intervention oder ein Nachweis in der Obduktion gingen in die Statistik mit ein.^[61]

Böttlinger et al bezogen 2004 54 Risiko-Patienten für ein kardiales Ereignis in ihre Studie mit ein, welche min. 1 Stunde in Vollnarkose operiert wurden und bei welchen postoperativ zu festgelegten Zeitpunkten Elektro-Kardiogramme angefertigt wurden. Das Risiko der Patienten erwuchs entweder aus einer koronaren Ischämie in der Vorgeschichte oder der Erfüllung von min. 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren. 19 Patienten (35%) erhielten auf Basis der postoperativen EKGs eine anti-anginöse Medikation, bei 2 Patienten (3,7%) reichte diese nicht aus und sie wurden einer PCI zugeführt.^[62]

Einig ist man sich darin, dass perioperativ von einem erhöhten Risiko kardio-vaskulärer Ereignisse auszugehen ist. Die Aktivierung von Thrombozyten spielt in der Pathogenese kardiovaskulärer Ereignisse eine wichtige Rolle.^[63] Hieraus erwächst demnach ein Ansatzpunkt dieses Risiko durch ASS beeinflussen zu können. Wie der Einfluss einer ASS-Therapie auf das perioperative kardio-vaskuläre Risiko exakt zu beziffern ist, lässt sich aktuell weder aus unseren Daten noch aus der Literatur ableiten.

4.2.1 Rebound-Phänomen

Abgesehen von einer durch ein Absetzen von ASS fehlenden Prävention wird ein weiterer Aspekt diskutiert, welcher nach Absetzen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte. Diskutiert wird eine temporär erhöhte Gerinnbarkeit nach dem plötzlichen Aussetzen der ASS-Wirkung. Zusammengefasst wird dieser angenommene Mechanismus in der Literatur als „Reboundphänomen“ oder auch „Aspirin

withdrawal syndrome“. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine erhöhte bzw. überschießende Produktion von Thromboxanen in den nach dem Absetzen neu gebildeten Thrombozyten.

Beving et al. untersuchten 1995 dies indem sie bei 32 Probanden nach dem Absetzen über die Messung eines Metaboliten (12-HHT = 12-S-Hydroxyheptadecatri-Enolsäure) der Thromboxan-Synthase die Synthese-Aktivität des TXA₂ abbildeten. Nach einer Woche zeigte sich bei 4 Probanden (12,5%) ein erhöhter Wert, nach 2 Wochen lag dieser bereits bei 8 (25%) vor. Hieraus schlossen sie, dass es nur bei manchen zu einem Rebound des TXA₂ käme.^[64] Die damals postulierte Äquivalenz der Metaboliten 12-HHT und TXA₂ gilt als überholt. Mittlerweile geht man davon aus, dass 15-20% der 12-HHT-Produktion unabhängig von der Thromboxan-Synthase erfolgen.^[65] Die Tendenz über der Norm erhöhter Werte des 12-HHTs nach abruptem Pausieren einer ASS-Therapie ist dennoch als hinweisend auf simultan erhöhte TXA₂-Spiegel zu werten.

Icock et al. konnten 2014 im Zuge einer kleinen prospektiven Studie mit 11 gesunden Freiwilligen keinen Effekt nachweisen, als sie die Reaktivität von Thrombozyten untersuchten nachdem eine 1-wöchige ASS-Therapie abrupt beendet wurde.^[66]

In diesem Zusammenhang oft zitiert werden Biondi-Zaccai et al. mit einer Metanalyse aus dem Jahre 2006 zur Auswirkung des Absetzens von ASS. Hierzu wurden mehr als 50.000 Patienten aus 6 Studien einbezogen. Das Absetzen ging mit einem 3-fach erhöhten Risiko einher ein negatives kardiales Ereignis zu erleiden. Die Definition der einfließenden kardialen Ereignisse war in den betrachteten Studien leider nicht einheitlich. Ebenfalls nicht einheitlich waren die Beobachtungszeiträume, welche, sofern angegeben, zwischen einem Monat und 7 Jahren variierten.^[67]

