

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird aktuell überarbeitet

S3-Leitlinie

Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut

AWMF-Register-Nr.: 013-085, 2021

Schlagworte: Phenprocoumon, DOAK, Acetylsalicylsäure, Heparin,
Clopidogrel, Antikoagulation, Chirurgie, Operation, Blutung, Komplikation

Zitation der Leitlinie: Nast et al. AWMF S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut, 2021.

Stand: 01/01/2021

Gültig bis: 31/12/2025

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Alexander Nast



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungen	6
Vorbemerkungen.....	7
1 Algorithmus	7
2 Klinische Einleitung.....	9
2.1 Aktuelle Versorgungssituation und Ziel der Leitlinie	9
2.2 Gerinnungshemmende Therapie	9
2.3 Einschätzung des Blutungsrisikos.....	12
3 Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit gerinnungshemmenden Substanzen bei Eingriffen an der Haut	12
3.1 Antikoagulantien	12
3.1.1 Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon)	12
3.1.2 Direkt wirkende Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)...	15
3.2 Thrombozytenaggregationshemmer.....	18
3.2.1 Acetylsalicylsäure (ASS)	18
3.2.2 Clopidogrel	20
3.2.3 Kombinationstherapie (ASS + P2Y12-Rezeptor-Antagonist (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel))	20
4 Limitationen der Leitlinie	22
5 Forschungsbedarf.....	22
6 Informationen zu dieser Leitlinie	22
6.1 Projektdaten.....	22
6.2 Expertenkommission und Methodengruppe	23
6.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	25
6.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	25
6.5 Finanzierung	26
6.6 Umgang mit Interessenskonflikten	26
7 Methodik	27
7.1 Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes	27
7.2 Literaturrecherche und Auswahl und Bewertung der Evidenz	28
7.3 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	31
7.4 Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik	32
7.5 Begutachtung der Leitlinie	32
7.6 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	33

7.7	Aktualisierung der Leitlinie.....	33
7.8	Verwertungsrechte.....	33
7.9	Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	34
8	Referenzen	35
9	Anhang.....	36
9.1	Vollständige Darstellung der Suchstrategien	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: INR Zielbereiche unter antikoagulativer Medikation	11
Tabelle 2: Phenprocoumon versus kein Phenprocoumon, Endpunkt „significant postoperative bleeding“	13
Tabelle 3: Heparin Bridging versus kontinuierlich Phenprocoumon, Endpunkt „significant postoperative bleeding“	14
Tabelle 4: Heparin Bridging versus kontinuierlich Warfarin, Endpunkt „significant postoperative bleeding“	14
Tabelle 5: ASS versus kein ASS, multiple Endpunkte.....	19
Tabelle 6: Clopidogrel versus kein Clopidogrel, multiple Endpunkte.....	20
Tabelle 7: Clopidogrel + ASS versus kein ASS bzw. kein Clopidogrel, Endpunkt: “significant postoperative bleeding”	21
Tabelle 8: Projektdaten - Übersicht.....	22
Tabelle 9: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe	24
Tabelle 10: Ranking der Outcomes	28
Tabelle 11: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 ^[19])	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern	7
Abbildung 2: Umgang mit Vitamin-K-Antagonisten	8
Abbildung 3: Gerinnungshemmende Medikamente.....	10
Abbildung 4: Umgang mit Apixaban und Dabigatran bei einzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])	16
Abbildung 5 : Umgang mit Apixaban und Dabigatran bei mehrzweizeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])	17
Abbildung 6: Umgang mit Edoxaban und Rivaroxaban bei einzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])	17
Abbildung 7: Umgang mit Edoxaban und Rivaroxaban bei mehrzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])	18
Abbildung 8: Umfrage zur Bewertung der Relevanz einzelner Outcomes (beispielhaft)	27

Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Konfidenzintervall
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) working group
INR	International Normalized Ratio
OAK	Orale Antikoagulantien
OP	Operation
PCS	Prospektive Kohortenstudie
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SR	Systematischer Review
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Vorbemerkungen

Die Leitlinie ist eine Aktualisierung, einige Textabschnitte sind aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahre 2014 übernommen worden [1].

1 Algorithmus

Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation aller Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht (Abbildung 1: Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern; Abbildung 2: Umgang mit Vitamin-K-Antagonisten).

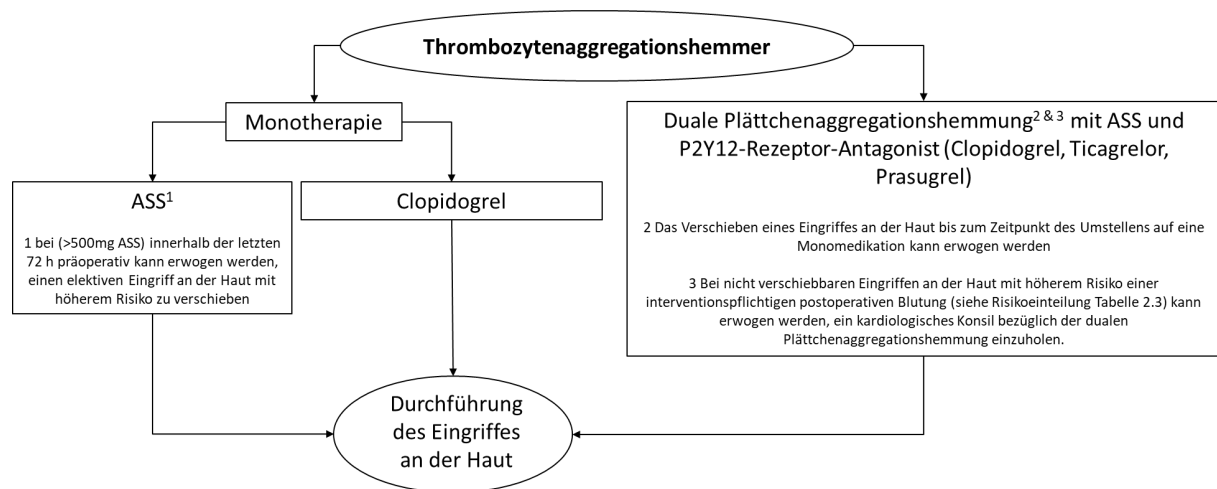
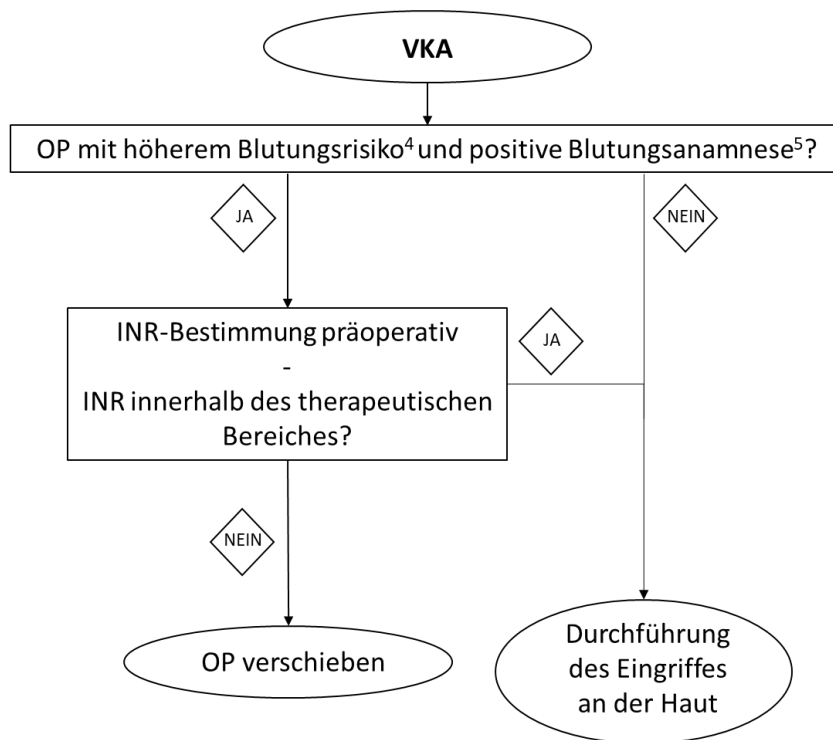