Die aktuelle Datenlage ist demnach als heterogen und nicht eindeutig zu bewerten. So gibt es zwar durchaus Hinweise auf einen Rebound des TXA₂ wie von Beving et al. beschrieben, jedoch gibt es hierzu keine Daten mit ausreichender Stichprobengröße und zudem fehlt bei dem gewählten Aufbau die Verbindung zur klinischen Konsequenz hinsichtlich eines erhöhten relativen Risikos eines kardialen Ereignisses in den Wochen nach dem Absetzen.^[64] Biondi-Zaccai et al. stellten dieses zwar in Fokus ihrer Metanalyse und stellten zudem auch eine ausreichend erscheinende Stichprobengröße, dennoch sind die Daten sehr uneinheitlich. Insbesondere die starke Varianz der Beobachtungszeiträume mindert hierbei den Aussagewert bezüglich der hiesigen Fragestellung. Wegen der abweichenden Zeiträume von einem Monat bis zu 7 Jahren lässt sich kaum zwischen einem Rebound und einer fehlenden Prävention durch das ASS unterscheiden. Hinweis auf einen Zustand kurzfristig erhöhter Thrombogenität nach dem abrupten Ende einer ASS-Therapie könnte jedoch eine beobachtete Häufung dieser Ereignisse nach im Schnitt ca. 10 Tagen sein^[67]

4.3 Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ASS

In Deutschland wird ASS, wie in den Grundlagen beschrieben, zur primär und sekundär Prophylaxe kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse von den Fachgesellschaften empfohlen. In der Literatur findet sich eine Reihe von Arbeiten, welche das Ziel haben den präventiven Effekt bzw. die Risikoreduktion durch die Einnahme von ASS quantitativ erfassen.

Oscarsson et al. betrachteten 2010 in einer Placebo-kontrollierten Studie den Effekt von ASS auf kardiovaskuläre Komplikationen im perioperativen Setting nicht-kardialer Operationen. Teilnehmer waren 220 Patienten mit einem als hoch bewerteten kardio-vaskulärem Risiko. 109 erhielten ASS, 111 ein Placebo. Ein kardiales Ereignis in der postoperativen Phase erlitten 12 Patienten, wobei 2 davon aus der ASS-Gruppe waren. Dies ergibt eine absolute Risikoreduktion von 7,2% und eine relative Risikoreduktion von 80%.^[60]

Zheng et al. werteten 2019 die Daten von 13 Studien aus, um die Korrelation einer ASS-Einnahme zur primären Prävention mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie von Blutungen zu analysieren. Die 164.225 betrachteten Studienteilnehmer hatten keine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung und der Altersdurchschnitt lag bei 62 Jahren. Im Resultat ergab sich eine relative Risikoreduktion von knapp 10% für das Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse, was einer absoluten Risikoreduktion von 0,41% entspricht. Die Ereignisrate von 65,2 pro 10.000 Teilnahmejahren fiel auf 60,2 pro 10.000 Teilnahmejahre. Gleichzeitig war das Risiko eines Blutungsereignisses um 43% erhöht, was einer absoluten Risikoerhöhung von 0,47% entspricht.^[68]

Eine zum Zwecke der Analyse des Nutzens und der Risiken antithrombotischer Therapien gegründete Kollaboration, die „Antithrombotic Trialists' Collaboration“, kam im Zuge einer 287 Studien und über 200.000 Patienten umfassenden Metaanalyse 2002 zu dem Schluss, dass Patienten, welche bereits ein akutes koronar-okklusives Ereignis erlitten hatten von einer dauerhafte ASS-Gabe deutlich profitierten. Konkret benannten sie den präventiven Vorteil mit einer Reduktion der Mortalität um 15% und einem Rückgang der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Ereignisses um 30%.^[69]

Die Reduktion des relativen Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses variiert in der Literatur von 10% (Zheng et al. 2019) bis zu 30% (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Einig ist man sich darin, dass man durch eine regelmäßige Einnahme von ASS die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses reduzieren kann.^{[68],[69]}