Abbildung 1: Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern



⁴ siehe Tabelle 'Risikoeinteilung'

⁵ spontane Blutungen/Einblutungen (Nasenbluten, blaue Flecken), blutungsrelevante Medikamente, zuvor Blutungsereignis bei einer Operation unter VKA

Abbildung 2: Umgang mit Vitamin-K-Antagonisten

2 Klinische Einleitung

2.1 Aktuelle Versorgungssituation und Ziel der Leitlinie

Der Umgang mit oralen Antikoagulantien (OAK) und Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) stellt eine Herausforderung im perioperativen Management von chirurgischen Patienten dar. In der Dermatologie, aber auch in anderen Fachrichtungen zeigen sich große Unterschiede im perioperativen Umgang mit blutverdünnender Medikation [2-4]. Durch die Erstellung der ersten Fassung dieser Leitlinie konnte bereits eine deutliche Vereinheitlichung im Umgang mit ASS und Vitamin-K-Antagonisten erreicht werden [1, 5, 6].

Im Rahmen einer wiederholt durchgeführten Querschnittsstudie in Deutschland zum Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern zeigte sich zuletzt im Jahre 2017 insbesondere in Hinblick auf das perioperative Management der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) noch eine starke Heterogenität in der Versorgung. Ziel dieser Leitlinie ist eine Aktualisierung der Empfehlungen der letzten Leitlinie unter Berücksichtigung neuer Studiendaten, der neu gewonnenen Erfahrungen der Expert*innengruppe sowie der Daten aus der Versorgungsforschungsstudie.

2.2 Gerinnungshemmende Therapie

In Deutschland hat es in den letzten Jahren eine deutliche Verschiebung bei den Verordnungen von Antithrombotika gegeben, mit einer Zunahme der Verordnung von DOAKs um 56% zwischen den Jahren 2013 und 2018 [7]. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die verfügbaren blutverdünnenden Medikamente.

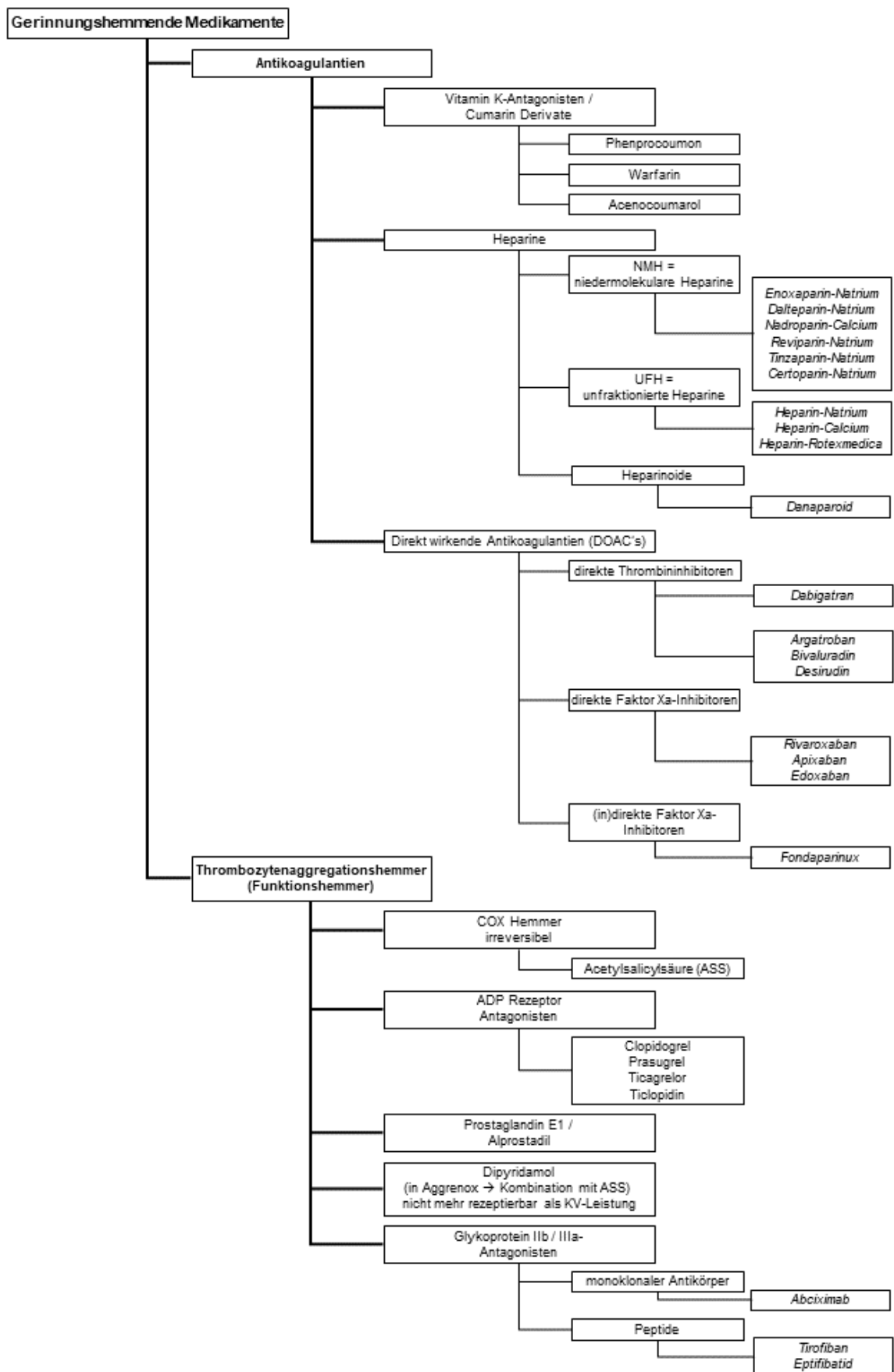


Abbildung 3: Gerinnungshemmende Medikamente

Die Kontrolle des Gerinnungssystems unter einer Therapie mit Vitamin-K Antagonisten (VKA) erfolgt durch die Messung der Thromboplastinzeit (Quick Test). Das Ergebnis des Quick-Tests wird meist als so genannter "Quick-Wert" in Prozent angegeben. Aufgrund unterschiedlicher Empfindlichkeit der Thromboplastinreagenzien wird seit 1986 die Angabe des INR-Wertes (International Normalized Ratio) zur besseren Vergleichbarkeit empfohlen. Durch eine standardisierte Messmethode, bei der die auf dem Markt befindlichen Messmethoden mit einem Standardreagenz verglichen und mittels einer Formel berechnet werden, ist das Ergebnis reagenzunabhängig und ein Vergleich von Gerinnungsmesswerten möglich. Eine „normale“ plasmatische Blutgerinnung entspricht einem INR-Wert von 1,0. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die therapeutischen Einstellungsbereiche bei verschiedenen Indikationen. Im Gegensatz zu VKA ist eine routinemäßige Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung für die DOAK in der Regel nicht notwendig.

Tabelle 1: INR Zielbereiche unter antikoagulativer Medikation

Indikation	INR
Normwert	1,0 (0,90 - 1,25)
Vorhofflimmern/Vorhofflattern (wenn Antikoagulationsindikation besteht)	2,0 - 3,0
Tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie (Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom: möglicherweise höhere INR)	2,0 - 3,0
Mechanische Herzklappen Bioprothesen	2,0 - 3,5 (in einigen Fällen bis 4,5)

2.3 Einschätzung des Blutungsrisikos

Risikoeinteilung		Zustimmung
Zu den Eingriffen mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung zählen: a) Schichtübergreifende Eingriffe (z. B.: Einbeziehung von Faszie, Muskulatur, Periost, Knorpel, Knochen) b) Stark durchblutete Gewebe im Kopf,- Halsbereich (z. B.: Kopfschwarte, Nase, Lippe, periorbital), Genitalbereich oder Metastasenchirurgie c) Eingriffe mit geringerer Übersicht des Operationssitus (z.B.: Liposuktion, Schweißdrüsenkürettage, Phlebochirurgie, Proktochirurgie, Lymphknotenchirurgie) d) Großflächige* mehrzeitige Eingriffe e) Großflächige* ablative Eingriffe (z. B.: Dermabrasion, Laserablation) f) Großflächiger* Hauttransfer (z. B.: lokale, gestielte oder mikrovaskuläre Lappenplastiken, Hauttransplantationen) * > 4 cm²	Statement	Starker Konsens (100 %)

3 Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit gerinnungshemmenden Substanzen bei Eingriffen an der Haut

3.1 Antikoagulantien

3.1.1 Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon)

Empfehlung „Präoperative INR Bestimmung“	Stärke	Zustimmung
Bei Operationen an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) und einer positiven Blutungsanamnese* sollte präoperativ eine Bestimmung des INR erfolgen. * spontane Blutungen/Einblutungen (Nasenbluten, blaue Flecken), blutungsrelevante Medikamente, zuvor Blutungsereignis bei einer Operation unter Phenprocoumon [7]	↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung „Perioperativer Umgang mit VKA – INR im therapeutischen Bereich“	Stärke	Zustimmung
Bei Eingriffen an der Haut soll eine Medikation mit VKA weitergeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung „Perioperativer Umgang mit VKA“	Stärke	Zustimmung
Eine Operation an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) und einer positiven Blutungsanamnese* sollte bei einem INR oberhalb des therapeutischen Bereichs nicht durchgeführt werden.	↓	Starker Konsens (100 %)

* spontane Blutungen/Einblutungen (Nasenbluten, blaue Flecken), blutungsrelevante Medikamente, zuvor Blutungsereignis bei einer Operation unter Phenprocoumon [7]

Evidenzlage „Umgang mit VKA“

Im Review von Scherer et al. [8] konnte eine prospektive Studie zu Phenprocoumon versus kein Phenprocoumon eingeschlossen werden, die den Endpunkt „significant postoperative bleeding“ berichtet, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Phenprocoumon versus kein Phenprocoumon, Endpunkt „significant postoperative bleeding“

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with no phenprocoumon	Risk difference with phenprocoumon (95% CI)
Significant postoperative bleeding	728 (1 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	not estimable	0 per 1,000	23 more per 1,000 (from 0 fewer to 45 more)
a. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 791 of 9700 documented operations. b. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) once.					

Empfehlung „Umstellung von VKA auf Heparin (Bridging)“	Stärke	Zustimmung
Eine Umstellung der Medikation mit VKA auf Heparin (Bridging) wegen einer Operation an der Haut soll nicht erfolgen.	↓↓	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe EtD Framework 2 Starker Konsens (100 %)

Evidenzlage „Umstellung von VKA auf Heparin“

Der systematische Review von Scherer et al. [8] konnte zwei vergleichende Studien einschließen:

1. Bridging Phenprocoumon mit Heparin versus Phenprocoumon kontinuierliche Therapie (1 Kohortenstudie) (Tabelle 3)

Tabelle 3: Heparin Bridging versus kontinuierlich Phenprocoumon, Endpunkt „significant postoperative bleeding“

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with phenprocoumon	Risk difference with bridging phenprocoumon with heparin (95% CI)
Significant postoperative bleeding	711 (1 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	RR 4.06 (1.53 to 10.73)	23 per 1,000	70 more per 1,000 (from 12 more to 222 more)
a. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 791 of 9700 documented operations. b. The optimal information size was not reached. The width of the confidence interval for the risk difference exceeds twenty percentage points.					

2. Bridging Warfarin mit Heparin versus Warfarin (1 RCT) (Tabelle 4)

Tabelle 4: Heparin Bridging versus kontinuierlich Warfarin, Endpunkt „significant postoperative bleeding“

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with warfarin	Risk difference with bridging warfarin with heparin (95% CI)	Comments
Excessive intraoperative bleeding	26 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	-	-	-	"no excessive intraoperative-bleeding [...] in either of [the] study groups" [9]
Any postoperative bleeding	26 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	-	-	-	"[t]here were no statistically significant differences in the rate of postoperative bleeding complications (P = 0.48 at the operative site and P = 0.59 at the donor site)" [9]
Thromboembolic event	26 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	-	-	-	"no [...] thromboembolic complications in either of [the] study groups" [9]

a. No information about randomization process. No information about the methods used to measure the outcome. No sufficient information to judge the appropriateness of the conducted analysis. b. No confidence interval was estimable. The optimal information size was not reached.

Für den Vergleich Bridging VKA mit Heparin versus VKA wurde zusätzliche Evidenz aus zwei weiteren systematischen Reviews [10, 11] herangezogen. Es konnte zwischen den beiden Managementstrategien kein Unterschied bezüglich thromboembolischer Ereignisse festgestellt werden. Bridging korrelierte allerdings mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko. Die in den herangezogenen systematischen Reviews inkludierten Studien analysierten mehrheitlich die beiden VKA Acenocoumarol und Warfarin.

3.1.2 Direkt wirkende Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)

Im Rahmen der systematischen Recherche konnten keine relevanten Daten zum Blutungsrisiko unter Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban sowie Edoxaban gefunden werden (Scherer et al. [8]). Somit konnten die Empfehlungen ausschließlich aufbauend auf der Expertenmeinung und unter Berücksichtigung der Empfehlungen von Leitlinien anderer Fachgruppen entwickelt und konsentiert werden.

In der durchgeführten Querschnittstudie zur Bestimmung des aktuell üblichen Vorgehens zeigte sich eine große Heterogenität im Umgang mit den DOAKs bei Operationen an der Haut [5]. Auch innerhalb der Leitliniengruppe zeigte sich diese Heterogenität. Die gegebenen Empfehlungen stellen daher den Handlungskorridor dar. Ein hoher Forschungsbedarf wurde identifiziert.