Sundström et al. nutzten 2017 die Daten des schwedischen Arznei-Rezept-Registers zwischen den Jahren 2005 bis 2009 für eine Kohorten-Studie mit 601.527 Probanden, welche niedrig dosiert ASS zur primären oder sekundären Prävention einnahmen. Eingeteilt wurde in zwei Kohorten. Eine mit jenen, die ASS durchgehend einnahmen, und eine mit jenen, die nicht durchgehend bzw. nicht regelmäßig im Sinne einer Non-Adhärenz einnahmen. Aus der Betrachtung ausgenommen wurden Zeiten einer

unterbrochenen Einnahme wegen einer Operation oder einer Blutung. Im Resultat stellten sie ein um 37% erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in der non-adhärennten Kohorte fest.^[70]

Sundström et al. nehmen hier mit ihrer Arbeit eine Sonderrolle ein. Gegenstand war hierbei nicht die Unterscheidung von ASS-Einnahme zu einer ausbleibenden ASS-Einnahme, sondern regelmäßige Einnahme zu unregelmäßiger Einnahme. Ein solcher Aufbau ermöglicht es ein diskutiertes Reboundphänomen mit zu erfassen. Hierbei stellten sie durch die regelmäßige Einnahme eine Reduktion des relativen Risikos von 27% fest. Schwäche dieser Arbeit ist ein anzunehmender Selektionseffekt dahingehend, dass man von einer Non-Adhärenz der ASS-Einnahme auf eine geringer ausgeprägte Tendenz gesundheitsfördernden Verhaltens schließen kann. Dennoch ist es zumindest bemerkenswert, dass eine unregelmäßige Einnahme diesem Resultat nach eine vergleichbare Risikoreduktion aufweist wie eine komplett ausbleibende Einnahme. Im Vergleich des Schwankungsbereichs der Risikoreduktion bewegen sich die 27% sogar an dessen der zur Verfügung stehenden Literatur zu entnehmenden oberen Endes der Risikoreduktion von erfolgter Einnahme zu ausbleibender Einnahme.

4.4 Potenzielle Prävention einer postoperativen VTE durch ASS bei an der Wirbelsäule zu operierenden Patienten

Aus den in Grundlagen beschriebenen Gründen geht eine Wirbelsäulenoperation in erhöhtem Maße mit dem Risiko einer postoperativen VTE einher. Dieses erhöhte Risiko entspricht generell dem veränderten Risikoprofil, welches mit Operationen am Bewegungsapparat einhergeht. Konkret beschreiben einige Autoren ein zweifach erhöhtes Auftreten von VTE bei großen orthopädischen Eingriffen im Vergleich zu allgemeinchirurgischen Eingriffen.^{[40]–[42]}

Untersucht man postoperativ an der Wirbelsäule operierte Patienten mittels Phlebographie und verzichtet zudem auf eine Thrombose-Prophylaxe kommt es nach einer Arbeit von Oda et al. in 15 % der Fälle postoperativ zur Entwicklung einer TVT.^[50]

Studien im Zuge derer auf mindestens einem medikamentösen oder mechanischem Wege Antithrombose-Vorkehrungen getroffen wurden nach erfolgter Wirbelsäulen-Operation und eine postoperative Diagnostik mittels einer Duplex-Sonographie erfolgte detektierten bei 0,3%^[71] bzw. 2%^[72] der Patienten eine TVT.

In der vorliegenden Studie beobachteten wir bei 8 Patienten eine postoperative TVT. Zwei hiervon nahmen präoperativ ASS, einer sowohl ASS als auch Clopidogrel.

Die Patienten der im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Operationen erhielten postoperativ Enoxaparin (Clexane®) zur Prophylaxe einer venösen Thrombose. Betrachtet man die Auftretenswahrscheinlichkeit postoperativer TVT entspricht diese dem unteren in der Literatur angegebenen Wert für die Komplikationsraten einer postoperativen TVT, unter der Voraussetzung ergriffener Maßnahmen

zur Prävention. Bei 3051 ausgewerteten Operationen kam es bei 8 Patienten zu einer TVT, also einem Auftreten in 0,26% ($\approx 0,3\%$) der Fälle.