Zwischen 0,5 h bis 4 h nach Einnahme von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban bzw. Rivaroxaban ist von sehr hohen Konzentrationen auszugehen. Das heißt, in dieser Zeit sollten Eingriffe eher nicht stattfinden. In diesem Zeitraum besteht das höchste Blutungsrisiko für operative Eingriffe. [12-15]

Zu beachten sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der einzelnen Wirkstoffe und die veränderte Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz. [12]

Empfehlung zu „DOAK“	Stärke	Zustimmung
Bei kleinflächigen Curettagen und Stanzbiopsien an der Haut sollte eine Medikation mit DOAKs weitergeführt werden.	↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran bei Eingriffen ohne höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung	Stärke	Zustimmung
Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der <i>kein höheres Risiko einer</i>	O	Starker Konsens (100 %)

<i>interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i> die Einnahme fortzuführen oder einen Abstand von 12 Stunden zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine reguläre Einnahme wird ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5).		
Die Therapiefortführung sollte dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.	↑	Starker Konsens (100 %)
Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran - höheres Risiko	Stärke	Zustimmung
Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der ein <i>höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i> die Einnahme fortzuführen oder einen 12-24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine oder zwei reguläre Einnahmen werden ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5)	0	Starker Konsens (100 %)
Die Therapiefortführung sollte dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.	↑	Starker Konsens (100 %)

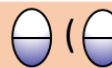
		PRÄ OP			OP TAG	POST OP
		- 3 Tage	-2 TAGE	-1 TAG	 	+ 1 TAG
KEIN HÖHERES RISIKO*	APIXABAN				() 	
	DABIGATRAN				() 	
HÖHERES RISIKO*	APIXABAN			 ()	() 	
	DABIGATRAN			 ()	() 	
* einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe ‚Risikoeinteilung‘) (...) Aussetzen kann erwogen werden						

Abbildung 4: Umgang mit Apixaban und Dabigatran bei einzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])

		PRÄ OP			OP TAG 1	OP TAG 2	POST OP
		- 3 Tage	-2 TAGE	-1 TAG	 	 	+ 1 TAG
KEIN HÖHERES RISIKO*	APIXABAN	 	 	 	() 	() 	 
	DABIGATRAN	 	 	 	() 	() 	 
HÖHERES RISIKO*	APIXABAN	 	 	 ()	() 	() 	 
	DABIGATRAN	 	 	 ()	() 	() 	 
* einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe ‚Risikoeinteilung‘) (...) Aussetzen kann erwogen werden							

Abbildung 5 : Umgang mit Apixaban und Dabigatran bei mehrzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])

Empfehlung zu Edoxaban und Rivaroxaban	Stärke	Zustimmung
Bei einer Operation an der Haut, kann erwogen werden die Einnahme fortzuführen oder einen 24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten, das heißt bei regulärer abendlicher Einnahme wird pausiert (ausgesetzt), bei regulärer morgendlicher Einnahme erfolgt die Einnahme 1 h nach dem Eingriff (siehe Abbildung 6).	O	Starker Konsens (100%)

		PRÄ OP			OP TAG	POST OP
		- 3 Tage	-2 TAGE	-1 TAG	 	+ 1 TAG
KEIN HÖHERES RISIKO oder HÖHERES RISIKO*	EDOXYBAN/ RIVAROXABAN MORGENEINNAHME				 1h post OP	
	EDOXYBAN/ RIVAROXABAN ABENDEINNAHME			()		
* einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe ‚Risikoeinteilung‘) (...) Aussetzen kann erwogen werden						

Abbildung 6: Umgang mit Edoxaban und Rivaroxaban bei einzelnen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])

		PRÄ OP			OP TAG 1	OP TAG 2	POST OP
		- 3 Tage	-2 TAGE	-1 TAG	 	 	+ 1 TAG
KEIN HÖHERES RISIKO oder HÖHERES RISIKO*	EDOXABAN/ RIVAROXABAN MORGENEINNAHME				 1h post OP	 1h post OP	
	EDOXABAN/ RIVAROXABAN ABENDEINNAHME						
* einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe ‚Risikoeinteilung‘) (...) Aussetzen kann erwogen werden							

(...): Aussetzen kann erwogen werden

Abbildung 7: Umgang mit Edoxaban und Rivaroxaban bei mehrzeitigen Operationen an der Haut (adaptiert nach [12])

Empfehlung zu „Umgang mit DOAK bei OP an der Haut mit erhöhtem Risiko und eingeschränkter Nierenfunktion“	Stärke	Zustimmung
Bei Operationen an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) können für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion längere Einnahmepausen erwogen werden: • Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 15-29 ml/min: mindestens 36h. • Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 50-79 ml/min: mindestens 36h • Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min: mindestens 48h	O	Starker Konsens (100 %)

3.2 Thrombozytenaggregationshemmer

3.2.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Empfehlung zu „Acetylsalicylsäure“	Stärke	Zustimmung
Bei Eingriffen an der Haut soll eine medizinisch notwendige Medikation mit Acetylsalicylsäure weitergeführt werden.	↑↑	evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, siehe EtD Framework 1 Starker Konsens (100 %)
Bei einer höher dosierten Einnahme (>500mg ASS) innerhalb der letzten 72 h präoperativ kann erwogen werden , einen elektiven Eingriff an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) zu verschieben	O	Starker Konsens (100 %)

Evidenzlage zu ASS

Der systematische Review inkludiert Daten zu sechs verschiedenen Endpunkten, die für den Vergleich von ASS Gabe mit ‚keine ASS Gabe‘ aus 10 Kohortenstudien und einem RCT extrahiert werden konnten (Tabelle 5).

Tabelle 5: ASS versus kein ASS, multiple Endpunkte

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with no ASA	Risk difference with ASA (95% CI)
Excessive intraoperative bleeding	354 (2 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	not estimable	39 per 1,000	70 more per 1,000 (from 7 more to 133 more)
Uncontrollable intraoperative bleeding	60 (1 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{c, d}	not estimable	0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (from 73 fewer to 73 more)
Minor postoperative bleeding	606 (4 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{e, f}	not estimable	61 per 1,000	3 fewer per 1,000 (from 46 fewer to 41 more)
Significant postoperative bleeding	4037 (4 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{g, h}	RR 1.48 (0.64 to 3.41)	8 per 1,000	4 more per 1,000 (from 3 fewer to 19 more)
Any postoperative bleeding (prospective cohort studies)	4830 (4 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{i, j}	RR 0.96 (0.43 to 2.18)	6 per 1,000	0 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 8 more)
Any postoperative bleeding (randomized controlled trial)	73 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{k, l}	not estimable	0 per 1,000	29 more per 1,000 (from 46 fewer to 103 more)
Thromboembolic event	73 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{k, m}	not estimable	0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 52 more)

- a. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 10 of 332 participants in Billingsley 1997.
- b. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (20 per 1000) once.
- c. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported.
- d. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) twice.
- e. No control for likely confounders. Three studies did not report any blinding of outcome assessors. Missing outcome data for 10 of 332 participants in Billingsley 1997.
- f. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (20 per 1000) twice.
- g. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 791 of 9700 documented operations in Koenen 2017 and for 10 of 332 participants in Billingsley 1997.
- h. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) once.
- i. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Exclusion of approximately one percent of participants in Dixon 2007 after beginning of study period.
- j. The optimal information size was not reached.
- k. No information about allocation sequence concealment. No intention-to-treat analysis (6 of 38 participants from the intervention group not included in analysis). No pre-specified protocol available.
- l. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (15 per 1000) twice.
- m. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) twice.

3.2.2 Clopidogrel

Empfehlung zu „Clopidogrel“	Stärke	Zustimmung
In der Regel besteht eine absolute Indikation zur Fortführung einer kardiovaskulär protektiven Medikation mit Clopidogrel.	Statement	Starker Konsens (100 %)
Eine Veränderung der Medikation mit Clopidogrel bei Eingriffen an der Haut sollte daher nicht erfolgen.	↓	evidenz-und konsensbasierte Empfehlung, siehe EtD Framework 1 Starker Konsens (100 %)

Evidenz bzgl. Clopidogrel versus kein Clopidogrel

Relevante Endpunkte konnten aus 4 Kohortenstudien extrahiert werden (Tabelle 6):

Tabelle 6: Clopidogrel versus kein Clopidogrel, multiple Endpunkte

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with no clopidogrel	Risk difference with clopidogrel (95% CI)
Significant postoperative bleeding	1593 (3 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	not estimable	2 per 1,000	15 more per 1,000 (from 22 fewer to 52 more)
Any postoperative bleeding	2105 (1 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{c, d, e}	RR 43.19 (7.47 to 249.72)	1 per 1,000	59 more per 1,000 (from 9 more to 348 more)
a. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 791 of 9700 documented operations in Koenen 2017. b. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) twice. c. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 9 of 32 participants in the intervention group. d. In the intervention group 7 out of 32 participants took ASA & clopidogrel. e. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (15 per 1000) once. The width of the confidence interval for the risk difference exceeds twenty percentage points.					

3.2.3 Kombinationstherapie (ASS + P2Y12-Rezeptor-Antagonist (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel))

Empfehlung zu „ASS + P2Y12-Rezeptor-Antagonist (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel)“	Stärke	Zustimmung
In der Regel besteht eine absolute Indikation zur Fortführung einer kardiovaskulär protektiven Medikation mit ASS + einem P2Y12-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) für einen begrenzten Zeitraum.	Statement	Starker Konsens (100 %)
Das Verschieben eines Eingriffes an der Haut bis zum Zeitpunkt des Umstellens auf eine Monomedikation kann erwogen werden .	O	evidenz-und konsensbasierte Empfehlung,

		siehe EtD Framework 1 Starker Konsens (100 %)
Ein nicht verschiebbarer Eingriff an der Haut sollte unter Belassen der Medikation mit ASS + einem P2Y12-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) durchgeführt werden.	↑	evidenz-und konsensbasierte Empfehlung, siehe EtD Framework 1 Starker Konsens (100 %)
Bei nicht verschiebbaren Eingriffen an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) kann erwogen werden , ein angiologisches oder kardiologisches Konsil bezüglich der Möglichkeit eines Wechsels auf eine Monotherapie einzuholen.	O	Starker Konsens (100 %)

Evidenzlage zur Kombinationstherapie

Im systematischen Review konnten die Ergebnisse von 2 Kohortenstudien zusammengeführt werden, die sich mit dem Vergleich ASS plus Clopidogrel versus kein ASA bzw. kein Clopidogrel beschäftigten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Clopidogrel + ASS versus kein ASS bzw. kein Clopidogrel, Endpunkt: “significant postoperative bleeding”

Outcome	Participants (studies)	Overall certainty of evidence	Relative effect (95% CI)	Risk with neither ASA nor clopidogrel	Risk difference with ASA & clopidogrel (95% CI)
Significant postoperative bleeding	6048 (2 PCS)	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}	not estimable	5 per 1,000	8 more per 1,000 (from 18 fewer to 33 more)
a. No control for likely confounders. No blinding of outcome assessors reported. Missing outcome data for 791 of 9700 documented operations in Koenen 2017. b. The confidence interval for the risk difference crosses the clinical decision threshold (10 per 1000) twice.					

4 Limitationen der Leitlinie

Die identifizierten Studien zum Risiko einer Blutung bei Operationen der Haut unter Antikoagulantien- und Thrombozytenaggregationshemmer-Einnahme sind weiterhin qualitativ und quantitativ sehr limitiert, so dass die Leitlinie insbesondere beim Umgang mit DOAKs keine klaren Empfehlungen geben kann. Im Vergleich zur Vorversion der Leitlinie erfolgt hier eine Öffnung der Empfehlungen aufbauend auf der Expertenerfahrung, die einer erneuten Evaluation in wenigen Jahren bedarf. Die Datenlage zu den thromboembolischen Ereignissen ist noch schlechter, so dass auch hier die vorhandene Evidenz die Möglichkeiten einer evidenzbasierten Konsensusfindung limitierte.

5 Forschungsbedarf

Die gefundene Evidenz zu allen Fragestellungen ist von geringer Qualität. Insbesondere in Hinblick auf die DOAKs besteht dringend Bedarf für großangelegte Studien, die das perioperative Pausieren der Therapie mit DOAKs mit der durchgängigen Therapiefortführung vergleichen [8].

Der systematische Review, der im Zuge der Leitlinienentwicklung entstanden ist, konnte keine Studien einschließen, die eine perioperativ fortgesetzte DOAK-Therapie mit einem vorübergehenden Absetzen der DOAK-Einnahme vergleichen. Es besteht dringender Forschungsbedarf zu der Frage, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wenn DOAK bei größeren Eingriffen an der Haut nicht pausiert werden.

Patients	Patient*innen mit Operation an der Haut unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
Intervention	Perioperatives Pausieren der Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
Comparator	Durchgängige Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
Outcome	- Blutungen inklusive Zeitpunkt und Blutungsstärke; Wunddehiszenz, Wundinfektion, Verlust eines Hauttransplantats oder einer Lappenplastik, Erythem; Lebensqualität, kosmetisches Ergebnis - Thromboembolische Ereignisse

6 Informationen zu dieser Leitlinie

6.1 Projektdaten

Tabelle 8: Projektdaten - Übersicht

I.Titel der Leitlinie:	Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut
Art der Anmeldung:	neue Leitlinie Upgrade oder X Update von AWMF-Register-Nr.: 013-085
Klasse:	S1 S2e S2k X S3
Anmeldedatum:	12.09.2019

Gründe für die Themenwahl:	Überprüfung der abgelaufenen Leitlinie im Hinblick auf Aktualisierungsbedarf aufgrund neuer Evidenz, insbes. Ergänzung um die Faktor-X-Antagonisten (DOAK)
Zielorientierung der Leitlinie:	Sicherstellung der Patientensicherheit und Optimierung der Lebensqualität, des Aufwands und der Kosten für den Patienten im Rahmen des perioperativen Managements bei dermatochirurgischen Operationen, Reduktion der für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten durch Arztkonsultation, Medikamentenverordnungen, Laboruntersuchungen und Überweisungen, Reduktion des Aufwands in der Versorgung für den Arzt, Reduktion der Divergenz in der Patientenversorgung, Abbau von Unsicherheiten / Vereinheitlichung des Informationsstandes bei Patienten, Ärzten und Gutachtern bzgl. des perioperativen Managements von Antikoagulation.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	053-027: Bridging
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. med. Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG) Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, DGDC (mit-federführend) Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., BVDD
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann gm@derma.de
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. med. Alexander Nast
Versorgungsbereich	Ambulante und stationäre Patienten
Patientenzielgruppe	Patienten unter einer Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten, Faktor-X-Antagonisten und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, die sich einer dermatochirurgischen Operation unterziehen
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Fachexpert*innen aus Dermatologie, Dermatochirurgie, Plastische Chirurgie, MKG-Chirurgie, Hämostaseologie und zur Information für weitere interessierte Fachgebiete
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	S3 – systematische Literaturrecherche, Konsensuskonferenz mit nominalem Gruppenprozess sowie ggf. Delphi - Verfahren

6.2 Expertenkommission und Methodengruppe

Die folgenden Fachgesellschaften haben Vertreter*innen nominiert: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) sowie Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC) (siehe Tabelle 9). Auf die Einbindung von

Patient*Innen wurde auf Grund der Art der Fragestellung der Leitlinie (keine chronische Erkrankung sondern eher technische krankheitsunabhängige Entscheidungssituation) und dem Mangel einer inhaltlich passenden organisierte Patientenorganisation verzichtet.