Während in Deutschland die Anwendung von ASS strikt auf die Prävention vaskulär-okklusiver Ereignisse im arteriellen System beschränkt ist, wird ASS in England und den USA, wenn auch off-label, durchaus auch zur Prävention von VTE verwendet bzw. empfohlen.^[73] ASS bietet hierbei die Vorteile einer einfacheren Handhabung. Es erfordert kein Gerinnungsmonitoring, kann oral verabreicht werden und ist zudem Kosten-effizient.^[73]

Empfohlen wird die Verwendung zur Prophylaxe einer VTE nach einer totalen Arthroplastik des Knies oder der Hüfte. Das NICE (The National Institute for Health and Care Excellence – UK) beschrieb 2018 ASS als Monotherapie nach einer Knie-Arthroplastik und in Kombination mit LMWH (low molecular weight heparin) als mögliche Optionen der Prophylaxe. Hierbei schränkten sie ihre Empfehlung unscharf auf jene ein, deren VTE-Risiko ihr Blutungsrisiko überwiege.^[74] Das ACCP (American College of Chest Physicians) empfahl 2012 ASS zur VTE-Prophylaxe nach Arthroplastik von Knie und Hüfte im Vergleich zu einer ausbleibenden Prophylaxe. In den aktuellsten Leitlinien von 2016 gibt es keine Empfehlung mehr zur Primär-, jedoch zur Sekundärprophylaxe durch ASS. Hiernach sollen Patienten nach einer unprovokierten VTE solange sie nicht eine Antikoagulation einnehmen ASS zur Rezidivprophylaxe einnehmen.^[75]

Eine Arthroplastik geht, wegen der perioperativ reduzierten Mobilität, mit einem erhöhten Risiko einer VTE bei gleichzeitig im Verhältnis als weniger drastisch anzunehmenden Konsequenzen einer Blutung einher. Dieses Profil prädestiniert Arthroplastiken zur Generierung von Evidenzen zum perioperativen Einsatz von ASS.

Im Jahre 2000 wurden im Rahmen der prospektiven, internationale „Pulmonary Embolism Prevention“-Studie unter anderem mehr als 13 000 Patienten vor einer Operation nach Hüftfraktur in eine ASS-Gruppe oder eine Placebo-Gruppe randomisiert. Die ASS-Gruppe erhielt täglich, in 82% der Fälle mit präoperativem Beginn, 160mg ASS für 35 Tage. Es zeigte sich eine relative Risikoreduktion von knapp 36% für das Auftreten einer symptomatischen VTE der ASS-Gruppe gegenüber der Einnahme eines Placebos (ASS 1,6% VTE vs. Placebo 2,5% VTE).^[76]

Anderson et al. veröffentlichten 2018 eine Studie mit über 3 400 Patienten, in welcher sie die postoperative VTE-Prophylaxe durch Aspirin und Rivaroxaban verglichen. Betrachtet wurden Arthroplastiken der Hüfte und des Knies. Hierzu erhielten die Operierten postoperativ zunächst 5 Tage Rivaroxaban und wurden danach randomisiert. Eine Hälfte erhielt ab dem sechsten Tag Aspirin und die andere weiter Rivaroxaban. Im Ergebnis stellten sie weder in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen VTE, noch in Bezug auf Blutungskomplikationen einen signifikanten Unterschied fest.^[77]

Diese und 12 weitere Studien zur VTE-Prophylaxe durch ASS nach erfolgter Arthroplastik der Hüfte und des Knies bezogen Mathuru et al. 2020 in eine Metaanalyse mit ein. Analysiert wurden so über 6 000

Patienten, wobei die Hälfte mit ASS behandelt wurde. Resultat war es, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zur Prophylaxe durch Antikoagulantien wie Vitamin-K-Antagonisten, NOAKs (Neue orale Antikoagulantien) und niedermolekulares Heparin festgestellt werden konnte. Weder die Risikoreduktion der postoperativen VTE, noch die Rate der Blutungskomplikationen wiesen entsprechende Abweichungen auf.^[73]

Der perioperative Einsatz von ASS geht demnach nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Darüber hinaus lässt sich ableiten, dass ASS einen Beitrag zur Prävention postoperativer VTE zu leisten vermag.