Tabelle 9: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Name	Institution	Funktion/nominierende Fachgesellschaft
Koordinator		
Prof. Dr. Alexander Nast	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Projektleitung; Methodiker
Expert*innen		
Prof. Dr. Hans-Martin Häfner *	Universitäts-Hautklinik Tübingen	Fachexperte (Dermatochirurgie) / DDG
Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk *	Medizinische Universität Innsbruck	Fachexperte (MKG-Chirurgie) / DGMKG
PD Dr. Jürgen Koscielny *	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Fachexperte (Hämostaseologie) / Fachexperte für Gerinnungshemmer/ GTH
Prof. Dr. Christian Kunte *	Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG	Fachexperte (Dermatochirurgie) / DGDC
Dr. Christoph Löser *	Klinikum Ludwigshafen	Fachexperte (Dermatochirurgie) / DGDC
Prof. Dr. Markus Meissner *	Universitätsklinikum Frankfurt	Fachexperte (Dermatochirurgie) / DDG
Anna Pokrywka *	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte	Fachexpertin (Dermatochirurgie) / DDG
Dr. Steffen Schirmer *	St. Marien Krankenhaus Berlin	Fachexperte (Plastische Chirurgie) / DGPRÄC
Dr. Klaus Strömer *	Hautarztpraxis Mönchengladbach	Fachexperte, Vertreter der niedergelassenen Dermatologen*Innen/ BVDD
PD Dr. Tino Wetzig *	ASKLEPIOS Klinik Weißenfels	Fachexperte (Dermatochirurgie) / DGDC
Methodiker*innen		
Dr. Corinna Dressler	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodikerin / systematische Reviews und Leitlinienentwicklung
Fabian Scherer	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Doktorand / Durchführung des systematischen Reviews und Leitlinienentwicklung
*stimmberechtigt		

6.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

6.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte und Ärztinnen Klinik und Praxis die an der Behandlung von Patienten*innen im Rahmen des perioperativen Management bei Operationen an der Haut beteiligt sind.

Ziel der Leitlinie sind Empfehlungen zur Sicherstellung der Patientensicherheit während Operationen an der Haut und die Optimierung der Lebensqualität, des Aufwands und der Kosten für die Patient*innen im Rahmen des perioperativen Managements bei Operationen im Bereich der Haut.

Weitere Ziele sind:

- a. Empfehlungen zur Sicherstellung der Patientensicherheit während Operationen an der Haut
- b. Optimierung der Lebensqualität, des Aufwands und der Kosten für den Patienten*innen im Rahmen des perioperativen Managements bei Operationen im Bereich der Haut
- c. Reduktion der für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten durch Arztkonsultation, Medikamentenverordnungen, Laboruntersuchungen und Überweisungen
- d. Reduktion des Aufwands in der Versorgung für ärztliches Personal
- e. Reduktion der Divergenz in der Patientenversorgung

- f. Abbau von Unsicherheiten / Vereinheitlichung des Informationsstandes bei Patient*innen, Ärzt*innen und Gutachtern bzgl. des perioperativen Managements von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

Anwender*innen der Leitlinie sind Dermatolog*innen/Dermatochirurg*innen, plastische Chirurg*innen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurg*innen sowie weitere Ärzt*innen angrenzender und/oder interessierter Fachgebiete. Die Zielgruppe der Leitlinie sind Patient*innen unter einer Medikation mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, die sich einer Operation der Haut im ambulanten oder stationären Bereich unterziehen.

6.5 Finanzierung

Das Update der Leitlinie wurde durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft finanziert.

6.6 Umgang mit Interessenskonflikten

Die Informationen zu Interessenkonflikten wurden mittels des AWMF Formulars (Stand: Januar 2018) von allen Expert*innen eingesammelt, siehe Anhang. Die Bewertung nach AWMF Vorgaben wurde von Herrn Prof. Dr. med. Alexander Nast durchgeführt. Die COIs von A. Nast wurden im Rahmen der Diskussion zu Beginn der Konsensuskonferenz von der Gruppe bewertet. Da es in der Leitlinie nicht um die Auswahl eines spezifischen Medikamentes, sondern um den perioperativen Umgang mit bereits verordneten Medikamenten im Fall einer Operation an der Haut geht, wurden Verbindungen zu Herstellern von Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmern nicht als relevanter Interessenkonflikt gewertet. Somit wurden alle Expert*innen der Kategorie „keine Interessenskonflikte“ zugeordnet und waren berechtigt, an der Diskussion und an der Abstimmung teilzunehmen.

7 Methodik

7.1 Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes

Die Auswahl der Schlüsselfragen wurde im Kick-off Meeting im Dezember 2019 getroffen.

1. Wie hoch ist das Komplikationsrisiko bei Operationen an der Haut unter Antikoagulantien- und Thrombozytenaggregationshemmergabe?
2. Führt ein Pausieren von direkten oralen Antikoagulantien im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe zu einer Reduktion der perioperativen Komplikationen bei Operationen an der Haut?
3. Führt ein Pausieren von Vitamin K-Antagonisten mit Umstellung auf ein Heparin im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe zu einer Reduktion der perioperativen Komplikationen bei Operationen an der Haut?

Eine Liste verschiedener Endpunkte wurde mittels eines systematischen Reviews generiert, siehe Scherer et al. [8]. Um Studienergebnisse bzw. die Ergebnisse von Meta-Analysen besser einordnen zu können, wurden alle Expert*innen gebeten, die Relevanz der einzelnen Endpunkte anhand einer Skala von 1 bis 9 zu bewerten. Hierbei haben wir uns an den Empfehlungen der GRADE working group orientiert [16]. Dies wurde für alle 6 Outcomes separate per anonymer online Umfrage realisiert, siehe Abbildung 8. Alle Expert*innen nahmen teil.

Bewertung der Relevanz einzelner Outcomes

Wie wichtig ist das Outcome "excessive intraoperative bleeding" für Ihre Entscheidungsfindung bezüglich des Umgangs mit Antithrombotika bei Operationen an der Haut?

"Excessive intraoperative bleeding" is defined as significant intraoperative bleeding that is difficult to control.

Bitte bewerten Sie die Wichtigkeit anhand einer Skala von 1 bis 9.

Bewertung	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bedeutung	Outcomes von geringster Bedeutung					Outcomes von größter Bedeutung			
Interpretation	Outcomes, die Sie mit Werten von 1 bis 3 bewerten, sind von <u>geringer</u> oder begrenzter Bedeutung			Outcomes, die Sie mit Werten von 4 bis 6 bewerten, sind <u>wichtig</u> , aber nicht entscheidend			Outcomes, die Sie mit Werten von 7 bis 9 bewerten, sind <u>kritisch</u>		

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
"excessive intraoperative bleeding"	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Abbildung 8: Umfrage zur Bewertung der Relevanz einzelner Outcomes (beispielhaft)

Die Ergebnisse der Bewertung finden Sie in Tabelle 10.

Tabelle 10: Ranking der Outcomes

Endpunkte	Definition des Endpunktes	Wichtigkeit (Median; arithmetisches Mittel)
Excessive intraoperative bleeding	significant intraoperative bleeding that was difficult to control	KRITISCH (7; 6,2)
Uncontrollable intraoperative bleeding	severe intraoperative bleeding necessitating termination of procedure	KRITISCH (9; 7,7)
Minor postoperative bleeding	postoperative bleeding that was managed by patients themselves	WICHTIG (4; 4,1)
Significant postoperative bleeding	postoperative bleeding that required some form of professional medical help or compromised the surgical outcome	KRITISCH (7,5; 6,9)
Any postoperative bleeding	any kind of postoperative bleeding	BEGRENZTE BEDEUTUNG (3,5; 3,8)
Thromboembolic event	perioperative thromboembolic complication leading to relevant morbidity or causing death	KRITISCH (9; 8,2)

7.2 Literaturrecherche und Auswahl und Bewertung der Evidenz

Um die o.g. Schlüsselfragen (SF) systematisch recherchieren zu können, wurde das PICO-Schema angewendet. Ebenfalls wurden Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt, siehe unten.

Im 1. Schritt wurde gezielt nach Leitlinien gesucht, die sich mit den Schlüsselfragen befassen. Wir haben fokussiert nach dermatologischen sowie kardiologischen Leitlinien gesucht und hierfür auf die Webseiten der AWMF, des International Guidelines Network (GIN), des National Institute of Clinical Excellence (NICE) sowie auf die Webseiten kardiologischer Assoziationen in Deutschland, Europa und den USA zurückgegriffen. Die Suche wurde im Januar 2020 durchgeführt. Es konnten keine Leitlinien, die sich konkret auf Operationen an der Haut beziehen, gefunden werden. Daraufhin wurde eine unspezifische Suche durchgeführt, wobei es nicht mehr nur um Operationen an der Haut ging. Letztlich wurde nur der Evidenzteil der 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide für Schlüsselfrage 2 mit herangezogen [12].

SF 1:

Patients	Einschluss:
	Patient*innen mit Operation an der Haut

Intervention	Einschluss: Monotherapie oder Kombinationstherapie der unten genannten Medikamente – Heparine: 1. Niedermolekulare Heparine: Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Reviparin-Natrium, Tinzaparin-Natrium, Certoparin-Natrium 2. Unfraktionierte Heparine: Heparin-Natrium, Heparin-Calcium – Heparinoide: Danaparoid-Natrium – Vitamin K-Antagonisten: Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin – Thrombin-Inhibitoren: Dabigatran, Argatroban, Desirudin, Bivalirudin – Faktor-Xa-Inhibitoren: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Fondaparinux – Thrombozytenaggregationshemmer: Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Ticagrelor, Prasugrel, Cilostazol, Dipyridamol
	Einschluss: Placebo, Nichtbehandlung, Vergleich der oben genannten Interventionen, perioperatives Pausieren eines oder mehrerer der oben genannten Medikamente
Outcomes	Einschluss: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden: Endpunkte bzgl. der Operation: - perioperative Komplikationen [Anteil der Patient*innen]: Blutungen (so wie angegeben; Klassifikation der Blutungsstärke: gering, mäßig, hoch - wird nachträglich durchgeführt, falls nicht angegeben), Wunddehiszenz, Wundinfektion, Verlust eines Hauttransplantats oder einer Lappenplastik, Erythem - Lebensqualität [z.B. SKINDEX, DLQI] bzw. quality-adjusted life years (QALYs) [wie berichtet] - kosmetisches Ergebnis [wie berichtet] Endpunkte bzgl. der die Antikoagulation bedingenden Grunderkrankung: - Thromboembolische Ereignisse [Anteil der Patient*innen] - perioperative Mortalität
	Einschluss: RCT; CCT; prospektive Kohortenstudien mit Vergleichsgruppe; prospektive Interventionsstudien mit retrospektiv in einem Matching-Verfahren paarweise zugeordneter Kontrollgruppe Ausschluss: Retrospektive Studien; Fallberichte; Fallserien; Untersuchungen mit weniger als 10 Probanden pro Arm
Study design	

SF 2:

Patients	Einschluss: Patient*innen mit Operation an der Haut unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
	Einschluss: Perioperatives Pausieren der Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
Intervention n	
Comparator	Einschluss: Durchgängige Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (Direkte orale Antikoagulantien: Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)

Einschluss: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden:

Endpunkte bzgl. der Operation:

- perioperative Komplikationen [Anteil der Patient*innen]: Blutungen (so wie angegeben; Klassifikation der Blutungsstärke: gering, mäßig, hoch - wird nachträglich durchgeführt, falls nicht angegeben), Wunddehiszenz, Wundinfektion, Verlust eines Hauttransplantats oder einer Lappenplastik, Erythem
- Lebensqualität [z.B. SKINDEX, DLQI] bzw. quality-adjusted life years (QALYs) [wie berichtet]
- kosmetisches Ergebnis [wie berichtet]

Endpunkte bzgl. der die Antikoagulation bedingenden Grunderkrankung:

- Thromboembolische Ereignisse [Anteil der Patient*innen]
- perioperative Mortalität

Outcomes	
Study design	Einschluss: RCT; CCT; prospektive Kohortenstudien mit Vergleichsgruppe; prospektive Interventionsstudien mit retrospektiv in einem Matching-Verfahren paarweise zugeordneter Kontrollgruppe Ausschluss: Retrospektive Studien; Fallberichte; Fallserien; Untersuchungen mit weniger als 10 Probanden pro Arm

SF 3:

Patients	Einschluss: Patient*innen mit Operation an der Haut unter Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten (Vitamin K-Antagonisten: Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin)
Intervention	Einschluss: Perioperatives Pausieren der Vitamin K-Antagonisten (Vitamin K-Antagonisten: Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin) und Umstellung auf ein Heparin (Heparine: 1. Niedermolekulare Heparine: Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Reviparin-Natrium, Tinzaparin-Natrium, Certoparin-Natrium 2. Unfraktionierte Heparine: Heparin-Natrium, Heparin-Calcium)
Comparator	Einschluss: Durchgängige Therapie mit Vitamin K-Antagonisten (Vitamin K-Antagonisten: Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin)
Outcomes	Einschluss: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden: Endpunkte bzgl. der Operation: - perioperative Komplikationen [Anteil der Patient*innen]: Blutungen (so wie angegeben; Klassifikation der Blutungsstärke: gering, mäßig, hoch - wird nachträglich durchgeführt, falls nicht angegeben), Wunddehiszenz, Wundinfektion, Verlust eines Hauttransplantats oder einer Lappenplastik, Erythem - Lebensqualität [z.B. SKINDEX, DLQI] bzw. quality-adjusted life years (QALYs) [wie berichtet] - kosmetisches Ergebnis [wie berichtet] Endpunkte bzgl. der die Antikoagulation bedingenden Grunderkrankung: - Thromboembolische Ereignisse [Anteil der Patient*innen] - perioperative Mortalität
Study design	Einschluss: Systematische Reviews; Metaanalysen; RCT; CCT; prospektive Kohortenstudien mit Vergleichsgruppe; prospektive Interventionsstudien mit retrospektiv in einem Matching-Verfahren paarweise zugeordneter Kontrollgruppe Ausschluss: Retrospektive Studien; Fallberichte; Fallserien; Untersuchungen mit weniger als 10 Probanden pro Arm

Nachdem keine Leitlinien gefunden werden konnten, wurde ein systematischer Review erstellt, der einen uns bekannten bereits bestehenden Review aktualisiert [6]. Dieser Review war im Zuge der Entwicklung der 1. Leitlinie „Umgang mit Antikoagulantien bei Operationen an der Haut“ 2014 entstanden.

Eine ausführliche Berichterstattung zur Vorgehensweise findet sich in der Publikation von Scherer et al. [8].

Das Protokoll des SRs wurde auf PROSPERO veröffentlicht:

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=167337

Der Review konnte Daten zu allen drei Schlüsselfragen identifizieren. Für die Entwicklung der Leitlinie wurden daraufhin zwei Evidence-to-Decision Frameworks erstellt, welche die Ergebnisse des systematischen Reviews darlegen (siehe supplementary material). Beide Frameworks wurden den Mitgliedern der Expertengruppe zur Verfügung gestellt. Die wichtigsten GRADE Summary of Findings Tabellen [17] wurden dann in die hier vorliegende Leitlinie übernommen (Permission obtained).