4.5 Weiterführende Betrachtung

Der Einsatz synthetischer Materialien wie TachoSil, GELITA-SPON, and TABOTAMP ging mit einer signifikanten Zunahme des Blutungsvolumens (Mittelwert 110,4ml vs. 192,3ml bei $p < 0,001$) und einem signifikant vermehrten Auftreten von NB ($p = 0,023$) einher. Wie in Abbildung 3 beschrieben kam es innerhalb der Merkmalsgruppe „Einsatz synthetischer Materialien nein“ in 1,71% der Fälle zu einer NB, während es in der Gruppe „Einsatz synthetischer Materialien ja“ 3,21% NB gab. Verwendet werden die genannten Materialien in der Neurochirurgie einerseits als Hämostatika, zur intraoperativen Versiegelung disseminiert blutender Gewebeteile und andererseits zur intraoperativen Versiegelung kleinerer Lecks der spinalen Dura mater.

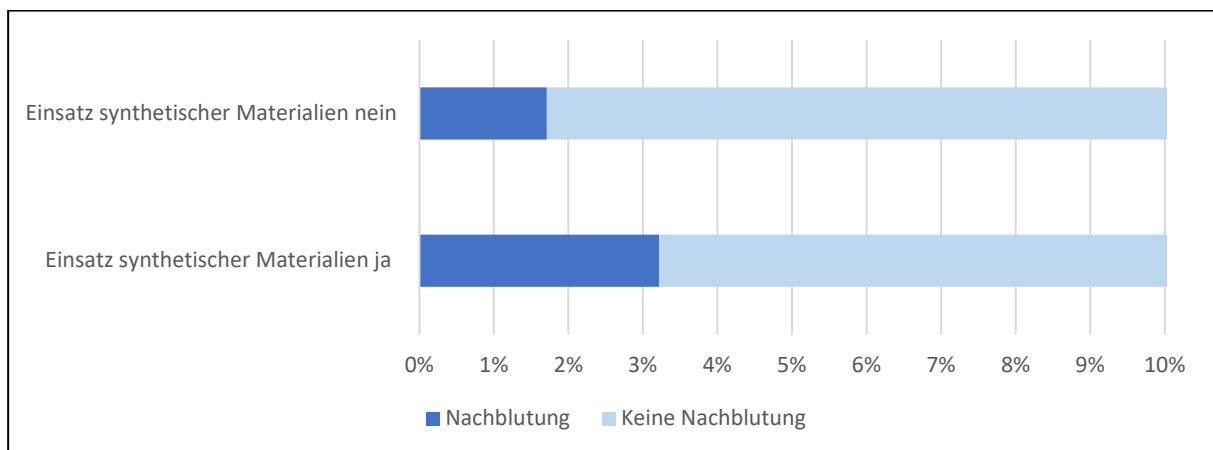


Abb. 3: Anteil der NB in den Gruppen „Einsatz synthetischer Materialien nein“ (1,71%) und „Einsatz synthetischer Materialien ja“ (3,21%) [zur besseren Übersicht wurde die horizontale Achse nur bis 10% skaliert]

Abschließend erklären konnten wir uns die Ätiologie dieser Korrelation nicht, stellten jedoch Vermutungen hierzu an. Denkbar wäre, dass durch den Austritt von Liquor durch ein mit den synthetischen Materialien versorgtes Dura-Leck der Duralsack kollabiert und hierdurch der abnehmende Druck im

Gewebe Raum für Blutungen eröffnet. Gegen diese Hypothese spricht die fehlende Signifikanz des Zusammenhangs einer intraoperativen Dura-Verletzung und einer NB ($p=0,131$). Ebenso könnte es sich hierbei um einen Selektionseffekt handeln, wonach die synthetischen bzw. hämostatischen Materialien bei besonders blutigen Operationen verwendet werden.

4.6 Limitationen

Mögliche Einschränkungen der Verlässlichkeit der festgestellten Effekte erwachsen vor allem aus dem retrospektiven Setting der vorliegenden Studie, welche eine der Fragestellung angepasste Diagnostik verhinderte. Eine Funktionstestung der Thrombozyten sowie ein sog. „ASS-response-Test“ wurde nicht durchgeführt. Eine potenziell vorliegende ASS-Resistenz wurde demnach fälschlicherweise als unter dem Einfluss von ASS bewertet. Außerdem gab es keine spezifische postoperative Diagnostik zur Detektion asymptomatischer thromboembolischer Ereignisse.

Auch wurden die Operationen eines festgelegten Zeitraums einbezogen, welche durch verschiedene Chirurgen unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt wurden. Ein Einfluss durch den Operateur auf die Zielvariablen kann nicht ausgeschlossen werden.

Trotz der Stichprobengröße von über 3000 Operationen, konnten wir anhand unserer Daten keine validen Aussagen zur Adaption des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse durch die perioperative Einnahme von ASS treffen. Hierzu bedarf es weiterer Studien.

5 Schlussfolgerung

Die sich in der Literatur abzeichnende Tendenz, dass eine perioperative ASS-Gabe als sicher anzusehen ist, konnten wir mit einer ausreichenden Stichprobengröße ($N=3051$) bestätigen.

Eine intraoperativ wirksame ASS-Therapie („ASS-Effekt ja“) ging zwar mit einem signifikant erhöhten BV einher (125,0ml vs. 143,9ml bei $p=0,04$), jedoch kam es nicht mit einem signifikant vermehrten Auftreten von NB (2,77% für „ASS-Effekt ja“ vs. 1,95% für „ASS-Effekt nein“ bei $p=0,272$).

Dennoch reichten die uns zur Verfügung stehenden retrospektiven Daten nicht aus, um eine valide Aussage zum kardiovaskulären Risiko und insbesondere dessen Adaption durch eine fortgesetzte ASS-Gabe treffen zu können. Hierzu bedarf es weiterer Studien, wobei ein prospektiver Aufbau mit umfassender Diagnostik zur Detektion kardiovaskulärer Ereignisse eine sinnvolle Option wäre.

Darüber hinaus könnte ASS einen zusätzlichen Beitrag zur Prävention postoperativer VTEs leisten.

Angesichts der anzunehmenden präventiven Wirkung von ASS hinsichtlich arterieller wie venöser Thromboembolien, bei einem gleichzeitig nicht signifikant vermehrten Auftreten postoperativer Nachblutungen ist die perioperative Fortsetzung einer ASS-Therapie als sicher anzusehen und zu empfehlen.

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>: Aufruf am 17.12.2021.
2. Zhang C, Wang G, Liu X, et al. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*:e8603;96 2017.
3. Korinith MC, Gilsbach JM, Weinzierl MR. Low-dose aspirin before spinal surgery: results of a survey among neurosurgeons in Germany. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*:365–72;16 2007.
4. Kiberd MB, Hall RI. Aspirin in the perioperative period: a review of the recent literature. *Current opinion in anaesthesiology*:349–55;28 2015.
5. Goes R, Muskens IS, Smith TR, et al. Risk of aspirin continuation in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*:1939–46;17 2017.
6. Epstein NE. When and if to stop low-dose aspirin before spine surgery? *Surgical neurology international*:154;9 2018.
7. Cheng A, Poon MTC, Demetriades AK. Aspirin therapy discontinuation and intraoperative blood loss in spinal surgery: a systematic review. *Neurosurgical review*:1029–36;41 2018.
8. Soleman J, Baumgarten P, Perrig WN, et al. Non-instrumented extradural lumbar spine surgery under low-dose acetylsalicylic acid: a comparative risk analysis study. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*:732–9;25 2016.
9. Park JH, Ahn Y, Choi BS, et al. Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine*:1561–5;38 2013.
10. Park H-J, Kwon K-Y, Woo J-H. Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*:1777–82;23 2014.
11. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer metastasis reviews*:289–303;36 2017.
12. Tosco P, Lazzarato L. Mechanistic insights into cyclooxygenase irreversible inactivation by aspirin. *ChemMedChem*:939–45;4 2009.
13. Hechler B, Gachet C. P2 receptors and platelet function. *Purinergic Signalling*:293–303;7 2011.
14. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*:234S-264S;126 2004.
15. O'Brien JR. EFFECTS OF SALICYLATES ON HUMAN PLATELETS. *The Lancet*:779–83;291 1968.
16. Epp K, Nolte H. Blutungszeitverlängerung und -normalisierung unter der Therapie mit unterschiedlich dosierter Azetylsalicylsäure. *Der Anaesthetist*:300–4;42 1993.
17. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *The Journal of clinical investigation*:1366–72;69 1982.
18. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesthesia and analgesia*:292–318;112 2011.
19. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*:349–56;23 1997.
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*:407–77;41 2020.