Da die Suche zur Schlüsselfrage 3 nur sehr wenige Treffer identifizierte, wurde eine zusätzliche Suche nach SRs durchgeführt, die sich nicht mehr auf das Thema Operation an der Haut beschränkte (Suchstrategie siehe Anhang). Die Suche wurden am 13.2.2020 durchgeführt. Dabei wurden in CENTRAL 199, in CDSR 0, in MEDLINE Ovid 254 und in Embase Ovid 429 Treffer identifiziert (insgesamt 882 Treffer). Es wurde nach den o.g. Kriterien gescreent und nur Studien in englischer, deutscher, französischer oder spanischer Sprache eingeschlossen. Im Titel/Abstract Screening konnten 13 Treffer eingeschlossen werden. Es wurden final 7 SR eingeschlossen und anschließend mit der SIGN Checklist bewertet [18]. Reviews, die die eingeschlossenen Primärstudien nicht bewertet haben, schlossen wir aus. Zwei SR wurden final eingeschlossen. Diese wurden nur kurz in Bezug auf relevante Endpunkte für die Gruppe zusammengefasst [10, 11]).

7.3 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Im Rahmen einer Online-Konsensuskonferenz am 7. Oktober 2020 wurden die Vorschläge der Empfehlungen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Professor Alexander Nast moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). Alle Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

7.4 Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014^[19])

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“... sollte ...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... sollte nicht ...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

7.5 Begutachtung der Leitlinie

Am 03.02.2021 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD) final angenommen. Die Annahme durch die anderen beteiligten Fachgesellschaften (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche

Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) sowie Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC)) erfolgte ebenfalls bis zum 03.02.2021.

7.6 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Die Präsentation der Leitlinie auf einschlägigen Kongressen sowie die Publikation in einem Fachjournal sind geplant. Die Implementierung der Leitlinie wird durch das Implementierungsprogramm der DDG unterstützt.

7.7 Aktualisierung der Leitlinie

Diese Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 31.12.2025. Ansprechpartner für eine Aktualisierung ist Prof. Dr. Alexander Nast (alexander.nast@charite.de). Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Abschnitte im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe.

7.8 Verwertungsrechte

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

7.9 Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen.

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Alexander Nast	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, EDF, EADV	Keine
Prof. Dr. Hans-Martin Häfner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: -	Keine
Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: -	Keine
PD Dr. Jürgen Koscielny	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BDDH, GTH, ISTH	Keine
Prof. Dr. Christian Kunte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGDC	Keine
Dr. Christoph Löser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, DGDC, AAD, ISDS, AGDV	Keine
Prof. Dr. Markus Meissner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGDC, ADO, DDG, DKG, DGP (Phlebologie), DGP (Palliativmedizin)	Keine
Anna Pokrywka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: -	Keine
Dr. Steffen Schirmer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGPRÄC, DGfW, DGS	Keine
Dr. Klaus Strömer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, BVDD, DDA	Keine
PD Dr. Tino Wetzig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGDC	Keine
Dr. Corinna Dressler	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: dNEBM	Keine
Fabian Scherer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: -	Keine

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

² Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

8 Referenzen

- 1 Sporbeck B, Georges Bechara F, Häfner HM, et al. S3 guidelines for the management of anticoagulation in cutaneous surgery. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 346-56.
- 2 Davis NF, Fanning DM, McGuire BB, et al. Perioperative management of chronic anticoagulation therapy in urological patients: a cross-sectional survey of practice. *Ir J Med Sci.* 2011; 180: 823-8.
- 3 Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS. Perioperative anticoagulation in patients with chronic atrial fibrillation who are undergoing elective surgery: results of a physician survey. *Can J Cardiol.* 2000; 16: 326-30.
- 4 Nast A, Ernst H, Rosumeck S, et al. Management of anticoagulation during dermatosurgical procedures in Germany - results from a cross-sectional study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11: 52-9.
- 5 Gaskins M, Dittmann M, Eisert L, et al. Management of antithrombotic agents in dermatologic surgery before and after publication of the corresponding German evidence-based guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16: 297-305.
- 6 Nast A, Ernst H, Rosumeck S, et al. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2014; 28: 1603-09.
- 7 Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, al. e: *Arzneiverordnungs-Report 2019.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019: 531-55.
- 8 Scherer FD, Dressler C, Avila Valle G, Nast A. Risk of complications due to antithrombotic agents in cutaneous surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021; submitted.
- 9 Lam J, Lim J, Clark J, et al. Warfarin and cutaneous surgery: a preliminary prospective study. *Br J Plast Surg.* 2001; 54: 372-3.
- 10 Eijgenraam P, ten Cate H, Ten Cate-Hoek A. Safety and efficacy of bridging with low molecular weight heparins: a systematic review and partial meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 4014-23.
- 11 Kuo HC, Liu FL, Chen JT, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2020; 43: 441-49.
- 12 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018; 39: 1330-93.
- 13 Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010: 221-8.
- 14 Frost C, Yu Z, Moore K, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. Posterpräsentation anlässlich des 21. Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Juli 2007a. Genf, 2007.
- 15 European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Apixaban 2011, aktualisiert 2012 und 2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. Eliquis. Apixaban. Procedure No. EMEA/H/C/002148. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. abgerufen am: 27 November 2020.
- 16 Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, et al. GRADE Guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2012; 106: 369-76.
- 17 Schell LK, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. GRADE Leitlinien: 13. Erstellen von Summary-of-Findings-Tabellen und Evidenzprofilen – kontinuierliche Endpunkte. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2014; 108: 333-47.
- 18 Scottish Intercollegiate Guideline Network, Harbour RT, Forsyth L. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN publication. 2001; 50.

19 Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2014; 108: 413-20.

9 Anhang

9.1 Vollständige Darstellung der Suchstrategien

Suchstrategie für die Schlüsselfrage 3 („ohne Haut“) , Einschränkung auf systematische Reviews

MEDLINE (OVID), abgerufen am 13.2.2020

(https://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx).

1. exp Coumarins/
2. exp Heparin/
3. "phenprocoumon*".ab,ti.
4. "warfarin*".ab,ti.
5. "acenocoumarol*".ab,ti.
6. "coumarin*".ab,ti.
7. "antivitamin* k".ab,ti.
8. "vitamin* k antagonist*".ab,ti.
9. "heparin*".ab,ti.
10. "enoxaparin*".ab,ti.
11. "dalteparin*".ab,ti.
12. "nadroparin*".ab,ti.
13. "certoparin*".ab,ti.
14. "reviparin*".ab,ti.
15. "tinzaparin*".ab,ti.
16. or/1-15
17. "bridg*".ab,ti.
18. 16 and 17
19. exp Postoperative Complications/
20. exp Intraoperative Complications/
21. exp Hemorrhage/
22. exp Risk Factors/
23. exp Hemostasis, Surgical/
24. exp Wound Healing/

25. exp International Normalized Ratio/
26. exp "Embolism and Thrombosis"/
27. "ble?d*".ab,ti.
28. (advers* adj3 (event* or effect*)).ab,ti.
29. "risk factor*".ab,ti.
30. "complicat*".ab,ti.
31. "erythem*".ab,ti.
32. "h?emosta*".ab,ti.
33. "h?ematom*".ab,ti.
34. "h?emorrha*".ab,ti.
35. INR.ab,ti.
36. "international normalized ratio*".ab,ti.
37. (wound* adj3 (heal* or infect* or dehiscence*)).ab,ti.
38. "blood loss*".ab,ti.
39. "embolis*".ab,ti.
40. "thrombo*".ab,ti.
41. or/19-40
42. meta analysis.mp,pt.
43. review.pt.
44. search:.tw.
45. or/42-44
46. 18 and 41 and 45

Versions-Nummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	11/2014
Überarbeitung von:	01/2021
Nächste Überprüfung geplant:	12/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**