21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*:213–60;39 2018.
22. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*:763–816;39 2018.
23. Mader FM, Schwenke R. S3_Schlaganfall_2020-11: AWMF-Register-Nr. 053-011 DEGAM-Leitlinie Nr. 8. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2020-11.pdf. Accessed January 25, 2021 2020.
24. Virchow R. *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology: twenty lectures delivered in the Pathological Institute of Berlin during the months of February, March, and April, 1858*. London: John Churchill. Available at: [//catalog.hathitrust.org/Record/002083016](http://catalog.hathitrust.org/Record/002083016), 1860.
25. Makin A, Silverman SH, Lip GYH. Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*:199–210;95 2002.
26. Lip GYH, Blann AD. Thrombogenesis, atherogenesis and angiogenesis in vascular disease: a new 'vascular triad'. *Annals of medicine*:119–25;36 2004.
27. Klarhöfer M, Csapo B, Balassy C, et al. High-resolution blood flow velocity measurements in the human finger. *Magnetic resonance in medicine*:716–9;45 2001.
28. Wick G, Schett G, Amberger A, et al. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunology today*:27–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880386/>;16 1995.
29. Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, et al. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *Journal of internal medicine*:359–70;247 2000.
30. Ross R. Cellular and molecular studies of atherogenesis. *Atherosclerosis*:S3-S4;131 1997.
31. Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Annals of internal medicine*:224–38;134 2001.
32. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*:640S-644S;102 1992.
33. Hamer JD, Malone PC, Silver IA. The PO₂ in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *The British journal of surgery*:166–70;68 1981.
34. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*:1777–83;32 2012.
35. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Seminars in thrombosis and hemostasis*:747–61;34 2008.
36. Kleinegris M-C, Cate-Hoek AJ ten, Cate H ten. Coagulation and the vessel wall in thrombosis and atherosclerosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*:557–66;122 2012.
37. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, et al. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood*:1400–7;117 2011.
38. GIBBS NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *The British journal of surgery*:209–36;45 1957.
39. BROWSE NL. Effect of bed rest on resting calf blood flow of healthy adult males. *British medical journal*:1721–3;1 1962.
40. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *The New England journal of medicine*:1162–73;318 1988.

41. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*:235–46;308 1994.
42. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*:122-30;107 2003.
43. Béres BJ, Tóth-Zsámboki E, Vargová K, et al. Analysis of platelet alpha2-adrenergic receptor activity in stable coronary artery disease patients on dual antiplatelet therapy. *Thrombosis and haemostasis*:829–38;100 2008.
44. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *European journal of clinical investigation*:353–70;26 1996.
45. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*:223–5;271 1994.
46. Lee JS, Moon T, Kim TH, et al. Deep Vein Thrombosis in Patients with Pulmonary Embolism: Prevalance, Clinical Significance and Outcome. *Vascular specialist international*:166–74;32 2016.
47. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M de. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*:1386–9;353 1999.
48. Olin JW. Pulmonary embolism. *Reviews in cardiovascular medicine*:S68-75;3 Suppl 2 2002.
49. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*:134–44;104 1972.
50. Oda T, Fuji T, Kato Y, et al. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine*:2962–7;25 2000.
51. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology*:619–30;186 1993.
52. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiologic clinics of North America*:525-47, ix;45 2007.
53. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *British journal of anaesthesia*:i3-17;111 Suppl 1 2013.
54. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Advances*:3898–944;3 2019.
55. Becker B, Knipper S, Gross AJ, et al. Current Management in Transurethral Therapy of Benign Prostatic Obstruction in Patients on Oral Anticoagulation: A Worldwide Questionnaire. *Journal of Endourology*:163–8;31 2017.
56. Enver MK, Hoh I, Chinegwundoh FI. The management of aspirin in transurethral prostatectomy: current practice in the UK. *annals*:280–3;88 2006.
57. Burger W, Chemnitiu J-M, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *Journal of internal medicine*:399–414;257 2005.
58. Hanalioglu S, Sahin B, Sahin OS, et al. Effect of perioperative aspirin use on hemorrhagic complications in elective craniotomy for brain tumors: results of a single-center, retrospective cohort study. *Journal of Neurosurgery*:1529–38;132 2019.
59. Rahman M, Donnangelo LL, Neal D, et al. Effects of Perioperative Acetyl Salicylic Acid on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *World Neurosurgery*:41–7;84 2015.
60. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *British journal of anaesthesia*:305–12;104 2010.
61. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Annals of internal medicine*:523–8;154 2011.
62. Böttiger BW, Motsch J, Teschendorf P, et al. Postoperative 12-lead ECG predicts peri-operative myocardial ischaemia associated with myocardial cell damage. *Anaesthesia*:1083–90;59 2004.

63. Massberg S, Brand K, Grüner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *The Journal of experimental medicine*:887–96;196 2002.
64. Beving H, Zhao C, Albåge A, et al. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*:80–4;7 1996.
65. Matsunobu T, Okuno T, Yokoyama C, et al. Thromboxane A synthase-independent production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a BLT2 ligand. *Journal of Lipid Research*:2979–87;54 2013.
66. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, et al. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *International journal of cardiology*:376–8;174 2014.
67. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *European heart journal*:2667–74;27 2006.
68. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*:277–87;321 2019.
69. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed.)*:71–86;324 2002.
70. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*:1183–92;136 2017.
71. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine*:853-8; discussion 859;21 1996.
72. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine*:1079–82;18 1993.
73. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA internal medicine*:376–84;180 2020.
74. The National Institute for Health and Care Excellence – UK (NICE). *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism* 2018.
75. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*:315–52;149 2016.
76. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet (London, England)*:1295–302;355 2000.
77. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *The New England journal of medicine*:699–707;378 2018.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bei allen herzlich bedanken, die mich bei dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss von ASS auf das Auftreten postoperativer Nachblutungen nach einer Operation der lumbalen Wirbelsäule: Sollte ASS präoperativ abgesetzt werden?“ in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch PD Dr. Michael Luchtmann und Dr. Ali Rashidi ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 17.05.2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Leim', is written below the date.

Darstellung des Bildungswegs

2013 - 2016 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg

2016 - 2020 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Seit März 2021 Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie im Isar-Amper-Klinikum

Magdeburg, den 17.05.2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Leim', is positioned below the date. The signature is fluid and cursive.

Erklärung zur Straffreiheit

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 17.05.2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Leim', written in a cursive style.



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Unter dem Rektorat der Professorin Dr. Daniela Dieterich

verleiht die MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Herrn Fabian Leins

geboren am 17.11.1992 in München

den akademischen Grad

DOCTOR MEDICINAE (Dr. med.)

nachdem die wissenschaftliche Befähigung mit der Dissertation

„Der Einfluss von ASS auf das Auftreten postoperativer Nachblutungen nach einer
Operation der lumbalen Wirbelsäule: Sollte ASS präoperativ abgesetzt werden?“

nachgewiesen worden ist.

Für die Gesamtleistung wird das Prädikat

.....

erteilt.

Magdeburg,

Die Rektorin/Der Rektor

Die Dekanin/Der Dekan

.....

.....